

Children's medicine of the North-West

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2005 году
Выпускается 4 раза в год

Версия online:
<http://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed>



В номере:

- Юбилей самого северного медицинского вуза
- Современные данные о кишечном микробиоме и этапы его формирования
- Кишечная микробиота и заболевания поджелудочной железы
- Перспективные направления научных исследований по проблемам кишечных инфекций
- Данные диспансерного осмотра подростков в Шалинском районе Республики Чечня
- Оценка линейного роста мальчиков дошкольного возраста г. Санкт-Петербурга
- Сравнительная оценка физического развития юношей и девушек Таджикистана
- Микробиота полости рта пациентов при раннем детском кариесе
- Патология полости рта у детей при сахарном диабете
- Изучение психометрических свойств русскоязычного адаптированного варианта «Опросника пищевого поведения младенцев»
- Роль современных методов диагностики в определении хирургической тактики у больных шейно-загрудинным зобом
- Методика прекращения длительной лактации
- Коморбидность как проявление дисплазии соединительной ткани
- Клинический случай применения кардиореспираторного мониторинга для контроля дополнительной кислородотерапии у недоношенных детей

Children's medicine of the North-West

2023, Volume 11, N 2

Scientific and practical journal

Редакционная коллегия

Главный редактор

Д.м.н., профессор **Дмитрий Олегович Иванов**

Заместитель главного редактора

Д.м.н., профессор **В.П. Новикова**

Арсентьев В.Г., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Багатурия Г.О., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Баиндурашвили А.Г., д. м. н., проф., академик РАН (Санкт-Петербург)
Бойцова Е.В., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Гавшук М.В., к. м. н., доц. (Санкт-Петербург)
Гончар Н.В., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Гречаный С.В., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Грицинская В.Л., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Гурова М.М., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Колбин А.С., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Косенкова Т.В., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Коханенко Н.Ю., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Кручина Т.К., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Кузьмина Д.А., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Лобзин Ю.В., д. м. н., проф., академик РАМН (Санкт-Петербург)
Немилова Т.К., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Петренко Ю.В., к. м. н. (Санкт-Петербург)
Рошаль Л.М., д. м. н., проф. (Москва)
Скрипченко Н.В., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Соколов Н.А., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Фищев С.Б., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Хавкин А.И., д. м. н., проф. (Москва)

Editorial Board

Head Editor

Ivanov Dmitry Olegovich, Prof., MD, PhD

Deputy chief editor

Novikova V.P., MD, PhD, Prof.

Arsent'ev V.G., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Bagaturija G.O., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Baindurashvili A.G., MD, PhD, Prof., RAMS academician (Saint-Petersburg)
Boytsova E.V., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Gavshuk M.V., PhD (Saint-Petersburg)
Gonchar N.V., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Grechaniy S.V., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Gritsinskaya V.L., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Gurova M.M., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Kolbin A.S., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Kosenkova T.V., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Kokhanenko N.Yu., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Kruchina T.K., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Kuzmina D.A., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Lobzin Yu.V., MD, PhD, Prof., RAMS academician (Saint-Petersburg)
Nemilova T.K., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Petrenko Yu.V., PhD (Saint-Petersburg)
Roshal' L.M., MD, PhD, Prof. (Moscow)
Skrichenko N.V., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Sokolovich N.A., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Fishev S.B., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Khavkin A.I., MD, PhD, Prof. (Moscow)

Рецензируемый научно-практический журнал
Children's medicine of the North-West
(Детская медицина Северо-Запада)

Основан в 2005 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2221-2582

Выпускается 4 раза в год

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору

в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР),
Пи № ФС77-80534 от 1 марта 2021 г.

Проект-макет: Титова Л.А.

Электронная версия — <http://elibrary.ru>

Издатели:

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
(адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)
Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53, Санкт-Петербург, 197371).

Титова Л.А. (выпускающий редактор)
Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,
Санкт-Петербург, 194100;
тел./факс: (812) 295-31-55;
e-mail: It2007@inbox.ru

Статьи просьба направлять по адресу:
It2007@inbox.ru

Address for correspondence:
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.

Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.

E-mail: It2007@inbox.ru.

Формат 60×90/8. Усл.-печ. л. 16,5. Тираж 100 экз.
Распространяется бесплатно. Оригинал-макет изготовлен
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Format 60×90/8. Cond.-printed sheets 16,5. Circulation
100. Distributed for free. The original layout is made Saint
Petersburg State Pediatric Medical University.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.
Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.
Заказ 66. Дата выхода 05.06.2023.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100.
Order 66. Release date 05.06.2023.

**Полное или частичное воспроизведение
материалов, содержащихся в настоящем
издании, допускается только с письменного
разрешения редакции.
Ссылка на журнал «Children's medicine of the
North-West» обязательна.**

Редакционный совет

Антонова Л.К., д. м. н., проф. (Тверь)
Алымбаев Э.Ш., д. м. н., проф. (Кыргызстан)
Бавыкина И.А., к. м. н., доц. (Воронеж)
Балыкова Л.А., д. м. н., проф. (Саранск)
Белоусова Т.В., д. м. н., проф. (Новосибирск)
Болотова Н.В., д. м. н., проф. (Саратов)
Бородулина Т.В., д. м. н., доц. (Екатеринбург)
Галактионова М.Ю., д. м. н., доц. (Красноярск)
Гумеров А.А., д. м. н., проф. (Уфа)
Звягин А.А., д. м. н., доц. (Воронеж)
Зрячкин Н.И., д. м. н., проф. (Саратов)
Каган А.В., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Каганова Т.И., д. м. н., проф. (Самара)
Камалова А.А., д. м. н., проф. (Казань)
Камилова А.Т., д. м. н., проф. (Узбекистан)
Карцева Т.В., д. м. н., проф. (Новосибирск)
Кильдиярова Р.Р., д. м. н., проф. (Москва)
Легонькова Т.И., д. м. н., проф. (Смоленск)
Лобанов Ю.Ф., д. м. н., проф. (Барнаул)
Макарова В.И., д. м. н., проф. (Архангельск)
Малышкина А.И., д. м. н., проф. (Иваново)
Малявская С.И., д. м. н., проф. (Архангельск)
Маринич В.В., к. м. н., доц. (Республика Беларусь)
Мельникова И.Ю., д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Миронов П.И., д. м. н., проф. (Уфа)
Мозжухина Л.И., д. м. н., проф. (Ярославль)
Мурашко М.А., д. м. н., проф. (Москва)
Налетов А.В., д. м. н., доц. (Донецк)
Нижевич А.А., д. м. н., проф. (Уфа)
Овсянников Д.Ю., д. м. н., проф. (Москва)
Павловская Е.В., д. м. н. (Москва)
Панченко А.С., д. м. н., доц. (Чита)
Печкуров Д.В., д. м. н., проф. (Самара)
Строкова Т.В., д. м. н., проф. (Москва)
Йерней Долиншек (Словения)

Editorial Board

Antonova L.K., MD, PhD, Prof. (Tver)
Alimbaev E.Sh., MD, PhD, Prof. (Kyrgyzstan)
Bavykina I.A., PhD (Voronezh)
Balykova L.A., MD, PhD, Prof. (Saransk)
Belousova T.V., MD, PhD, Prof. (Novosibirsk)
Bolotova N.V., MD, PhD, Prof. (Saratov)
Borodulina T.V., MD, PhD (Yekaterinburg)
Galaktionova M.Yu., MD, PhD (Krasnoyarsk)
Gumerov A.A., MD, PhD, Prof. (Ufa)
Zvyagin A.A., MD, PhD (Voronezh)
Zryachkin N.I., MD, PhD, Prof. (Saratov)
Kagan A.V., MD, PhD, Prof. (St. Petersburg)
Kaganova T.I., MD, PhD, Prof. (Samara)
Kamalova A.A., MD, PhD, Prof. (Kazan)
Kamilova A.T., MD, PhD, Prof. (Uzbekistan)
Kartseva T.V., MD, PhD, Prof. (Novosibirsk)
Kildiyarova R.R., MD, PhD, Prof. (Moscow)
Legonkova T.I., MD, PhD, Prof. (Smolensk)
Lobanov Yu.F., MD, PhD, Prof. (Barnaul)
Makarova V.I., MD, PhD, Prof. (Arkhangelsk)
Malyshkina A.I., MD, PhD, Prof. (Ivanovo)
Malyavskaya S.I., MD, PhD, Prof. (Arkhangelsk)
Marinich V.V., PhD (Republic of Belarus)
Melnikova I.Yu., MD, PhD, Prof. (Saint-Petersburg)
Mironov P.I., MD, PhD, Prof. (Ufa)
Mozzhukhina L.I., MD, PhD, Prof. (Yaroslavl)
Murashko M.A., MD, PhD, Prof. (Moscow)
Naletov A.V., MD, PhD (Donetsk)
Nizhevich A.A., MD, PhD, Prof. (Ufa)
Ovsyannikov D.Yu., MD, PhD, Prof. (Moscow)
Pavlovskaya E.V., MD, PhD (Moscow)
Panchenko A.S., MD, PhD (Chita)
Pechkurov D.V., MD, PhD, Prof. (Samara)
Strokova T.V., MD, PhD, Prof. (Moscow)
Yyerney Dolinshek (Sloveniya)

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

Передовая статья

- 5 Юбилей самого северного медицинского вуза
В.И. Макарова, А.В. Андреева,
А.И. Макаров, Г.О. Самбуров

Лекции

- 15 Современные данные о кишечном микробиоме
и этапы его формирования
Н.М. Богданова

Обзоры

- 37 Кишечная микробиота
и заболевания поджелудочной железы
М.Ю. Комиссарова

Оригинальные статьи

- 50 Перспективные направления научных
исследований по проблемам кишечных инфекций
Н.В. Гончар, Н.В. Скрипченко
- 62 Данные диспансерного осмотра подростков
в Шалинском районе Республики Чечня
Д.О. Иванов, В.Л. Грицинская, Л.В. Дитковская,
А.В. Миронова, Ю.Л. Скороход, Е.В. Курчина,
Л.А. Корниевский, А.Ю. Баранов, И.Г. Водяников
- 67 Оценка линейного роста мальчиков
дошкольного возраста г. Санкт-Петербурга
Ф.К. Макоева, Ф.У. Козырева, И.Ш. Туаева
- 73 Сравнительная оценка физического развития
юношей и девушек Таджикистана
Б.И. Комилова, Н.С. Фокилов
- 80 Микробиота полости рта пациентов
при раннем детском кариесе — пилотное
исследование
Е.А. Климова, Н.А. Соколов, Д.А. Кузьмина
- 85 Патология полости рта у детей
при сахарном диабете
Л.Н. Солдатова, А.К. Иорданишвили, А.В. Федорова
- 91 Изучение психометрических свойств
русскоязычного адаптированного варианта
«Опросника пищевого поведения младенцев»
С.В. Гречаный
- 103 Роль современных методов диагностики
в определении хирургической тактики
у больных шейно-загрудным зобом
И.В. Карпатский, З.С. Матвеева,
И.Р. Шудаев, А.Л. Акинчев

Editorial

- 5 Anniversary of the northern medical university
V.I. Makarova, A.V. Andreeva,
A.I. Makarov, G.O. Samburov

Lectures

- 15 Modern data on the intestinal microbiome
and the stages of its formation
N.M. Bogdanova

Reviews

- 37 Gut microbiota
and pancreatic diseases
M.Yu. Komissarova

Original papers

- 50 Promising areas of scientific research
on the problems of intestinal infections
N.V. Gonchar, N.V. Skripchenko
- 62 Data of dispensary examination of teenagers
in the Shalinsky District of the Republic of Chechnya
D.O. Ivanov, V.L. Gritskinskaya, L.V. Ditkovskaya,
A.V. Mironova, Yu.L. Skorodok, E.V. Kurchina,
L.A. Kornievsky, A.Yu. Baranov, I.G. Vodyanikov
- 67 Assessment of the linear growth of preschool boys
in St. Petersburg
F.K. Makoeva, F.U. Kozyreva, I.S. Tuaeva
- 73 Comparative assessment of the physical
development of boys and girls of Tajikistan
B.I. Komilova, N.S. Fozilov
- 80 Oral microbiota in early-childhood
caries pediatric patients —
the pilot study
E.A. Klimova, N.A. Sokolovich, D.A. Kuzmina
- 85 Pathology of the oral cavity in children
with diabetes mellitus
L.N. Soldatova, A.K. Jordanishvili, A.V. Fedorova
- 91 The study of the psychometric properties
of the russian-language adapted version
«Baby eating behaviour questionnaire»
S.V. Grechanyi
- 103 Role of modern diagnostic methods
in determining of surgical tactics
in patients with retrosternal goiter
I.V. Karpatsky, Z.S. Matveeva,
I.R. Shudaev, A.L. Akinchev

Заметки из практики

- 113 Методика прекращения длительной лактации
М.В. Гмошинская, И.В. Алешина
- 116 Коморбидность как проявление дисплазии
соединительной ткани (описание клинического
случая и комментарий)
Н.Н. Смирнова, Е.И. Жестянникова,
В.Н. Белозерцева
- 120 Клинический случай применения
кардиореспираторного мониторинга для
контроля дополнительной кислородотерапии
у недоношенного ребенка
А.Ю. Трапезникова, Д.О. Иванов

Персоналии

- 125 Памяти Учителя.
О Николае Павловиче Шабалове

Информация

- 127 Правила для авторов

Practical notes

- 113 The method of stopping prolonged lactation
M.V. Gmoshinskaya, I.V. Aleshina
- 116 Comorbidity as a manifestation
of connective tissue dysplasia
(clinical case description and comment)
N.N. Smirnova, E.I. Zhestyannikova,
V.N. Belozertseva
- 120 Clinical case of cardiorespiratory monitoring
to control supplemental oxygen therapy
in a premature baby
A.Yu. Trapeznikova, D.O. Ivanov

Personalities

- 125 In memory of a Teacher.
About Nikolai Pavlovich Shabalov

Information

- 127 Rules for authors

УДК 930.253+378+338.2+616-051

DOI: 10.56871/CmN-W.2023.58.48.001

ЮБИЛЕЙ САМОГО СЕВЕРНОГО МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

© Валерия Ивановна Макарова, Анна Владимировна Андреева,
Александр Иванович Макаров, Глеб Олегович Самбуров

Северный государственный медицинский университет. 163000, г. Архангельск, Троицкий пр., 51

Контактная информация:

Валерия Ивановна Макарова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии. E-mail: arhangelsk163020@yandex.ru ORCID ID: 0000-002-8150-9110

Для цитирования: Макарова В.И., Андреева А.В., Макаров А.И., Самбуров Г.О. Юбилей самого северного медицинского вуза // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 2. С. 5–14. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.58.48.001>

Поступила: 06.03.2023

Одобрена: 11.04.2023

Принята к печати: 28.04.2023

Резюме. В статье представлен обзор исторических документов о 90-летней истории Северного государственного медицинского университета. Представлено обоснование необходимости создания медицинского вуза на Европейском Севере России. Подробно изложены факты становления, работа в военные и послевоенные годы. Большой раздел уделен новейшей истории университета, достижениям и планам на будущее.

Ключевые слова: история медицины; медицинский вуз; Архангельск; Европейский Север России.

ANNIVERSARY OF THE NORTHERN MEDICAL UNIVERSITY

© Valeria I. Makarova, Anna V. Andreeva, Alexander I. Makarov, Gleb O. Samburov

Northern State Medical University. Troitsky Ave. 51, Arkhangelsk, Russian Federation, 163000

Contact information:

Valeria I. Makarova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Polyclinic Pediatrics. E-mail: arhangelsk163020@yandex.ru ORCID ID: 0000-002-8150-9110

For citation: Makarova VI, Andreeva AV, Makarov AI, Samburov GO. Anniversary of the northern medical university. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(2):5–14. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.58.48.001>

Received: 06.03.2023

Revised: 11.04.2023

Accepted: 28.04.2023

Abstract. The article presents an overview of historical documents about the 90-year history of the Northern State Medical University. The substantiation of the need to create a medical university in the European North of Russia is presented. The facts of formation, work in the war and post-war years are described in detail. A large section is devoted to the recent history of the university, achievements and plans for the future.

Key words: history of medicine; medical university; Arkhangelsk; European North of Russia.

ВВЕДЕНИЕ

В 2022 году исполнилось 90 лет Северному государственному медицинскому университету (СГМУ), который был создан в 1932 году как Архангельский государственный медицинский институт (АГМИ). Архивные документы и другие исторические источники свидетельствуют о крайне низком уровне здравоохранения в Северном крае, образованном в 1929 году путем объединения Архангельской и Вологодской губерний, автономной Коми (Зырянской) области и островов Северного ледовитого океана и Белого моря. В 1929–1930 гг. была проведена Всесоюзная перепись учреждений здраво-

охранения и медицинского персонала, в том числе на территории Северного края, где были учтены все медицинские организации независимо от ведомственной принадлежности и весь медицинский персонал (вольнопрактикующие и безработные медики, а также находившиеся в домах заключения, лагерях ОГПУ и административной ссылке). Перепись показала острый дефицит врачебных кадров: 1 врач на 4 тысячи городского населения и 1 врач на 18–20 тысяч на селе. Критически не хватало хирургов, гинекологов, педиатров, санитарных врачей и узких специалистов, особенно отоларингологов, окулистов, фтизиатров. Неблагоприятные

климатические условия, плохая транспортная связь между населенными пунктами края с центром страны, убогий быт не способствовали закреплению медицинских кадров. Происходил массовый отъезд врачей после 1–3 лет работы на Севере [1].

НАЧАЛО ПУТИ

Совет народных комиссаров РСФСР Постановлением № 1055 «Об улучшении медико-санитарного обслуживания рабочих лесозаготовительной промышленности Северного края» от 2 октября 1931 г. обязал Наркомздрав организовать в Архангельске медицинский институт. В срочном порядке для создания института было передано двухэтажное каменное здание, где ранее располагалась Архангельская городская дума. 6 июля 1932 г. начались занятия на подготовительных курсах, а 4 августа 1932 г. приступил к работе первый директор института Михаил Юрьевич Кривицкий (1896–? гг., репрессирован; врач-терапевт, доцент, организатор здравоохранения, первый директор АГМИ). Первый и основной факультет был лечебно-профилактический, дополнительно был создан факультет рабочей молодежи (рабфак). Занятия начались 16 декабря 1932 г. с лекции профессора Михаила Константиновича Замятина (1895–? гг.; д.м.н., профессор, организатор и заведующий кафедрой нормальной анатомии АГМИ в 1932–1936 гг.) по нормальной анатомии человека. Для чтения лекций в Архангельск командировались профессора из Ленинграда, Казани и других городов, имеющих медицинские вузы. Первые преподаватели АГМИ стажировались на центральных базах, коллективы вновь созданных кафедр были активно заняты подготовкой демонстрационных материалов, оборудовали лаборатории.

Трудно решалась проблема организации преподавания клинических дисциплин — не хватало клинических баз. В начале 1930-х гг. в Архангельске функционировали городская Советская больница на 600 коек в десяти профильных отделениях, больница работников морского транспорта, центральная амбулатория имени В.И. Ленина, станция скорой медицинской помощи и приемные покои при лесозаводах (прообразы будущих здравпунктов), туберкулезный санаторий, а также физиотерапевтический и патологоанатомический институты. В качестве основной клинической базы было начато строительство новой многопрофильной краевой клинической больницы, которая за десятилетний период ее возведения поменяла несколько названий (краевая больница, клиническая больница, вторая городская клиническая больница, областная клиническая больница). Длительное и затянувшееся строительство долгожданной больницы завершилось после очередного изменения администра-

тивно-территориального деления Северного края и восстановления в 1937 году Архангельской области наряду с Вологодской областью, Ненецким автономным национальным округом и автономной республикой Коми.

Число обучавшихся в АГМИ увеличивалось из года в год, в 1937 г. было уже 920 студентов. Профессорско-преподавательский коллектив в первом учебном году состоял всего лишь из 15 штатных сотрудников, а к 1937 г. он увеличился до 125 при наличии 191 штатной преподавательской и научной должностей. В институте работали 14 профессоров с ученой степенью доктора медицинских наук, приехавших из Ленинграда, Киева, Казани и Воронежа. Ежегодный плановый набор студентов на первый курс АГМИ не всегда удавалось выполнить, поэтому зачислялись абитуриенты, не прошедшие по конкурсу в медицинские вузы Москвы и Ленинграда. Первый выпуск врачей состоялся в июле 1937 г., при этом каждый четвертый из 129 выпускников получил диплом с отличием. По итогам весенней экзаменационной сессии АГМИ занимает 1-е место среди медицинских вузов РСФСР и 3-е место среди медицинских вузов Советского Союза. Большинство молодых врачей приступили к самостоятельной работе в лечебных учреждениях вновь образованной Архангельской области и Республики Коми. В предвоенные годы в институте продолжалось совершенствование учебно-методической работы, укрепление материально-технического оснащения АГМИ и клинических баз в областном центре [2].

ВОЕННЫЕ ГОДЫ

Международная обстановка была тревожная. Первые партии раненых и больных доставлены с советско-финляндского фронта зимой 1939–1940 гг. Архангельский гарнизонный госпиталь был преобразован в эвакогоспиталь, куда были привлечены сотрудники, студенты и молодые ученые АГМИ, среди которых был будущий академик Николай Михайлович Амосов (1913–2002 гг.; д.м.н., профессор, один из пионеров и основоположников отечественной грудной и сердечно-сосудистой хирургии, биокрибнергетики, выдающийся общественный деятель и пропагандист здорового образа жизни, создатель крупной школы грудных и сердечно-сосудистых хирургов; выпускник АГМИ 1939 г.). В 1940 г. директором АГМИ был назначен доцент Петр Петрович Ерофеев (1903–1961 гг.; д.м.н., профессор, директор АГМИ в 1940–1947 гг.), видный ученый, фтизиатр, показавший себя отличным организатором здравоохранения и высшего образования в тяжелые годы Великой Отечественной войны. В военный период перед АГМИ стояла сложная задача: при вынужденном сокращении срока обучения и количества

преподавателей сохранить достигнутый высокий уровень учебного процесса и качественную подготовку врачей. С началом войны учебный год в АГМИ начался 1 августа 1941 г. По новому учебному плану студенты II курса должны были завершить обучение в институте в марте 1944 г., а обучавшиеся на III курсе — в феврале 1943 г. В июне 1941 г. состоялся выпуск 196 врачей, подготовленных по довоенной учебной программе, а в декабре того же года — второй выпуск 208 человек, обученных по сокращенной программе. Уменьшенный до предела срок обучения студентов медицинских вузов негативно отразился на качестве подготовки выпускников. Осознание данного факта высшими руководителями медицинского образования привело к восстановлению довоенных учебных планов и программ в соответствии с приказом Всесоюзного комитета по делам высшей школы от 19 июня 1942 г. В данном приказе был четко регламентирован порядок проведения зачетов и экзаменов.

Учеба давалась с трудом. Студенты, полуголодные и даже голодные, как и все жители Архангельска в ту военную пору, часто в пальто и телогрейках в холодных лекционных аудиториях слушали и записывали лекции на листах технической бумаги и газетах, обмакивая перья ручек в чернильницы, которые носили с собой. На практических занятиях они осваивали лабораторные исследования крови и других биологических материалов, изучали анатомию человека (трупов было достаточно), в больницах — методику обследования пациентов с болезнями и повреждениями. В свободное от занятий время студенты-медики (а это были в основном девушки) разгружали эшелоны с ранеными, в зимнее время переносили и перевозили их через Северную Двину по неокрепшему льду, работали медицинскими сестрами и санитарями, сдавали кровь, хотя жили впроголодь. По ночам выходили на работу с тальманами в морском порту для учета разгружаемой военной техники и грузов, доставленных на судах союзных северных конвоев. Суда швартовались в порту правобережной Бакарицы и левобережном глубоководном портовом районе Экономия, к которому не было железнодорожных путей. В довоенный период Северная железная дорога, связывающая Архангельск с центром, заканчивалась на правобережье в районах Бакарица и Пирсы.

В 1941 г. Советской армии прежде всего не доставало танков, самолетов, взрывчатых веществ, которые нужно было срочно отправлять на все фронта, а в первую очередь — в боевые части, защищавшие Москву. Перед студентами АГМИ была поставлена задача — принять участие в постройке узкоколейной железной дороги, связывающей портовый район Экономия с переправой на левый

берег Северной Двины. 300 студентов в тяжелых зимних условиях 1941–1942 гг. самоотверженно трудились на возведении узкоколейки, укладывая шпалы и рельсы. Задание было выполнено досрочно. Часть студентов занималась заготовкой дров для учебного корпуса и общежития, дежурила на чердаках и крышах зданий во время налетов немецких самолетов и бомбежки Архангельска, проявляя мужество и героизм при тушении зажигательных бомб. В 1941 г. преподаватели и студенты АГМИ передали в Фонд обороны СССР облигации на 70 000 рублей, продолжая ежемесячно отчислять деньги на фронтовые нужды. За годы войны они перечислили 257 000 рублей на строительство эскадрильи и танковой колонны. Голод и холод, антисанитария, недостаток дезинфицирующих средств влекли за собой вспышки инфекционных болезней среди гражданского населения. Брюшной и сыпной тиф, корь, дизентерию завозили в Архангельскую область и областной центр переселенцы из других регионов, направленные на лесозаготовки и рыбный промысел. Бригады студентов обходили жилые дома и общежития, предприятия и различные организации, где боролись с антисанитарией, проводили противозидемические мероприятия и санитарно-просветительную работу. К сожалению, в тяжелейшую военную пору студенты мединститута болели алиментарной дистрофией, гиповитаминозами, инфекционными и другими болезнями; некоторые из них умерли, не успев реализовать свою мечту — стать врачом. Всего за годы войны АГМИ закончили 943 человека, из них более 300 молодых врачей после окончания учебы были призваны в ряды воюющих частей сухопутных войск и военноморских флотов.

В годы Великой Отечественной войны в Архангельской области была развернута мощная госпитальная база Карельского фронта. С целью совершенствования лечебно-диагностической работы в эвакогоспиталях госпитальной базы фронта на должностях консультантов работали сотрудники клинических кафедр АГМИ. Профессора входили в госпитальный совет Архоблздравотдела. Сотрудники АГМИ Георгий Андреевич Орлов (1910–1986 гг.; д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии АГМИ в 1944–1981 гг.; создатель крупнейшей на Европейском Севере России научно-практической школы хирургов) и Фаина Игнатьевна Шарапова (1913–1968 гг.; к.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии АГМИ в 1966–1968 гг.) занимали руководящие должности в эвакогоспиталях. Профессор Г.М. Давыдов, прибывший из блокадного Ленинграда, в 1942 г. был назначен главным хирургом Архангельской области и научным консультантом областной службы донорской крови, неоднократно командировался в районные

больницы для выполнения хирургических операций призывникам во фронтовые армии. В институте продолжалась научно-исследовательская работа. В ежегодных научных сессиях участвовали сотрудники АГМИ, врачи эвакогоспиталей и больниц областного центра, а также студенты старших курсов. Сотрудниками АГМИ были разработаны новые оперативные вмешательства и медицинские технологии, позволившие спасти жизнь и восстановить здоровье многим защитникам Родины и мирным жителям [3].

Сотрудники АГМИ оказывали большую помощь гражданскому здравоохранению, в том числе эвакуированным. Из воспоминаний профессора Марии Владимировны Пиккель (1911–2008 гг.; д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии АГМИ в 1966–1988 гг.): «Сразу же после открытия Ладужской «Дороги жизни» из Ленинграда к нам стали поступать дети и подростки. Среди них был сын писателя Юрия Германа, умерший через день у меня в изоляторе... Да и архангельские дети были немногим лучше. Среди них лежали в изоляторе 4 или 5 детей, больных номой. Эта болезнь называлась еще «водяной рак», причем слово «рак» при этой болезни означало неминуемую гибель, но не истинную ее природу — злокачественные, неукротимо размножающиеся клетки, а наоборот — неукротимый распад тканей под влиянием особых гнилостных бактерий при полном отсутствии защиты организма ребенка. Картина болезни у всех этих детей была страшной. К счастью, поступали они не все сразу — не более двух детей. Я очень долго лечила этих крайне истощенных пациентов. С большим трудом кормили их. Трудно описать борьбу за их жизнь. Пришла в голову мысль начать лечить их переливанием крови и только что появившимся в то время сульфидином, действовавшим на многие неизлечимые до этого инфекции... Это лечение оказалось очень эффективным — не умер ни один ребенок, хотя выздоровление шло медленно — в течение нескольких месяцев» [4].

Важнейшие изобретения и новые медицинские технологии сотрудников АГМИ в 1941–1945 гг. были отмечены наградами. Так, например, химик, доцент А.И. Ведринский первым в АГМИ стал орденоносцем после изобретения незамерзающей мази для прицелов артиллерийских орудий (на основе альгиновой кислоты из беломорских водорослей). Он же в соавторстве с хирургом профессором Г.А. Орловым на основе водорослей изобрел мазь «Альготан» для лечения термических ожогов. Другие ученые АГМИ совместно с альгологами также внедряли результаты исследований в практику, в том числе в пищевую промышленность (хлеб, повидло и др.). Кроме водорослей активно внедрялись в практику и другие природные органические компоненты.

Были востребованы метод Израиля Исааковича Матусиса (1910–1975 гг.; д.м.н., профессор, биохимик, ученый-витаминолог, заведующий кафедрой биохимии АГМИ в 1939–1949 гг.) по получению обезгорченного концентрата витамина С из хвои без применения активированного угля, а также его технология в соавторстве с М.Д. Кивериним по изготовлению экстрактов из сосновой хвои. Для изготовления лекарственных средств широко применялись северные лекарственные растения. Коллектив АГМИ с честью прошел суровые военные испытания. Родина высоко оценила героический труд сотрудников в годы Великой Отечественной войны [5].

ПОСЛЕВОЕННЫЙ ПЕРИОД

После войны последовала череда новых руководителей вуза. В 1947 г. директором АГМИ назначается доцент Сергей Николаевич Гильденскиольд (1899–1974 гг.; военный врач, к.м.н., доцент, директор АГМИ в 1947–1952 гг.), в 1952 году — профессор Иван Никитич Маточкин (1899–1973 гг.; д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии АГМИ), в 1953 г. — выпускник АГМИ, доцент Александр Андреевич Киров (1913–1977 гг.; д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии АГМИ в 1971–1977 гг.). В 1958 г. в АГМИ открывается стоматологический факультет. Первый декан — доцент Иван Васильевич Вишневский (1905–? гг.; к.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургической стоматологии АГМИ в 1960–1962 гг., организатор стоматологического факультета АГМИ). В 1960 г. созданы кафедра ортопедической стоматологии (первая заведующая — доцент Л.Н. Кафтасьева); кафедра терапевтической стоматологии (первый заведующий — В.М. Куканов); кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии (первый заведующий — доцент И.В. Вишневский). Намечается настоящий прорыв в архангельской стоматологии, строятся поликлиники. В 1961 г. ректором АГМИ назначен доцент Иван Гаврилович Чернецов (1904–1978 гг.; терапевт, к.м.н., доцент, ректор АГМИ в 1961–1963 гг.), через 2 года его сменил Виктор Демьянович Дышловой (1928–2011 гг.; д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии АГМИ в 1963–1966 гг., ректор АГМИ в 1963–1965 гг.). Каждый руководитель внес свой значимый вклад в развитие вуза, но их частая смена не была полезной.

В 1965 г. началась яркая страница в летописи АГМИ, который возглавил выпускник АГМИ доцент Николай Прокопьевич Бычихин (1927–1987 гг.; врач-хирург, организатор высшего медицинского образования, медицинской науки и здравоохранения на Европейском Севере РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии

АГМИ в 1981–1987 гг.). Под руководством Николая Прокопьевича получили развитие многие новые направления в архангельской медицине. Он руководил АГМИ на протяжении 22 лет, рано ушел из жизни, о нем написана книга «Отечества достойный сын». Под руководством нового ректора создается лаборатория по изучению проблем акклиматизации человека на Крайнем Севере (заведующий — к.м.н. Н.П. Неверова). В 1960-е годы в АГМИ открывается факультет общественных профессий с двухгодичным сроком обучения, создается первый студенческий строительный отряд. Большое внимание уделяется борьбе с туберкулезом, основана кафедра фтизиопульмонологии (первая заведующая — доцент А.Р. Шевченко). В 1969 г. начинает выходить институтская многотиражная газета «Медик Севера», в 1970 г. создается совет молодых ученых. В этот период в АГМИ создана театр-студия «Поиск», в последующем — лауреат премии Ленинского комсомола ЦК ВЛКСМ и Архангельской областной комсомольской организации (бессменный руководитель студии — Ю.Л. Пацевич, 1946–2012 гг.; д.м.н., профессор, член-корреспондент Академии социальных наук, заслуженный работник культуры РФ). В 1970-е годы в АГМИ созданы новые подразделения, быстро ставшие мощными структурами: 1971 г. — кафедра травматологии, ортопедии и военной хирургии (первый заведующий — д.м.н., профессор Владимир Федорович Цель, 1898–1974 гг.; д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии АГМИ в 1959–1971 гг., кафедрой травматологии, ортопедии и военно-морской хирургии АГМИ в 1971–1974 гг.), 1975 г. — курс анестезиологии и реанимации, в дальнейшем — кафедра анестезиологии и реаниматологии (заведующий — к.м.н., доцент Эдуард Владимирович Недашковский, д.м.н., профессор, основатель и первый заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии АГМИ, почетный Президент ассоциации анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада России), 1978 г. — кафедра стоматологии детского возраста (первая заведующая — доцент Павла Григорьевна Князева, 1929–2016 гг.; к.м.н., ассистент кафедры терапевтической стоматологии АГМИ, заведующая курсом детской стоматологии в 1976–1986 гг.).

ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

В 1977 г. в вузе открывается педиатрическое отделение в составе лечебного факультета, которое в 1979 г. получает статус педиатрического факультета. Первый декан — доцент Валерий Александрович Кудрявцев (1941–2001 гг.; детский хирург, заслуженный врач РФ, первый главный детский хирург и организатор службы детской хирургии в Архангельске и области) — легендарная личность,

о которой написана книга [6]. Основой для организации нового факультета послужила кафедра детских болезней лечебного факультета, с 1935 г. накопившая под руководством первых заведующих (выпускников Казанской педиатрической школы профессора Ю.В. Макарова и доцента А.Г. Суворова) большой учебно-методический и научный опыт. Кафедра детских болезней лечебного факультета получила статус кафедры педиатрии педиатрического факультета (первая заведующая — профессор М.В. Пиккель, позже — профессор В.А. Терновская, доцент А.Я. Трубина и профессор С.И. Малявская). Благодаря труду и организаторскому таланту В.А. Кудрявцева факультет быстро набирал силы, рос его кадровый потенциал, открывались новые педиатрические кафедры. Многие преподаватели за добросовестный труд, активную и плодотворную работу удостоены правительственных наград, почетного звания «Заслуженный врач РФ». В юбилейный 1982 год, год 50-летия АГМИ, была создана кафедра детской хирургии, которую возглавил к.м.н., доцент В.А. Кудрявцев, будучи бессменным главным детским хирургом Архангельской области и главным врачом детской областной клинической больницы с момента ее открытия в 1972 г. К заслугам В.А. Кудрявцева относятся многие инновации в архангельской педиатрии, послужившие основой поступательного развития и педиатрического факультета, и детской областной клинической больницы. В 1987 г. он же был избран ректором АГМИ. В конце 1980-х — начале 1990-х годов в АГМИ активно создаются новые кафедры, среди них: кафедра пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии (заведующая — профессор В.И. Макарова), кафедра детских инфекций (заведующая — профессор Л.В. Титова), кафедра неонатологии и перинатологии (заведующая — профессор Г.Н. Чумакова), кафедра поликлинической и социальной педиатрии ФПК (заведующая — профессор Л.И. Меньшикова).

Первый выпуск врачей-педиатров состоялся в 1983 г. В заключительном акте государственной экзаменационной комиссии, председателем которой был известнейший в стране педиатр, профессор Николай Павлович Шабалов, отмечено высокое качество подготовки выпускников, не уступавшее таковому в многоопытном Ленинградском педиатрическом институте. За годы существования факультета подготовил более 3000 педиатров. В большинстве своем они трудятся в городах и районах Северо-Запада России. Лучшие выпускники факультета проявили себя как организаторы практического здравоохранения, другие стали преподавателями педиатрических кафедр альма-матер, третьи работают врачами в других регионах России и за рубежом [7].

НАУЧНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ШКОЛА

Научные школы в медицине существовали всегда. Они объединяли учителей и учеников общими научными и клиническими исследованиями. Педиатрия — относительно молодая наука, если сравнить ее, например, с хирургией, внутренними болезнями или акушерством. И научные исследования в педиатрии тоже имеют не очень продолжительную историю. Что определило появление научной педиатрической школы на Российском Севере? В первую очередь, конечно, личность — Мария Владимировна Пиккель, первая женщина-профессор на Европейском Севере России. Научная деятельность Марии Владимировны началась с изучения рахита и дистрофии у детей в тяжелые послевоенные годы. Затем была докторская диссертация, посвященная проблеме туберкулезного менингита у детей. Профессор М.В. Пиккель своей жизнью и профессиональным мастерством сумела доказать, что наука невозможна без врачебной практики. У многих она пробудила интерес к педиатрии; вокруг стал формироваться коллектив единомышленников и выросла плеяда учеников и последователей. Первые диссертации под руководством Марии Владимировны защитили В.Н. Королева, Т.И. Мугандина, В.Д. Новожилова, В.А. Терновская. Они были разными по тематике, но их объединяла одна идея — особенности здоровья ребенка, проживающего на Севере. Рождение педиатрического факультета, подготовка научных кадров через аспирантуру Ленинградского педиатрического института и 1-го Московского медицинского института позволили педиатрическим кафедрам Архангельского медицинского института (академии, университета), возглавляемым учениками профессора М.В. Пиккель (проф. В.А. Терновская, проф. В.И. Макарова, проф. Л.В. Титова, проф. Г.Н. Чумакова, проф. Е.Н. Сибилева, проф. В.А. Кудрявцев, проф. Н.Д. Ширяев, д.м.н. И.А. Турабов) укрепиться и вырастить следующее молодое поколение научных работников, которые тоже посвящают свои научные исследования изучению состояния здоровья детей на Европейском Севере России, особенностям клинического течения заболеваний, предлагают новые методы диагностики, лечения и профилактики [7].

Медицинские организации, являющиеся базами педиатрических кафедр, располагают всем спектром современного диагностического и лечебного оборудования. Кроме того, для учебного процесса используются детские поликлиники, детские дошкольные учреждения, школы, областной и городской дома ребенка. Лечебная работа является неотъемлемой частью деятельности преподавателей профильных кафедр. Профессорско-преподавательский состав работает в стационарах, ведет амбулаторный прием. Ассистенты кафедр

дежурят, проводят операции, консультации, семинары. Профессора и доценты курируют педиатрическую помощь в районах области, осуществляют выездную консультативную работу. Многие из них являются главными внештатными специалистами Архангельской области. Они активно участвуют в организации научно-практических конференций, в аттестационной работе Министерства здравоохранения региона. На кафедрах готовятся клинические ординаторы. Преподаватели кафедр читают лекции и ведут занятия на факультете повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов.

Научные исследования проводятся в рамках российских научно-технических программ «Здоровье населения Европейского Севера» и «Дети Севера», а также нескольких международных научных проектов: программа по нейropsychofarmacology (проф. В.А. Терновская), программа Баренц-региона по дифтерии и вакцинопрофилактике (проф. Л.В. Титова), программа «Декада болезней опорно-двигательного аппарата» (проф. В.И. Макарова, доц. И.В. Бабилова), программа по детской урологии (проф. Н.Д. Ширяев, доц. Н.В. Марков), программа по грудному вскармливанию (проф. Г.Н. Чумакова), программа по экстракорпоральному оплодотворению (проф. А.Л. Зашихин и Ю.В. Агафонов), программа «Бронхиальная астма и аллергия у детей» (проф. В.И. Макарова, доц. А.К. Копалин), программа по детской онкогематологии (д.м.н. И.А. Турабов). Если посмотреть на карту мира, то география выступлений с научными докладами у педиатров АГМИ весьма обширна: Норвегия, Франция, Канада, Австрия, Турция, Болгария, США, Италия, Греция, Польша, Германия, Израиль, Япония, Швеция, Голландия. Много проектов выполняется и сейчас вместе с ведущими научными центрами России: НЦЗД РАН, Московский институт педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, Институт ревматологии РАН, Институт питания НЦЗД, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА (С.-Петербург), Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет и др.

СОВРЕМЕННАЯ ИСТОРИЯ ВУЗА

В 1982 г. Указом Президиума Верховного Совета СССР АГМИ награждается орденом Трудового Красного Знамени. В вузе открывается первый вычислительный центр при поддержке самого известного выпускника — академика Н.М. Амосова. На торжественной встрече в честь 50-летия со дня создания АГМИ выступают выдающиеся ученые, окончившие

вуз в разные годы, в том числе выпускники военных лет, среди которых генерал Николай Михайлович Рудный (1920–1993 гг.; участник Великой Отечественной войны — начальник лазарета, старший врач полка «Нормандия–Неман», начальник службы авиационной и космической медицины ВВС в 1974–1988 гг.), полковник Иван Иванович Касьян (1920–1990 гг.; ведущий врач, старший научный сотрудник Института авиационной и космической медицины в 1961–1975 гг., с 1975 г. — заместитель руководителя группы медицинского обеспечения полетов в ЦУПе; занимался изучением проблем невесомости; лично участвовал в 420 полетах на самолете-лаборатории Ту-104А для изучения состояния и работоспособности человека в условиях кратковременной невесомости) и многие другие, прославившие архангельскую научную медицинскую школу далеко за пределами региона.

В 1991 г. в АГМИ открывается факультет социальных работников, начинается обучение иностранных студентов, открывается первый в России диссертационный совет по защите докторских диссертаций по новой специальности «Безопасность, защита, спасение и жизнеобеспечение в чрезвычайных ситуациях» (медицинские и биологические науки) и по специальности «Физиология» (медицинские науки); в 1996 г. начал работу диссертационный совет по защите диссертаций по клиническим специальностям «Внутренние болезни», «Хирургия» и «Педиатрия». В 1993 г. ректором АГМИ избирается профессор Павел Иванович Сидоров. Под его руководством начинается активное международное сотрудничество, в том числе обмен студентами (Норвегия), создается Русско-Германский центр позитивной психотерапии, открывается Шведско-Российский социальный колледж. В АГМИ создается отдел международного сотрудничества. В 1994 г. АГМИ преобразуется в Архангельскую государственную медицинскую академию (АГМА). На базе АГМА организуется Северный научный центр РАМН, выходит в свет первый номер научно-публицистического журнала «Экология человека» (учредители РАН и РАМН). В 1995 г. в АГМА открывается факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, в 1996 г. — докторантура. В 1997 г. в АГМА созданы факультеты клинической (медицинской) психологии и медицинских менеджеров (медицинских сестер с высшим образованием). В 1998 г. в АГМА организуется Северо-Западное отделение РАМН на базе Санкт-Петербургского бюро и Северного научного центра. Открываются институт менеджмента и медико-профилактический факультет. Образуется Центр информационных технологий. АГМА официально признается центром медицинской науки и

медицинского образования на Европейском Севере России. В структуре вуза создаются институты общественного здоровья и социальной работы, гигиены и медицинской экологии, психологии и психиатрии. Создана кафедра экономики и управления на базе института менеджмента АГМА.

В 2000 г. АГМА преобразуется в Северный государственный медицинский университет. Открываются университетский лицей, Северодвинский институт медицинского образования, международный факультет врача общей практики, факультеты экологии и фармацевтический, Русско-Норвежский центр экстракорпорального оплодотворения. В 2001 г. в СГМУ открывается институт информационных технологий и факультет адаптивной физической культуры. Создаются институты семейной медицины и клинической физиологии. В 2002 г. впервые в истории вуза состоялось открытие курсов сестер милосердия под патронатом Митрополита Архангельского и Холмогорского Тихона. Через год в СГМУ образовано Общество православных врачей. В 2003 г. в СГМУ создаются НИИ полярной медицины, НИИ морской медицины, кафедра педагогики и психологии. В 2006 г. в СГМУ начинает работу Архангельская международная школа общественного здоровья, где преподают ученые из разных стран. За разработку концепции системного экологического мониторинга СГМУ присуждена премия Правительства РФ в области науки и техники. В 2008 г. университет становится лауреатом конкурса «Система качества подготовки выпускников образовательных учреждений профессионального образования». В 2005 г. в СГМУ был создан музейный комплекс и на его базе — Общество изучения истории медицины Европейского Севера (в настоящее время носит имя основателя — профессора Г.С. Щурова). Начинается разработка концепции оформления именных (мемориальных) аудиторий, установлен памятный знак, посвященный медикам военных лет. Уже через год в вузе открыты именные аудитории. В 2009 г. в СГМУ состоялось открытие музея истории медицины Европейского Севера, где представлена летопись вуза и развитие северных научных школ. Музейному комплексу СГМУ за активное участие в патриотическом воспитании граждан и решении социально-экономических проблем ветеранов Великой Отечественной войны В.В. Путиным вручена памятная медаль «70 лет Победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 годов». Музейный комплекс СГМУ награжден Почетным знаком «За активную работу по патриотическому воспитанию граждан» коллегии Российского государственного военного историко-культурного центра при правительстве РФ; Памятным знаком «Дервиш-75» за большой вклад в сохранение и популяризацию истории союзных северных конвоев,

в патриотическое воспитание и подготовку граждан (молодежи) для служения Отечеству.

Большое внимание в вузе уделялось спортивной подготовке и патриотическому воспитанию будущих врачей. В 1980 г. сборная команда спортсменов-лыжников АГМИ завоевала звание чемпиона среди команд медицинских вузов СССР. Большие награды получали конькобежцы. Спортивной гордостью АГМИ были яхтсмены, пловцы, легкоатлеты, тяжелоатлеты, боксеры, борцы и другие спортсмены. Многие из них стали известными учеными, некоторые работают в вузе до настоящего времени. Создана кафедра мобилизационной подготовки и медицины катастроф на базе ранее функционировавших кафедр военно-санитарной подготовки (1936–1949), военно-медицинской подготовки (1949–1955), военно-морской (1955–1993), военной и экстремальной медицины (1993–2009); заведующий — профессор Ю.Е. Барачевский. За последние 10–15 лет, в преддверии 90-летнего юбилея, вписаны новые яркие страницы в историю университета. В этот период в СГМУ начинается осуществление пилотного проекта ВОЗ по изучению влияния глобального потепления на здоровье людей. Несколько сотрудников университета стали экспертами-консультантами ВОЗ. СГМУ принял участие в реализации международного проекта (6 стран) «Система обучения в течение жизни для преподавателей медицинских вузов» в рамках TEMPUS IV. В Тромсё (Норвегия) состоялось подписание Генерального соглашения о сотрудничестве с медицинским факультетом Университета Тромсё и Университетской клиникой Северной Норвегии на 2010–2013 гг. В 2011 г. наш университет прошел сертификацию системы менеджмента качества по стандартизации ИСО 9001:2008. Знаменательными событиями стали создание Северного отделения Академии полярной медицины и экстремальной экологии человека, а также кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии (профессор Н.А. Воробьева). Состоялось торжественное открытие первого в России Общественного факультета ментального здоровья имени Святителя Луки (В.Ф. Войно-Ясенецкого), а через год — аудитории его имени.

В 2014 г. ректором СГМУ избирается д.м.н., профессор Л.Н. Горбатова (заведующая кафедрой стоматологии детского возраста). Новейшая история университета богата событиями. В 2016 г. СГМУ стал членом Национального Арктического научно-образовательного консорциума, который сегодня объединяет 38 организаций: 14 университетов, 16 научных центров и 8 организаций реального сектора экономики. Создана Ассоциация выпускников АГМИ–АГМА–СГМУ; новая организация объединила свыше полутора тысяч членов. Состоялось подпи-

сание соглашения о сотрудничестве между СГМУ, ООО «ЭкзоАтлет» и Корпорацией развития Архангельской области. Стартовал проект «Узнай свое сердце». Создан Центр аккредитации и симуляционного образования. СГМУ удостоен региональной общественной награды «Достояние Севера». В марте 2017 г. СГМУ принимал участников Форума арктических муниципалитетов — первой площадки IV Международного арктического форума. В данном Форуме принял участие депутат Государственной думы, специальный представитель президента РФ по международному сотрудничеству в Арктике и Антарктике Артур Чилингаров. В апреле 2017 г. музейный комплекс СГМУ награжден специальным дипломом в номинации «Защитники Отечества» областного конкурса «Книга года — 2016» за книгу «Выпускники Архангельского государственного медицинского института военных лет, 1941–1944 гг.». В 2018 г. в рамках федерального проекта «Вуз–регион» Северный государственный медицинский университет заключил соглашения о сотрудничестве с территориальными фондами обязательного медицинского страхования, территориальными органами Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор), органами государственной власти в сфере охраны здоровья Архангельской и Мурманской областей, Республики Коми и Ненецкого автономного округа. Информационное взаимодействие участников проекта «Вуз–регион» обеспечивает Проектный офис по развитию регионального здравоохранения.

В 2018–2022 гг. Проектным офисом организована серия выездных мероприятий с участниками проекта «Вуз–регион» по вопросам реализации федеральных проектов «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи», «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами». В 2021 г. начата реализация межкафедрального проекта «Цифровая кафедра» с целью создания программы профессиональной переподготовки «Цифровые технологии в здравоохранении». Изучение данной программы дает студентам возможность получения дополнительной квалификации. 108 обучающихся прошли курс на базе университета Иннополис и приступили к обучению. В 2022 г. на условиях софинансирования университета и администрации Архангельской области создан студенческий учебно-экспериментальный операционный блок, который войдет в структуру Федерального центра аккредитации и симуляционного обучения. Межкафедральное студенческое хирургическое объединение «Лигатура» продолжит свою работу на базе операционного блока, способствуя развитию хирургических умений и навыков у студентов. Одним из ключевых достижений универ-

ситета стало участие в конкурсе программы «Приоритет-2030», по результатам которого СГМУ стал одним из 15 вузов, признанных в качестве кандидатов на участие в программе. Это позволило нам динамично двигаться в сторону развития научной составляющей: создан консорциум «Арктическая медицина», разработаны 22 проекта (10 из которых уже реализованы). Началось обучение по дополнительной профессиональной программе «Цифровые технологии в здравоохранении». В рамках реализации программы академического стратегического лидерства «Приоритет-2030» и в соответствии с пунктом 266 Единого плана мероприятий по реализации основ государственной политики РФ в Арктике до 2035 г. и обеспечения национальной безопасности на период до 2035 г., утвержденно распоряжением Правительства РФ от 15 апреля 2021 г. № 996-р, предусмотрено создание федерального центра арктической медицины.

В настоящее время в университете обучаются более 4,5 тысяч студентов и повышают квалификацию от 6 до 8 тысяч врачей в год. Подготовка специалистов со средним профессиональным образованием осуществляется по 5 программам подготовки специалистов среднего звена. Образовательная деятельность в вузе проводится по всем уровням высшего образования: бакалавриат, специалитет, магистратура; подготовка кадров высшей квалификации: аспирантура, ординатура. Сегодня вуз осуществляет подготовку медицинских кадров для 30 регионов. Образовательная и научная деятельность университета сфокусирована на проблемах арктических и приарктических территорий. Университет сумел добиться высоких показателей в международной научно-образовательной деятельности, что позволило усилить конкурентные преимущества. В настоящее время в СГМУ обучаются 1380 иностранных студентов из 12 стран мира [8].

«Мы прошли серьезный путь от медицинского института до университета и, безусловно, можем гордиться тем, что все эти годы вуз держал курс на качественное образование. Говоря о достижениях, прежде всего, стоит сказать о том, что они были бы невозможны без профессорско-преподавательского состава, сотрудников различных подразделений — всех тех, кто в разные годы работал и продолжает работать сегодня. Сложно выделить главные достижения вуза, поскольку на каждом этапе его развития были свои задачи и требования. С каждым годом совершенствовалась инфраструктура, рос перечень специальностей и контингент студентов, укреплялась материальная база», — сказала на торжественном собрании, посвященном юбилею, ректор Любовь Николаевна Горбатова [9].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Достояние Севера: АГМИ–АГМА–СГМУ. Страницы истории. Под ред. Л.Н. Горбатовой. Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета; 2022.
2. Достояние Севера: АГМИ–АГМА–СГМУ. Сборник статей. Под ред. Л.Н. Горбатовой. Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета; 2017.
3. Быков В.П., Андреева А.В., Самбуров Г.О. Госпитальная база Карельского фронта 1941–1945. Монография. Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета; 2020.
4. Зубов Л.А., Андреева А.В. Мое святое ремесло (к 100-летию со дня рождения Марии Владимировны Пиккель). Архангельск: Пресс-Принт; 2011.
5. Андреева А.В., Самбуров Г.О. Выпускники Архангельского государственного медицинского института военных лет, 1941–1944. Изд. 5-е, доп. Архангельск: Лоция; 2021.
6. Свет его звезды. Памяти профессора Валерия Александровича Кудрявцева посвящается... Сост.: Л.И. Меньшикова, А.В. Андреева. Сев. гос. мед. ун-т. Архангельск; 2016.
7. Педиатрический факультет. Под ред. Г.С. Щурова. Изд-во Северного государственного медицинского университета; 2002.
8. Кострова Г.Н. Главный приоритет — качество образования. Медик Севера. 2022; 11: 5–7.
9. Горбатова Л.Н. С Днём рождения, Alma mater! Медик Севера. 2022; 11: 2–4.

REFERENCES

1. Dostoyaniye Severa: AGMI–AGMA–SGMU. Stranitsy istorii [History pages]. Pod red. L.N. Gorbatovoy. Arkhangel'sk: Izd-vo Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta; 2022. (in Russian).
2. Dostoyaniye Severa: AGMI–AGMA–SGMU. Sbornik statey [Digest of articles]. Pod red. L.N. Gorbatovoy. Arkhangel'sk: Izd-vo Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta; 2017. (in Russian).
3. Bykov V.P., Andreyeva A.V., Samburov G.O. Gos-pital'naya baza Karel'skogo fronta 1941–1945 [Hospital base of the Karelian Front 1941–1945]. Monografiya. Arkhangel'sk: Izd-vo Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2020. (in Russian).
4. Zubov L.A., Andreyeva A.V. Moye svyatoye remeslo (k 100-letiyu so dnya rozhdeniya Marii Vladimirovny Pikkel') [My holy craft (to the 100th anniversary of the birth of Maria Vladimirovna Pikkel)]. Arkhangel'sk: Press-Print Publ.; 2011. (in Russian).
5. Andreyeva A. V., Samburov G.O. Vypuskniki Arkhangel'skogo gosudarstvennogo meditsinskogo instituta voyennykh let, 1941–1944 [Graduates of the Arkhangel'sk State Medical Institute of the war years, 1941–1944]. Izd. 5-ye, dop. Arkhangel'sk: Lotsiya Publ.; 2021. (in Russian).
6. Svet yego zvezdy [The light of his star]. Pamyati professora Valeriya Aleksandrovicha Kudryavtseva posvyashchayetsya... Sost.: L.I. Men'shikova, A.V. Andreyeva. Sev. gos. med. un-t. Arkhangel'sk; 2016. (in Russian).
7. PEDIATRICHESKIY FAKUL'TET [Faculty of Pediatrics]. Pod red. G.S. Shchurova. Izd-vo Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta; 2002. (in Russian).
8. Kostrova G.N. Glavnyy prioritet — kachestvo obrazovaniya [The main priority is the quality of education]. Medik Severa. 2022; 11: 5–7. (in Russian).
9. Gorbatova L.N. S Dnom rozhdeniya, Alma mater! [Happy birthday, Alma mater!] Medik Severa. 2022; 11: 2–4. (in Russian).

УДК 616.34-008-07-08-053.3+57.084.2+573.7+575+612.648.1
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.62.43.002

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О КИШЕЧНОМ МИКРОБИОМЕ И ЭТАПЫ ЕГО ФОРМИРОВАНИЯ

© Наталья Михайловна Богданова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Наталья Михайловна Богданова — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми.
E-mail: natasha.bogdanov@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4516-4194

Для цитирования: Богданова Н.М. Современные данные о кишечном микробиоме и этапы его формирования // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 2. С. 15–36. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.62.43.002>

Поступила: 06.03.2023

Одобрена: 11.04.2023

Принята к печати: 28.04.2023

Резюме. Микробиом человека — совокупность микроорганизмов, преимущественно бактерий, населяющих его организм. В современном мире отношения макроорганизма с кишечными микробами — результат эволюции на протяжении жизни тысячи поколений. За последние годы благодаря метагеномному анализу выделено и описано около 240 новых видов микроорганизмов желудочно-кишечного тракта, многие из которых еще не культивированы. В процессе эволюции микроорганизмы адаптируются к условиям окружающей среды и приобретают повышенную способность к размножению. Несмотря на использование геномных технологий, вопрос о микробной колонизации плода остается дискуссионным. Установлено, что микробиом (одонтогенный, кишечный, влагалищный) матери и санитарное состояние окружающей среды определяют характер первичной колонизации ребенка. В последующем состав его кишечной микробиоты во многом зависит от характера вскармливания. Микробиом грудного молока довольно сложен, динамичен и переменчив на протяжении лактации. Кишечная микробиота ребенка, получающего грудное молоко, характеризуется высоким популяционным уровнем младенческих видов бифидобактерий (90%) и низким содержанием *C. difficile* и *E. coli*. Введение продуктов прикорма модифицирует бактериальное разнообразие в кишечнике малыша. Показано, что на состав кишечной микробиоты ребенка значительное влияние оказывает место проживания и посещение детского учреждения. Таким образом, формирование кишечного микробиома является длительным, сложным мультифакторным процессом, нарушение которого ассоциируется с развитием различных патологических состояний в детском организме. Понимание механизмов развития микробиома позволит разработать эффективные методы профилактики и коррекции микроразбиологических нарушений у ребенка и связанных с ними заболеваний в разные периоды жизни.

Ключевые слова: микробиом; плод; меконий; кишечник; грудное молоко; младенец.

MODERN DATA ON THE INTESTINAL MICROBIOME AND THE STAGES OF ITS FORMATION

© Natalia M. Bogdanova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Natalia M. Bogdanova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a Course in General Child Care. E-mail: natasha.bogdanov@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4516-4194

For citation: Bogdanova NM. Modern data on the intestinal microbiome and the stages of its formation. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(2):15–36. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.62.43.002>

Received: 06.03.2023

Revised: 11.04.2023

Accepted: 28.04.2023

Abstract. The human microbiome is a collection of microorganisms, mainly bacteria, that inhabit the human body. In today's world, the relationship of a macroorganism with intestinal microbes is the result of evolution over a lifetime of thousands of generations. In recent years, due to metagenomic analysis, about 240 new species of microorganisms of the gastrointestinal tract have been isolated and described, many of which have not yet been cultivated. In the process of evolution, microorganisms adapt to environmental conditions and acquire an

increased ability to reproduce. Despite the use of genomic technologies, the issue of microbial colonization of the fetus remains debatable. It has been established that the microbiome (odontogenic, intestinal, vaginal) of the mother and the sanitary state of the environment determine the nature of the primary colonization of the child. Subsequently, the composition of its intestinal microbiota largely depends on the nature of feeding. The human milk microbiome is quite complex, dynamic and changeable throughout lactation. The gut microbiota of a breastfed infant is characterized by a high population level of infant bifidobacteria species (90%) and a low content of *C. difficile* and *E. coli*. The introduction of complementary foods modifies the bacterial diversity in the baby's intestines. It is shown that the composition of the intestinal microbiota of the child is significantly influenced by the place of residence and visits to the children's institution. Thus, the formation of the intestinal microbiome is a long, complex multifactorial process, the violation of which is associated with the development of various pathological conditions in the child's body. Understanding the mechanisms of microbiome development will allow developing effective methods for the prevention and correction of microecological disorders in a child and related diseases in different periods of life.

Key words: *microbiome; fetus; meconium; intestines; breast milk; infant.*

ВВЕДЕНИЕ

Одно из наиболее важных научных открытий первого десятилетия XXI века — обнаружение микробиома человека (микробное сообщество), то есть совокупности микроорганизмов (преимущественно бактерий), населяющих его организм. По этой причине часто используемое словосочетание «микрофлора человека» с учетом текущих знаний не совсем правильное. Доказано, что наш организм — не просто набор микроорганизмов, а настоящий биом — микробиом, который находится в сложном равновесии с макроорганизмом, а их синергетические взаимодействия остаются объектом интенсивных исследований.

В современном мире отношения макроорганизма с кишечными микробами — результат эволюции на протяжении жизни тысячи поколений. В течение миллионов лет эволюция действовала не только на наши 23 000 генов, но и почти на 4 миллиона генов (как человеческих, так и микробных), которые присутствуют в наших телах и на них [1].

Развитие геномных подходов, включая профилирование микробиома на основе филогенетических маркеров и метагеномику дробовика (метод, используемый для секвенирования многих культивируемых микроорганизмов и генома человека, случайным образом разрезает ДНК, упорядочивает множество коротких последовательностей и реконструирует их в согласованную последовательность), позволило описать состав микробиоты в филогенезе и многочисленные ассоциации между ее составом и заболеваниями [2, 3].

Метагеномика дает доступ к характеристике микробиоты на таксономическом уровне и на уровне предполагаемых функций, кодируемых многочисленными микробными генами, но, к сожалению, не предоставляет точной филогенетической информации.

За последнее десятилетие благодаря метагеномному анализу обнаружено и описано около

240 новых видов микроорганизмов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), многие из них еще не культивированы. Именно интеграция с подходами культивирования необходима для дальнейшего понимания функции кишечной экосистемы в отношении здоровья и болезней.

Системная биология позволяет рассматривать функциональный анализ микробного сообщества, то есть проводить количественную оценку метаболической активности, благодаря измерению РНК с помощью метатранскриптомики [4], белков — с помощью метапротеомики [5] и метаболитов — с помощью метаболомики. Использование данных методов необходимо для лучшего понимания молекулярных механизмов, участвующих как в симбиозе, так и в дисбиозе.

ЭВОЛЮЦИОННЫЙ ПУТЬ МИКРОБИОТЫ

Все больше данных свидетельствуют о том, что общая эволюционная история оказывает влияние как на микроорганизм, так и на окружающий и внутренний микромир.

Бактерии появились примерно 3,8 млрд лет назад, а линия эукариот, включающая людей, сформировалась после насыщения земной атмосферы кислородом — 2,2–2,4 млрд лет назад [6, 7]. Длительное время бактерии вместе с археями, протистами (одноклеточные организмы, принадлежащие к эукариотическим клеткам) и грибами оставались свободноживущими одиночными клетками, хотя некоторые стали хост-ассоциированными, то есть приобрели межвидовые формы сосуществования (паразитизм, мутализм, комменсализм, нейтрализм и т.д.).

В процессе естественного отбора микроорганизмы адаптируются к условиям окружающей среды и приобретают повышенную приспособленность — способности к размножению.

Филогенез *homo sapiens* сопровождался неоднократным изменением окружающей среды и харак-

тера питания — основных факторов селективного давления (репродуктивного успеха), приводящих к реформированию его генома. Ярким примером служит воздействие голода. В геноме человека присутствуют адаптивные метки, обеспечивающие выживание при голодании, а вот аккомодации человеческого микробиома, которые предлагают энергосберегающие черты для человека-хозяина, остаются неизвестными [8, 9].

Наряду с микробионтами, у хозяев происходило становление иммунной системы, которая регулировала и предотвращала микробную контаминацию тканей, органов и систем организма. В ходе эволюции иммунная система хозяина параллельно с его микробиомом выработала сложные механизмы для идентификации и уничтожения вторгшихся микробов, будь то микробионты или первичные патогены, проникающие на запрещенные территории [10].

Реорганизация окружающей среды и урбанизация приводят к дезадаптации микробиома и иммунного ответа, оказывая негативное влияние на здоровье и вызывая опасные болезни.

РАЗНООБРАЗИЕ МИКРОБИОМА ЧЕЛОВЕКА

Микробиом в нашем организме распределен неравномерно, по его топографии и видовому составу различают: микробиом кожи, полости рта, дыхательных путей, урогенитального тракта и кишечника — самого крупного микробиома нашего тела. Каждый миллиметр толстой кишки колонизирован примерно 10^{11} микробных клеток по сравнению с 10^8 клетками в тонкой кишке [11].

В настоящее время охарактеризовано более 1000 видов кишечных бактерий. По оценкам культурально-зависимых и независимых методов, в кишечнике каждого человека обитает от 150 до 400 видов микроорганизмов [12]. Большинство этих видов принадлежит к типам *Bacteroidetes* (роды *Bacteroides* и *Prevotella*), *Firmicutes* (роды *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Eubacterium* и *Ruminococcus*), *Actinobacteria* (роды *Bifidobacterium* и *Colinsella*) и *Proteobacteria* (*Enterobacter* spp.). Относительные пропорции каждого из этих таксонов резко различаются не только между индивидуумами, но и даже внутри одного индивидуума в течение всей его жизни (рис. 1) [12–16].

Среди основных типов (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*) кишечный метаболит взрослого человека охватывает представителей менее разнообразных бактериальных типов, включая *Verrucomicrobia*, *Lentisphaerae*, *Synergistetes*, *Planctomycetes*, *Tenericutes* и *Deinococcus-Thermus*. В дополнение к этим установленным филогенетическим группам могут быть обнаружены последовательности гена SSU rPHK еще не культивированных бактерий, которые кластеризуются в пределах типа-кандидата *TM7*, *Melainabacteria* и *Gemmatimonacetes*.

Несмотря на то что микробиом каждого человека уникален, изучение таксономических единиц и микробиомов в разных странах выявило несколько общих микробных сообществ [2, 13]. При этом состав западных микробиомов по ряду параметров отличался от незападных [17–26]. Прежде всего, у первых определено на 15–30% меньше

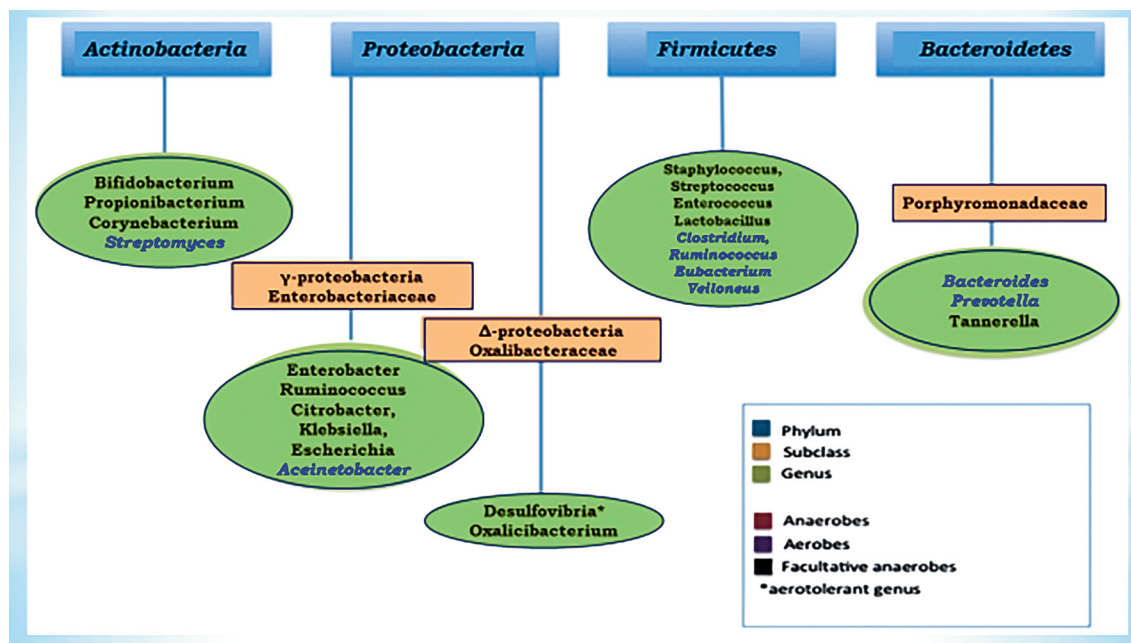


Рис. 1. Крупнейшие таксономические единицы кишечного микробиома человека

видов микроорганизмов, чем у вторых [18, 22, 23]. Во-вторых, в западных микробиомах отсутствуют определенные виды, которые постоянно встречаются в незападных образцах. Например, спиральные бактерии рода *Treponema*, которые появляются в фекалиях многочисленных незападных популяций, использующих сырую и дикую пищу (охота, рыболовство, сбор грибов, ягод и т.д.) [17, 19, 23]. Относительная численность общих типов отличается также между западными и незападными микробиомами. Западные обычно содержат большее количество *Bacteroides*, тогда как незападные — *Firmicutes* и *Proteobacteria* [19, 21], хотя существуют исключения из этой тенденции [17].

Таким образом, исследования указывают на тот факт, что нет единого «микробиома человека», а скорее имеет место широкий спектр конфигураций, которые принимают наши комменсальные микробиомы.

Существование этих различий в популяциях людей объясняются разнообразием культуры, среды обитания, уровня урбанизации, гигиены, медицины, образа жизни и диеты. Отмечено, что сдвиг в питании человека в сторону мясоедения в течение эволюционных временных масштабов сопровождается трансформацией интестинальных микробных сообществ [27, 28]. В то же время увеличение количества клетчатки и снижение содержания сахара, жира и мяса — незападный рацион, способствует обогащению кишечника бактериями [17, 29–31]. Некоторые из одних и тех же генов и сигнальных путей, которые различаются по количеству между травоядными и плотоядными микробиомами, также быстро смещаются в соответствующих направлениях у людей, которые переходят с вегетарианской диеты на всеядную [30].

Одна из гипотез уменьшения видового разнообразия микробиома утверждает, что технологические и культурные перемены, сопровождающие индустриализацию, приводят к «исчезающему микробиому» [32]. Кроме этого, проживание в городской среде, контакт с животными, чрезмерное использование антибиотиков в раннем возрасте [32–34], всевозможное носительство кишечных паразитов в западных популяциях [24, 35, 36], а также физиологические вариации, такие как специфическая для человека потеря N-гликолилнейраминной кислоты (Neu5Gc), вносят определенный вклад.

В качестве альтернативы части микробиома могут просто расходиться вместе с человеческими популяциями по мере перемещения последних по всему миру. Например, современное распространение штаммов *Helicobacter pylori* совпадает с известными человеческими миграциями [14, 37].

СТАНОВЛЕНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА В ОНТОГЕНЕЗЕ

Результаты метагеномных исследований генетического состава и метаболического профиля кишечной микробиоты свидетельствуют о том, что данный микробиом представляет отдельный экстракорпоральный орган человеческого организма [38]. Как и любая система (орган) организма, микробиом кишечника проходит определенные этапы развития и созревания.

Колонизация кишечника у здоровых детей укладывается в четыре последовательные временные фазы:

- первая длится от момента рождения до двух недель;
- вторая начинается через две недели и продолжается до введения в рацион первого продукта прикорма;
- третья — с момента введения первого продукта прикорма и до завершения грудного вскармливания;
- четвертая — после прекращения грудного вскармливания.

С современных позиций все-таки более правильно выделять пять временных интервалов, включая антенатальный период, а если рассматривать весь жизненный путь индивида, то и шесть, учитывая пожилую и старческий возраст.

По мнению многих ученых, внутриутробный и неонатальный периоды — критические этапы формирования микробиома ребенка, от которых во многом зависит состояние его здоровья в течение всей жизни [39, 40].

ОТ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ДО РОЖДЕНИЯ

До недавнего времени считали, что плод в утробе матери полностью огражден от контакта с микромиром, то есть его антенатальное развитие протекает в асептической среде, а процесс колонизации устанавливается в родах.

Научный поиск, проведенный с использованием комбинации технологий, а именно метода бактериального секвенирования ДНК, метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и бактериального культивирования с целью определить наличие и жизнеспособность микробиома плода, свидетельствует о том, что микробная колонизация начинается задолго до рождения ребенка и напрямую зависит от микробиологии матери [41]. В плаценте, околоплодных водах, пуповинной крови и меконии присутствуют бактерии родов *Enterococcus*, *Escherichia*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* и *Streptococcus* [42–52]. Испанские ученые в образцах первородного стула 20 новорожденных обнаружили ДНК бактерий рода *Lactobacillus* и *Escherichia coli* [43].

В 2014 году исследователи г. Хьюстон (штат Техас) выявили генетические последовательности бактерий из плацент 320 женщин. Биологический материал собирали сразу после родов из зародышевой части плаценты (ворсины хориона), то есть отобранные образцы не соприкасались с микробиотой родовых путей. В исследованных тканях определили широкий спектр микроорганизмов, что свидетельствует о существовании уникального плацентарного микробиома. Это наводит на мысль, что первые столкновения с микробами у младенца происходят пренатально даже в условиях здоровой беременности и играют огромное значение как для развития плода, так и для последующего становления микробной системы ребенка [47].

В одной из работ получены доказательства внутриутробного проникновения бактерий из кишечника матери к плоду [51]. Исследователи допустили, что это происходит посредством кровотока и/или лимфы — механизмом, сходным с «энтеромаммарной осью». Эту гипотезу поддерживают данные другого эксперимента, в котором беременные мыши перорально получали меченых *Enterococcus faecium*, после чего данные бактерии обнаруживали в плаценте и даже в меконии еще не рожденных мышат [51].

Исследование, выполненное под руководством С. Patrick (2019), включало комплексный отбор клинического (мать–ребенок) и экспериментального (самка-мышь — детеныш) биоматериала, визуализацию эмбриональной микробиоты у мышей, демонстрацию динамических изменений микробиоты во время беременности как в материнских, так и в фетальных (эмбриональных) участках и оценку жизнеспособности культивируемых компонентов. Данные, полученные от мышинной модели, отчетливо показывают, что плод мышей подвергается воздействию жизнеспособных и культивируемых бактерий только в середине беременности, несмотря на положительные результаты секвенирования, которые демонстрируют присутствие микроорганизмов в конце беременности. Авторы предположили, что изменения иммунной регуляции на уровне маточно-фетального барьера могут модулировать способности микроорганизмов проникать и сохранять жизнеспособность в фетальной среде.

Клинические результаты не столь однозначны, поскольку низкая бактериальная биомасса внутриутробной среды (амниотический мешок с плодом и зародышевой частью плаценты) затрудняет процесс выделения «загрязнений» (бактерий), которые могут образовываться при сборе и подготовке проб. Однако в плацентах, извлеченных в ходе операции кесарева сечения, при использовании метода NGS-секвенирования банков суммарной ДНК выявлены бактериальные сигнатуры, которые

не могли быть отнесены к лабораторному загрязнению. Эти таксоны включали ДНК *Lactobacillus*. Кроме этого, результаты секвенирования и культивирования определили общие микробные сигнатуры в отдельных диадах мать–ребенок и расхождения между фетальными / внутриматочными образцами и контролем. Отслеживание источника микробной транслокации как в мышинной модели, так и у людей, обнаружило, что плацента представляет матрицу (в значении резервуар) микробиоты [53].

Несмотря на огромное количество экспериментальных исследований, антенатальная колонизация младенца остается областью интенсивного изучения и дебатов [54].

Недавние разработки в большой когорте женщин показали, что основная часть последовательностей бактериальной ДНК, идентифицированных в терминальных ворсинках человеческой плаценты, можно отнести к загрязнению внутренней среды [55].

В работе, опубликованной К.М. Kennedy и соавт. в июне 2021 г., с высокой степенью доказательности установлено, что в образцах мекония плода не обнаруживается «микробный сигнал». На основании полученных данных ученые пришли к заключению, что колонизация кишечника у здоровых доношенных детей не происходит до рождения, а наличие микробных профилей неонатального мекония отражают популяции, приобретенные во время и после рождения [56].

Концепция стерильного развития плода остается актуальной еще и потому, что современный уровень познания о механизмах и функциях трансплацентарного переноса свободных нуклеиновых кислот недостаточен.

Мы хорошо знаем, что во время беременности микробиом кишечника и влагалища меняется, но до сих пор неизвестно, имеют ли эти перемены адаптивное значение для матери и/или ребенка.

Из-за изменения pH влагалища во время беременности бактериальное разнообразие уменьшается, но повышается стабильность состава микробиоты. Как правило, в этот период во влагалищном микробиоме преобладают *Lactobacillus crispatus* и *Lactobacillus iners*. Количественное превосходство этих видов подчеркивает их важность для вынашивания здорового ребенка и поддержания здоровой среды родовых путей. Существует мнение, что измененный микробиом матери позволяет плоду более эффективно получать энергию из ее крови или что бактерии, продуцирующие бутират, могут поддерживать эпителиальные функции кишечника и способствовать иммунной толерантности и вынашиванию будущего ребенка [57–59].

Неблагоприятным вариантом дисбиоза влагалища беременной женщины является снижение содержания *Lactobacillus* spp., повышение

Gardnerella и *Ureaplasma* spp., и, безусловно, колонизация *Candida albicans*. Бактерии *Burkholderia*, *Streptosporangium* и *Anaeromyxobacter* были обнаружены в плаценте у женщин с преждевременными родами, в то время как при доношенной беременности преобладали *Paenibacillus* [60].

Таким образом, тип и количество бактерий, содержащихся в различных микробиоценозах и амниотической жидкости будущей матери, имеют важное значение для исхода беременности и рождения здорового ребенка.

ЧТО НАМ ИЗВЕСТНО

Оплодотворение происходит в защищенном иммунитетом органе — матке. В свою очередь, иммунная защита означает отсутствие колонизации, но совсем не бесплодие. Возможно, что некоторые бактериальные клетки с шейки матки [108] во время оплодотворения проникают со сперматозоидами и достигают яйцеклетки, сопровождая процесс имплантации и период раннего эмбрионального развития. Несмотря на это, иммунитет, по-видимому, препятствует установлению микробного сообщества в «защищенных» органах. Матка, плацента, плод, а также кровь кажутся лишенными микробиоты, хотя они могут содержать бактериальную ДНК или даже некоторые изолированные живые бактерии [9].

В настоящее время ведутся дискуссии о том, противоречит ли присутствие бактериальной ДНК понятию стерильности. Показано, что присутствие циркулирующей бактериальной ДНК в крови или плаценте или даже спорадическое нахождение живых бактерий-переселенцев не свидетельствует об инфицировании и не бросает вызов современной парадигме стерильности органов с иммунной защитой [47, 61]. Конечно, может возникнуть транзитный «мини-сепсис», когда живые микробные клетки попадают в кровь после травмы, микротравмы или «подтекания» слизистых оболочек (разрыв плодных оболочек или образования в них микроскопических трещин) [62]. К тому же возможна переходящая бактериемия из-за чистки зубов у лиц с пародонтозом [63]. У здоровых людей с адекватным иммунным ответом чужеродные элементы быстрее подвергнутся элиминации фагоцитарными клетками, чем будет допущена колонизация и сборка микробных сообществ. В противном случае, если речь идет о будущей матери, возможно осложненное течение беременности.

В работе К. Aagaard и соавт. (2014) при сравнении таксономического профиля микробиома плаценты и различных микробиоценозов (кишечника, ротовой полости, кожи, мочевого тракта) беременной женщины обнаружено максимальное сходство состава микробиома плаценты и ротовой полости.

В плацентарном микробиоме преобладают представители *Proteobacteria* и часто обнаруживаются такие виды, как *Prevotella tanneri* и *Neisseria* [47].

Сходство состава микробиома ротовой полости и плаценты подразумевает, как уже было сказано ранее, транслокацию оральных бактерий в плаценту. Это может объяснить тот факт, что одонтогенные (периодонтит) и тонзиллогенные инфекции матери увеличивают риск преждевременных родов, осложнений беременности и родов [64, 65]. Наличие некоторых бактерий в составе оральной микробиоты (например, *Actinomyces naseledii*) ассоциируется с более низкой массой тела ребенка при рождении и преждевременными родами, в то время как присутствие лактобацилл — с более высокой массой тела малыша при рождении и более поздними родами [66].

СПОСОБ РОДРАЗРЕШЕНИЯ И КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ НОВОРОЖДЕННОГО МЛАДЕНЦА

Беременность и роды представляют первое серьезное давление сложной микробиоты матери на младенца и обеспечивают передачу микробиома от поколения к поколению. Разрыв хорио-амниотической оболочки делает возможным контакт ребенка с вагинальными и промежностными микробами матери. Неслучайно длительные роды представляют риск инфицирования малыша условно-патогенными микробионтами [67].

Доношенные младенцы, рожденные естественным путем (вагинально), в небольших количествах заглатывают представителей вагинальной и кишечной микробиоты матери. В основном это бактерии родов *Prevotella*, *Sneathia* и *Lactobacillus*, принадлежащих к филу *Firmicutes*, классу *Bacilli* рода *Propionibacterium* (фил *Actinobacteria*, класс *Actinobacteria*) и семейства *Enterobacteriaceae* (фил *Proteobacteria*, класс *Gammaproteobacteria*) [68].

То есть гастроинтестинальный тракт новорожденного ребенка интенсивно заселяется аэробными и факультативными анаэробными бактериями, которые, с одной стороны, снижают концентрацию кислорода в кишечнике и подготавливают условия для колонизации облигатными анаэробами, с другой — проявляют провоспалительный потенциал, что сопровождается развитием слабого воспаления кишечника и наличием слизи в переходном стуле младенца. Обильная контаминация биопленки новорожденного *Lactobacillus* spp. — основных представителей влажного микробиома, устанавливает защиту от патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также обеспечивает максимальную совместимость с последующим поступлением лактобацилл из грудного молока.

С конца первой недели жизни ребенка в его кишечном микробиоме происходят transforma-

ния: уровень строгих анаэробов — *Bifidobacterium* (фил *Actinobacteria*), *Bacteroidia* (фил *Bacteroidetes*) и *Clostridia* (фил *Firmicutes*) начинает доминировать, приводя к супрессии аэробных бактерий и в некоторой степени факультативных анаэробов, например *Propionibacterium* и *Enterobacteriaceae*. С этого времени кишечная микробиота становится очень похожа на таковую у месячного ребенка, если ребенок получает грудное молоко матери [69–71].

Источником *Bifidobacterium* и *Bacteroidia* для ребенка, как правило, считается кишечная микробиота матери. Таким образом, мы наследуем первичную микробиоту от наших матерей, бабушек и далее по материнской линии [72]. Ко второму году жизни ребенка его микробиота напоминает микробиоту взрослого [68].

Накапливается все больше данных о том, что кишечная экосистема человека оказывает решающее значение в становлении и созревании иммунобиологической реактивности [73]. Присутствие эмбриональных микроорганизмов и/или их молекулярных сигнатур стимулирует иммунный ответ слизистой оболочки плода и подготавливает его ткани к колонизации после рождения [74, 75].

Недавнее исследование продемонстрировало наличие тканерезидентных Т-клеток, подобных клеткам памяти, в кишечнике плода человека, которые секретируют провоспалительные цитокины в более высоких концентрациях при стимуляции, чем наивные Т-клетки [76]. Эти результаты позволяют предположить, что кишечник плода подвергается воздействию чужеродных антигенов, но неизвестно, являются ли эти антигены микробными.

Таким образом, структура кишечной колонизации, созданная в течение первой недели жизни, находит отражение в сообществе микроорганизмов кишечного микробиома человека в зрелые годы (будущего) через различные факторы (генетика, диета, окружающая среда, образ жизни и т.д.) [77–80].

ХАРАКТЕР ВСКАРМЛИВАНИЯ НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА И ЕГО МИКРОБИОМ

Как было сказано выше, микробиом матери и санитарное состояние окружающей среды определяют характер первичной колонизации ребенка. В последующем состав его кишечной микробиоты во многом зависит от вида вскармливания.

Грудное молоко (ГМ) — первый оптимально сбалансированный продукт со сложным биохимическим составом, который получает малыш практически сразу после рождения и который остается единственным пищевым субстратом на протяжении 4–6 месяцев.

Именно ГМ в первые дни жизни защищает ребенка от инфекционных болезней и способствует

снижению смертности от них за счет содержания множества как специфических, так и неспецифических компонентов защиты: Т- и В-лимфоцитов, плазматических клеток, иммуноглобулинов (в первую очередь, IgA) и антимикробных ферментов (лизозима и лактоферрина) [81].

Установлено, что грудное вскармливание в какой-то мере профилактирует развитие таких хронических заболеваний, как сахарный диабет [82], ожирение, гиперхолестеринемия [83] и, несомненно, служит весомым фактором в формировании «здорового» микробиома ребенка, поскольку ГМ — главный источник симбиотических микроорганизмов (бифидобактерий, лактобацилл, энтерококков). Оно также содержит вещества с антимикробным и пребиотическим потенциалом: β-лактоза, α-лактальбумин, лактоферрин, олигосахариды, нуклеотиды, нуклеозиды, sIgA, лейкоциты, лизоцим и др. [84–86].

Низкий уровень фосфора, β-лактоза и короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) снижают pH кишечной среды, препятствуя пролиферативному росту условно-патогенных и патогенных бактерий и обеспечивая оптимальный титр резидентной (облигатной) микробиоты ГМ (не менее 10^3 КОЕ/мл живых бактерий и широкий спектр бактериальных ДНК) [87].

Уже ни у кого не вызывает сомнений, что кишечная микробиота ребенка на исключительно грудном вскармливании характеризуется высоким популяционным уровнем бифидобактерий (90%) и низким содержанием *C. difficile* и *E. coli* [79]. Однако следует подчеркнуть, что если в первые три дня жизни малыша в структуре бифидобактерий господствуют взрослые штаммы (*B. longum* и *B. catenulatum*), то ко второй неделе, при благоприятных условиях, они замещаются младенческими (*B. infantis* и *B. breve*) [88]. Исследования, проводимые на генно-молекулярном уровне, установили, что в геноме младенческих видов бифидобактерий присутствуют 5 генов, которые кодируют синтез бактериальных галактозидаз. Например, *B. infantis* продуцирует фермент β-galactosidases, а *B. breve* — endogalactanase, благодаря которым бифидобактерии осуществляют метаболизм олигосахаридов, содержащихся в грудном молоке (ОГМ) [89–91].

Доминирование именно младенческих штаммов бифидобактерий способствует формированию иммунологической толерантности, снижению активности воспаления, укреплению кишечного защитного барьера. Иллюстрацией к сказанному служит работа Y.M. Sjögren и соавт. (2009), в которой отмечено, что у ребенка к концу периода новорожденности существует прямая корреляционная связь между уровнем sIgA в кишечном секрете и количеством бифидобактерий, и обратная — между

уровнем провоспалительного цитокина IL-6 и *Bacteroides* [92].

В настоящее время из образцов ГМ выделено более 400 различных видов бактерий, включая стафилококки, молочнокислые бактерии и бифидобактерии, хотя культивируемое бактериальное разнообразие, зафиксированное в отдельных пробах, намного ниже (от 2 до 8 различных видов на одну женщину). Схожие виды микроорганизмов опознаны и в фекалиях младенцев, что подтверждает роль ГМ в бактериальной колонизации кишечника [93].

В целом микробиом ГМ довольно сложен. Идентификация видов бактерий с помощью культуральных и молекулярных методов определила в нем кожные и кишечно-ассоциированные микроорганизмы, такие как *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Veillonella*, *Prevotella*, *Pseudomonas* и *Clostridia* [94–99]. Кроме этого, установлена его динамичность и изменчивость на протяжении лактации. Так, в молозиве содержится большое разнообразие типичных микроорганизмов кожного и кишечного типа, в то время как в зрелом молоке микробиота менее разнообразна и представлена значительным количеством младенческих оральных бактерий и кожи [100].

Хорошо известно, что состав микробиома ГМ модифицируют материнские факторы: соматическое здоровье матери, способ родоразрешения, стресс, индекс массы тела (ИМТ), использование антибиотиков, диета и место проживания [18, 29].

Исследование, выполненное Leyva L. Lopez и соавт. (2021, 2022), оценило изменчивость микробиоты ГМ в зависимости от возраста матери, ее ИМТ, стадии лактации, субклинического мастита (СКМ) и даже практики грудного вскармливания: исключительно грудное, преимущественно грудное или смешанное. Образцы грудного молока (n=86) изучали методом секвенирования 16S рРНК. По результатам молекулярно-генетического анализа, самый многочисленный род, обитающий в ГМ — *Streptococcus* — 33,8%, почти в 2–3 раза реже выделяли *Pseudomonas* — 18,7% и *Sphingobium* — 10,7%. Относительная численность представленных родов коррелировала с материнскими факторами [101, 102].

Во-первых, *Lactobacillus* и *Streptococcus* (фил *Firmicutes*) и бактерии фила *Actinobacteria* существенно чаще встречались в начале лактации, тогда как пероральные *Leptotrichia* (фил *Bacteroidetes*) и экологические *Comamonas* (фил *Pseudomonadota*) — при установленной лактации.

Во-вторых, интенсивный пролиферативный рост *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* и *Micrococcus* отмечался у повторнородящих матерей по сравнению с первородящими.

В-третьих, у матерей с оптимальным ИМТ (19–25), по сравнению с измененным ИМТ, обнаружена разнообразная микробиота, характеризующаяся более высоким содержанием молочнокислых бактерий (*Lactobacillus*, *Leuconostoc* и *Lactococcus*), *Leucobacter* и *Micrococcus* [101]. Вдобавок, отдельные микробные сообщества отличались по стадиям лактации и способу вскармливания. В пробах ГМ женщин, которые вскармливали своих младенцев исключительно ГМ, как на ранней, так и на поздней стадии лактации фиксировали большее количество дифференцированных видов микроорганизмов, по сравнению с экзеплярами ГМ женщин, которые допаивали или докармливали своих детей (11 против 1 и 13 против 2 соответственно). К тому же, у первых по сравнению со вторыми в образцах ГМ в начале и в конце лактации находили значительно чаще комменсальные и молочнокислые бактерии, включая *Lactobacillus gasseri*, *Granulicatella elegans*, *Streptococcus mitis* и *Streptococcus parasanguinis*.

Таким образом, добавление в рацион ребенка травяных чаев и/или продукта прикорма приводит к трансформации микробиома ГМ за счет уменьшения количества бактерий, контаминирующих грудное молоко из ротовой полости ребенка, и увеличения «экологически чистых» бактерий, мигрирующих в грудное молоко из кишечника матери [102].

Изучение вариативности микробиома ГМ в зависимости от продолжительности лактации, возраста, места проживания матери и наличия у нее гестационного синдрома артериальной гипертензии (гестационная АГ) проводилось на разных территориях Китая. Авторы обнаружили самое высокое микробное разнообразие в молозиве, которое постепенно снижается и видоизменяется на протяжении лактации. Так, на уровне фила численность *Proteobacteria* увеличивалась, а *Firmicutes* демонстрировала противоположную тенденцию; на уровне рода *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и *Lactobacillus* преобладали в образцах молозива и выражали определенные вариации в период лактации. Географическое положение матери в значительной степени влияло на формирование микробиоты ГМ и численность преобладающего рода. Кроме того, молоко от матерей с гестационной АГ имело иное и менее разнообразное микробное сообщество на родовом уровне в ранние периоды лактации, чем молоко от здоровых матерей [103].

Учитывая то, что микробиота ГМ участвует в формировании кишечного микробиома младенца посредством первоначальной инокуляции ЖКТ, ей присвоен статус — «прототип пробиотической пищи матери-природы» [154]. Младенцы на исключительно грудном вскармливании в первые 3–4 ме-

сяца жизни, потребляющие около 800 мл ГМ в день, получают из молока $\sim 10^5$ – 10^7 КОЕ бактерий, что, безусловно, определяет основной видовой состав микробиома кишечника.

В эксперименте по перекрестному усыновлению установлено, что кормящая мать, а не биологическая, определяет состав микробиома младенца, который сохраняется после отлучения от груди и на всю жизнь [104]. В рамках проекта «Микробиом человека» T. Ding и P.D. Schloss (2014) еще раз подтвердили, что грудное вскармливание в младенчестве — основная характеристика жизненного цикла, влияющая на бактериальный состав у взрослых [105].

Предложены не исключаящие друг друга модели сборки микробиома ГМ (рис. 2).

1. *Перенос микроорганизмов с кожи матери в грудное молоко.* Молекулярные подходы использовались для генетического типирования грамположительных организмов, контаминирующих как кожные покровы матери, так и младенца, а также грудное молоко, чтобы продемонстрировать общность конкретных штаммов в диаде [106, 107]. Во время грудного вскармливания сосок и ареола находятся в ротовой полости младенца, что приводит к попаданию бактерий, ассоциированных с кожей матери, в рот и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) младенца [108].

2. *Ретроградный поток микроорганизмов из полости рта младенца в грудные протоки* [97].

Основываясь на физиологии сосания младенцев, возможен обратный поток грудного молока из ротовой полости малыша через сосок в молочную железу [109, 110]. Этот механизм объясняет присутствие микроорганизмов *Gemella*, *Veillonella*, *Staphylococcus* и *Streptococcus* как в ротовой полости новорожденных, так и в грудном молоке [97, 111]. Хотя другие бактерии, обычно заселяющие оральную полость новорожденных, такие как *Actinomyces*, не всегда обнаруживались в ГМ. Кроме того, в первоначальных образцах молозива определялись ДНК-сигнатуры бактерий еще до прикладывания младенца к груди матери [98]. Таким образом, хотя перенос молока из полости рта младенца может объяснить присутствие некоторых микробов, он не способен полностью раскрыть состав микробиоты ГМ.

3. *Альтернативная модель объяснения присутствия типичных кишечных микроорганизмов в ГМ.* Дендритные клетки (ДК) слизистой оболочки кишечника регулярно поглощают кишечные бактерии и переносят их в местные лимфоидные фолликулы, где осуществляется выработка специфического IgA. ДК и секретирующие иммуноглобулин лимфоциты циркулируют в крови, но могут избирательно возвращаться в кишечник за счет взаимодействия с $\beta 7$ -интегринами и выделяемыми эндотелиоцитами молекулами адгезии (адресинами, MAdCAM-1). Клетки эндотелия молочных желез синтезируют

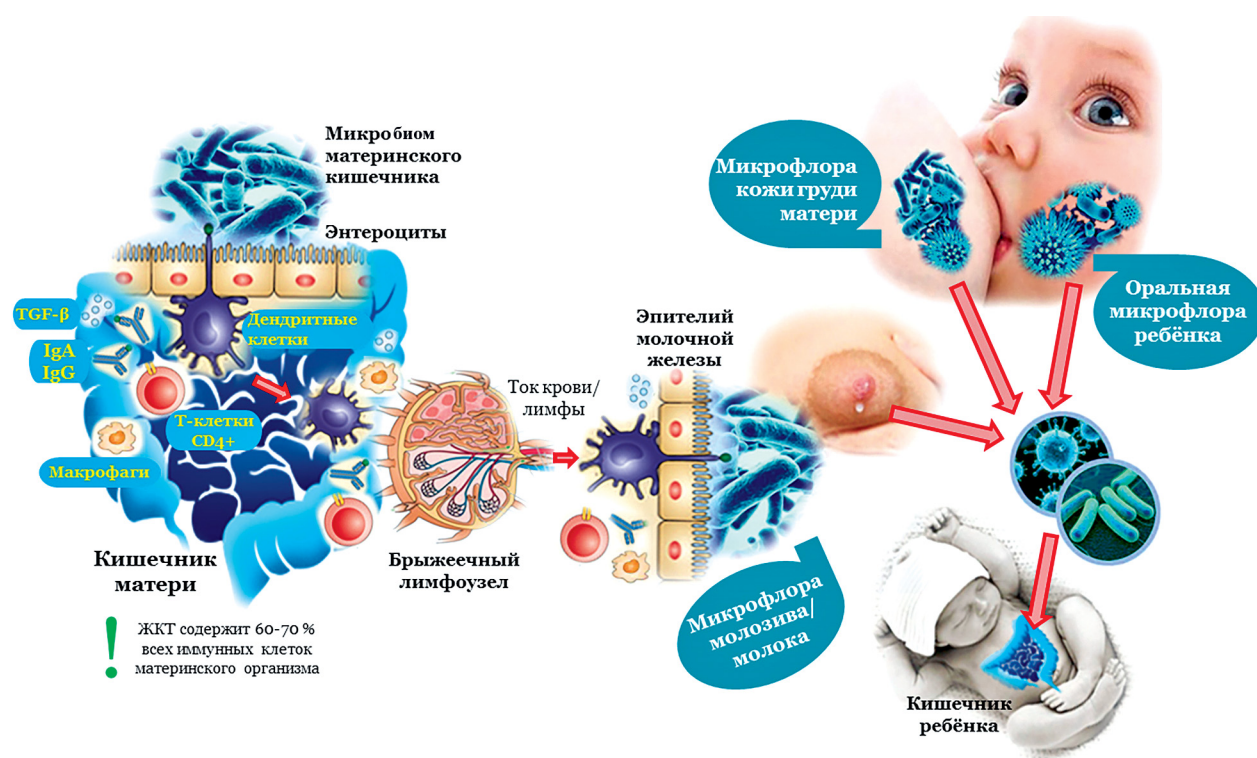


Рис. 2. Модели сборки микробиома грудного молока. Источник: Latuga MS, Stuebe A, Seed PC. A review of the source and function of microbiota in breast milk. Semin Reprod Med. 2014 Jan;32(1):68–73.

молекулы MAdCAM-1 во время беременности, обеспечивая избирательное поступление в железу «запрограммированных» ДК, содержащих кишечные бактерии. Эти микроорганизмы или их ДНК, а также ДНК других микроорганизмов могут непосредственно попадать в ЖКТ младенца и изменять структуру микробных сообществ, обеспечивая основу для модели *энтеромаммарного пути* (EMT).

В поддержку модели EMT свидетельствуют данные трех исследований с участием пары — мать и ее доношенный ребенок. Установлено, что подмножество геномных сигнатур, соответствующих *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophilus* и *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, были общими для материнского стула, материнской крови, грудного молока и образцов детского стула [91, 106, 112]. В ряде исследований также подчеркивается, что некоторые бактерии, присутствующие в кишечнике матери, способны достигать ее молочной железы не только в период лактации, но и на поздних сроках беременности посредством механизма, включающего дендритные клетки кишечника и макрофаги [113].

4. *Механизм передачи микробиоты от матерей в грудное молоко путем распространения из молочной железы.* В эксперименте на мышинной модели цитомегаловируса (ЦМВ, CMV) продемонстрировано, что вирусы могут оставаться в молочной железе после первичной инфекции в состоянии покоя [114]. Предполагается, что процесс лактации реактивирует эти вирусы. В соответствии с этой идеей ЦМВ обнаружен в ГМ бессимптомных серопозитивных по ЦМВ женщин. Виролактация — наличие живого вируса в ГМ, коррелирует с продолжительностью лактации и достигает максимума на 3–4-й неделе лактации. Отмечено, что выделение ЦМВ, по-видимому, ограничивается только грудным молоком [115]. Недоношенные дети могут подвергаться риску постнатального заражения ЦМВ через грудное молоко из-за сниженной трансплацентарной передачи антител против данного вируса [116]. Клинические данные подтверждают тот факт, что выделение ЦМВ у матерей недоношенных детей может зависеть от местных иммунных факторов в молочной железе [117].

ВВЕДЕНИЕ ПРОДУКТОВ ПРИКОРМА И КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ МАЛЫША

Постепенное введение продуктов прикорма (ПП) модифицирует бактериальное разнообразие в кишечнике малыша. Отмечено, что характер кишечной микробиоты усложняется за счет индуцирования пролиферативного роста бактериоидов и других представителей анаэробной микробиоты и подавления общего количества бифидобактерий с трансформацией их видовой принадлежности:

младенческие виды начинают вытесняться взрослыми — *B. longum*, *B. adolescentis*, *B. catenulatum* [118–122].

Вместе с генетически закодированными факторами питания эти изменения микробиоты кишечника определяют онтогенез кишечника в начале приема твердой пищи [123]. Например, эксперименты на стерильных мышах показали, что бактериальная колонизация кишечника необходима для регуляции экспрессии антимикробных пептидов, вызванной отлучением от груди [124]. Вместе с тем переход от кормления грудью к ПП способствует формированию кишечного барьера и вызывает глубокое ремоделирование кишечника [125–129].

С ПП в организм ребенка поступают новые субстраты, для усвоения которых необходимы бактериальные популяции с соответствующей метаболической активностью, которая начинает перестраиваться при введении твердой пищи и продолжается, по крайней мере, до 3-летнего возраста с параллельным нарастанием микробного разнообразия [130].

Расширение пищевого рациона сопровождается также и перестройкой иммунного статуса. В экспериментальной работе, проведенной на крысах, выявлено, что при отлучении сосунков от груди в лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником, происходит индуцирование $\alpha\beta$ -TCR(+) Т-клеток и увеличение рецепторов к IL-2, что может способствовать развитию аллергического воспаления [131].

Известно, что продукты бактериального гидролиза, прежде всего короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), играют модулирующую роль в обмене веществ и иммунитете ребенка. Бутират, являясь источником энергии для колоноцитов, поддерживает целостность эпителия в кишечнике [132]. Кроме этого, содействует дифференцировке Трег-клеток и подавляет воспалительные реакции, как показано на примере бактериальных продуцентов бутирата, таких как *Faecalibacterium prausnitzii* [130, 133, 134]. Пропионат также потенцирует образование *de novo* Трег-клеток на периферии [133].

В эксперименте на кроликах-сосунках с идентификацией 29 метаболитов выявили сильную модификацию метаболома слепой кишки после начала приема твердой пищи. Так, концентрация КЦЖК — основных бактериальных метаболитов, увеличилась: для бутирата в 10 раз, для ацетата в 5 раз и для пропионата в 2 раза. Кроме этого, выявили высокую концентрацию в слепой кишке: метанола и двух сахаров (глюкоза и рибоза). Прогнозируемое относительное количество микробных путей, участвующих в производстве пропионата, ацетата и бутирата, увеличилось.

На основании полученных данных ученые предположили, что изменение метаболома слепой кишки может представлять собой сигнал, запускающий созревание эпителиального кишечного барьера. Для подтверждения представленной гипотезы проводилась оценка регуляторной функции транскриптома слизистой оболочки слепой кишки.

На основании метаболомного и транскриптомного анализов *in vitro* было сделано заключение, что изменение состава микробиоты в начале приема твердой пищи связано с серьезным сдвигом в производстве бактериальных метаболитов, который совпадает с транскриптомной регуляцией ключевых компонентов как иммунного, так и физического кишечного барьера. Созревание кишечного барьера при отлучении от груди матери частично индуцируется метаболитами кишечной микробиоты, особенно бутиратом [135].

Окончание грудного вскармливания, когда объем ГМ существенно меньше твердой пищи, сопровождается относительной стабильностью микробного состава [136]. В этот период в микробиоме детского кишечника появляются характерные для взрослого бактерии — представители типов *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и класса *Clostridia*: *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, *Roseburia* и *Anaerostipes* [118, 137].

Таким образом, микробный состав в течение первого года жизни обычно представлен низким видовым разнообразием и высокой нестабильностью [138–140]. Тем не менее ряд исследований показывают, что некоторые из бактерий, которые становятся частью взрослой микробиоты, колонизируют кишечник уже в первые месяцы жизни [106, 141].

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ РЕБЕНКА

В последнее десятилетие доказано, что на состав кишечной микробиоты значительное влияние оказывает место проживания малыша. Это объясняют различиями в экологической ситуации, питании, образе жизни и традициях, существующих на определенной территории.

M. Fallani и соавт. (2010) проводили многоцентровые исследования кишечного микробиома у грудных детей из пяти европейских стран: Швеции, Шотландии, Германии, Италии и Испании. Изучалось влияние места жительства, способа родов, характера питания и использования антибиотиков на состав фекальной микробиоты детей в возрасте 6 нед (n=606). Установлено, что воздействие территории проживания на структуру кишечной микробиоты детей играет не менее важное значение, чем способ родоразрешения или вскармливания [142].

Авторы отметили, что дети, проживающие на севере Европы, имели более высокие значения уров-

ня *Bifidobacteria*, *Atopobium*, *C. perfringens*, *C. difficile*, в то время как южные младенцы — *Bacteroides*, *Eubacteria* и *Lactobacillus*. Ученые сделали вывод, что различия в питании и образе жизни в разных странах Европы могут повлиять на формирование кишечного микробиома ребенка [142].

Дети, рожденные в бедных областях развивающихся стран, раньше подвергаются микробной колонизации, чем младенцы в богатом и высоко развитом обществе. Так, при отсутствии конкуренции среди бактерий рода *Enterobacter* для новорожденных, живущих в странах с высоким экономическим статусом, стала более характерной колонизация кишечника «бактериями кожи» — *Staphylococcus epidermidis* [143]. Такое реформирование процесса колонизации, связанное с усилением гигиенических мер, может оказать непоправимое воздействие на развитие как общего микробиома, так и иммунной системы грудных детей.

Установлено, что вероятность обмена бактериями через предметы быта и воздух в помещении увеличивается соразмерно количеству людей, проживающих в доме. S.J. Song и соавт. (2013) выявили, что члены одной семьи, живущие вместе на ограниченной площади, имеют более схожие микробиомы, чем родственники, но квартирующие отдельно [144]. Особенно показательно максимальное родство микробиома кожи у супругов, а также обмен поверхностными бактериальными сообществами между хозяевами и их собаками [92].

Длительное проживание будущей матери в сельской местности, частый контакт младенца на первом году жизни с домашними животными, а, соответственно, и с их микробиотой, оказывают протективное действие, повышая иммунологическую толерантность [145, 146]. Таким образом, взросление ребенка в более разнообразной микробной экосистеме помогает научить его иммунную систему не слишком остро реагировать на триггеры, а также снижает вероятность возникновения астмы, аллергии и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [147–149].

Посещение детского сада — еще один внешний фактор, который способствует созреванию и формированию кишечного микробиома в раннем возрасте.

В трех опубликованных исследованиях изучалась взаимосвязь между визитами ребенка в детский сад и структурой его кишечной микробиоты [150–152]. Первое исследование (Thompson A.L., 2015) указало на увеличение α -разнообразия у организованных детей. Второе (Hermes G.D.A., 2020) — не смогло продемонстрировать значительного вклада посещения детского учреждения в формирование микробиома. Третье (Mortensen M.S., 2018) — изучало межиндивидуальную (β -разнообразие) и

внутрииндивидуальную (α -разнообразие) изменчивость микробиоты, устойчивость к антибиотикам и болезням детей в возрасте 1–6 лет.

Проведенные исследования имели совершенно разный дизайн, в них отсутствовали: группа сравнения (участники соответствующего возраста, не посещающие детский сад) и учет дополнительных факторов, которые существенно корректируют структуру микробиома. В результате получены совершенно разные данные, которые не позволили сделать заключение: оказывает ли длительное присутствие ребенка в детском саду воздействие на характер кишечной микробиоты и каково значение этого воздействия для организма.

Огромная работа, проделанная под руководством А. Amir (2022), внесла значительный вклад в выявление отличий в составе микробной экосистемы кишечника у организованных и не организованных детей. Исследователи учли все недостатки предыдущих экспериментов и расширили перечень дополнительных факторов. В исследование были включены детей разного возраста из четырех детских садов, и группу сравнения — дети такого же возраста, но воспитывающиеся дома. Забор материала на анализ охватывал четыре временных промежутка и учитывал возраст ребенка на момент поступления в детский сад и длительность нахождения в организованном коллективе. В целом группы существенно не различались по демографическим и проверяемым характеристикам.

Продольный характер когорты детей позволил охарактеризовать динамику микробного состава кишечника у организованных детей раннего возраста как малой экосистемы. Подчеркнуто, что в этот возрастной период на процесс становления микробиома гораздо больший вклад вносит нахождение ребенка в конкретном детском коллективе, чем способ родоразрешения и характер вскармливания, которые являются ведущими на первом году жизни. Отмечено, что возраст является доминирующим искажающим фактором микробного состава не только на первом, но и на втором, и на третьем годах жизни. Другими факторами, показывающими скромный, но значимый вклад, были пол ребенка, время поступления в детский сад и длительность его посещения, а также получение матерью или ребенком антибиотиков (как во время, так и в течение 3 дней после родов), характер вскармливания и возраст введения твердой пищи (первого продукта прикорма).

Показано, что микробный состав детей, посещающих детский сад и не организованных (домашних), различаются. При этом обогащение таксонов чаще наблюдается у детей, которые длительный период времени ходят в один и тот же детский сад, не меняя коллектив общения, по сравнению с детьми того же

возраста, которые еще не начали посещать детское учреждение. У домашних детей значительно чаще выявлялись таксоны из семейств *Bifidobacteriaceae* ($q=0,04$) типа *Actinobacteria*, *Lactobacillaceae* ($q=0,05$) и *Staphylococcaceae* ($q=0,05$) типа *Firmicutes* и *Pasteurellaceae* ($q=0,04$) типа семейства протеобактерий, в то время как у детей из детских дошкольных учреждений повышенное обилие отмечено для семейства *Prevotellaceae* и рода *Prevotella* из типа *Bacteroidetes* ($q=0,04$), а также *Lachnospiraceae* ($q=0,05$) и *Ruminococcaceae* ($q=0,04$) из типа *Firmicutes*.

Кроме того, исследователи еще раз подтвердили, что дети одного возраста из одного и того же детского сада значительно более похожи по микробному пейзажу, чем дети того же возраста, но из двух разных детских садов. Причем, начиная со второго месяца посещения, дети из одного и того же детского сада становятся более похожими по своему микробному составу. Это означает, что конкретный детский сад, в котором пребывает ребенок, способствует формированию общего микробного паттерна у детей данного коллектива.

Интересным оказался тот факт, что частота посещения детских садов в раннем возрасте и смешение детей в популяции имели обратную зависимость с детским диабетом. В свою очередь, увеличение числа детей в группе положительно влияло на усиление защиты от диабета. Эти данные свидетельствуют о том, что раннее воздействие может играть роль в развитии иммунорегуляторных механизмов, защищающих от диабета. Однако последующие лонгитудинальные исследования необходимы для изучения того, связаны ли и каким образом специфические модели микробного созревания кишечника и посещения детских садов здоровыми детьми с будущим состоянием здоровья и болезнями, а также с иммунологическими и аллергическими исходами [153].

Таким образом, кишечный микробиом формируется преимущественно факторами окружающей среды, в то время как генетика объясняет менее 10% вариаций. Первые 3 года жизни (раннее детство) демонстрируют самую высокую внутри- и межиндивидуальную изменчивость микробиома кишечника. Неслучайно это время считается «критическим периодом» для созревания кишечного микробиома.

Посещение организованных коллективов имеет важное значение для формирования микробного состава в раннем детстве. Конкретное детское учреждение влияет на микробиом кишечника, и микромир каждого ребенка, при регулярном посещении ДДУ, приобретает схожие характеристики. Кроме того, у организованных детей микробный состав кишечника отличается от состава детей,

находящихся на домашнем воспитании. При этом обогащение таксонов чаще наблюдается у детей, длительно пребывающих в одном и том же детском учреждении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что формирование кишечной микрофлоры ребенка начинается с внутриутробного этапа и является длительным, сложным мультифакторным процессом, нарушение которого ассоциируется с развитием различных патологических состояний в детском организме. Более глубокое понимание механизма формирования кишечной микробиоты у детей позволит разработать эффективные методы профилактики и коррекции микрoэкологических нарушений у ребенка и связанных с ними заболеваний в разные периоды жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Автор получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

- Zilber-Rosenberg I., Rosenberg E. Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution FEMS Microbiol Rev. 2008; 32(5): 723–35.
- Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010; 464: 59–65.
- Huttenhower C., Gevers D., Knight R. et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. 2012; 486: 207–14.
- Shi Y., Tyson G.W., DeLong E.F. Metatranscriptomics reveals unique microbial small RNAs in the oceans water column. Nature. 2009; 459: 266–9.
- Maron P.A., Ranjard L., Mougél C., Lemanceau P. Metaproteomics: A new approach for studying functional microbial ecology. Microb. Ecol. 2007; 53: 486–93.
- Mojzsis S.J., Arrhenius G., McKeegan K.D. et al. Evidence for life on Earth before 3,800 million years ago. Nature 1996; 384: 55–9.
- Kappler A., Pasquero C., Konhauser K.O. et al. Deposition of banded iron formations by anoxygenic phototrophic Fe(II)-oxidizing bacteria. Geology. 2005; 33: 865–8.
- Hancock A.M., Witonsky D.B., Ehler E. et al. Colloquium paper: human adaptations to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107 (Supplement 2): 8924–30.
- Dominguez-Bello M.G., Godoy-Vitorino F., Knight R., Blaser M.J. Role of the microbiome in human development. Gut. 2019; 68(6): 1108–14.
- Bosch T.C. Rethinking the role of immunity: lessons from Hydra. Trends Immunol. 2014; 35: 495–502.
- Walter J., Ley R. The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. Annu Rev Microbiol. 2011; 65: 411–29.
- Lloyd-Price J., Abu-Ali G., Huttenhower C. The healthy human microbiome. Genome Med. 2016; 8: 51.
- Human Microbiome Project Consortium Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. 2012; 486: 207–14.
- Moodley Y., Linz B., Yamaoka Y. et al. The peopling of the Pacific from a bacterial perspective. Science. 2009; 323: 527–30.
- Odamaki T., Kato K., Sugahara H. et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. BMC Microbiol. 2016; 16: 90.
- Flores G.E., Caporaso J.G., Henley J.B. et al. Temporal variability is a personalized feature of the human microbiome. Genome Biol. 2014; 15: 531.
- De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107: 14691–6.
- Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature. 2012; 486: 222–7.
- Schnorr S.L., Candela M., Rampelli S. et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. Nat Commun. 2014; 5: 3654.
- Rampelli S., Schnorr S.L., Consolandi C. et al. Metagenome sequencing of the Hadza hunter-gatherer gut microbiota. Curr Biol. 2015; 25: 1682–93.
- Clemente J.C., Pehrsson E.C., Blaser M.J. et al. The microbiome of uncontacted Amerindians. Sci Adv. 2015; 1. <http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.1500183>.
- Martínez I., Stegen J.C., Maldonado-Gómez M.X. et al. The gut microbiota of rural papua new guineans: composition, diversity patterns, and ecological processes. Cell Rep. 2015; 11: 527–38.

23. Obregon-Tito A.J., Tito R.Y., Metcalf J. et al. Subsistence strategies in traditional societies distinguish gut microbiomes. *Nat Commun.* 2015; 6: 6505.
24. Morton E.R., Lynch J., Froment A. et al. Variation in rural African gut microbiota is strongly correlated with colonization by *Entamoeba* and subsistence. *PLoS Genet.* 2015; 11: e1005658.
25. Gomez A., Petrzalkova K.J., Burns M.B. et al. Gut microbiome of coexisting BaAka Pygmies and Bantu reflects gradients of traditional subsistence patterns. *Cell Rep.* 2016; 14: 2142–53.
26. Brito I.L., Yilmaz S., Huang K. et al. Mobile genes in the human microbiome are structured from global to individual scales. *Nature.* 2016; 535: 435–9.
27. Muegge B.D., Kuczynski J., Knights D. et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science.* 2011; 332: 970–4.
28. Ley R.E., Hamady M., Lozupone C. et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science.* 2008; 320: 1647–51.
29. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011; 334: 105–8.
30. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014; 505: 559–63.
31. Sonnenburg E.D., Smits S.A., Tikhonov M. et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature.* 2016; 529: 212–5.
32. Blaser M.J., Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7: 887–94.
33. Korpela K., Salonen A., Virta L.J. et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun.* 2016; 7: 10410.
34. Blaser M.J. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science.* 2016; 352: 544–5.
35. Zaiss M.M., Harris N.L. Interactions between the intestinal microbiome and helminth parasites. *Parasite Immunol.* 2016; 38: 5–11.
36. Lopes M.E.M., Carneiro M.B.H., Dos Santos L.M., Vieira L.Q. Indigenous microbiota and Leishmaniasis. *Parasite Immunol.* 2016; 38: 37–44.
37. Falush D., Wirth T., Linz B. et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science.* 2003; 299: 1582–5.
38. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F. et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier. *Gut.* 2016; 65: 330–9.
39. Miller W.B. The Eukaryotic Microbiome: Origins and Implications for Fetal and Neonatal Life. *Front Pediatr.* 2016; 4: 96.
40. Fox C., Eichelberger K. Maternal microbiome and pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 2015; 104 (6): 1358–63.
41. Younge N., McCann J.R., Ballard J. et al. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice. *JCI Insight.* 2019; 4(19): e127806.
42. Ardisson A.N., de la Cruz D.M., Davis-Richardson A.G. et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One.* 2014; 9: e90784.
43. Moles L., Gomez M., Heilig H. et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS One.* 2013; 8: e66986.
44. Rautava S., Kainonen E., Salminen S., Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130, 1355–60.
45. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107, 11971–5.
46. Satokari R., Grönroos T., Laitinen K. et al. *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* DNA in the human placenta. *Lett. Appl. Microbiol.* 2009; 48: 8–12.
47. Aagaard K., Ma J., Antony K.M. et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6, 237–65.
48. Oh K.J., Lee S.E., Jung H. et al. Detection of ureaplasmas by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with cervical insufficiency. *J. Perinat. Med.* 2010; 38: 261–8.
49. DiGiulio D.B., Romero R., Amogan H.P. et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS One.* 2008; 3: e3056.
50. Jiménez E., Fernández L., Marín M.L. et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr. Microbiol.* 2005; 51: 270–4.
51. Jimenez E., Marin M.L., Martin R. et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res. Microbiol.* 2008; 159: 187–93.
52. Hu J., Nomura Y., Bashir A. et al. Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. *PLoS One.* 2013; 8: e78257.
53. Seed P.C., et al. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice. *JCI Insight.* 2019; 4 (19).
54. Perez-Munoz M.E., Arrieta M.C., Ramer-Tait A.E., Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome.* 2017; 5(1): 48.
55. de Goffau M.C. et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature.* 2019; 572(7769): 329–34.
56. Kennedy K.M., Gerlach M.J., Adam T. et al. Fetal meconium does not have a detectable microbiota before birth. *Nature Microbiology.* 2021; 6(7): 865–73.

57. Koren O., Goodrich J.K., Cullender T.C. et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012; 150: 470–80.
58. Aagaard K., Riehle K., Ma J. et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS One*. 2012; 7: e36466.
59. Blaser M.J., Dominguez-Bello M.G. The Human Microbiome before Birth. *Cell Host Microbe*. 2016; 20: 558–60.
60. Romero R., Hassan S.S., Gajer P. et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 2014; 2 (1): 4.
61. Damgaard C., Magnussen K., Enevold C. et al. Viable bacteria associated with red blood cells and plasma in freshly drawn blood donations. *PLoS One*. 2015; 10: e0120826.
62. Lopetuso L.R., Scaldaferri F., Bruno G. et al. The therapeutic management of gut barrier leaking: the emerging role for mucosal barrier protectors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19: 1068–76.
63. Tomás I., Diz P., Tobías A. et al. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2012; 39: 213–28.
64. Mysorekar I.U., Cao B. Microbiome in parturition and preterm birth. *Semin Reprod Med*. 2014; 32 (1): 50–5.
65. Prince A.L., Antony K.M., Ma J., Aagaard K.M. The microbiome and development: a mother's perspective. *Semin Reprod Med*. 2014; 32: 14–22.
66. Dasanayake A.P., Li Y., Wiener H. et al. Salivary *Actinomyces naeslundii* genospecies 2 and *Lactobacillus casei* levels predict pregnancy outcomes. *J Periodontol*. 2005; 76 (2): 171–8.
67. Bahn S.A., Jacobson J., Petersen F. Maternal and neonatal outcome following prolonged labor induction. *Obstet Gynecol*. 1998; 92: 403–7.
68. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am. J. Clin. Nutr*. 1999; 69: 1035S–45.
69. Hill C.J., Lynch D.B., Murphy K. et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome*. 2017; 5: 4.
70. Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Шкопоров А.Н. и др. Пробиотики в педиатрической практике. Эффективная фармакотерапия. 2011; 5: 44–8.
71. Vaishampayan P.A., Kuehl J.V., Froula J.L. et al. Comparative Metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant. *Genome Biol Evol*. 2010; 2: 53–66.
72. Moeller A.H., Li Y., Mpoudi Ngole E. et al. Rapid changes in the gut microbiome during human evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111: 16431–5.
73. Pickard J.M., Zeng M.Y., Caruso R., Núñez G. Gut microbiota: role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol. Rev*. 2017; 279: 70–89.
74. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T. et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016; 167(6): 1469–80.
75. Mysorekar I.U., Cao B. Microbiome in parturition and preterm birth. *Semin Reprod Med*. 2014; 32 (1): 50–5.
76. Li N. et al. Memory CD4+ T cells are generated in the human fetal intestine. *Nat Immunol*. 2019; 20(3): 301–12.
77. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed *Bacteroidetes* colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*. 2014; 63: 559–66.
78. Scholtens P.A., Oozeer R., Martin R. et al. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2012; 3: 425–47.
79. Penders J., Thijs C., Vink C. et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006; 118: 511–21.
80. Eggesbo M., Moen B., Peddada S. et al. Development of gut microbiota in infants not exposed to medical interventions. *APMIS*. 2011; 119: 17–35.
81. WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet*. 2000; 355: 451–5.
82. Horta B.L., Victora C.G. Long-term effects of breastfeeding: a systematic review. Geneva: World Health Organization. 2013.
83. Horta B.L., de Mola C.L., Victora C.G. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure, and type-2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015; 104: 30–7.
84. Garrido D., Ruiz-Moyano S., Mills D.A. Release and utilization of N-acetyl-D-glucosamine from human milk oligosaccharides by *Bifidobacterium longum* subsp. *Infantis Anaerobe* 2012; 18 (4): 430–5.
85. Zivkovic A.M., German J.B., Lebrilla C.B., Mills D.A. Human milk glycomicrobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 (1): 4653–61.
86. Урсова Н.И. Значение грудного вскармливания для роста и развития младенца. Альманах клинической медицины 2015; 42: 23–37.
87. Нетребенко О.К. Питание грудного ребенка и кишечная микрофлора. Педиатрия. 2005; 3: 57–61.
88. Turrone F., Peano C., Pass D.A., Foroni E. et al. Diversity of *bifidobacteria* within the infant gut microbiota. *PLoS One*. 2012; 7(5): e36957
89. O'Connell Motherway M., Kinsella M. Transcriptional and functional characterization of genetic elements

- involved in galactooligosaccharide utilization by *Bifidobacterium breve* UCC2003. *Microb. Biotechnol.* 2013; 6 (1): 67–79.
90. Garrido D., Ruiz-Moyano S. Utilization of galactooligosaccharides by *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* isolates. *Food Microbiol.* 2013; 33 (2): 262–70.
91. Satoh T., Odamaki T. In vitro comparative evaluation of the impact of lacto-N-biose I, a major building block of human milk oligosaccharides, on the fecal microbiota of infants. *Anaerobe.* 2013; 19: 50–7.
92. Sjögren Y.M., Tomicic S., Lundberg A. et al. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39(12): 1842–51.
93. Fernández L., Langa S., Martín V. et al. The microbiota of human milk in healthy women. *JM. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2013; 59(1): 31–42.
94. Gueimonde M., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E. Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology.* 2007; 92(1): 64–6.
95. Heikkilä M.P., Saris P.E. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol.* 2003; 95(3): 471–8.
96. Tyson J.E., Edwards W.H., Rosenfeld A.M., Beer A.E. Collection methods and contamination of bank milk. *Arch Dis Child.* 1982; 57(5): 396–8.
97. Hunt K.M., Foster J.A., Forney L.J. et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS ONE.* 2011; 6(6): e21313.
98. Cabrera-Rubio R., Collado M.C., Laitinen K. et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96(3): 544–51.
99. Thompson N., Pickler R.H., Munro C., Shotwell J. Contamination in expressed breast milk following breast cleansing. *J Hum Lact.* 1997; 13(2): 127–13.
100. Latuga M.S., Stuebe A., Seed P.C. A review of the source and function of microbiota in breast milk. *Semin Reprod Med.* 2014; 32(1): 68–73.
101. Lopez Leyva L., Gonzalez E., Li C. et al. Human Milk Microbiota in an Indigenous Population Is Associated with Maternal Factors, Stage of Lactation, and Breastfeeding Practices. *Curr Dev Nutr.* 2021; 5(4): doi: 10.1093/cdn/nzab013.
102. Lopez Leyva L., Gonzalez E., Solomons N.W., Koski K.G. Human milk microbiome is shaped by breastfeeding practices. *Front Microbiol.* 2022; 13: 885588.
103. Wan Y., Jiang J., Lu M. et al. Human milk microbiota development during lactation and its relation to maternal geographic location and gestational hypertensive status. *Gut Microbes.* 2020; 11(5): 1438–49.
104. Pannaraj P.S., Li F., Cerini C. et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr.* 2017; 171: 647–54.
105. Ding T., Schloss P.D. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature.* 2014; 509(7500): 357–60.
106. Palmer C., Bik E.M., DiGiulio D.B. et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007; 5(7): e177.
107. Perez P.F., Doré J., Leclerc M. et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics.* 2007; 119(3): e724–32.
108. Holmes A.V. Establishing successful breastfeeding in the newborn period. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60(1): 147–68.
109. Ramsay D.T., Kent J.C., Owens R.A., Hartmann P.E. Ultrasound imaging of milk ejection in the breast of lactating women. *Pediatrics.* 2004; 113(2): 361–7.
110. Ramsay D.T., Mitoulas L.R., Kent J.C. The use of ultrasound to characterize milk ejection in women using an electric breast pump. *J Hum Lact.* 2005; 21(4): 421–8.
111. Lif Holgerson P., Harnevik L., Hernell O. et al. Mode of birth delivery affects oral microbiota in infants. *J Dent Res.* 2011; 90(10): 1183–8.
112. Heath L., Conway S., Jones L. et al. Restriction of HIV-1 genotypes in breast milk does not account for the population transmission genetic bottleneck that occurs following transmission. *PLoS ONE.* 2010; 5(4): e10213.
113. Fernández L., Langa S., Martín V. et al. The microbiota of human milk in healthy women. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2013; 59(1): 31–42.
114. Wu C.A., Paveglio S.A., Lingenheld E.G. et al. Transmission of murine cytomegalovirus in breast milk: a model of natural infection in neonates. *J Virol.* 2011; 85(10): 5115–24.
115. Vochem M., Hamprecht K., Jahn G., Speer C.P. Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17(1): 53–8.
116. Stagno S., Reynolds D.W., Pass R.F., Alford C.A. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 1980; 302(19): 1073–6.
117. Ehlinger E.P., Webster E.M., Kang H.H. et al. Maternal cytomegalovirus-specific immune responses and symptomatic postnatal cytomegalovirus transmission in very low-birth-weight preterm infants. *J Infect Dis.* 2011; 204(11): 1672–82.
118. Backhed F., Roswall J., Peng Y. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe.* 2015; 17: 690–703.
119. Jain N., Walker W.A. Diet and host-microbial cross-talk in postnatal intestinal immune homeostasis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12: 14–25.
120. Koenig J.E., Spor A., Scalfone N. et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *PNAS.* 2011; 108: 4578–85.
121. Muinck E.J., de Trosvik P. Individuality and convergence of the infant gut microbiota during the first year of life. *Nat Commun.* 2018; 9: 2233.

122. Voreades N., Kozil A., Weir T.L. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014; 5: 494.
123. Torow N., Hornef M.W. The neonatal window of opportunity: setting the stage for life-long host-microbial interaction and immune homeostasis. *J Immunol.* 2017; 198: 557–63.
124. Hooper L.V. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol.* 2004; 12: 129–34.
125. Rakoff-Nahoum S., Kong Y., Kleinstein Sh. et al. Analysis of gene–environment interactions in postnatal development of the mammalian intestine. *PNAS.* 2015; 112: 1929–36.
126. Fulde M., Sommer F., Chassaing B. et al. Neonatal selection by Toll-like receptor 5 influences long-term gut microbiota composition. *Nature.* 2018; 560: 489–93.
127. Pan W-H., Sommer F., Falk-Paulsen M. et al. Exposure to the gut microbiota drives distinct methylome and transcriptome changes in intestinal epithelial cells during postnatal development. *Genome Med.* 2018; 10: 27.
128. Pácha J. Development of intestinal transport function in mammals. *Physiol Rev.* 2000; 80: 1633–67.
129. Al Nabhani Z., Dulauroy S., Marques R. et al. A weaning reaction to microbiota is required for resistance to immunopathologies in the adult. *Immunity.* 2019; 50: 1276–88.
130. Jimenez J.A., Uwiera T.C., Abbott D.W. et al. Butyrate Supplementation at High Concentrations Alters Enteric Bacterial Communities and Reduces Intestinal Inflammation in Mice Infected with *Citrobacter rodentium*. *mSphere.* 2017; 2.
131. Scott K.P., Gratz S.W., Sheridan P.O. et al. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res.* 2013; 69: 52–60.
132. Arpaia N., Campbell C., Fan X. et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature.* 2013; 504: 451–5.
133. Zhang M., Zhou Q., Dorfman R.G. et al. Butyrate inhibits interleukin-17 and generates Tregs to ameliorate colorectal colitis in rats. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16: 84.
134. Masjedi M., Tivey D.R., Thompson F.M., Cummins A.G. Activation of the gut-associated lymphoid tissue with expression of interleukin-2 receptors that peaks during weaning in the rat. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999; 29 (5): 556–62.
135. Beaumont M., Paës C., Mussard E. et al. Gut microbiota derived metabolites contribute to intestinal barrier maturation at the suckling-to-weaning transition. *Gut Microbes.* 2020; 11(5): 1268–86.
136. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69: 1035S–45.
137. Valles Y., Artacho A., Pascual-Garcia A. et al. Microbial succession in the gut: directional trends of taxonomic and functional change in a birth cohort of Spanish infants. *PLoS Genet.* 2014; 10: e1004406.
138. Siega-Riz A.M., Deming D.M., Reidy K.C. et al. Food consumption patterns of infants and toddlers: where are we now? *J Am Diet Assoc.* 2010; 110: S38–51.
139. Dee D.L., Sharma A.J., Cogswell M.E. et al. Sources of supplemental iron among breastfed infants during the first year of life. *Pediatrics.* 2008; 122(Suppl 2): S98–104.
140. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
141. Zimmermann M.B., Chassard C., Rohner F. et al. The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: a randomized controlled trial in Cote d'Ivoire. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92: 1406–15.
142. Fallani M., Young D., Scott J. et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breastfeeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51 (1): 77–84.
143. Adlerberth I., Lindberg E., Aberg N. et al. Reduced Enterobacterial and Increased Staphylococcal Colonization of the Infantile Bowel: An Effect of Hygienic Lifestyle? *Pediatric Res.* 2006; 59 (1): 96–101.
144. Song S.J., Lauber C., Costello E.K. et al. Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. *Elife.* 2013; 2: e00458.
145. Ownby D.R., Johnson C.C. Peterson EL Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *J. Am. Med. Assoc.* 2002; 288: 963–72.
146. Normand A.C., Sudre B., Vacheyrou M. et al. Airborne cultivable microflora and microbial transfer in farm buildings and rural dwellings. *Occup. Environ. Med.* 2011; 68, 849–55.
147. Stein M.M. et al. Innate immunity and asthma risk in amish and hutterite farm children. *New Engl. J. Med.* 2016; 375: 411–21.
148. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 12: 205–17.
149. Piovani D. et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses. *Gastroenterology.* 2019; 157: 647.
150. Thompson A. L., Monteagudo-Mere A., Cadenae M.B. et al. Milk- and solid-feeding practices and daycare attendance are associated with differences in bacterial diversity, predominant communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2015; 5: 3.

151. Hermes G.D.A., Eckermann H.A., de Vos W.M., de Weerth C. Does entry to center-based childcare affect gut microbial colonization in young infants? *Sci. Rep.* 2020. 10.1038/s41598-020-66404-z.
152. Mortensen M.S. et al. Stability and resilience of the intestinal microbiota in children in daycare — a 12 month cohort study. *BMC Microbiol.* 2018; 18: 223. DOI: 10.1186/s12866-018-1367-5.
153. Amir A., Erez-Granat O., Braun T. et al. Gut microbiome development in early childhood is affected by day care attendance. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2022; 8: 2.
154. McGuire M.K., McGuire M.A. Human Milk: Mother Nature's Prototypical Probiotic Food? *Adv Nutr.* 2015; 15;6(1):112–23. DOI: 10.3945/an.114.007435.
13. Human Microbiome Project Consortium Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012; 486: 207–14.
14. Moodley Y., Linz B., Yamaoka Y. et al. The peopling of the Pacific from a bacterial perspective. *Science.* 2009; 323: 527–30.
15. Odumaki T., Kato K., Sugahara H. et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol.* 2016; 16: 90.
16. Flores G.E., Caporaso J.G., Henley J.B. et al. Temporal variability is a personalized feature of the human microbiome. *Genome Biol.* 2014; 15: 531.
17. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107: 14691–6.
18. Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012; 486: 222–7.
19. Schnorr S.L., Candela M., Rampelli S. et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun.* 2014; 5: 3654.
20. Rampelli S., Schnorr S.L., Consolandi C. et al. Metagenome sequencing of the Hadza hunter-gatherer gut microbiota. *Curr Biol.* 2015; 25: 1682–93.
21. Clemente J.C., Pehrsson E.C., Blaser M.J. et al. The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv.* 2015; 1. <http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.1500183>.
22. Martínez I., Stegen J.C., Maldonado-Gómez M.X. et al. The gut microbiota of rural papua new guineans: composition, diversity patterns, and ecological processes. *Cell Rep.* 2015; 11: 527–38.
23. Obregon-Tito A.J., Tito R.Y., Metcalf J. et al. Subsistence strategies in traditional societies distinguish gut microbiomes. *Nat Commun.* 2015; 6: 6505.
24. Morton E.R., Lynch J., Froment A. et al. Variation in rural African gut microbiota is strongly correlated with colonization by *Entamoeba* and subsistence. *PLoS Genet.* 2015; 11: e1005658.
25. Gomez A., Petrzalkova K.J., Burns M.B. et al. Gut microbiome of coexisting BaAka Pygmies and Bantu reflects gradients of traditional subsistence patterns. *Cell Rep.* 2016; 14: 2142–53.
26. Brito I.L., Yilmaz S., Huang K. et al. Mobile genes in the human microbiome are structured from global to individual scales. *Nature.* 2016; 535: 435–9.
27. Muegge B.D., Kuczynski J., Knights D. et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science.* 2011; 332: 970–4.
28. Ley R.E., Hamady M., Lozupone C. et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science.* 2008; 320: 1647–51.

REFERENCES

1. Zilber-Rosenberg I., Rosenberg E. Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution *FEMS Microbiol Rev.* 2008; 32(5): 723–35.
2. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010; 464: 59–65.
3. Huttenhower C., Gevers D., Knight R. et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012; 486: 207–14.
4. Shi Y., Tyson G.W., Delong E.F. Metatranscriptomics reveals unique microbial small RNAs in the oceans water column. *Nature.* 2009; 459: 266–9.
5. Maron P.A., Ranjard L., Mougél C., Lemanceau P. Metaproteomics: A new approach for studying functional microbial ecology. *Microb. Ecol.* 2007; 53: 486–93.
6. Mojzsis S.J., Arrhenius G., McKeegan K.D. et al. Evidence for life on Earth before 3,800 million years ago. *Nature* 1996; 384: 55–9.
7. Kappler A., Pasquero C., Konhauser K.O. et al. Deposition of banded iron formations by anoxygenic phototrophic Fe(II)-oxidizing bacteria. *Geology.* 2005; 33: 865–8.
8. Hancock A.M., Witonsky D.B., Ehler E. et al. Colloquium paper: human adaptations to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107(Supplement 2): 8924–30.
9. Dominguez-Bello M.G., Godoy-Vitorino F., Knight R., Blaser M.J. Role of the microbiome in human development. *Gut.* 2019; 68(6): 1108–14.
10. Bosch T.C. Rethinking the role of immunity: lessons from Hydra. *Trends Immunol.* 2014; 35: 495–502.
11. Walter J., Ley R. The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. *Annu Rev Microbiol.* 2011; 65: 411–29.
12. Lloyd-Price J., Abu-Ali G., Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med.* 2016; 8: 51.

29. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011; 334: 105–8.
30. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505: 559–63.
31. Sonnenburg E.D., Smits S.A., Tikhonov M. et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. 2016; 529: 212–5.
32. Blaser M.J., Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol*. 2009; 7: 887–94.
33. Korpela K., Salonen A., Virta L.J. et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun*. 2016; 7: 10410.
34. Blaser M.J. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016; 352: 544–5.
35. Zaiss M.M., Harris N.L. Interactions between the intestinal microbiome and helminth parasites. *Parasite Immunol*. 2016; 38: 5–11.
36. Lopes M.E.M., Carneiro M.B.H., Dos Santos L.M., Vieira L.Q. Indigenous microbiota and Leishmaniasis. *Parasite Immunol*. 2016; 38: 37–44.
37. Falush D., Wirth T., Linz B. et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science*. 2003; 299: 1582–5.
38. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F. et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier. *Gut*. 2016; 65: 330–9.
39. Miller W.B. The Eukaryotic Microbiome: Origins and Implications for Fetal and Neonatal Life. *Front Pediatr*. 2016; 4: 96.
40. Fox C., Eichelberger K. Maternal microbiome and pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 2015; 104 (6): 1358–63.
41. Younge N., McCann J.R., Ballard J. et al. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice. *JCI Insight*. 2019; 4(19): e127806.
42. Ardisson A.N., de la Cruz D.M., Davis-Richardson A.G. et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One*. 2014; 9: e90784.
43. Moles L., Gomez M., Heilig H. et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS One*. 2013; 8: e66986.
44. Rautava S., Kainonen E., Salminen S., Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2012; 130: 1355–60.
45. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107: 11971–5.
46. Satokari R., Grönroos T., Laitinen K. et al. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett. Appl. Microbiol*. 2009; 48: 8–12.
47. Aagaard K., Ma J., Antony K.M. et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci. Transl. Med*. 2014; 6: 237–65.
48. Oh K.J., Lee S.E., Jung H. et al. Detection of ureaplasmas by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with cervical insufficiency. *J. Perinat. Med*. 2010; 38: 261–8.
49. DiGiulio D.B., Romero R., Amogan H.P. et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS One*. 2008; 3: e3056.
50. Jiménez E., Fernández L., Marín M.L. et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr. Microbiol*. 2005; 51: 270–4.
51. Jimenez E., Marín M.L., Martín R. et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res. Microbiol*. 2008; 159: 187–93.
52. Hu J., Nomura Y., Bashir A. et al. Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. *PLoS One*. 2013; 8: e78257.
53. Seed P.C., et al. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice. *JCI Insight*. 2019; 4 (19).
54. Perez-Munoz M.E., Arrieta M.C., Ramer-Tait A.E., Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017; 5(1): 48.
55. de Goffau M.C. et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature*. 2019; 572(7769): 329–34.
56. Kennedy K.M., Gerlach M.J., Adam T. et al. Fetal meconium does not have a detectable microbiota before birth. *Nature Microbiology*. 2021; 6(7): 865–73.
57. Koren O., Goodrich J.K., Cullender T.C. et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012; 150: 470–80.
58. Aagaard K., Riehle K., Ma J. et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS One*. 2012; 7: e36466.
59. Blaser M.J., Dominguez-Bello M.G. The Human Microbiome before Birth. *Cell Host Microbe*. 2016; 20: 558–60.
60. Romero R., Hassan S.S., Gajer P. et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 2014; 2 (1): 4.
61. Damgaard C., Magnussen K., Enevold C. et al. Viable bacteria associated with red blood cells and plasma in freshly drawn blood donations. *PLoS One*. 2015; 10: e0120826.
62. Lopetuso L.R., Scaldaferri F., Bruno G. et al. The therapeutic management of gut barrier leaking: the

- emerging role for mucosal barrier protectors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19: 1068–76.
63. Tomás I., Diz P., Tobías A. et al. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2012; 39: 213–28.
64. Mysorekar I.U., Cao B. Microbiome in parturition and preterm birth. *Semin Reprod Med*. 2014; 32 (1): 50–5.
65. Prince A.L., Antony K.M., Ma J., Aagaard K.M. The microbiome and development: a mother's perspective. *Semin Reprod Med*. 2014; 32: 14–22.
66. Dasanayake A.P., Li Y., Wiener H. et al. Salivary *Actinomyces naeslundii* genospecies 2 and *Lactobacillus casei* levels predict pregnancy outcomes. *J Periodontol*. 2005; 76 (2): 171–8.
67. Bahn S.A., Jacobson J., Petersen F. Maternal and neonatal outcome following prolonged labor induction. *Obstet Gynecol*. 1998; 92: 403–7.
68. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am.J. Clin. Nutr*. 1999; 69, 1035S–45S.
69. Hill C.J., Lynch D.B., Murphy K. et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome*. 2017; 5: 4.
70. Kafarskaya L.I., Efimov B.A., Shkoporov A.N. et al. Probiotiki v pediatricheskoy praktike. [Probiotics in pediatric practice]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011; 5: 44–8.
71. Vaishampayan P.A., Kuehl J.V., Froula J.L. et al. Comparative Metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant. *Genome Biol Evol*. 2010; 2: 53–66.
72. Moeller A.H., Li Y., Mpoudi Ngole E. et al. Rapid changes in the gut microbiome during human evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111: 16431–5.
73. Pickard J.M., Zeng M.Y., Caruso R., Núñez G. Gut microbiota: role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol. Rev*. 2017; 279, 70–89.
74. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T. et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016; 167(6): 1469–80.
75. Mysorekar I.U., Cao B. Microbiome in parturition and preterm birth. *Semin Reprod Med*. 2014; 32 (1): 50–5.
76. Li N. et al. Memory CD4+ T cells are generated in the human fetal intestine. *Nat Immunol*. 2019; 20(3): 301–12.
77. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed *Bacteroidetes* colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*. 2014; 63, 559–66.
78. Scholtens P.A., Oozeer R., Martin R. et al. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2012; 3: 425–47.
79. Penders J., Thijs C., Vink C. et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006; 118: 511–21.
80. Eggesbo M., Moen B., Peddada S. et al. Development of gut microbiota in infants not exposed to medical interventions. *APMIS*. 2011; 119: 17–35.
81. WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet*. 2000; 355, 451–5.
82. Horta B.L., Victora C.G. Long-term effects of breastfeeding: a systematic review. Geneva: World Health Organization. 2013.
83. Horta B.L., de Mola C.L., Victora C.G. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure, and type-2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015; 104: 30–7.
84. Garrido D., Ruiz-Moyano S., Mills D.A. Release and utilization of N-acetyl-D-glucosamine from human milk oligosaccharides by *Bifidobacterium longum* subsp. *Infantis Anaerobe* 2012; 18 (4): 430–5.
85. Zivkovic A.M., German J.B., Lebrilla C.B., Mills D.A. Human milk glycometabolism and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 (1): 4653–61.
86. Ursova N.I. Znachenije grudnogo vskarmlivaniya dlya rosta i razvitiya mladentsa. [Importance of Breastfeeding for Infant Growth and Development]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2015; 42: 23–37.
87. Netrebenko O.K. Pitaniye grudnogo rebenka i kishechnaya mikroflora. [Infant nutrition and intestinal microflora]. *Pediatrics*. 2005; 3: 57–61.
88. Turrioni F., Peano C., Pass D.A., Foroni E. et al. Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota. *PLoS One*. 2012; 7(5): e36957
89. O'Connell Motherway M., Kinsella M. Transcriptional and functional characterization of genetic elements involved in galactooligosaccharide utilization by *Bifidobacterium breve* UCC2003. *Microb. Biotechnol*. 2013; 6 (1): 67–79.
90. Garrido D., Ruiz-Moyano S. Utilization of galactooligosaccharides by *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* isolates. *Food Microbiol*. 2013; 33 (2): 262–70.
91. Satoh T., Odumaki T. In vitro comparative evaluation of the impact of lacto-N-biose I, a major building block of human milk oligosaccharides, on the fecal microbiota of infants. *Anaerobe*. 2013; 19: 50–7.
92. Sjögren Y.M., Tomicic S., Lundberg A. et al. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39(12): 1842–51.
93. Fernández L., Langa S., Martín V. et al. The microbiota of human milk in healthy women. *JM. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2013; 59(1): 31–42.

94. Gueimonde M., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E. Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology*. 2007; 92(1): 64–6.
95. Heikkilä M.P., Saris P.E. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol*. 2003; 95(3): 471–8.
96. Tyson J.E., Edwards W.H., Rosenfeld A.M., Beer A.E. Collection methods and contamination of bank milk. *Arch Dis Child*. 1982; 57(5): 396–8.
97. Hunt K.M., Foster J.A., Forney L.J. et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS ONE*. 2011; 6(6): e21313.
98. Cabrera-Rubio R., Collado M.C., Laitinen K. et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96(3): 544–51.
99. Thompson N., Pickler R.H., Munro C., Shotwell J. Contamination in expressed breast milk following breast cleansing. *J Hum Lact*. 1997; 13(2): 127–13.
100. Latuga M.S., Stuebe A., Seed P.C. A review of the source and function of microbiota in breast milk. *Semin Reprod Med*. 2014; 32(1): 68–73.
101. Lopez Leyva L., Gonzalez E., Li C. et al. Human Milk Microbiota in an Indigenous Population Is Associated with Maternal Factors, Stage of Lactation, and Breastfeeding Practices. *Curr Dev Nutr*. 2021; 5(4): DOI: 10.1093/cdn/nzab013.
102. Lopez Leyva L., Gonzalez E., Solomons N.W., Koski K.G. Human milk microbiome is shaped by breastfeeding practices. *Front Microbiol*. 2022; 13: 885588.
103. Wan Y., Jiang J., Lu M. et al. Human milk microbiota development during lactation and its relation to maternal geographic location and gestational hypertensive status. *Gut Microbes*. 2020; 11(5): 1438–49.
104. Pannaraj P.S., Li F., Cerini C. et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr*. 2017; 171: 647–54.
105. Ding T., Schloss P.D. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature*. 2014; 509(7500): 357–60.
106. Palmer C., Bik E.M., DiGiulio D.B. et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007; 5(7): e177.
107. Perez P.F., Doré J., Leclerc M. et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics*. 2007; 119(3): e724–32.
108. Holmes A.V. Establishing successful breastfeeding in the newborn period. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60(1): 147–68.
109. Ramsay D.T., Kent J.C., Owens R.A., Hartmann P.E. Ultrasound imaging of milk ejection in the breast of lactating women. *Pediatrics*. 2004; 113(2): 361–7.
110. Ramsay D.T., Mitoulas L.R., Kent J.C. The use of ultrasound to characterize milk ejection in women using an electric breast pump. *J Hum Lact*. 2005; 21(4): 421–8.
111. Lif Holgersson P., Harnevik L., Hernell O. et al. Mode of birth delivery affects oral microbiota in infants. *J Dent Res*. 2011; 90(10): 1183–8.
112. Heath L., Conway S., Jones L. et al. Restriction of HIV-1 genotypes in breast milk does not account for the population transmission genetic bottleneck that occurs following transmission. *PLoS ONE*. 2010; 5(4): e10213.
113. Fernández L., Langa S., Martín V. et al. The microbiota of human milk in healthy women. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2013; 59(1): 31–42.
114. Wu C.A., Paveglio S.A., Lingenheld E.G. et al. Transmission of murine cytomegalovirus in breast milk: a model of natural infection in neonates. *J Virol*. 2011; 85(10): 5115–24.
115. Vochem M., Hamprecht K., Jahn G., Speer C.P. Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17(1): 53–8.
116. Stagno S., Reynolds D.W., Pass R.F., Alford C.A. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 1980; 302(19): 1073–6.
117. Ehlinger E.P., Webster E.M., Kang H.H. et al. Maternal cytomegalovirus-specific immune responses and symptomatic postnatal cytomegalovirus transmission in very low-birth-weight preterm infants. *J Infect Dis*. 2011; 204(11): 1672–82.
118. Backhed F., Roswall J., Peng Y. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. 2015; 17: 690–703.
119. Jain N., Walker W.A. Diet and host-microbial cross-talk in postnatal intestinal immune homeostasis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12: 14–25.
120. Koenig J.E., Spor A., Scalfone N. et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *PNAS*. 2011; 108: 4578–85.
121. Muinck E.J., de Trosvik P. Individuality and convergence of the infant gut microbiota during the first year of life. *Nat Commun*. 2018; 9: 2233.
122. Voreades N., Kozil A., Weir T.L. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol*. 2014; 5: 494.
123. Torow N., Hornef M.W. The neonatal window of opportunity: setting the stage for life-long host-microbial interaction and immune homeostasis. *J Immunol*. 2017; 198: 557–63.
124. Hooper L.V. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol*. 2004; 12: 129–34.
125. Rakoff-Nahoum S., Kong Y., Kleinstein Sh. et al. Analysis of gene–environment interactions in postnatal development of the mammalian intestine. *PNAS*. 2015; 112: 1929–36.

126. Fulde M., Sommer F., Chassaing B. et al. Neonatal selection by Toll-like receptor 5 influences long-term gut microbiota composition. *Nature*. 2018; 560: 489–93.
127. Pan W-H., Sommer F., Falk-Paulsen M. et al. Exposure to the gut microbiota drives distinct methylome and transcriptome changes in intestinal epithelial cells during postnatal development. *Genome Med*. 2018; 10: 27.
128. Pácha J. Development of intestinal transport function in mammals. *Physiol Rev*. 2000; 80: 1633–67.
129. Al Nabhani Z., Dulauroy S., Marques R. et al. A weaning reaction to microbiota is required for resistance to immunopathologies in the adult. *Immunity*. 2019; 50: 1276–88.
130. Jimenez J.A., Uwiera T.C., Abbott D.W. et al. Butyrate Supplementation at High Concentrations Alters Enteric Bacterial Communities and Reduces Intestinal Inflammation in Mice Infected with *Citrobacter rodentium*. *mSphere*. 2017; 2.
131. Scott K.P., Gratz S.W., Sheridan P.O. et al. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res*. 2013; 69: 52–60.
132. Arpaia N., Campbell C., Fan X. et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013; 504: 451–5.
133. Zhang M., Zhou Q., Dorfman R.G. et al. Butyrate inhibits interleukin-17 and generates Tregs to ameliorate colorectal colitis in rats. *BMC Gastroenterol*. 2016; 16: 84.
134. Masjedi M., Tivey D.R., Thompson F.M., Cummins A.G. Activation of the gut-associated lymphoid tissue with expression of interleukin-2 receptors that peaks during weaning in the rat. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 1999; 29 (5): 556–62.
135. Beaumont M., Paës C., Mussard E. et al. Gut microbiota derived metabolites contribute to intestinal barrier maturation at the suckling-to-weaning transition. *Gut Microbes*. 2020; 11(5): 1268–86.
136. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am.J. Clin. Nutr*. 1999; 69: 1035S–45.
137. Valles Y., Artacho A., Pascual-Garcia A. et al. Microbial succession in the gut: directional trends of taxonomic and functional change in a birth cohort of Spanish infants. *PLoS Genet*. 2014; 10: e1004406.
138. Siega-Riz A.M., Deming D.M., Reidy K.C. et al. Food consumption patterns of infants and toddlers: where are we now? *J Am Diet Assoc*. 2010; 110: S38–51.
139. Dee D.L., Sharma A.J., Cogswell M.E. et al. Sources of supplemental iron among breastfed infants during the first year of life. *Pediatrics*. 2008; 122(Suppl 2): S98–104.
140. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
141. Zimmermann M.B., Chassard C., Rohner F. et al. The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: a randomized controlled trial in Cote d'Ivoire. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92: 1406–15.
142. Fallani M., Young D., Scott J. et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breastfeeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 51 (1): 77–84.
143. Adlerberth I., Lindberg E., Aberg N. et al. Reduced Enterobacterial and Increased Staphylococcal Colonization of the Infantile Bowel: An Effect of Hygienic Lifestyle? *Pediatric Res*. 2006; 59 (1): 96–101.
144. Song S.J., Lauber C., Costello E.K. et al. Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. *Elife*. 2013; 2: e00458.
145. Ownby D.R., Johnson C.C. Peterson EL Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *J. Am. Med. Assoc*. 2002; 288: 963–72.
146. Normand A.C., Sudre B., Vacheyrou M. et al. Airborne cultivable microflora and microbial transfer in farm buildings and rural dwellings. *Occup. Environ. Med*. 2011; 68, 849–55.
147. Stein M.M. et al. Innate immunity and asthma risk in amish and hutterite farm children. *New Engl. J. Med*. 2016; 375: 411–21.
148. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2015; 12: 205–17.
149. Piovani D. et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses. *Gastroenterology*. 2019; 157: 647.
150. Thompson A. L., Monteagudo-Mere A., Cadenae M.B. et al. Milk- and solid-feeding practices and daycare attendance are associated with differences in bacterial diversity, predominant communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2015; 5: 3.
151. Hermes GDA., Eckermann H.A., de Vos W.M., de Weerth C. Does entry to center-based childcare affect gut microbial colonization in young infants? *Sci. Rep*. 2020. 10.1038/s41598-020-66404-z
152. Mortensen M.S. et al. Stability and resilience of the intestinal microbiota in children in daycare — a 12 month cohort study. *BMC Microbiol*. 2018; 18: 223. DOI: 10.1186/s12866-018-1367-5.
153. Amir A., Erez-Granat O., Braun T. et al. Gut microbiome development in early childhood is affected by day care attendance. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2022; 8: 2.
154. McGuire M.K., McGuire M.A. Human Milk: Mother Nature's Prototypical Probiotic Food? *Adv Nutr*. 2015; 15;6(1):112–23. DOI: 10.3945/an.114.007435.

УДК 616.379-008.64-002-07+616-056.527+612.015.38+577
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.13.36.003

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Марина Юрьевна Комиссарова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Марина Юрьевна Комиссарова — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ, заместитель главного врача по госпитализации клиники. E-mail: komissarova_m_u@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-1533-4498

Для цитирования: Комиссарова М.Ю. Кишечная микробиота и заболевания поджелудочной железы // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 2. С. 37–49. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.13.36.003>

Поступила: 06.03.2023

Одобрена: 11.04.2023

Принята к печати: 28.04.2023

Резюме. В обзоре представлены научные данные об особенностях и механизмах формирования кишечной микробиоты при различных заболеваниях поджелудочной железы, а также факторах, влияющих на хронический воспалительный процесс.

Ключевые слова: кишечная микробиота; заболевания поджелудочной железы; панкреатит; сахарный диабет; метаболический синдром.

GUT MICROBIOTA AND PANCREATIC DISEASES

© Marina Yu. Komissarova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Marina Yu. Komissarova — PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics of the National Medical Research Center, Deputy Chief Doctor for Hospitalization of the Clinic. E-mail: komissarova_m_u@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-1533-4498

For citation: Komissarova MYu. Gut microbiota and pancreatic diseases. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(2):37–49. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.13.36.003>

Received: 06.03.2023

Revised: 11.04.2023

Accepted: 28.04.2023

Abstract. This review presents scientific data on the features and mechanisms of the formation of gut microbiota in various pancreatic diseases, as well as factors affecting chronic inflammatory processes.

Key words: gut microbiota; pancreatic diseases; pancreatitis; diabetes mellitus; metabolic syndrome.

Состояние кишечной микробиоты значительно влияет на возникновение и развитие заболеваний поджелудочной железы. Исследования, проведенные в экспериментальных условиях и при клиническом наблюдении, подтверждают связь между микробиомом кишечника и хроническим воспалением поджелудочной железы. Кроме того, механизм хронического воспаления, связанный с дисбиозом, может иметь комплексный эффект в возникновении таких состояний как панкреатит, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, опухоли поджелудочной железы. Изменения микробиоценоза кишечника могут быть как первичными, так и вторичными и влиять на состояние органа, не имеющего своей собственной микробиоты.

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОТЫ ПРИ ОСТРОМ, ХРОНИЧЕСКОМ И АУТОИММУННОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Изменения кишечного микробиома возможны при остром и хроническом панкреатите [109, 123] и даже могут представлять собой полноценный диагностический инструмент [8].

Возникновение **острого панкреатита** связано с дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами [77, 123]. В экспериментальных моделях обнаруживалась гиперсекреция провоспалительных TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17A, CXCL1 и IL-18 с одновременным снижением количества антибактериальных пептидов, связанных с клетками Панета, таких как альфа-дефензины и лизоцим [42, 44, 111].

Вырабатываемые ацинарными клетками и клетками Панета антимикробные пептиды необходимы для гомеостаза кишечника, поддержания кишечного иммунитета и даже для контроля состава микробиома [128, 131]. В мышинной модели Ahuja и соавт. показали, что делеция Ca^{2+} -канала Orai1 в ацинарных клетках поджелудочной железы (мыши Orai1^{-/-}) вызывает несколько признаков воспаления кишечника и бактериального разрастания, что приводит к транслокации бактерий, системной инфекции и смерти [72]. Экспериментальные данные подтверждают важность антимикробной секреции поджелудочной железы в модулировании кишечного / панкреатического гомеостаза и целостности кишечной иммунной системы.

В ответ на опосредованное воспалением повреждение ткани, ацинарные клетки поджелудочной железы продуцируют несколько молекул, которые могут иметь функцию связанных с повреждением молекулярных паттернов (DAMPs) [39], таких как белок 1-й группы высокой подвижности (HMGB1), белок теплового шока 70 (Hsp70), цитозольная протеаза — каспаза 1, нуклеотидсвязывающий домен (NLRP3), аденозинтрифосфат (АТФ) и ДНК [10, 23, 93]. DAMPs способствуют активации Toll-подобных рецепторов (TLRs), присутствующих на эпителиальных клетках, иммунных клетках, макрофагах и других клетках, обладающих функцией распознавания (PRRs) и способных идентифицировать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) [16]. У человека распознано не менее 10 различных TLRs [1], полиморфизмы в генах TLR3 и TLR6, а также степень экспрессии длинной некодируемой РНК, ассоциированных с тяжестью панкреатита [14, 78] и приводящих к активации специфических внутриклеточных сигнальных путей и к продукции воспалительных цитокинов и хемокинов [60], которые одновременно защищают хозяина, способствуя регенерации поврежденной ткани и иммунному ответу слизистой оболочки [10].

Панкреатит может быть рассмотрен как уникальная форма иммунно-опосредованного воспаления [122], когда поврежденные ацинарные клетки начинают вырабатывать провоспалительный цитокин IL-33, который определяет активацию субпопуляций Т-клеток, участвующих в воспалении поджелудочной железы [58].

При остром панкреатите воспаление вызывает повреждение кишечника несколькими сопутствующими патогенными механизмами, такими как изменения в микроциркуляции, вазоконстрикция в висцеральной области и ишемия [12, 71], что повышает кишечную проницаемость и облегчает перемещение бактерий и токсинов в поджелудочную железу и может привести к фиброзу или некрозу [68]. Транслокация бактерий также может быть от-

ветственна за вторичные инфекции, связанные с высоким риском смерти [67, 80].

Кроме того, на фоне развития острого панкреатита наблюдается увеличение количества патогенных бактерий из семейств *Enterobacteriaceae* и *Firmicutes* и уменьшение количества полезных *Bacteroidetes* и *Lactobacillales* [123]. Уровни IL-6 в сыворотке напрямую коррелировали с числом энтеробактерий и энтерококков и обратно с числом кластеров бифидобактерий и клостридий кластера XI. Кроме того, степень изменений в микробиоте кишечника определяла тяжесть прогрессии заболевания и вероятность развития системных осложнений [99].

Острый панкреатит также ассоциируется с некоторыми популяциями комменсальных бактерий. Их появление связано со снижением уровней воспалительных цитокинов, таких как IL-1-бета, TNF-альфа, CXCL1 и IL-18, и обратно коррелирует с тяжестью панкреатита и системными инфекционными осложнениями. С клинической точки зрения восстановление физиологического состава микробиоты кишечника может быть полезной стратегией для лечения острого панкреатита [48, 69, 73, 139]. Qin и соавт. продемонстрировали, что у 76 пациентов с острым панкреатитом восстановление физиологического соотношения комменсалы / патогены привело к ограничению системных инфекционных осложнений [64]. В ряде других исследований пероральное введение пробиотиков не показало значительного влияния на исход заболевания или предотвращение осложнений [62, 73, 75].

Хронический панкреатит — итог длительного воспаления, приводящего к хроническому повреждению и дисфункции железы [5, 13].

У 30% пациентов хронический панкреатит сопровождается синдромом избыточного бактериального роста, однако специфические изменения в составе микробиоты не изучены до конца [51–81]. Некоторые авторы наблюдали увеличение *Firmicutes* и относительное уменьшение *Bacteroidetes* [109]. У пациентов с панкреатитом также отмечено прогрессирующее и зависимое от продолжительности заболевания сокращение комменсальных бактерий *Faecalibacterium prausnitzii* [28, 109], которые способствуют выработке муцина и синтезу белка плотного соединения [65], индуцируют противовоспалительный цитокин IL-10 [89] и регулируют Т-клеточные реакции кишечника, что свидетельствует о длительном нарушении целостности слизистой оболочки [109]. Уровень *Faecalibacterium prausnitzii* отрицательно коррелировал с уровнем эндотоксинов в плазме крови, повышение уровня которых связано с нарушениями углеводного обмена. Кроме того, у пациентов с хроническим панкреатитом снижено содержание

Ruminococcus bromii [109], которые играют важную физиологическую роль в деградации крахмала в толстой кишке человека [133]. Его снижение связано с нарушением барьера слизистой оболочки кишечника и отвечает за изменение метаболизма глюкозы.

Ряд других исследований свидетельствует о снижении *Bacteroidetes* — грамотрицательных бактерий, являющихся источником липополисахаридов. Фактически, связывая TLR4, липополисахариды могут активировать продукцию провоспалительных цитокинов, связанных с NF-κB [54]. У пациентов с хроническим панкреатитом наблюдаются более высокие уровни липополисахаридов и эндотоксина, и они коррелируют с длительностью заболевания и могут вызывать нарушения бета-клеток поджелудочной железы, усугубляя нарушения метаболизма глюкозы [2] и вовлекая в воспалительный процесс островковые клетки поджелудочной железы. При хроническом панкреатите происходит увеличение как Th1, так и Th17 клеток [96] и связанных с ними провоспалительных цитокинов, таких как IFN-γ в панкреатических островках [104].

Аутоиммунный панкреатит составляет примерно 5% всех случаев панкреатита и часто связан с другими аутоиммунными заболеваниями [55, 110]. Одним из диагностических критериев является повышение уровня IgG4 в сыворотке [33, 38]. Обнаружена генетическая предрасположенность к аутоиммунному панкреатиту [30], однако патогенез заболевания остается не до конца изученным [121].

Helicobacter pylori связан с аутоиммунным панкреатитом [61, 79] и запускает иммунные ответы против тканей хозяина из-за молекулярного сходства с ними [57]. Guarneri и соавт. сообщили о гомологии между человеческой карбоангидразой II (CA-II) и альфа-карбоангидразой *Helicobacter pylori* (HrCA). CA-II — фермент эпителия поджелудочной железы, специфические сывороточные антитела которого являются характеристиками AIP, а сегменты бактериальных гомологов содержат мотив связывания аллелей HLA-DR высокого риска, что свидетельствует о возможности *Helicobacter pylori* вызывать заболевание у генетически предрасположенных лиц [36].

Иные исследования демонстрируют связь бактериальной инфекции с развитием аутоиммунного панкреатита: в частности, в мышинной модели *Escherichia coli* провоцирует тяжелое панкреатическое воспаление с последующим фиброзом, сходные с человеческим [87]. Ряд специфических микробных антигенов могут вызывать развитие панкреатита, активирующего иммунные реакции. Грамотрицательные бактерии, ассоциированные с LPS, способны активировать иммунный ответ че-

рез TLRs [1]. Несколько TLR (TLR2, TLR3, TLR4, TLR5 и TLR7) были связаны с развитием AIP [10, 119, 120]. Среди них TLR3 обычно распознает микробную ds-PHK, активирующую FAS/FasL-опосредованную цитотоксичность, ответственную за хроническое воспаление [136]. Наконец, TLR7 способен распознавать вирусную ssPHK, тем самым активируя провоспалительные сигнальные каскады [91].

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОТЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-го ТИПА

Сахарный диабет 1-го типа (СД 1-го типа) характеризуется потерей секреции инсулина из-за повреждения бета-клеток поджелудочной железы, вызванного аутоиммунным процессом на фоне бактериальной инфекции [107].

Несколько изменений в составе кишечной микробиоты были связаны с развитием СД 1-го типа. В недавнем исследовании 76 детей с высоким генетическим риском было продемонстрировано, что ранние изменения в составе кишечного микробиома предсказывают начало СД 1-го типа [21, 29]. В частности, в микробиоме этих предрасположенных к СД 1-го типа детей *Bacteroides* и *Bacteroides vulgatus* повышены. Напротив, у людей с поздним началом СД 1-го типа наблюдается не только аналогичное увеличение числа видов *Bacteroides*, но и уменьшение количества *Clostridium leptum* [10, 82].

Ряд бактериальных или вирусных антигенов (вирусов Коксаки А и В, Echo, энтеровируса и других) у детей и подростков были связаны с развитием СД 1-го типа [27, 115].

При СД 1-го типа происходят глубокие изменения в составе микробиоты кишечника и связанных с ней метаболитов [25, 100]. Важно отметить, что происходят изменения в соотношении бутиратпродуцирующих бактерий *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [32–66]. Количество производящих бутират и муцин-деградирующих бактерий (*Prevotella* и *Akkermansia muciniphila*) уменьшается [117], в то время как наблюдается избыточный рост бактерий *Klebsiella*, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs).

В исследовании F. Semenkovich и соавт. продемонстрированы двунаправленные связи между изменениями микробиоты кишечника и воспалением, связанным с СД 1-го типа. В модели мышей NOD микробиота кишечника была способна управлять гормональными изменениями в оси тестостерона (у мужских особей), которые приводили к восприимчивости к СД 1-го типа, а гормональные уровни, в свою очередь, были способны изменять микробный пейзаж в кишечнике. Это явление может быть возможным объяснением различной восприимчивости между полами [25, 31].

На мышинной модели с СД 1-го типа со снижением видов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [26] была выявлена лимфопения [108] и повышенная регуляция клеток Th17 [52]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что изменения в составе микробиоты кишечника связаны с нарушениями иммунной системы слизистой оболочки и что оба механизма участвуют в патогенезе СД 1-го типа [125]. Повышенная проницаемость кишечника провоцирует течение СД 1-го типа через повреждение бета-клеток или вследствие бактериальной транслокации и связанной с этим презентацией антигена [94], либо непосредственно через нарушение функции бета-клеток, опосредованное микробными токсинами, такими как стрептозотцин [125].

Влияние диеты и лекарственных препаратов изучалось аналогичным образом. Исследование на мышах с диабетом без ожирения показало, что воздействие подкисленной воды способно увеличить присутствие Т-регуляторных клеток слизистой оболочки и селезенки (Tregs) и уменьшить количество клеток Th17, тем самым уменьшая вероятность развития СД 1-го типа [50]. Моделирование на мышах продемонстрировало, что лечение инсулином способно положительно влиять на восстановление здорового микробиоценоза кишки [105]. В то же время пероральное введение в периоде новорожденности ванкомицина у мышей с диабетом без ожирения уменьшало присутствие нескольких основных родов грамположительных и грамотрицательных бактерий и приводило к формированию одного доминирующего вида — *Akkermansia muciniphila* [37].

Кроме того, в патогенезе СД 1-го типа особую роль играет врожденный и приобретенный иммунитет слизистой оболочки. В качестве фактора восприимчивости к СД 1-го типа был идентифицирован нуклеотидсвязывающий белок 2, содержащий домен олигомеризации (Nod2) [137]. Nod2, в основном экспрессируемый нейтрофилами и моноцитами / макрофагами, распознает бактериальные молекулы, которые обладают фрагментом мурамилдипептида (MDP), и стимулирует иммунную реакцию, индуцируя клетки CD4⁺ Th1 и CD4⁺ Th17 в ткани поджелудочной железы, способствуя выработке аутоантител и повреждению ткани [102, 130].

Li и соавт. вывели Nod2^{-/-} мышей с диабетом без ожирения (NOD) с другим составом кишечной микробиоты по сравнению с мышами Nod2^{+/+} NOD. Линия животных Nod2^{-/-} NOD, по-видимому, в большей степени защищена от диабета и демонстрирует значительное уменьшение провоспалительных цитокинозодирующих иммунных клеток и увеличение Tregs [137]. При совместном содержании мышей линии Nod2^{-/-} NOD с мышами линии Nod2^{+/+} NOD, Nod2^{-/-} NOD мыши утративали

свою защиту от развития сахарного диабета 1-го типа. Это свидетельствует о том, что восприимчивость Nod2^{-/-} NOD мышей к СД 1-го типа зависит от изменений в кишечной микробиоте, которая оказывает влияние на частоту и функцию бета-клеток, вырабатывающих иммуноглобулин А (IgA), а также на уровень интерлейкина-10 (IL-10), который стимулирует активность Т-регуляторных клеток.

В ряде исследований изучалась роль адаптивных иммунных клеток в патогенезе СД 1-го типа. Есть данные, что повреждение бета-клеток происходит через CD8⁺ цитотоксические Т-клетки, аномальная активация которых является следствием механизмов молекулярного сходства и влияния бактериальных инфекций, запускающих иммунный ответ. Обсуждается также возможная роль TLRs — бета-клетки поджелудочной железы экспрессируют TLR4, которые делают их чувствительными к липополисахаридам (LPS), стимулируя и активируя транскрипцию связанных с NF-κB провоспалительных генов, которые провоцируют иммунный ответ против микробной инвазии. Таким образом, повышение уровня TLR4 является еще одним механизмом для понимания патогенеза СД 1-го типа [61].

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОТЫ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ, САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА

Метаболический синдром — симптомокомплекс, включающий висцеральное ожирение, нарушение метаболизма глюкозы, дислипидемию и артериальную гипертензию. Метаболический синдром связан с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) и патологии сердечно-сосудистой системы [49]. Заболевание характеризуется повышенной продукцией цитокинов (в основном TNF-α и IL-1β) [118], персистирующим воспалением [70].

Взаимосвязь микробиоты кишечника с патогенезом метаболического синдрома и СД 2-го типа была продемонстрирована Guo и соавт. На линии мышей с ожирением было обнаружено, что диета способна изменять микробный пейзаж кишечника, а также выработку антибактериальных пептидов, связанных с клетками Панета, и даже увеличивать циркулирующие провоспалительные цитокины, такие как TNF-альфа, IL-6 и IL-1β [132]. Таким образом, именно дисбактериоз кишечника, связанный с питанием, а не жировая ткань как таковая, играет ключевую роль в развитии хронического воспаления кишки [92].

Микробиота кишечника, воздействуя на выработку и накопление энергии, может влиять на массу тела и ожирение, тканевую провоспалительную активность, периферическую инсулинорезистентность, выработку панкреатических кишечных

гормонов и метаболизм желчных кислот [63, 101]. Следовательно, при метаболическом синдроме увеличение соотношения *Firmicutes* / *Bacteroidetes* соответствует массе тела и способствует гидролизу неперевариваемых полисахаридов в кишечнике, что в свою очередь способствует увеличению калорий, извлекаемых из пищи [47, 88]. В ряде исследований образцов кала пациентов, страдающих метаболическим синдромом с СД 2-го типа, по сравнению со здоровыми субъектами, отмечено увеличение *Lactobacillales* с уменьшением *Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides*, *Prevotella* родов, *Bifidobacterium animalis* и *Methanobrevibacter smithii*. Увеличение количества *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Lactobacillus reuteri* может быть связано с развитием ожирения [84].

Бактерии *Tannerella* spp., связанные с инфекциями полости рта и заболеваниями пародонта, провоцируют увеличение нескольких провоспалительных цитокинов, таких как TNF-альфа, IL-1бета и IL-6 [116]. Индуцированный грамотрицательными бактериями липополисахарид способен вызывать иммунный ответ через липополисахаридсвязывающий белок (LBP), который, в свою очередь, связывает рецептор макрофагов CD14. Комплекс, образованный липополисахарид-липопротеинсвязывающим белком и CD14, может активировать провоспалительные гены NF-κB и AP-1 через TLR4 [74], а отсутствие TLR4 защищает от инсулинорезистентности [114].

Дисбактериоз кишечника также может опосредовать изменения в балансе клеток Th17/Tregs. Таким образом, нарушение физиологического равновесия между про- и противовоспалительными Т-клеточными субпопуляциями может быть причиной развития и прогрессирования ряда воспалительных заболеваний, как в желудочно-кишечном тракте, так и системных, включая метаболический синдром, связанный с ожирением, и СД 2-го типа [70]. Таким образом, дисбактериоз кишечника тесно связан со значительными изменениями баланса Th17/Tregs, способствующими ожирению, метаболическому синдрому и СД 2-го типа, что позволяет применять новые стратегии для лечения вышеперечисленных заболеваний.

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОТЫ ПРИ ОПУХОЛЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак поджелудочной железы — агрессивное заболевание с неопределенным прогнозом. На момент постановки диагноза лишь в 25% случаях рака поджелудочной железы возможно радикальное хирургическое лечение. Около 95% случаев — это аденокарциномы, происходящие из железистых, протоковых или ацинарных клеток экзокринной поджелудочной железы [6].

Установлена связь между дисбактериозом, хроническим воспалением и раком поджелудочной железы [17–24], однако дисбактериоз не обладает прямым действием, нарушающим контроль клеточного цикла, активирующим онкогенные сигнальные пути и продуцирующим опухолевые метаболиты [41–85]. Тем не менее дисбактериоз кишечника может активировать иммунную систему через несколько путей, включающих опухолевые инфильтрирующие лимфоциты (TILs) и связанные с ними цитокины, врожденные иммунные клетки, TLRs и другие. Таким образом, TILs продуцируют провоспалительные медиаторы, индуцирующие STAT3 и NF-κB пути, которые действуют как онкогенные факторы, усиливая пролиферацию клеток и подавляя апоптоз [15–98].

Несколько безмикробных линий мышей позволили понять существенное влияние кишечного микробиома на канцерогенез — наблюдается значительное снижение вероятности развития рака, возможно, из-за отсутствия дисбактериоза кишечника и связанного с этим хронического воспаления [135]. Похожий эффект был обнаружен у мышей после лечения антибиотиками, что может указывать на снижение влияния патогенов в слизистой оболочке кишечника [24]. Другие экспериментальные данные указывают на тесную связь между диетой, ксенобиотиками, кишечной микробиотой и раком [20]. В одном исследовании у мышей, генетически предрасположенных к колоректальному раку и имеющих определенный состав микрофлоры кишки, был выявлен повышенный риск развития опухоли. Этот предрасполагающий к опухоли фенотип мог быть перенесен на здоровых мышей после пересадки микробиоты с использованием образцов кала. Интересно, что у этих мышей антибиотики были способны ограничивать развитие опухоли, вероятно, блокируя кишечную микробиоту кишечника. В большом популяционном исследовании Boursi и соавт. показали, что многократное воздействие антибиотиков, в частности пенициллина, может способствовать развитию рака пищевода, желудка, поджелудочной железы и прямой кишки — вероятно, из-за изменения микробиоты [4].

При хроническом панкреатите у людей с мутацией KRAS существует повышенный риск развития рака поджелудочной железы [9, 95, 131, 132], а дисбактериоз кишечника способен ускорять панкреатический канцерогенез за счет мутированной гиперстимуляции KRAS [40, 43]. Обнаружена также взаимосвязь грамотрицательного LPS-TLR4 в индуцировании хронического воспаления и рака [56]. Ochi и соавт. в ходе эксперимента обнаружили влияние липополисахаридов в патогенезе рака поджелудочной железы [56] — у мышей введение LPS было способно значительно ускорить канцерогенез.

нез, а ингибирование TLR4 ограничивало прогрессирование рака.

Патогены бактерий способны действовать как канцерогенные факторы. Среди них особую роль играет *Helicobacter pylori* [79], который может способствовать развитию рака желудка, печени и поджелудочной железы, индуцируя активацию ядерного фактора NF-κB и его провоспалительных цитокинов, таких как IL-1β [53]. Некоторые виды *Fusobacterium* также были связаны с развитием рака поджелудочной железы, и они связаны с худшим прогнозом [138].

Ren и соавт. обнаружили снижение разнообразия микробиоты у 85 больных раком поджелудочной железы по сравнению с 57 здоровыми людьми [22]. Пациенты с опухолью поджелудочной железы имеют специфический микробный профиль, который характеризуется увеличением наличия некоторых патогенных микроорганизмов, таких как *Veillonella*, *Klebsiella* и *Selenomonas*, а также бактерий, способных производить липополисахариды (LPS), включая *Prevotella*, *Hallella* и *Enterobacter*. В связи с этим наблюдается снижение некоторых комменсальных микроорганизмов, например *Bifidobacterium*, а также снижение уровня бактерий, которые образуют бутират, таких как *Coprococcus*, *Clostridium IV*, *Blautia*, *Flavonifractor* и *Anaerostipes*. Данные об увеличении числа бактерий, продуцирующих LPS, подтверждают роль дисбиоза в опосредовании хронического воспаления и окислительного повреждения, активирующего путь NF-κB и связанную с ним продукцию провоспалительных цитокинов. Таким образом, длительное хроническое воспаление и окислительное повреждение провоцируют канцерогенез.

Кроме того, было показано, что рак поджелудочной железы связан с изменением физиологического состава микробиоты полости рта в пользу доминирования микробных ассоциаций, связанных с заболеваниями пародонта [45]. Farrell и соавт. выполнили исследование, анализирующее микробиоту слюны у нескольких пациентов с раком поджелудочной железы и хроническим панкреатитом по сравнению со здоровыми субъектами, и выявили специфические изменения состава микробиоты слюны (уменьшение *Neisseria elongata*, *Corynebacterium* spp. и *Streptococcus mitis* и увеличение *Granulicatella adiacens* и *Porphyromonas gingivalis*) [45, 46]. Torres и соавт. провели перекрестное исследование, показывающее увеличение количества *Leptotrichia* spp. и сокращение *Porphyromonas* spp. в слюне больного раком поджелудочной железы; таким образом, более высокое соотношение *Leptotrichia* / *Porphyromonas* (L/P) может стать важным биомаркером диагностики рака поджелудочной железы [19]. Michaud и соавт. обнаружили, что самая высокая концентрация сы-

вороточных антител к бактериям *Porphyromonas gingivalis* (связаны с заболеванием пародонта) была связана с двукратным увеличением риска рака поджелудочной железы [35], что может использоваться в качестве инструмента для выявления раннего рака поджелудочной железы с использованием образцов крови, слюны и кала. Однако требуются дальнейшие исследования взаимосвязи микробных изменений кишечника в механизме возникновения рака поджелудочной железы.

В заключение следует отметить, что рак поджелудочной железы считается коварным и агрессивным заболеванием, характеризующимся поздней диагностикой и отсутствием эффективных методов скрининга. Использование модуляции микробиома кишечника в терапевтических целях вряд ли возможно в широкой клинической практике, однако определение картины микробиоценоза кишечника может стать диагностическим инструментом в прогнозировании развития рака поджелудочной железы, тем самым улучшая показатели выживаемости.

ВЫВОДЫ

Кишечная микробиота играет центральную роль в развитии и модуляции гомеостаза кишечника и целостности иммунной системы слизистой оболочки и играет важную роль в защите от патогенных микробов, поддерживая целостность кишечника и регулируя проницаемость кишечного барьера.

Поджелудочная железа не обладает собственной микрофлорой, и имеющиеся данные свидетельствуют о том, что изменение микробиоты кишечника, определяющее дисбиоз и бактериальную транслокацию, коррелирует с длительностью и прогнозом ряда заболеваний поджелудочной железы, включая панкреатит, диабет и рак. Однако остается неясным, является ли дисбиоз кишечника причиной или следствием таких патологических состояний.

В обозримом будущем анализ специфических изменений в профиле микробиома может позволить разработать новые инструменты для раннего выявления ряда заболеваний поджелудочной железы, используя образцы крови, слюны и кала.

Способы модуляции микробиоценоза кишечника и ее взаимодействия с иммунной системой нуждаются в дальнейшем изучении для разработки новых терапевтических стратегий, в том числе использования пребиотиков, пробиотиков, антибиотиков и противовоспалительных препаратов или трансплантации фекальной микробиоты для лечения и профилактики заболеваний поджелудочной железы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Achek, Yesudhas D., Choi S. "Toll-like receptors: promising therapeutic targets for inflammatory diseases," *Archives of Pharmacal Research*, vol. 39, no. 8, pp. 1032–1049, 2016. View at: Publisher Site | Google Scholar.
2. Amyot, M. Semache, M. Ferdaoussi, G. Fontés, and V. Poitout. "Lipopolysaccharides impair insulin gene expression in isolated islets of Langerhans via Toll-like receptor-4 and NF- κ B signalling," *PLoS One*, vol. 7, no. 4, article e36200, 2012. View at: Publisher Site | Google Scholar.
3. Aw W., Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2018 Jan;9(1):5–12. doi: 10.1111/jdi.12673. Epub 2017 May 24. PMID: 28390093; PMCID: PMC5754518.
4. Boursi B., Mamtani R., Haynes K., Yang Y.X. "Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation — another step in understanding the role of the human microbiota?" *European Journal of Cancer*, vol. 51, no. 17, pp. 2655–2664, 2015. View at: Publisher Site | Google Scholar.
5. Etemad B., Whitcomb D.C. "Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments," *Gastroenterology*, vol. 120, no. 3, pp. 682–707, 2001. View at: Publisher Site | Google Scholar.
6. Bailey, Chang D.K., Nones K. et al. "Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer," *Nature*, vol. 531, no. 7592, pp. 47–52, 2016. View at: Publisher Site | Google Scholar.
7. Balkwill and Mantovani A. "Inflammation and cancer: back to Virchow?" *Lancet*, vol. 357, no. 9255, pp. 539–545, 2001. View at: Publisher Site | Google Scholar.
8. Brubaker L., Luu S., Hoffman K., Wood A., Navarro Cagigas M., Yao Q., Petrosino J., Fisher W., Van Buren G. Microbiome changes associated with acute and chronic pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology*. 2021 Jan;21(1):1–14. doi: 10.1016/j.pan.2020.12.013. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33376062; PMCID: PMC7869754.
9. Guerra C., Schuhmacher A.J., Cañamero M. et al. "Chronic pancreatitis is essential for induction of pancreatic ductal adenocarcinoma by K-Ras oncogenes in adult mice," *Cancer Cell*, vol. 11, no. 3, pp. 291–302, 2007. View at: Publisher Site | Google Scholar.
10. C. Lee and J. Lee, "Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*, vol. 1842, no. 3, pp. 446–462, 2014. View at: Publisher Site | Google Scholar.
11. Mancilla C., Madrid S.A., Hurtado H.C. et al. "Small intestine bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis," *Revista Médica de Chile*, vol. 136, no. 8, pp. 976–980, 2008. View at: Publisher Site | Google Scholar.
12. Capurso, G. Zerboni, M. Signoretti et al. "Role of the gut barrier in acute pancreatitis," *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 46, pp. S46–S51, 2012. View at: Publisher Site | Google Scholar.
13. Capurso, M. Signoretti, L. Archibugi, S. Stigliano, and G. DelleFave, "Systematic review and meta-analysis: small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis," *United European Gastroenterology Journal*, vol. 4, no. 5, pp. 697–705, 2016. View at: Publisher Site | Google Scholar.
14. Chen S., Zhu J., Sun L.Q., Liu S., Zhang T., Jin Y., Huang C., Li D., Yao H., Huang J., Qin Y., Zhou M., Chen G., Zhang Q., Ma F. LincRNA-EPS alleviates severe acute pancreatitis by suppressing HMGB1-triggered inflammation in pancreatic macrophages. *Immunology*. 2021 Jun;163(2):201–219. doi: 10.1111/imm.13313. Epub 2021 Mar 7. PMID: 33512718; PMCID: PMC8114215.
15. Cianci, D. Pagliari, V. Pietroni, R. Landolfi, and F. Pandolfi, "Tissue infiltrating lymphocytes: the role of cytokines in their growth and differentiation," *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*, vol. 24, no. 3, pp. 239–249, 2010. View at: Google Scholar.
16. D. Kramer and C.A. Genco, "Microbiota, immune subversion, and chronic inflammation," *Frontiers in Immunology*, vol. 8, p. 255, 2017. View at: Publisher Site | Google Scholar.
17. D. Malka, P. Hammel, F. Maire et al., "Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis," *Gut*, vol. 51, no. 6, pp. 849–852, 2002. View at: Publisher Site | Google Scholar.
18. D.S. Michaud and J. Izard, "Microbiota, oral microbiome, and pancreatic cancer," *The Cancer Journal*, vol. 20, no. 3, pp. 203–206, 2014. View at: Publisher Site | Google Scholar.
19. D.S. Michaud, J. Izard, C.S. Wilhelm-Benartzi et al., "Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European prospective cohort study," *Gut*, vol. 62, no. 12, pp. 1764–1770, 2013. View at: Publisher Site | Google Scholar.
20. D. Schulz, C. Atay, J. Heringer et al., "High-fat-diet-mediated dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis independently of obesity," *Nature*, vol. 514,

- no. 7523, pp. 508–512, 2014.View at: Publisher Site | Google Scholar.
21. Davis-Richardson AG, Triplett EW. A model for the role of gut bacteria in the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2015 Jul;58(7):1386–93. doi: 10.1007/s00125-015-3614-8. Epub 2015 May 10. PMID: 25957231; PMCID: PMC4473028.
22. Ertz-Archambault, P. Keim, and D. Von Hoff, "Microbiome and pancreatic cancer: a comprehensive topic review of literature," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 23, no. 10, pp. 1899–1908, 2017. View at: Publisher Site | Google Scholar.
23. F.Q. Bui, L. Johnson, J.A. Roberts et al., "Fusobacterium nucleatum infection of gingival epithelial cells leads to NLRP3 inflammasome-dependent secretion of IL-1 β and the danger signals ASC and HMGB1," *Cellular Microbiology*, vol. 18, no. 7, pp. 970–981, 2016.View at: Publisher Site | Google Scholar.
24. F. Schwabe and C. Jobin, "The microbiome and cancer," *Nature Reviews Cancer*, vol. 13, no. 11, pp. 800–812, 2013.View at: Publisher Site | Google Scholar.
25. F. Semenkovich, J. Danska, T. Darsow et al., "American Diabetes Association and JDRF research symposium: diabetes and the microbiome," *Diabetes*, vol. 64, no. 12, pp. 3967–3977, 2015.View at: Publisher Site | Google Scholar.
26. F.W. Roesch, G.L. Lorca, G. Casella et al., "Culture-independent identification of gut bacteria correlated with the onset of diabetes in a rat model," *The ISME Journal*, vol. 3, no. 5, pp. 536–548, 2009.View at: Publisher Site | Google Scholar.
27. Frisk, E. Nilsson, T. Tuvemo, G. Friman, and H. Diderholm, "The possible role of Coxsackie A and echo viruses in the pathogenesis of type I diabetes mellitus studied by IgM analysis," *The Journal of Infection*, vol. 24, no. 1, pp. 13–22, 1992.View at: Publisher Site | Google Scholar.
28. Frost F, Weiss FU, Sendler M, Kacprowski T, Rühlemann M, Bang C, Franke A, Völker U, Völzke H, Lamprecht G, Mayerle J, Aghdassi AA, Homuth G, Lerch MM. The Gut Microbiome in Patients With Chronic Pancreatitis Is Characterized by Significant Dysbiosis and Overgrowth by Opportunistic Pathogens. *ClinTransl Gastroenterol*. 2020 Sep;11(9): e00232. doi: 10.14309/ctg.0000000000000232. PMID: 33094959; PMCID: PMC7494146.
29. G. Davis-Richardson, A.N. Ardisson, R. Dias et al., "Bacteroides dorei dominates gut microbiome prior to autoimmunity in Finnish children at high risk for type 1 diabetes," *Frontiers in Microbiology*, vol. 5, p. 678, 2014.View at: Publisher Site | Google Scholar.
30. G. Klöppel, J. Lüttges, M. Löhr, G. Zamboni, and D. Longnecker, "Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features," *Pancreas*, vol. 27, no. 1, pp. 14–19, 2003.View at: Publisher Site | Google Scholar.
31. G. M. Markle, D.N. Frank, S. Mortin-Toth et al., "Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity," *Science*, vol. 339, no. 6123, pp. 1084–1088, 2013.View at: Publisher Site | Google Scholar.
32. Giongo, K.A. Gano, D.B. Crabb et al., "Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes," *The ISME Journal*, vol. 5, no. 1, pp. 82–91, 2011. View at: Publisher Site | Google Scholar.
33. Goyal S, Sakhuja P. Autoimmune pancreatitis: Current perspectives. *Indian J PatholMicrobiol*. 2021 Jun;64(Supplement): S149-S159. doi: 10.4103/ijpm.ijpm_59_21. PMID: 34135159.
34. Grace, C. Shaw, K. Whelan, and H. J.N. Andreyev, "Review article: small intestinal bacterial overgrowth — prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 38, no. 7, pp. 674–688, 2013.View at: Publisher Site | Google Scholar
35. Grimmig, R. Moench, J. Kreckel et al., "Toll like receptor 2, 4, and 9 signaling promotes autoregulative tumor cell growth and VEGF/PDGF expression in human pancreatic cancer," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 17, no. 12, 2016.View at: Publisher Site | Google Scholar
36. Guarneri, C. Guarneri, and S. Benvenga, "Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry?" *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, vol. 9, no. 3, pp. 741–744, 2005.View at: Publisher Site | Google Scholar.
37. H. F. Hansen, L. Krych, D.S. Nielsen et al., "Early life treatment with vancomycin propagates Akkermansiamuciniphila and reduces diabetes incidence in the NOD mouse," *Diabetologia*, vol. 55, no. 8, pp. 2285–2294, 2012.View at: Publisher Site | Google Scholar.
38. H. Hamano, S. Kawa, A. Horiuchi et al., "High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis," *The New England Journal of Medicine*, vol. 344, no. 10, pp. 732–738, 2001.View at: Publisher Site | Google Scholar.
39. H. Kono and K.L. Rock, "How dying cells alert the immune system to danger," *Nature Reviews Immunology*, vol. 8, no. 4, pp. 279–289, 2008.View at: Publisher Site | Google Scholar.
40. Huang, J. Daniluk, Y. Liu et al., "Oncogenic K-Ras requires activation for enhanced activity," *Oncogene*, vol. 33, no. 4, pp. 532–535, 2014.View at: Publisher Site | Google Scholar.
41. I. Grivennikov, F.R. Greten, and M. Karin, "Immunity, inflammation, and cancer," *Cell*, vol. 140, no. 6, pp. 883–899, 2010.View at: Publisher Site | Google Scholar.

42. J. Chen, C. Huang, J. Wang et al., "Dysbiosis of intestinal microbiota and decrease in paneth cell antimicrobial peptide level during acute necrotizing pancreatitis in rats," *PLoS One*, vol. 12, no. 4, article e0176583, 2017. View at: Publisher Site | Google Scholar.
43. J. Daniluk, Y. Liu, D. Deng et al., "An NF- κ B pathway-mediated positive feedback loop amplifies Ras activity to pathological levels in mice," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 122, no. 4, pp. 1519–1528, 2012. View at: Publisher Site | Google Scholar.
44. J. Gerritsen, H.M. Timmerman, S. Fuentes et al., "Correlation between protection against sepsis by probiotic therapy and stimulation of a novel bacterial phylotype," *Applied and Environmental Microbiology*, vol. 77, no. 21, pp. 7749–7756, 2011. View at: Publisher Site | Google Scholar.
45. J.J. Farrell, L. Zhang, H. Zhou et al., "Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer," *Gut*, vol. 61, no. 4, pp. 582–588, 2012. View at: Publisher Site | Google Scholar.
46. J. Torres, E.M. Fletcher, S.M. Gibbons, M. Bouvet, K.S. Doran, and S.T. Kelley, "Characterization of the salivary microbiome in patients with pancreatic cancer," *PeerJ*, vol. 3, article e1373, 2015. View at: Publisher Site | Google Scholar.
47. J. Turnbaugh, R.E. Ley, M.A. Mahowald, V. Magrini, E.R. Mardis, and J.I. Gordon, "An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest," *Nature*, vol. 444, no. 7122, pp. 1027–1131, 2006. View at: Publisher Site | Google Scholar.
48. J. W. Rychter, L. P. van Minnen, A. Verheem et al., "Pretreatment but not treatment with probiotics abolishes mouse intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis," *Surgery*, vol. 145, no. 2, pp. 157–167, 2009. View at: Publisher Site | Google Scholar.
49. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al., "Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity," *Circulation*, vol. 120, no. 16, pp. 1640–1645, 2009. View at: Publisher Site | Google Scholar.
50. Wolf K. J., Daft J.G., Tanner S.M., Hartmann R., Khafipour E., Lorenz R.G. "Consumption of acidic water alters the gut microbiome and decreases the risk of diabetes in NOD mice," *The Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, vol. 62, no. 4, pp. 237–250, 2014. View at: Publisher Site | Google Scholar.
51. K. Kumar, U.C. Ghoshal, D. Srivastava, A. Misra, and S. Mohindra, "Small intestinal bacterial overgrowth is common both among patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis," *Pancreatology*, vol. 14, no. 4, pp. 280–283, 2014. View at: Publisher Site | Google Scholar.
52. K. Lau, P. Benitez, A. Ardisson et al., "Inhibition of type 1 diabetes correlated to a *Lactobacillus johnsonii* N6.2-mediated Th17 bias," *The Journal of Immunology*, vol. 186, no. 6, pp. 3538–3546, 2011. View at: Publisher Site | Google Scholar.
53. K. Mitsuhashi, K. Noshio, Y. Sukawa et al., "Association of *Fusobacterium* species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis," *Oncotarget*, vol. 6, no. 9, pp. 7209–7220, 2015. View at: Publisher Site | Google Scholar.
54. K. Newton and V.M. Dixit, "Signaling in innate immunity and inflammation," *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, vol. 4, no. 3, 2012. View at: Publisher Site | Google Scholar.
55. Khandelwal A, Inoue D, Takahashi N. Autoimmune pancreatitis: an update. *AbdomRadiol (NY)*. 2020 May;45(5):1359–1370. doi: 10.1007/s00261-019-02275-x. PMID: 31650376.
56. Kojima, T. Morisaki, K. Izuhara et al., "Lipopolysaccharide increases cyclo-oxygenase-2 expression in a colon carcinoma cell line through nuclear factor- κ B activation," *Oncogene*, vol. 19, no. 9, pp. 1225–1231, 2000. View at: Publisher Site | Google Scholar.
57. Kountouras, C. Zavos, E. Gavalas, and D. Tzives, "Challenge in the pathogenesis of autoimmune pancreatitis: potential role of *Helicobacter pylori* infection via molecular mimicry," *Gastroenterology*, vol. 133, no. 1, pp. 368–369, 2007. View at: Publisher Site | Google Scholar.
58. Kurimoto M, Watanabe T, Kamata K, Minaga K, Kudo M. IL-33 as a Critical Cytokine for Inflammation and Fibrosis in Inflammatory Bowel Diseases and Pancreatitis. *Front Physiol*. 2021 Oct 25;12:781012. doi: 10.3389/fphys.2021.781012. PMID: 34759844; PMCID: PMC8573230.
59. L. Boulangé, A.L. Neves, J. Chilloux, J.K. Nicholson, and M.E. Dumas, "Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease," *Genome Medicine*, vol. 8, no. 1, p. 42, 2016. View at: Publisher Site | Google Scholar.
60. L. Evavold and J.C. Kagan, "How inflammasomes inform adaptive immunity," *Journal of Molecular Biology*, vol. 430, no. 2, pp. 217–237, 2018. View at: Publisher Site | Google Scholar.
61. L. Frulloni, C. Lunardi, R. Simone et al., "Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis," *The New England Journal of Medicine*, vol. 361, no. 22, pp. 2135–2142, 2009. View at: Publisher Site | Google Scholar.
62. L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabbriellini et al., "Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis," *Digestive and Liver Disease*, vol. 42, Supplement 6,

- pp. S381–S406, 2010.View at: Publisher Site | Google Scholar.
63. L. Han and H.L. Lin, "Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 20, no. 47, pp. 17737–17745, 2014.View at: Publisher Site | Google Scholar.
64. L. Qin, J.J. Zheng, D.N. Tong et al., "Effect of *Lactobacillus plantarum* enteral feeding on the gut permeability and septic complications in the patients with acute pancreatitis," *European Journal of Clinical Nutrition*, vol. 62, no. 7, pp. 923–930, 2008.View at: Publisher Site | Google Scholar.
65. L. Wrzosek, S. Miquel, M.L. Noordine et al., "*Bacteroides thetaiotaomicron* and *Faecalibacterium prausnitzii* influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent," *BMC Biology*, vol. 11, no. 1, p. 61, 2013.View at: Publisher Site | Google Scholar.
66. Lernmark, S.B. Johnson, K. Vehik et al., "Enrollment experiences in a pediatric longitudinal observational study: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study," *Contemporary Clinical Trials*, vol. 32, no. 4, pp. 517–523, 2011.View at: Publisher Site | Google Scholar.
67. Li X, He C, Li N, Ding L, Chen H, Wan J, Yang X, Xia L, He W, Xiong H, Shu X, Zhu Y, Lu N. The interplay between the gut microbiota and NLRP3 activation affects the severity of acute pancreatitis in mice. *Gut Microbes*. 2020 Nov 1;11(6):1774–1789. doi: 10.1080/19490976.2020.1770042. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32529941; PMCID: PMC7524163.
68. Li XY, He C, Zhu Y, Lu NH. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2020 May 14;26(18):2187–2193. doi: 10.3748/wjg.v26.i18.2187. PMID: 32476785; PMCID: PMC7235204.
69. Lu WW, Chen X, Ni JL, Zhu SL, Fei AH, Wang XS. The role of gut microbiota in the pathogenesis and treatment of acute pancreatitis: a narrative review. *Ann-PalliatMed*. 2021 Mar;10(3):3445–3451. doi: 10.21037/apm-21-429. PMID: 33849128.
70. Luo, S.T. Leach, R. Barres, L.B. Hesson, M.C. Grimm, and D. Simar, "The microbiota and epigenetic regulation of T helper 17/regulatory T cells: in search of a balanced immune system," *Frontiers in Immunology*, vol. 8, p. 417, 2017.View at: Publisher Site | Google Scholar.
71. Lutgendorff, R.M. Nijmeijer, P.A. Sandström et al., "Probiotics prevent intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis in rats via induction of ileal mucosal glutathione biosynthesis," *PLoS One*, vol. 4, no. 2, article e4512, 2009.View at: Publisher Site | Google Scholar.
72. M. Ahuja, D.M. Schwartz, M. Tandon et al., "Orai1-mediated antimicrobial secretion from pancreatic acini shapes the gut microbiome and regulates gut innate immunity," *Cell Metabolism*, vol. 25, no. 3, pp. 635–646, 2017.View at: Publisher Site | Google Scholar.
73. M. C. van Baal, P. Kohout, M.G. Besselink et al., "Probiotic treatment with Probioflora in patients with predicted severe acute pancreatitis without organ failure," *Pancreatology*, vol. 12, no. 5, pp. 458–462, 2012.View at: Publisher Site | Google Scholar.
74. M.D. Neal, C. Leaphart, R. Levy et al., "Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier," *The Journal of Immunology*, vol. 176, no. 5, pp. 3070–3079, 2006. View at: Publisher Site | Google Scholar.
75. M.G.H. Besselink, H.C. van Santvoort, E. Buskens et al., "Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial," *Lancet*, vol. 371, no. 9613, pp. 651–659, 2008.View at: Publisher Site | Google Scholar.
76. M. Knip and H. Siljander, "The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus," *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 12, no. 3, pp. 154–167, 2016.View at: Publisher Site | Google Scholar.
77. M. L. Kylanpää, H. Repo, and P.A. Puolakkainen, "Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 16, no. 23, pp. 2867–2872, 2010.View at: Publisher Site | Google Scholar.
78. M. Matas-Cobos, E. Redondo-Cerezo, C. Alegría-Motte et al., "The role of Toll-like receptor polymorphisms in acute pancreatitis occurrence and severity," *Pancreas*, vol. 44, no. 3, pp. 1–33, 2015.View at: Publisher Site | Google Scholar.
79. M. Rabelo-Goncalves, B.M. Roesler, and J.M. Zeitune, "Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection: possible role of bacterium in liver and pancreas diseases," *World Journal of Hepatology*, vol. 7, no. 30, pp. 2968–2979, 2015.View at: Publisher Site | Google Scholar.
80. M. S. Petrov, S. Shanbhag, M. Chakraborty, A.R.J. Phillips, and J.A. Windsor, "Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis," *Gastroenterology*, vol. 139, no. 3, pp. 813–820, 2010.View at: Publisher Site | Google Scholar.
81. M. Signoretti, S. Stigliano, R. Valente, M. Piciucchi, G.D. Fave, and G. Capurso, "Small intestinal bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis," *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 48, pp. S52–S55, 2014.View at: Publisher Site | Google Scholar.
82. M. Sysi-Aho, A. Ermolov, P.V. Gopalacharyulu et al., "Metabolic regulation in progression to autoimmune diabetes," *PLoS Computational Biology*, vol. 7, no. 10, article e1002257, 2011.View at: Publisher Site | Google Scholar.

83. M. Vetizou, J.M. Pitt, R. Daillere et al., "Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota," *Science*, vol. 350, no. 6264, pp. 1079–1084, 2015. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
84. Million, M. Maraninchi, M. Henry et al., "Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*," *International Journal of Obesity*, vol. 36, no. 6, pp. 817–825, 2012. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
85. Mima, S. Nakagawa, H. Sawayama et al., "The microbiome and hepatobiliary-pancreatic cancers," *Cancer Letters*, vol. 402, pp. 9–15, 2017. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
86. N. Iida, A. Dzutsev, C.A. Stewart et al., "Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment," *Science*, vol. 342, no. 6161, pp. 967–970, 2013. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
87. N. Yanagisawa, I. Haruta, K. Shimizu et al., "Identification of commensal flora-associated antigen as a pathogenetic factor of autoimmune pancreatitis," *Pancreatology*, vol. 14, no. 2, pp. 100–106, 2014. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
88. N. Zmora, S. Bashardes, M. Levy, and E. Elinav, "The role of the immune system in metabolic health and disease," *Cell Metabolism*, vol. 25, no. 3, pp. 506–521, 2017. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
89. O. Rossi, L. A. van Berkel, F. Chain et al., "Faecalibacterium prausnitzii A2–165 has a high capacity to induce IL-10 in human and murine dendritic cells and modulates T cell responses," *Scientific Reports*, vol. 6, no. 1, article 18507, 2016. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
90. Ochi, A.H. Nguyen, A.S. Bedrosian et al., "MyD88 inhibition amplifies dendritic cell capacity to promote pancreatic carcinogenesis via Th2 cells," *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 209, no. 9, pp. 1671–1687, 2012. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
91. Ochi, C.S. Graffeo, C.P. Zambirinis et al., "Toll-like receptor 7 regulates pancreatic carcinogenesis in mice and humans," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 122, no. 11, pp. 4118–4129, 2012. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
92. Okubo H, Nakatsu Y, Kushiyaama A, Yamamotoya T, Matsunaga Y, Inoue MK, Fujishiro M, Sakoda H, Ohno H, Yoneda M, Ono H, Asano T. Gut Microbiota as a Therapeutic Target for Metabolic Disorders. *Curr Med Chem*. 2018;25(9):984–1001. doi: 10.2174/0929867324666171009121702. PMID: 28990516.
93. P. A. Keyel, "How is inflammation initiated? Individual influences of IL-1, IL-18 and HMGB1," *Cytokine*, vol. 69, no. 1, pp. 136–145, 2014. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
94. P. Concannon, S.S. Rich, and G.T. Nepom, "Genetics of type 1A diabetes," *The New England Journal of Medicine*, vol. 360, no. 16, pp. 1646–1654, 2009. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
95. P. di Magliano and C.D. Logsdon, "Roles for KRAS in pancreatic tumor development and progression," *Gastroenterology*, vol. 144, no. 6, pp. 1220–1229, 2013. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
96. P. Pavan Kumar, G. Radhika, G.V. Rao et al., "Interferon γ and glycemic status in diabetes associated with chronic pancreatitis," *Pancreatology*, vol. 12, no. 1, pp. 65–70, 2012. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
97. P. Zambirinis, S. Pushalkar, D. Saxena, and G. Miller, "Pancreatic cancer, inflammation, and microbiome," *The Cancer Journal*, vol. 20, no. 3, pp. 195–202, 2014. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
98. Pandolfi, R. Cianci, D. Pagliari et al., "The immune response to tumors as a tool toward immunotherapy," *Clinical and Developmental Immunology*, vol. 2011, Article ID 894704, 12 pages, 2011. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
99. Patel BK, Patel KH, Bhatia M, Iyer SG, Madhavan K, Moochhala SM. Gut microbiome in acute pancreatitis: A review based on current literature. *World J Gastroenterol*. 2021 Aug 14;27(30):5019–5036. doi: 10.3748/wjg.v27.i30.5019. PMID: 34497432; PMCID: PMC8384740.
100. Paun, C. Yau, and J.S. Danska, "The influence of the microbiome on type 1 diabetes," *The Journal of Immunology*, vol. 198, no. 2, pp. 590–595, 2017. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
101. Pintarič M., Langerholc T. Probiotic Mechanisms Affecting Glucose Homeostasis: A Scoping Review. *Life (Basel)*. 2022 Aug 3;12(8):1187. doi: 10.3390/life12081187. PMID: 36013366; PMCID: PMC9409775.
102. R.C. Costa, M. C.S. Françoze, G.G. de Oliveira et al., "Gut microbiota translocation to the pancreatic lymph nodes triggers NOD2 activation and contributes to T1D onset," *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 213, no. 7, pp. 1223–1239, 2016. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
103. R. Francescone, V. Hou, and S.I. Grivennikov, "Microbiome, inflammation, and cancer," *The Cancer Journal*, vol. 20, no. 3, pp. 181–189, 2014. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
104. R. Talukdar, M. Sasikala, P. Pavan Kumar, G.V. Rao, R. Pradeep, and D.N. Reddy, "T-helper cell-mediated islet inflammation contributes to β -cell dysfunction in chronic pancreatitis," *Pancreas*, vol. 45, no. 3, pp. 434–442, 2016. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
105. R. Wirth, N. Bódi, G. Maróti et al., "Regionally distinct alterations in the composition of the gut microbiota in rats with streptozotocin-induced diabetes,"

- PLoS One, vol. 9, no. 12, article e110440, 2014. View at: Publisher Site | Google Scholar.
106. Ray, S.K. Mahata, and R.K. De, "Obesity: an immunometabolic perspective," *Frontiers in Endocrinology*, vol. 7, p. 157, 2016. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 107. Richardson A, Park WG. Acute pancreatitis and diabetes mellitus: a review. *Korean J Intern Med*. 2021 Jan;36(1):15–24. doi: 10.3904/kjim.2020.505. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33147904; PMCID: PMC7820652.
 108. S. Brugman, F.A. Klatte, J. T.J. Visser et al., "Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the bio-breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes?" *Diabetologia*, vol. 49, no. 9, pp. 2105–2108, 2006. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 109. S. M. Jandhyala, A. Madhulika, G. Deepika et al., "Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities," *Scientific Reports*, vol. 7, article 43640, 2017. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 110. S. Majumder, N. Takahashi, and S.T. Chari, "Autoimmune pancreatitis," *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 62, no. 7, pp. 1762–1769, 2017. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 111. Salzman NH, Bevins CL. Dysbiosis — a consequence of Paneth cell dysfunction. *Semin Immunol*. 2013 Nov 30;25(5):334–41. doi: 10.1016/j.smim.2013.09.006. Epub 2013 Nov 14. PMID: 24239045.
 112. Sell, C. Habich, and J. Eckel, "Adaptive immunity in obesity and insulin resistance," *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 8, no. 12, pp. 709–716, 2012. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 113. Sharma, S. Srivastava, N. Singh, V. Sachdev, S. Kapur, and A. Saraya, "Role of probiotics on gut permeability and endotoxemia in patients with acute pancreatitis: a double-blind randomized controlled trial," *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 45, no. 5, pp. 442–448, 2011. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 114. Shi, M.V. Kokoeva, K. Inouye, I. Tzamelis, H. Yin, and J.S. Flier, "TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 116, no. 11, pp. 3015–3025, 2006. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 115. Shih WL, Tung YC, Chang LY, Fang CT, Tsai WY. Increased Incidence of Pediatric Type 1 Diabetes With Novel Association With Coxsackievirus A Species in Young Children but Declined Incidence in Adolescents in Taiwan. *Diabetes Care*. 2021 Jul;44(7):1579–1585. doi: 10.2337/dc20-1092. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34083323; PMCID: PMC8323190.
 116. Stafford, S. Roy, K. Honma, and A. Sharma, "Sialic acid, periodontal pathogens and *Tannerella forsythia*: stick around and enjoy the feast!," *Molecular Oral Microbiology*, vol. 27, no. 1, pp. 11–22, 2012. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 117. T. Brown, A.G. Davis-Richardson, A. Giongo et al., "Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes," *PLoS One*, vol. 6, no. 10, article e25792, 2011. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 118. T. M. Nordmann, E. Dror, F. Schulze et al., "The role of inflammation in β -cell dedifferentiation," *Scientific Reports*, vol. 7, no. 1, p. 6285, 2017. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 119. T. Umemura, Y. Katsuyama, H. Hamano et al., "Association analysis of Toll-like receptor 4 polymorphisms with autoimmune pancreatitis," *Human Immunology*, vol. 70, no. 9, pp. 742–746, 2009. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 120. T. Watanabe, K. Yamashita, S. Fujikawa et al., "Involvement of activation of toll-like receptors and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors in enhanced IgG4 responses in autoimmune pancreatitis," *Arthritis & Rheumatism*, vol. 64, no. 3, pp. 914–924, 2012. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 121. T. Watanabe, K. Yamashita, Y. Arai et al., "Chronic fibro-inflammatory responses in autoimmune pancreatitis depend on IFN- α and IL-33 produced by plasmacytoid dendritic cells," *The Journal of Immunology*, vol. 198, no. 10, pp. 3886–3896, 2017. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 122. T. Watanabe, M. Kudo, and W. Strober, "Immunopathogenesis of pancreatitis," *Mucosal Immunology*, vol. 10, no. 2, pp. 283–298, 2017. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 123. Tan, Z. Ling, Y. Huang et al., "Dysbiosis of intestinal microbiota associated with inflammation involved in the progression of acute pancreatitis," *Pancreas*, vol. 44, no. 6, pp. 868–875, 2015. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 124. V. García-Castillo, E. Sanhueza, E. McNerney, S.A. Onate, and A. García, "Microbiota dysbiosis: a new piece in the understanding of the carcinogenesis puzzle," *Journal of Medical Microbiology*, vol. 65, no. 12, pp. 1347–1362, 2016. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 125. W. Aw and S. Fukuda, "Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus," *Journal of Diabetes Investigation*, vol. 9, no. 1, pp. 5–12, 2018. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 126. W. S. Garrett, "Cancer and the microbiota," *Science*, vol. 348, no. 6230, pp. 80–86, 2015. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 127. W. Wang, J.L. Abbruzzese, D.B. Evans, L. Larry, K.R. Cleary, and P.J. Chiao, "The nuclear factor- κ B RelA transcription factor is constitutively activated in human pancreatic adenocarcinoma cells," *Clinical*

- Cancer Research, vol. 5, no. 1, pp. 119–127, 1999. View at: Google Scholar.
128. W. Wong, "Shaping the gut microbiome from the pancreas," *Science Signaling*, vol. 10, no. 472, article eaan3016, 2017. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 129. Wan YD, Zhu RX, Bian ZZ, Sun TW. Effect of probiotics on length of hospitalization in mild acute pancreatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol*. 2021 Jan 14;27(2):224–232. doi: 10.3748/wjg.v27.i2.224. PMID: 33510561; PMCID: PMC7807297.
 130. Wen, R.E. Ley, P.Y. Volchkov et al., "Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes," *Nature*, vol. 455, no. 7216, pp. 1109–1113, 2008. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 131. Wrage M, Kaltwasser J, Menge S, Mattner J. CD101 as an indicator molecule for pathological changes at the interface of host-microbiota interactions. *Int J Med Microbiol*. 2021 May;311(4):151497. doi: 10.1016/j.ijmm.2021.151497. Epub 2021 Mar 20. PMID: 33773220.
 132. X. Guo, J. Li, R. Tang et al., "High fat diet alters gut microbiota and the expression of Paneth cell-anti-microbial peptides preceding changes of circulating inflammatory cytokines," *Mediators of Inflammation*, vol. 2017, Article ID 9474896, 9 pages, 2017. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 133. X. Ze, S.H. Duncan, P. Louis, and H.J. Flint, "Ruminococcus bromii is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon," *The ISME Journal*, vol. 6, no. 8, pp. 1535–1543, 2012. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 134. Y. Fukui, K. Uchida, Y. Sakaguchi et al., "Possible involvement of Toll-like receptor 7 in the development of type 1 autoimmune pancreatitis," *Journal of Gastroenterology*, vol. 50, no. 4, pp. 435–444, 2015. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 135. Y. Li, P. Kundu, S.W. Seow et al., "Gut microbiota accelerate tumor growth via c-jun and STAT3 phosphorylation in APC^{Min/+} mice," *Carcinogenesis*, vol. 33, no. 6, pp. 1231–1238, 2012. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 136. Y. Soga, H. Komori, T. Miyazaki et al., "Toll-like receptor 3 signaling induces chronic pancreatitis through the Fas/Fas ligand-mediated cytotoxicity," *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, vol. 217, no. 3, pp. 175–184, 2009. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 137. Y.Y. Li, J.A. Pearson, C. Chao et al., "Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2 (Nod2) modulates T1DM susceptibility by gut microbiota," *Journal of Autoimmunity*, vol. 82, pp. 85–95, 2017. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 138. Z. Ren, J. Jiang, H. Xie et al., "Gut microbial profile analysis by MiSeq sequencing of pancreatic carcinoma patients in China," *Oncotarget*, vol. 8, no. 56, pp. 95176–95191, 2017. View at: Publisher Site | Google Scholar.
 139. Zhang T, Gao G, Sakandar HA, Kwok LY, Sun Z. Gut Dysbiosis in Pancreatic Diseases: A Causative Factor and a Novel Therapeutic Target. *Front Nutr*. 2022 Feb 15;9:814269. doi: 10.3389/fnut.2022.814269. PMID: 35242797; PMCID: PMC8885515.

УДК 616.34-003.7-02-07-08-053.2+614.446.3+303.447.3+615.28
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.46.73.004

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРОБЛЕМАМ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

© Наталья Васильевна Гончар^{1, 2}, Наталия Викторовна Скрипченко^{2, 3}

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

² Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Наталья Васильевна Гончар — д.м.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии; ведущий научный сотрудник.

E-mail: nvgonchar@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-5938-2934

Для цитирования: Гончар Н.В., Скрипченко Н.В. Перспективные направления научных исследований по проблемам кишечных инфекций // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 2. С. 50–61. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.46.73.004>

Поступила: 06.03.2023

Одобрена: 11.04.2023

Принята к печати: 28.04.2023

Резюме. Решение современных проблем диагностики и лечения кишечных инфекций у детей определяет важнейшие направления научных исследований, в ряду которых стоят молекулярно-генетические и клинические особенности возбудителей вирусных диарей, совершенствование методов терапии острых гастроэнтеритов вирусной этиологии, молекулярная диагностика токсинпродуцирующих бактериальных кишечных патогенов, биологическая безопасность и кишечные инфекции, прогнозирование антибиотик-ассоциированной диареи и подходы к лечению, клиническое значение диареи условно-патогенной бактериальной этиологии у детей, антибиотикорезистентность энтеробактерий и эффективность фаготерапии, персонифицированная симбионтная терапия реконвалесцентов кишечных инфекций.

Ключевые слова: кишечные инфекции; дети; этиология; диагностика; лечение.

PROMISING AREAS OF SCIENTIFIC RESEARCH ON THE PROBLEMS OF INTESTINAL INFECTIONS

© Natalya V. Gonchar^{1, 2}, Nataliya V. Skripchenko^{2, 3}

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

² Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA of Russia. Professor Popov str., 9, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Natalya V. Gonchar — MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pediatrics and Neonatology; Leading Researcher. E-mail: nvgonchar@yandex.ru ORCID 0000-0002-5938-2934

For citation: Gonchar NV, Skripchenko NV. Promising areas of scientific research on the problems of intestinal infections. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(2):50–61. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.46.73.004>

Received: 06.03.2023

Revised: 11.04.2023

Accepted: 28.04.2023

Abstract. The solution of modern problems of diagnosis and treatment of intestinal infections in children is determined by the most important areas of scientific research, among which are the molecular genetics and clinical features of viral diarrhea pathogens, improvement of therapy methods for acute gastroenteritis of viral etiology, molecular diagnostics of toxin-producing bacterial intestinal pathogens, biological safety and intestinal infections, prediction of antibiotic-associated diarrhea and treatment approaches, clinical significance of diarrhea of conditionally pathogenic bacterial etiology in children, antibiotic resistance of *Enterobacteriaceae* and the effectiveness of phage therapy, personalized symbiont therapy of convalescents of intestinal infections.

Key words: intestinal infections; children; etiology; diagnosis; treatment.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРОБЛЕМАМ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

2022–2031 гг. объявлены в России Десятилетием науки и технологий (Указ Президента РФ от 25 апреля 2022 г. № 231). Цель Десятилетия — усиление роли науки и технологий в решении важнейших задач развития общества и страны.

Актуальность научных исследований по проблемам острых кишечных инфекций (ОКИ) в мире подтверждается статистическими данными о научных публикациях в PubMed за последние 10 лет, свидетельствующими о росте числа ежегодных публикаций, посвященных острому гастроэнтериту, и отсутствии снижения числа публикаций, посвященных ротавирусному и норовирусному гастроэнтериту, а также сальмонеллезу (рис. 1).

Тематика публикаций и диссертационных исследований позволяет выделить следующие приоритетные направления научных исследований по проблемам ОКИ у детей в отечественной и зарубежной литературе: молекулярно-генетическая характеристика и клиника кишечных инфекций вирусной этиологии [1–4]; кишечные инфекции бактериальной этиологии (брюшной тиф, шигеллез, сальмонеллез) [5–10]; кишечные инфекции, вызванные условно-патогенными энтеробактериями [11, 12]; вирусные кишечные инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи [13, 14]; иммунопатогенез, микробиота кишечника и оптимизация терапии кишечных инфекций [15–17].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВИРУСНЫХ ДИАРЕЙ

Активно изучаются вопросы взаимосвязи молекулярно-генетических особенностей возбу-

дителей вирусных диарей с тяжестью клинических проявлений болезни. Так, сравнение генетической структуры циркулирующих штаммов ротавируса в Катар [18] и Индонезии [19] в период 2015–2019 гг. выявило сходство доминирующих генотипов — G3P[8]. Согласно шкале тяжести ОКИ Везикари, тяжелые формы ротавирусной инфекции в Катар, включая диарею и рвоту, наиболее часто вызывал G3P[8], и менее часто — другие генотипы.

Данные изучения молекулярной эпидемиологии ротавирусной инфекции имеют практическое значение: в регионе Восточной Явы (Индонезия), в период с сентября 2015 г. по март 2018 г. [19] на фоне резкого падения интенсивности осадков наблюдалась смена лошадиноподобных штаммов ротавируса группы А (G3) на человеческие штаммы (G1/G3) (рис. 2). Сравнение совокупности генотипов ротавируса группы А (RVA) по последовательностям всего генома в разные периоды исследования показывает различия набора сегментов генома при смене генотипов (рис. 3).

По результатам наблюдений Референс-центра по мониторингу острых кишечных инфекций, в Российской Федерации в 2021 г. [20] сохранялось превалирование генотипа G9P[8] и отмечалось возрастание доли генотипа G3P[8] ротавирусов. Среди генотипов, не имеющих глобального распространения, установлена циркуляция генотипа G8P[8].

На фоне внедрения рутинной вакцинации против ротавируса все большее значение имеет изучение генотипических и клинических особенностей норовирусной инфекции (НВИ). В структуре циркулирующих штаммов норовируса во многих странах доминирует штамм GII, однако данные о клинических

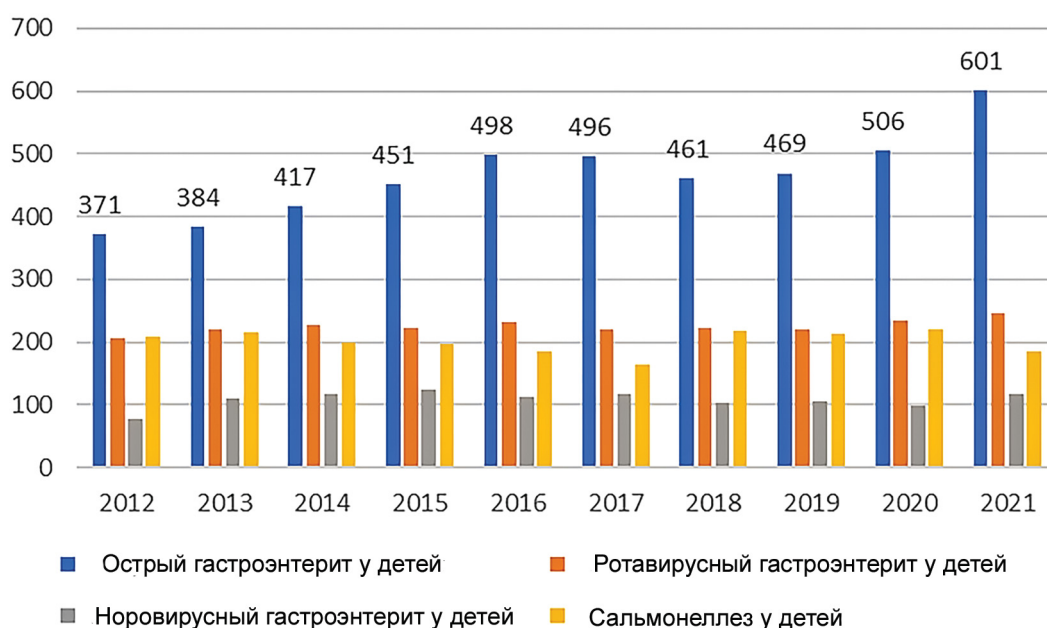


Рис. 1. Число ежегодных публикаций по теме «Острые кишечные инфекции у детей» в PubMed (2012–2021)

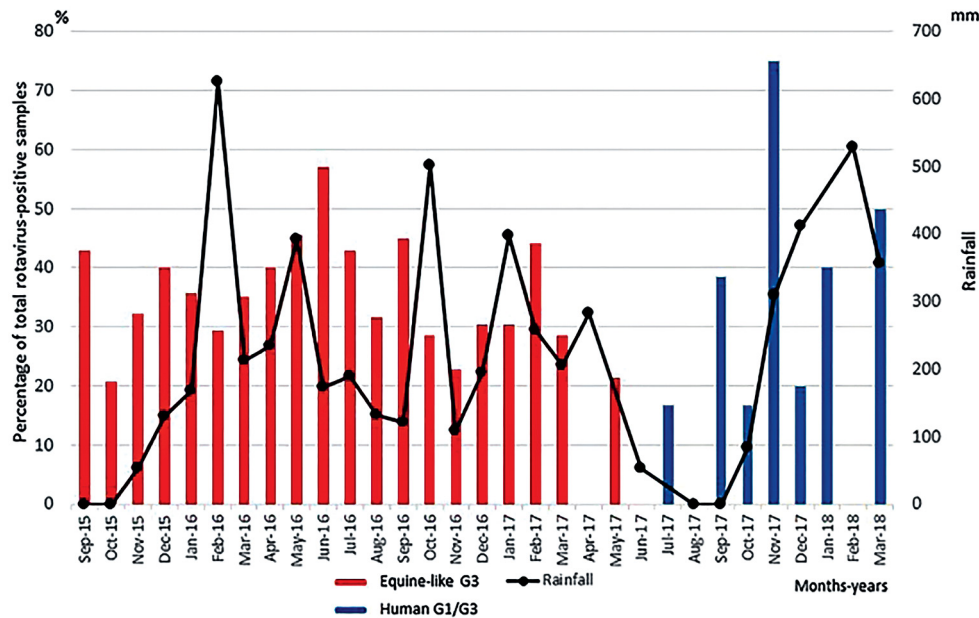


Рис. 2. Частота выделения лошадиноподобных штаммов ротавируса группы А (G3) и человеческих штаммов (G1/G3) в регионе Восточной Явы в период с сентября 2015 г. по март 2018 г. [19]

Name of strain	Genotypes											
	VP	VP4	VP6	VP1	VP2	VP3	NSP1	NSP2	NSP3	NSP4	NSP5	
RVA/Hu-tc/USA/Wa/1974/G1P1A[8]	G1	P[8]	I1	R1	C1	M1	A1	N1	T1	E1	H1	
RVA/Hu-tc/USA-DS-1/1976/G2P[4]	G2	P[4]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
RVA/Human/IDN/D05/2013/G1P[8]	G1	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
RVA/Human/IDN/D13/2013/G3P[8]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
RVA/Human/IDN/D37/2013/G1P[8]	G1	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
RVA/Human/IDN/D63/2013/G3P[8]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
RVA/Human/IDN/GRV60/2014/G1P[8]	G1	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
RVA/Human/IDN/GRV67/2014/G1P[8]	G1	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
RVA/Human/IDN/GRV68/2014/G1P[8]	G1	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
RVA/Human/IDN/STM004/2015/G3P[8]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
RVA/Human/IDN/STM008/2015/G3P[8]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
RVA/Human/IDN/STM009/2015/G3P[8]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
RVA/Human/IDN/STM044/2015/G3P[8]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
RVA/Human/IDN/STM050/2015/G3P[8]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
RVA/Human/IDN/STM102/2016/G3P[8]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
RVA/Human/IDN/STM147/2016/G3P[8]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
RVA/Human/IDN/STM169/2016/G3P[6]	G3	P[6]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
RVA/Human/IDN/STM182/2016/G3P[6]	G3	P[6]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
RVA/Human/IDN/STM197/2016/G3P[6]	G3	P[6]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
RVA/Human/IDN/STM230/2016/G3P[8]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
RVA/Human/IDN/STM369/May2017/G3P[8]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
RVA/Human/IDN/STM387/July2017/G1P[8]	G1	P[8]	I1	R1	C1	M1	A1	N1	T1	-	H1	
RVA/Human/IDN/STM415/2017/G3P[6]	G3	P[6]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
RVA/Human/IDN/STM453/2018/G1P[8]	G1	P[8]	I1	R1	C1	M1	A1	N1	T1	E1	H1	
RVA/Human/IDN/STM457/2018/G1P[8]	G1	P[8]	I1	R1	C1	M1	A1	N1	T1	E1	H1	

Рис. 3. Сравнение совокупности генотипов RVA по последовательностям всего генома в разные периоды исследования (23 индонезийских штамма) [19]

особенностях НВИ, вызванной одноклеточными штаммами возбудителя, в разных странах отличаются. Например, клиническая картина НВИ у детей в Гане при инфицировании штаммами GII.4 и штаммами, не относящимися к GII.4, не имела различий [21], а у детей в Канаде клиническая картина НВИ, обусловленная штаммом GII.4, характеризовалась более высокими баллами тяжести по шкале Везикари и

более высокой продолжительностью диареи и рвоты, по сравнению с клинической картиной НВИ, вызванной штаммами, не относящимися к GII.4 [22].

Геномная организация рода *Norovirus* изучается. РНК норовируса содержит три открытые рамки считывания, которые кодируют восемь вирусных белков (<https://viralzone.expasy.org/194>). Первая классификация рода *Norovirus* основана на оценке

разнообразие нуклеотидных последовательностей, полученных при секвенировании областей ORF-1 или ORF-2. В 2013 г. предложена универсальная стандартизированная система номенклатуры и типирования норовируса, согласно которой в 2019 г. выделены 10 геногрупп (GI-GX) и 48 генотипов, внесены изменения для обозначения штаммов норовируса, поскольку частые рекомбинационные события в геноме норовирусов приводят к тому, что данные по количеству генотипов быстро устаревают. Разнообразие циркулирующих генотипов норовирусов, быстрая изменчивость их генома, способность вызывать вспышечную заболеваемость свидетельствуют о необходимости постоянного надзора за НВИ [23].

По данным наблюдений Референс-центра по мониторингу кишечных инфекций, в Российской Федерации в 2021 г. [20] генотипы / геногруппы норовирусов в очагах групповой и спорадической заболеваемости отличаются. Результаты генотипирования изолятов при вспышечной и спорадической заболеваемости свидетельствуют о разнообразии генотипов / геногрупп норовирусов.

КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ НЕУСТАНОВЛЕННЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ

Существенную медико-социальную и экономическую значимость имеют кишечные инфекции, вызванные не установленными возбудителями, показатели заболеваемости которыми многие годы остаются высокими [20]. В ДНКЦИБ ФМБА России в этиологической структуре ОКИ они составляют более 30%. Снижение доли инфекционных диарей не установленной этиологии может быть достигнуто за счет расширения спектра диагностируемых патогенов.

В последние годы во всем мире увеличилось число исследований, в которых сообщается о связи острых гастроэнтеритов (ОГЭ) с «не кишечными» аденовирусами. Доказана этиологическая роль генотипа В3 аденовируса у младенцев и детей с диареей; генотипы С1, С2 и С5 также часто выявляются у пациентов с ОГЭ. Кроме того, генотипы А12, А18, А31 и G52 способны вызывать симптомы ОГЭ [24]. В Италии частота аденовирусных гастроэнтеритов у госпитализированных детей составляет 7,1%, что соответствует результатам исследований в Таиланде, Японии, Китае и Индии. Выявлено доминирование генотипов С (91,2%) и В (8,8%) аденовируса методом молекулярного типирования. При этом наиболее распространенные у пациентов с ОГЭ генотипы F40 и F41 не были выделены в этом исследовании [25]. Поскольку большинство коммерческих систем обнаруживают только «кишечные» штаммы F40 и F41, в настоящее время для всех известных генотипов аденовирусов должны быть разработаны новые быстрые и надежные методы детекции.

При верификации вирусных диарей стоит обратить внимание и на пареховирусы (human parechovirus, HPeV), которые, как и энтеровирусы (EV), являются представителями семейства *Picornaviridae*. Род *Parechovirus* делится на 2 вида: пареховирусы А и В. Вид *Parechovirus А* состоит из 16 типов [26].

Заболеваемость пареховирусной инфекцией точно не известна, так как она не подлежит регистрации, но предполагается, что соответствует заболеваемости энтеровирусной инфекцией [26]. В отличие от EV-инфекции, HPeV-инфекция редко встречается у детей старшего возраста и взрослых. Серологические данные показывают, что более 90% детей в возрасте до 2 лет инфицируются не менее, чем одним типом HPeV. Первичными сайтами репликации EV и HPeV служат эпителиальные клетки ротоглотки и слизистой оболочки кишечника, затем следует вторичное инфицирование различных органов и тканей. Большинство исследований посвящены патогенности HPeV генотипов 1 и 3. Считается, что клинические проявления, обусловленные разными генотипами HPeV, объясняются отличиями их биологических свойств. Наиболее часто циркулирующий HPeV генотипа 1 вызывает легкие желудочно-кишечные и респираторные недомогания, хотя у детей раннего возраста можно наблюдать и более тяжелое течение болезни. HPeV генотипа 3 является более патогенным типом, связанным с параличом, неонатальным сепсисом и внезапной смертью младенцев [27]. Метод ПЦР-РВ признан «золотым стандартом» диагностики HPeV-инфекции [26].

ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ГАСТРОЭНТЕРИТОВ И ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Пробиотики применяются как лекарственные средства, способные ускорить купирование симптоматики ОГЭ. Однако недавние клинические исследования ставят под сомнение их эффективность [28]. Показано отсутствие различий в эффективности лечения детей с ОГЭ вирусной, бактериальной и сочетанной вирусно-бактериальной этиологии, ранее привитых против ротавирусной инфекции, по критериям оценки тяжести заболевания по шкале Везикари в группе 5-дневного курса использования пробиотиков *L. rhamnosus*+*L. helveticus* и в группе плацебо (рис. 4). Установлено также отсутствие различий в сроках элиминации норовирусов при оценке динамики их количества в кале в группах лечения пробиотиками и плацебо.

Объяснением данных фактов может быть смена ведущих патогенов после рутинного использования ротавирусной вакцины и недостаточная изученность терапевтических эффектов пробиотиков при ОГЭ неротавирусной этиологии.

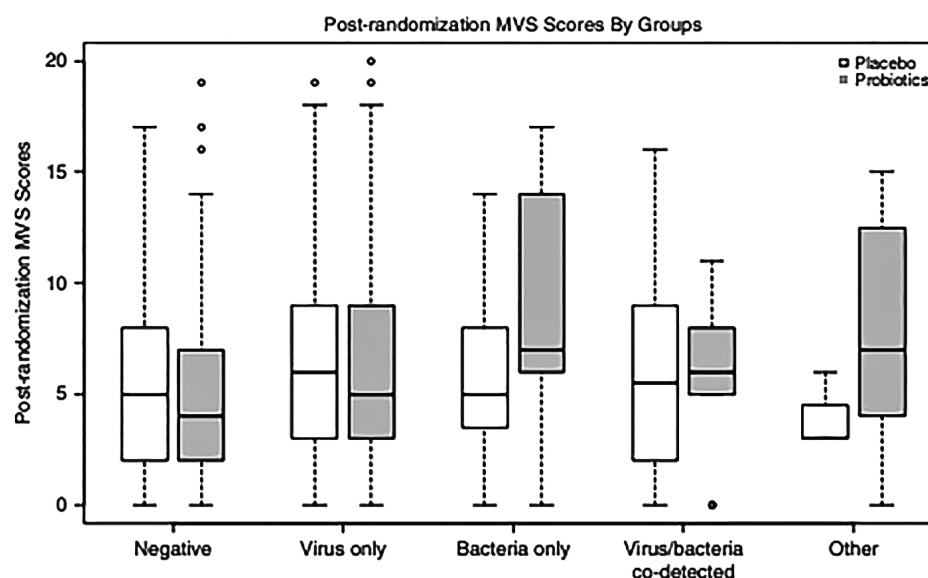


Рис. 4. Сравнение тяжести острых гастроэнтеритов по шкале Везикари у детей (n=816) по группам лечения (5-дневный прием пробиотиков *L. rhamnosus*+*L. helveticus* или плацебо) и группам этиологии заболевания [28]

Анализ изменений вирусной нагрузки в кале у больных ОГЭ представляет собой новый уникальный подход к диагностике и оценке эффективности терапии. Более высокая вирусная нагрузка отражает большую степень поражения кишечного эпителия и способствует развитию более тяжелой формы заболевания [29]. При высокой вирусной нагрузке в кале больных не исключается возможность распространения кишечных вирусов за пределы кишечника в кровоток (вирусная антигенемия) и манифестации внекишечных проявлений ОГЭ [30].

Разрабатываются новые стратегии профилактики и лечения вирусных диарей. Установлено, что определенные представители микробиоты кишечника способны оказывать ингибирующее или стимулирующее влияние на инфекционность кишечных вирусов *in vitro*. В частности, показано, что бактериальные таксоны *Ruminococcus* и *Oxalobacter* могут ингибировать ротавирусную инфекцию [31].

ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ ПИЩЕВЫХ ТОКСИКОИНФЕКЦИЙ

Как отмечено в Государственном докладе Роспотребнадзора, заболеваемость пищевыми токсикоинфекциями неустановленной этиологии в Российской Федерации в 2021 г. по сравнению с 2020 г. увеличилась на 17,5%, не превышая среднеего-летный уровень (336,11) [20]. В том числе в 2020 г. от ботулизма пострадали 112 человек, из них у 7 заболевание закончилось летальным исходом. За 9 месяцев 2021 г. от ботулизма пострадало 92 человека, из них 15 имели летальный исход. Ботулизм развивается при употреблении в пищу продуктов, содержащих токсин, вырабатываемый вегетативными формами бактерий *Clostridium botulinum*, ха-

рактеризуется парезами и параличами поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры, что в начальный период заболевания иногда сопровождается гастроэнтеритом. Инфекционный характер заболевания отчетливо проявляется в случаях ботулизма у детей первого года жизни и в крайне редких случаях ботулизма у взрослых, когда инкубационный период превышает 4–5 суток [32].

В борьбе с пищевыми токсикоинфекциями немаловажную роль играют мероприятия по гигиене детского питания, осуществляемые через систему распространения медицинских знаний, и молекулярная диагностика токсинпродуцирующих кишечных патогенов в контаминированных продуктах детского питания, позволяющая существенно повысить этиологическую расшифровку токсикоинфекций [3].

БИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ И КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

VII (текущая) пандемия холеры началась в 1961 г. в Южной Азии, в 1971 г. распространилась на Африку, а в 1991 г. — на Америку. В настоящее время холера является эндемической болезнью (в 2020 г. зарегистрировано 323 369 случаев в 24 странах). В Мариуполе 29 мая 2011 г. были зарегистрированы первые 3 случая холеры, вспышка продолжалась до 19 августа. Лабораторно были подтверждены 54 случая заболевания, из них 22 случая вибриононосительства. У всех инфицированных выделялся токсигенный штамм *V. cholera eltor* серовара Огава, устойчивый к тетрациклину и левомицетину. Наибольшее значение среди факторов передачи холеры имели разделка и употребление рыбы в пищу (суммарно 48,1%) [33]. Ежегодное выделение

атоксигенных холерных вибрионов свидетельствует о необходимости определения потенциальных и реальных рисков контаминации водных объектов холерными вибрионами O1/O139 серогрупп и их устранения [34].

ПРОБЛЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ, ЭТИОЛОГИЯ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Изучение гетерогенности диареи у 981 пациента с COVID-19 позволило выделить раннюю антибиотикоассоциированную диарею (ААД) — вирусную (9,3% больных), а также позднюю ААД — бактериальную (16,7% больных), что предполагает использование различных методов лечения [35]. Токсинообразующие штаммы *C. difficile* выявлялись у 70,5% взрослых больных COVID-19 с поздней диареей и ни у одного больного с ранней диареей. Установлены факторы риска развития поздней ААД: применение перорального амоксиклава (OR=2,2) или кларитромицина (OR=3,8), а также глюкокортикоидов (OR=4,4). Поздняя ААД была связана с повышенным риском смерти пациентов через 20 дней болезни (OR=4,7). Перед развитием поздней ААД прекращалось снижение уровня С-реактивного белка и увеличение количества лимфоцитов, но увеличивалось количество лейкоцитов и нейтрофилов в крови (чувствительность 82,0%, специфичность 70,8%).

По данным современных исследований, частота выделения токсинпродуцирующих *C. difficile*, *C. perfringens*, *K. oxytoca* и *S. aureus* при ААД у госпитализированных взрослых больных составляет 19,6, 14,9, 27 и 5,2% соответственно. При этом высокая устойчивость *C. difficile* выявлена к ципрофлоксацину, низкая — к хлорамфениколу, ванкомицину и метронидазолу [36].

В настоящее время разрабатываются и внедряются новые методы лечения антибиотикоассоциированного колита, связанного с *C. difficile*, — трансплантация микробиоты кишечника здоровых доноров [37].

ДИАРЕИ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

ОКИ, вызванные условно-патогенными энтеробактериями (УПЭ) у детей в возрасте до 1 года, составляют 60% от общего количества ОКИ уточненной бактериальной этиологии [38], среди возбудителей которых лидирующая роль сегодня принадлежит *Klebsiella pneumoniae* [39]. Диареи УПЭ чаще протекают в виде моноинфекции средней степени тяжести [38].

Клебсиеллез чаще встречается у детей раннего возраста с неблагоприятным преморбидным фоном: белково-энергетической недостаточностью, рахитом, дефицитной анемией. Больным в возрасте до 1 года свойственно наличие водodefицитного экзикоза [40].

Анализ динамики частоты диагностики бактериальных ОКИ различной этиологии у детей в ДНКЦИБ ФМБА России в 2019–2021 гг. показывает, что ОКИ, вызванные условно-патогенными микробами (УПМ), выявляются практически столь же часто как кампилобактериоз (рис. 5).

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ И ФАГОТЕРАПИЯ

Проблемой глобального здравоохранения стали устойчивые к антибиотикам энтеробактерии (ESCAPE-патогены: *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. Aeruginosa*, *Enterobacter*). Тестирование 646 изолятов *Enterobacteriaceae* на чувствительность к антибиотикам выявило в 87,3% случаев

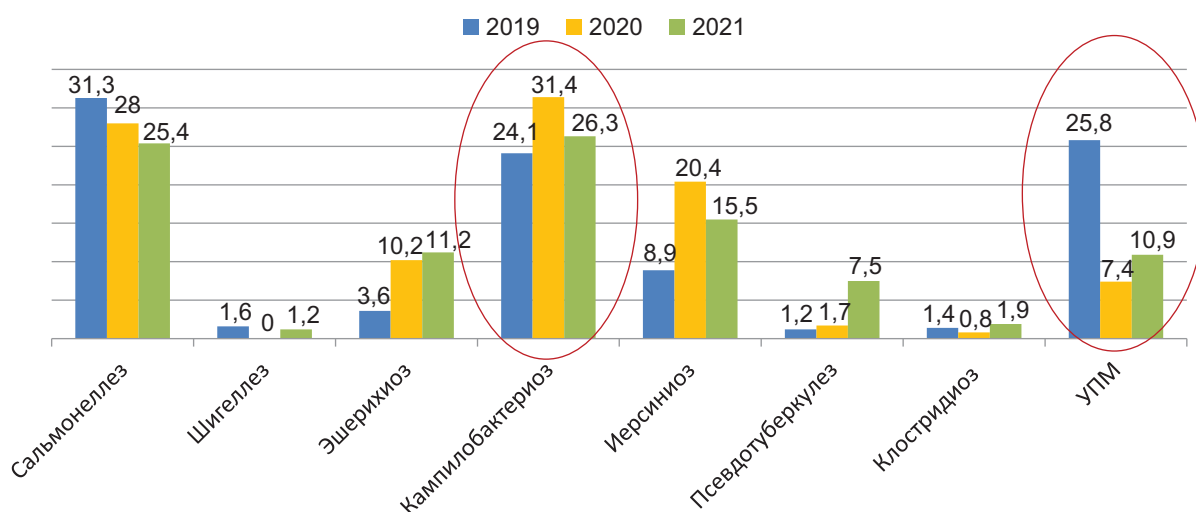


Рис. 5. Динамика частоты диагностики бактериальных ОКИ различной этиологии у детей в ДНКЦИБ ФМБА России в 2019–2021 гг. УПМ — условно-патогенные микробы

множественную лекарственную устойчивость. Гены β -лактамазы обнаружены в 73,2% изолятов [41].

Фаги и кодируемые фагами ферменты используются как этиотропные средства борьбы с возбудителями, устойчивыми к антибиотикам, что основано на принципах взаимодействия между фагами, патогенными бактериями и иммунными клетками (рис. 6) [42].

ТЕНДЕНЦИИ РОСТА ФАГОРЕЗИСТЕНТНОСТИ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ

У детей с нарушением микробиоценоза кишечника отмечается значительная частота обнаружения фагорезистентных штаммов УПЭ. Именно поэтому проведение регулярного мониторинга чувствительности этих штаммов к бактериофагам необходимо для повышения эффективности назначаемой фаготерапии детям грудного и раннего возраста. Данные о чувствительности УПЭ к бактериофагам не являются стабильными и могут изменяться в зависимости от частоты использования антимикробных препаратов в регионе. Исследования свидетельствуют о достаточно большой доле УПЭ (43,5%), резистентных к бактериофагам [43].

Разрабатываются новые терапевтические подходы к преодолению фагорезистентности УПЭ. Имеются данные, что применение комбинации антибактериального препарата или антибиотика с бактериофагами повышает эффективность лечения стафилококкового энтероколита у детей грудного возраста [38].

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ И ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ОКИ У ДЕТЕЙ

Продемонстрирована перспективность использования новых питательных низкоосмолярных регидратирующих смесей и новых энтеросорбентов-цитомукопротекторов в лечении детей с вирусными диарейными заболеваниями. Комбинированное

использование питательного низкоосмолярного регидратационного раствора с цитомукопротектором у детей с ОКИ оказывает быстрый дезинтоксикационный и антидиарейный эффект [44].

Актуальны исследования, направленные на изучение трофологического статуса при инфекционных диареях у детей как критерия состояния преморбидного фона, динамики течения заболевания и как основание для оптимизации лечебного питания. Показана корреляция тяжести инфекционного гемоколита с нарушениями питания у детей разных возрастных групп [45].

Изучаются вопросы этиотропной терапии кампилобактериоза и ее влияния на клинические проявления и микробиоценоз кишечника у детей. Проведенными исследованиями показано, что в лечении тяжелых и среднетяжелых форм кампилобактериоза у детей более эффективны антибактериальные препараты группы макролидов. Использование цефалоспоринов приводит к замедлению процесса выздоровления за счет значимого повреждения микробиоценоза кишечника [46].

Разрабатывается персонализированная симбионтная терапия детей-реконвалесцентов кишечных инфекций на основе использования аутопробиотиков с целью профилактики постинфекционной гастроэнтерологической патологии. Внедрение таргетных пробиотиков (аутопробиотиков) для коррекции нарушений микробиоты кишечника у детей с затяжным течением кишечных инфекций — перспективный путь повышения эффективности лечения и профилактики постинфекционной функциональной гастроэнтерологической патологии [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность научных исследований по проблемам острых кишечных инфекций у детей не вызывает сомнения. Перспективными направлениями исследований сегодня являются молекулярно-

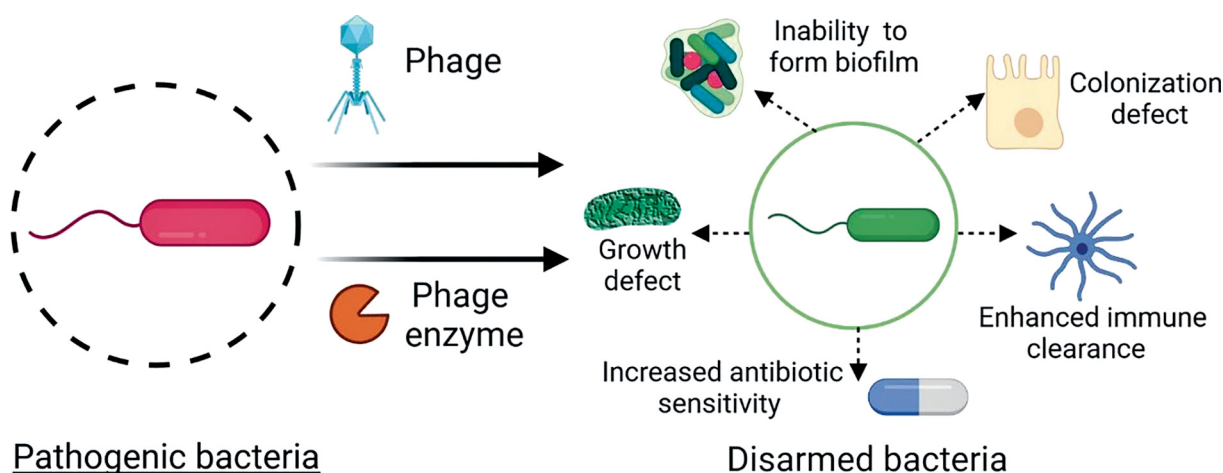


Рис. 6. Схема взаимодействия между фагами, патогенными бактериями и иммунными клетками [42]

генетические особенности возбудителей вирусных диарей, совершенствование методов терапии острых гастроэнтеритов вирусной этиологии, молекулярная диагностика токсинпродуцирующих бактериальных кишечных патогенов, биологическая безопасность и кишечные инфекции, прогнозирование антибиотикоассоциированной диареи и подходы к лечению, клиническое значение диареи условно-патогенной этиологии у детей раннего возраста, антибиотикорезистентность энтеробактерий и эффективность фаготерапии, персонифицированная симбионтная терапия реконвалесцентов кишечных инфекций. Внедрение достижений научно-технического прогресса в медицине способствует улучшению диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

- Капустин Д.В., Краснова Е.И., Жираковская Е.В. и др. Клинико-эпидемиологическая и молекулярно-генетическая характеристика острых кишечных вирусных инфекций в Новосибирске. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;182(10): 11–17. DOI: 10.31146/1682-8658-esg-182-10-11-17.
- Плоскирева А.А. Ротавирусная инфекция у детей: эпидемиологические и клинические аспекты на современном этапе. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017; (6): 5–10.
- Mumma J. et al. The Safe Start trial to assess the effect of an infant hygiene intervention on enteric infections and diarrhoea in low-income informal neighbourhoods of Kisumu, Kenya: a study protocol for a cluster randomized controlled trial. BMC Infectious Diseases. 2019; 19: 1066. DOI.org/10.1186/s12879-019-4657-0.
- Athiyyah A.F. et al. Molecular Epidemiology and Clinical Features of Rotavirus Infection Among Pediatric Patients in East Java, Indonesia During 2015–2018: Dynamic Changes in Rotavirus Genotypes From Equine-Like G3 to Typical Human G1/G3. Front. Microbiol. 2019; 10: 940. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00940.
- Одинаев Н.С., Усманова Г.М. Распространенность брюшного тифа среди населения Республики Таджикистан. Здравоохранение Таджикистана. 2014; 4: 81–6.
- Тагирова З.Г. Особенности течения и исходов шигеллёза при различном преморбидном фоне. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2018; 1: 61–6.
- Яковлев А.А., Иванова Э.Н., Котлярова С.И. и др. Моно- и коинфицированные с вирусами формы сальмонеллеза у взрослых. Журнал инфектологии. 2013; 5(3): 13–8.
- Masuet-Aumatell C., Atouguia J. Typhoid fever infection — Antibiotic resistance and vaccination strategies: A narrative review. Travel Med Infect Dis. 2021; 40: 101946. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101946.
- Platts-Mills J.A., Rogawski McQuade E.T. Shigellosis in young children in low-income and middle-income countries: insights from molecular diagnostics. Curr Opin Infect Dis. 2021; 34(5): 463–70. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000758.
- Podavalenko A., Malysh N., Zadorozhna V. et al. Incidence and risk factors of salmonellosis in Ukraine. Folia Med Cracov. 2021; 61(2): 91–102. DOI: 10.24425/fmc.2021.137226.
- Дубровская Д.Н., Мурзабаева Р.Т., Мавзютов А.Р., Шайхмиева В.Ф. Клинико-лабораторная характеристика острых кишечных инфекций, ассоциированных условно-патогенными энтеробактериями. Инфекционные болезни. 2016; 14(51): 90.
- Dong L.T., Espinoza H.V., Espinoza J.L. Emerging superbugs: The threat of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae. AIMS Microbiol. 2020; 6(3): 176–82. DOI: 10.3934/microbiol.2020012.
- Литвинчук О.А., Горелов А.В., Подколзин А.Т., Николаева Т.А. Этиология внутрибольничных острых кишечных инфекций у детей в условиях профильного стационара. Материалы IV Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М., 2012: 224.
- Chong P.P., Atmar R.L. Norovirus in health care and implications for the immunocompromised host. Curr Opin Infect Dis. 2019; 32(4): 348–55. DOI:10.1097/QCO.0000000000000557.

15. Каннер Е.В., Печкуров Д.В., Тяжева А.А. Острые инфекции с сочетанным поражением пищеварительной систем: клинко-эпидемиологические особенности. Ремедиум Приволжье. 2019; 4–5: 173.
16. Бусленко О., Алешукина А.В., Пшеничная Н.Ю. и др. Местный цитокиновый профиль у взрослых пациентов и его коррекция с применением иммуномодулирующей терапии. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017; 4: 58–64.
17. Sorbara M.T., Pamer E.G. Microbiome-based therapeutics. *Nat Rev Microbiol.* 2022; 20(6): 365–80. DOI: 10.1038/s41579-021-00667-9.
18. Mathew S. et al. Epidemiological, molecular and clinical features of rotavirus infection among children of Qatar. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021; 40(6): 1177–90. DOI:10.1007/s10096-020-04108-y.
19. Athiyah A.F. et al. Molecular Epidemiology and Clinical Features of Rotavirus Infection Among Pediatric Patients in East Java, Indonesia During 2015–2018: Dynamic Changes in Rotavirus Genotypes From Equine-Like G3 to Typical Human G1/G3. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 940. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00940.
20. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2022.
21. Lartey B.L. et al. Understanding Pediatric Norovirus Epidemiology: A Decade of Study among Ghanaian Children. *Viruses.* 2020; 12: 1321. DOI:10.3390/v12111321
22. Bhavanam S. et al. Differences in Illness Severity among Circulating Norovirus Genotypes in a Large Pediatric Cohort with Acute Gastroenteritis. *Microorganisms.* 2020; 8(12): 1873. DOI.org/10.3390/microorganisms8121873.
23. Сапега Е.Ю. и др. Эпидемиологические аспекты норовирусной инфекции на современном этапе. Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии. 2021; 40(40): 72–8.
24. Makimaa H., Ingle H., Baldrige M.T. Enteric Viral Co-Infections: Pathogenesis and Perspective. *Viruses.* 2020; 12(8); 904. DOI.org/10.3390/v12080904.
25. De Francesco M.A. et al. Nonenteric Adenoviruses Associated with Gastroenteritis in Hospitalized Children. *Microbiol Spectr.* 2021; 3, 9(1): e0030021. DOI: 10.1128/Spectrum.00300-21.
26. De Crom S.C.M. et al. Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. *Eur J Pediatr.* 2016; 175: 1023–9. DOI 10.1007/s00431-016-2725-7.
27. De Jong E.P. et al. Cerebral imaging and neurodevelopmental outcome after enterovirus and human parechovirus sepsis in young infants. *Eur J Pediatr.* 2017; 176: 1595–1602. DOI 10.1007/s00431-017-2981-1.
28. Freedman S.B. et al. A randomized trial evaluating virus-specific effects of a combination probiotic in children with acute gastroenteritis. *Nat Commun.* 2020; 11: 2533. DOI.org/10.1038/s41467-020-16308-3.
29. He T. et al. Norovirus loads in stool specimens of cancer patients with norovirus gastroenteritis. *J. Mol. diagnostics.* 2017; 19: 836–42.
30. Reymao T.K.A. et al. Norovirus RNA in serum associated with increased fecal viral load in children: Detection, quantification and molecular analysis. *PLoS ONE.* 2018; 13(7): e0199763. DOI.org/10.1371/journal.pone.0199763.
31. Gozalbo-Rovira R. et al. Interaction of Intestinal Bacteria with Human Rotavirus during Infection in Children. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(3): 1010. DOI.org/10.3390/ijms22031010.
32. Клинические рекомендации Ботулизм у детей. 2019.
33. Беломеря Т.А. и др. Организация противоэпидемических мероприятий по локализации очага холеры в Донецкой области. Медицинский вестник Юга России. 2014; 2: 118–22.
34. Москвитина Э.А. и др. Холера: Эпидемическая обстановка в мире в 2005–2014 гг., прогноз на 2015 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2015; 1: 18–25.
35. Maslennikov R. et al. Early viral versus late antibiotic-associated diarrhea in novel coronavirus infection. *Medicine.* 2021; 100: 41 (e27528). DOI.org/10.1097/MD.00000000000027528.
36. Motamedi H. et al. A worldwide systematic review and meta-analysis of bacteria related to antibiotic-associated diarrhea in hospitalized patients. *PLoS One.* 2021; 16(12): e0260667. DOI.org/10.1371/journal.pone.0260667.
37. Щербаков П.Л. и др. Применение фекальной трансплантации в лечении заболеваний пищеварительного тракта (первый клинический опыт). Доктор.Ру. 2019; 3(158): 40–6. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-40-46.
38. Кимирилова О.Г., Харченко Г.А. Результаты лечения первичного стафилококкового энтероколита у детей грудного возраста с применением антибактериальных препаратов и их комбинации с бактериофагами: проспективное исследование. Детские инфекции. 2021; 20(3): 33–8. DOI.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-33-38.
39. Мустаева Г.Б. Особенности течения клебсиеллезной инфекции по данным Самаркандской областной клинической больницы. Вестник науки и образования. 2020; 18–2 (96): 81–5.
40. Пронько Н.В., Красько Ю.П. Клинико-эпидемиологические особенности клебсиеллезной инфек-

ции у детей на современном этапе. Актуальна інфектологія. 2019; 7(3): 155–9.

41. Yuan W. et al. Multiple antibiotic resistance and DNA methylation in Enterobacteriaceae isolates from different environments. *J Hazard Mater.* 2021; 402: 123822. DOI:10.1016/j.jhazmat.2020.123822.
42. Shen Y., Loessner M.J. Beyond antibacterials — exploring bacteriophages as antivirulence agents. *Curr Opin Biotechnol.* 2021; 68: 166–73. DOI:10.1016/j.copbio.2020.11.004.
43. Алексанина Н.В., Твердохлебова Т.И. Фагорезистентность условно-патогенных бактерий кишечной микробиоты у детей с нарушениями микробиоценоза. *Журнал инфектологии.* 2021; 13(2): 102–7. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-102-107.
44. Мартынова Г.П. и др. Оптимизация патогенетической терапии кишечных инфекций у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2020; 15(1): 17–23. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-17-23.
45. Климова О.И., Гончар Н.В., Раздьяконова И.В., Лобзин Ю.В. Как влияют кишечные инфекции с синдромом гемоколиты на антропометрические показатели состояния питания у детей? *Педиатр.* 2019; 10(2): 13–20. <https://doi.org/10.17816/PED10213-20>.
46. Ермоленко К.Д., Гончар Н.В. Сравнительная оценка эффективности различных схем терапии кампилобактериоза у детей раннего возраста. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2021; 100(5): 117–23.
47. Ермоленко К.Д., Гончар Н.В., Ермоленко Е.И. Персонифицированная симбионтная терапия детей с затяжным течением кампилобактериоза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022; 197(1): 31–7. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-31-37.
48. neighbourhoods of Kisumu, Kenya: a study protocol for a cluster randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases.* 2019; 19: 1066. DOI:10.1186/s12879-019-4657-0.
49. Athiyah A.F. et al. Molecular Epidemiology and Clinical Features of Rotavirus Infection Among Pediatric Patients in East Java, Indonesia During 2015–2018: Dynamic Changes in Rotavirus Genotypes From Equine-Like G3 to Typical Human G1/G3. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 940. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00940.
50. Odinaev N.S., Usmanova G.M. Rasprostranennost' bryushnogo tifa sredi naseleniya Respubliki Tadjikistan [Prevalence of typhoid fever among the population of the Republic of Tajikistan]. *Zdravooohranenie Tadjikistana.* 2014; 4: 81–6. (in Russian).
51. Tagirova Z.G. Osobennosti techeniya i iskhodov shigellyoza pri razlichnom premorbidnom fone [Features of the course and outcomes of shigellosis with different premorbid background]. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2018; 1: 61–6. (in Russian)
52. Yakovlev A.A., Ivanova E.N., Kotlyarova S.I. i dr. Mono- i koinfirovannye s virusami formy sal'monelleza u vzroslykh [Mono- and virus-coinfected forms of salmonellosis in adults]. *Zhurnal infektologii.* 2013; 5(3): 13–8. (in Russian).
53. Masuet-Aumatell C., Atouguia J. Typhoid fever infection — Antibiotic resistance and vaccination strategies: A narrative review. *Travel Med Infect Dis.* 2021; 40: 101946. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101946.
54. Platts-Mills J.A., Rogawski McQuade E.T. Shigellosis in young children in low-income and middle-income countries: insights from molecular diagnostics. *Curr Opin Infect Dis.* 2021; 34(5): 463–70. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000758.
55. Podavalenko A., Malysh N., Zadorozhna V. et al. Incidence and risk factors of salmonellosis in Ukraine. *Folia Med Cracov.* 2021; 61(2): 91–102. DOI: 10.24425/fmc.2021.137226.
56. Dubrovskaya D.N., Murzabaeva R.T., Mavzyutov A.R., Shajhmieva V.F. Kliniko-laboratornaya harakteristika ostrykh kishechnykh infekcij, associirovannykh uslovno-patogennymi enterobakteriyami [Clinical and laboratory characteristics of acute intestinal infections associated with opportunistic enterobacteria]. *Infekcionnye bolezni.* 2016; 14(S1): 90. (in Russian).
57. Dong L.T., Espinoza H.V., Espinoza J.L. Emerging superbugs: The threat of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae. *AIMS Microbiol.* 2020; 6(3): 176–82. DOI: 10.3934/microbiol.2020012.
58. Litvinchuk O.A., Gorelov A.V., Podkolzin A.T., Nikolaeva T.A. Etiologiya vnutribol'nichnykh ostrykh kishechnykh infekcij u detej v usloviyah profil'nogo stacionara [Etiology of nosocomial acute intestinal infections in children in a specialized hospital]. *Materialy IV Ezhe-*

REFERENCES

- godnogo Vserossijskogo kongressa po infekcionnym boleznyam. Moskva; 2012: 224. (in Russian).
14. Chong P.P.; Atmar R.L. Norovirus in health care and implications for the immunocompromised host. *Curr Opin Infect Dis.* 2019; 32(4): 348–55. DOI:10.1097/QCO.0000000000000557.
 15. Kanner E.V., Pechkurov D.V., Tyazheva A.A. Ostrye infekcii s sochetannym porazheniem pishchevaritel'noj sistem: kliniko-epidemiologicheskie osobennosti [Acute infections with combined damage to the digestive system: clinical and epidemiological features]. *Remedium Privolzh'e.* 2019: 4–5: 173. (in Russian).
 16. Buslenko O., Aleshukina A.V., Pshenichnaya N. Yu. i dr. Mestnyj citokinovyj profil' u vzroslyh pacientov i ego korrekciya s primeneniem immunomoduliruyushchej terapii [Local cytokine profile in adult patients and its correction with the use of immunomodulatory therapy]. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2017; 4: 58–64. (in Russian).
 17. Sorbara M.T., Pamer E.G. Microbiome-based therapeutics. *Nat Rev Microbiol.* 2022; 20(6): 365–80. DOI: 10.1038/s41579-021-00667-9.
 18. Mathew S. et al. Epidemiological, molecular and clinical features of rotavirus infection among children of Qatar. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021; 40(6): 1177–90. DOI:10.1007/s10096-020-04108-y.
 19. Athiyyah A.F. et al. Molecular Epidemiology and Clinical Features of Rotavirus Infection Among Pediatric Patients in East Java, Indonesia During 2015–2018: Dynamic Changes in Rotavirus Genotypes From Equine-Like G3 to Typical Human G1/G3. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 940. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00940.
 20. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2021 godu: Gosudarstvennyj doklad [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021: State Report.]. Moskva: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'j i blagopoluchiya cheloveka. 2022. (in Russian).
 21. Lartey B.L. et al. Understanding Pediatric Norovirus Epidemiology: A Decade of Study among Ghanaian Children. *Viruses.* 2020; 12: 1321. DOI:10.3390/v12111321.
 22. Bhavanam S. et al. Differences in Illness Severity among Circulating Norovirus Genotypes in a Large Pediatric Cohort with Acute Gastroenteritis. *Microorganisms.* 2020; 8(12): 1873. DOI.org/10.3390/microorganisms8121873.
 23. Sapega E. Yu. i dr. Epidemiologicheskie aspekty norovirusnoj infekcii na sovremennom etape [Epidemiological aspects of norovirus infection at the present stage]. *Dal'nevostochnyj Zhurnal Infekcionnoj Patologii.* 2021; 40(40): 72–8. (in Russian).
 24. Makimaa H., Ingle H., Baldrige M.T. Enteric Viral Co-Infections: Pathogenesis and Perspective. *Viruses.* 2020; 12(8): 904. DOI.org/10.3390/v12080904.
 25. De Francesco M.A. et al. Nonenteric Adenoviruses Associated with Gastroenteritis in Hospitalized Children. *Microbiol Spectr.* 2021; 3, 9(1): e0030021. DOI: 10.1128/Spectrum.00300-21.
 26. De Crom S.C.M. et al. Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. *Eur J Pediatr.* 2016; 175: 1023–9. DOI: 10.1007/s00431-016-2725-7.
 27. De Jong E.P. et al. Cerebral imaging and neurodevelopmental outcome after enterococcal and human parechovirus sepsis in young infants. *Eur J Pediatr.* 2017; 176: 1595–1602. DOI: 10.1007/s00431-017-2981-1.
 28. Freedman S.B. et al. A randomized trial evaluating virus-specific effects of a combination probiotic in children with acute gastroenteritis. *Nat Commun.* 2020; 11: 2533. DOI.org/10.1038/s41467-020-16308-3.
 29. He T. et al. Norovirus loads in stool specimens of cancer patients with norovirus gastroenteritis. *J. Mol. diagnostics.* 2017; 19: 836–42.
 30. Reymao T.K.A. et al. Norovirus RNA in serum associated with increased fecal viral load in children: Detection, quantification and molecular analysis. *PLoS ONE.* 2018; 13(7): e0199763. DOI.org/10.1371/journal.pone.0199763.
 31. Gozalbo-Rovira R. et al. Interaction of Intestinal Bacteria with Human Rotavirus during Infection in Children. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(3): 1010. DOI.org/10.3390/ijms22031010.
 32. Klinicheskie rekomendacii Botulizm u detej [Clinical recommendations Botulism in children]. 2019. (in Russian).
 33. Belomerya T.A. i dr. Organizaciya protivoepidemicheskikh meropriyatij po lokalizacii ochaga holery v Doneckoj oblasti [Organization of anti-epidemic measures to localize the cholera outbreak in the Donetsk region]. *Medicinskij vestnik Yuga Rossii.* 2014; 2: 118–22. (in Russian).
 34. Moskvitina E.A. i dr. Holera: Epidemicheskaya o'stanovka v mire v 2005–2014 gg., prognoz na 2015 g [Epidemic situation in the world in 2005–2014, forecast for 2015]. *Problemy osobo opasnyh infekcij.* 2015; 1: 18–25. (in Russian).
 35. Maslennikov R. et al. Early viral versus late antibiotic-associated diarrhea in novel coronavirus infection. *Medicine.* 2021; 100: 41 (e27528). DOI.org/10.1097/MD.00000000000027528.
 36. Motamedi H. et al. A worldwide systematic review and meta-analysis of bacteria related to antibiotic-associated diarrhea in hospitalized patients. *PLoS One.* 2021; 16(12): e0260667. DOI.org/10.1371/journal.pone.0260667.
 37. Shcherbakov P.L. i dr. Primenenie fekal'noj transplantacii v lechenii zabolevanij pishchevaritel'nogo

- trakta (pervyj klinicheskij opyt) [The use of fecal transplantation in the treatment of diseases of the digestive tract (first clinical experience)]. Doktor.Ru. 2019; 3(158): 40–6. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-40-46. (in Russian).
38. Kimirilova O.G., Harchenko G.A. Rezul'taty lecheniya pervichnogo stafilokokkovogo enterokolita u detej grudnogo vozrasta s primeneniem antibakterial'nyh preparatov i ih kombinacii s bakteriofagami: prospektivnoe issledovanie [Results of treatment of primary staphylococcal enterocolitis in infants with the use of antibacterial drugs and their combination with bacteriophages: a prospective study]. Detskie infekcii. 2021; 20(3): 33–8. DOI.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-33-38. (in Russian).
39. Mustaeva G.B. Osobennosti techeniya klebsielleznoj infekcii po dannym Samarkandskoj oblastnoj klinicheskoy bol'nicy [Features of the course of klebsiella infection according to the Samarkand Regional Clinical Hospital]. Vestnik nauki i obrazovaniya. 2020; 18–2 (96): 81–5. (in Russian).
40. Pron'ko N.V., Kras'ko Yu.P. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti klebsielleznoj infekcii u detej na sovremennom etape [Clinical and epidemiological features of klebsiella infection in children at the present stage]. Aktual'na infektologiya. 2019; 7(3): 155–9. (in Russian).
41. Yuan W. et al. Multiple antibiotic resistance and DNA methylation in Enterobacteriaceae isolates from different environments. J Hazard Mater. 2021; 402: 123822. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2020.123822.
42. Shen Y., Loessner M.J. Beyond antibacterials — exploring bacteriophages as antivirulence agents. Curr Opin Biotechnol. 2021; 68: 166–73. DOI:10.1016/j.copbio.2020.11.004.
43. Aleksanina N.V., Tverdohlebova T.I. Fagorezistentnost' uslovno-patogennyh bakterij kishechnoj mikrobioty u detej s narusheniyami mikrobiocenoza [Phagoresistance of conditionally pathogenic bacteria of the intestinal microbiota in children with microbiocenosis disorders]. Zhurnal infektologii. 2021; 13(2): 102–7. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-102-107. (in Russian)
44. Martynova G.P. i dr. Optimizaciya patogeneticheskoy terapii kishechnykh infekcij u detej [Optimization of pathogenetic therapy of intestinal infections in children]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2020; 15(1): 17–23. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-17-23. (in Russian)
45. Klimova O.I., Gonchar N.V., Razd'yakonova I.V., Lobzin Yu.V. Kak vliyayut kishechnye infekcii s sindromom gemokolita na antropometricheskie pokazateli sostoyaniya pitaniya u detej? [How do the intestinal infections proceeding with the hemocolitis syndrome influence anthropometrical indicators of the nutritional status of children?] Pediatr. 2019; 10(2): 13–20. <https://doi.org/10.17816/PED10213-20>. (in Russian).
46. Ermolenko K.D., Gonchar N.V. Sravnitel'naya ocenka effektivnosti razlichnykh skhem terapii kampilobakterioza u detej rannego vozrasta [Comparative evaluation of the effectiveness of various treatment regimens for campylobacteriosis in young children]. Pediatriya im. G.N. Speranskogo. 2021; 100 (5): 117–23. (in Russian).
47. Ermolenko K.D., Gonchar N.V., Ermolenko E.I. Personalizirovannaya simbiotnaya terapiya detej s zatyazhnym techeniem kampilobakterioza [Personalized symbiotic therapy of children with prolonged course of campylobacteriosis]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2022; 197(1): 31–7. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-31-37. (in Russian).

УДК 347.173/.157+355.511.512+614.2+001.891+616-053.4-06-07-08
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.48.66.005

ДАННЫЕ ДИСПАНСЕРНОГО ОСМОТРА ПОДРОСТКОВ В ШАЛИНСКОМ РАЙОНЕ РЕСПУБЛИКИ ЧЕЧНЯ

© Дмитрий Олегович Иванов, Вера Людвиговна Грицинская,
Лилия Викторовна Дитковская, Анна Валерьевна Миронова,
Юлия Леонидовна Скороход, Елена Валерьевна Курчина,
Леонид Александрович Корниевский, Андрей Юрьевич Баранов,
Иван Геннадьевич Водяников

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Вера Людвиговна Грицинская — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии научно-исследовательского центра. E-mail: tryfive@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-8290-8674; SPIN 7966-9470

Для цитирования: Иванов Д.О., Грицинская В.Л., Дитковская Л.В., Миронова А.В., Скороход Ю.Л., Курчина Е.В., Корниевский Л.А., Баранов А.Ю., Водяников И.Г. Данные диспансерного осмотра подростков в Шалинском районе Республики Чечня // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 2. С. 62–66. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.48.66.005>

Поступила: 06.03.2023

Одобрена: 11.04.2023

Принята к печати: 28.04.2023

Резюме. *Введение.* Выявление ранних отклонений в состоянии здоровья возможно при проведении профилактических медицинских осмотров. *Цель исследования:* оценка состояния здоровья школьников в Республике Чечня. *Материал и методы.* В рамках диспансеризации было осмотрено 327 учащихся средних школ Шалинского района (138 девочек и 189 мальчиков) в возрасте от 14 до 17 лет. Проведено: соматометрия; осмотр педиатра, детского эндокринолога, акушера-гинеколога, оториноларинголога, детского стоматолога, офтальмолога, детского хирурга, детского уролога-андролога и травматолога-ортопеда. Оценка физического развития дана по нормативам WHO Growth Reference 2007. *Результаты.* Среднее физическое развитие было у 78,3±2,3% школьников; гармоничное — у 60,4±2,7% учащихся. Дисгармоничные варианты физического развития, обусловленные дефицитом массы тела, отмечались чаще (21,7±2,3%), чем обусловленные избыточным питанием (17,9±2,4%). Выявлена высокая распространенность эндемичного зоба (28,3±2,4%), кариеса зубов (65,1±2,6%), нарушения осанки (32,1±2,5%), хронического тонзиллита (36,8±2,7%), снижения остроты зрения (33,1±2,6%), различных вариантов нарушения менструального цикла (у 54,3±4,2% девочек). По данным диспансерного осмотра определена II группа здоровья — у 66,6±3,4% мальчиков и 65,2±4,1% девочек; III группа — у 33,4±3,4% и 34,8±4,1% соответственно. *Заключение.* Анализ полученных данных позволяет спланировать мероприятия по дальнейшему обследованию, лечению, реабилитации и диспансерному наблюдению учащихся Шалинского района Чечни.

Ключевые слова: дети; школьники; диспансеризация; Чечня.

DATA OF DISPENSARY EXAMINATION OF TEENAGERS IN THE SHALINSKY DISTRICT OF THE REPUBLIC OF CHECHNYA

© Dmitry O. Ivanov, Vera L. Gritsinskaya, Liliya V. Ditkovskaya, Anna V. Mironova,
Yulia L. Skorodok, Elena V. Kurchina, Leonid A. Kornievsky, Andrey Yu. Baranov,
Ivan G. Vodyanikov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Vera L. Gritsinskaya — Doctor of Medical Sciences, Leading researcher of the laboratory of medical and social problems in Pediatrics of scientific researching center. E-mail: tryfive@mail.ru ORCID 0000-0002-8290-8674; SPIN 7966-9470

For citation: Ivanov DO, Gritsinskaya VL, Ditkovskaya LV, Mironova AV, Skorodok YuL, Kurchina EV, Kornievsky LA, Baranov AYU, Vodyanikov IG. Data of dispensary examination of teenagers in the Shalinsky district of the Republic of Chechnya. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(2):62–66. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.48.66.005>

Received: 06.03.2023

Revised: 11.04.2023

Accepted: 28.04.2023

Abstract. Introduction. Detection of early deviations in health is possible during preventive medical examinations. **Purposes and tasks:** assessment of the health status of schoolchildren in the Republic of Chechnya. **Material and methods.** Within the framework of the clinical examination, 327 secondary school students of the Shali region (138 girls and 189 boys) aged from 14 to 17 were examined. Completed: somatometry; examination by a pediatrician, pediatric endocrinologist, obstetrician-gynecologist, otorhinolaryngologist, pediatric dentist, ophthalmologist, pediatric surgeon, pediatric urologist-andrologist and orthopedic traumatologist. The assessment of physical development is given according to the standards "WHO Growth Reference 2007". **Results.** Average physical development was in $78.3 \pm 2.3\%$ of schoolchildren; harmonious — in $60.4 \pm 2.7\%$ of students. Disharmonious variants of physical development caused by a deficit in body weight were observed more often ($21.7 \pm 2.3\%$) than those caused by excess nutrition ($17.9 \pm 2.4\%$). A high prevalence of endemic goiter was revealed ($28.3 \pm 2.4\%$); dental caries ($65.1 \pm 2.6\%$); posture disorders ($32.1 \pm 2.5\%$); chronic tonsillitis ($36.8 \pm 2.7\%$); decrease in visual acuity ($33.1 \pm 2.6\%$); various options for menstrual irregularities (in $54.3 \pm 4.2\%$ of girls). According to the dispensary examination, the II health group was identified in $66.6 \pm 3.4\%$ of boys and $65.2 \pm 4.1\%$ of girls; Group III in $33.4 \pm 3.4\%$ and $34.8 \pm 4.1\%$, respectively. **Conclusion.** Analysis of the data obtained allows planning measures for further examination, treatment, rehabilitation and dispensary observation of students in the Shali district of Chechnya.

Key words: children; schoolchildren; medical examination; Chechnya.

Сохранение здоровья детского населения возможно при активном выявлении начальных стадий заболеваний, своевременном назначении оптимального лечения и проведении профилактических мероприятий. Влияние многочисленных факторов внешней среды способно оказать значительное влияние на рост, развитие и заболеваемость детей и подростков [1–4]. Приоритетным направлением медицинской помощи подрастающему поколению страны является проведение массовых профилактических осмотров [5, 6]. Проведение диспансеризации детей и подростков в Российской Федерации регламентируется в настоящее время приказом Минздрава России от 10.09.2017 г. № 514н «О Порядке профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних», утвержденным Минюстом России, вступившим в силу с 1 января 2018 г. Диспансеризация предусматривает осмотр врачами-специалистами, лабораторные и инструментальные методы исследования [7, 8]. Проведение эффективной диспансеризации наиболее актуально в регионах компактного проживания коренных народностей страны [9, 10].

Чеченская Республика располагается на юге Европейской части России в восточной части Северного Кавказа. Шалинский муниципальный район находится в центральной части республики, в предгорной зоне. Климат в районе умеренно-континентальный. По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году» Шалинский район, как и вся территория республики, был отнесен к регионам с природно-обусловленным дефицитом йода.

С целью оценки состояния здоровья населения был организован выезд сотрудников Санкт-Петербургского государственного педиатрическо-

го медицинского университета для проведения профилактических осмотров детей совместно с медиками республики.

Нами в рамках диспансеризации было осмотрено 327 учащихся средних школ Шалинского района (138 девочек и 189 мальчиков) в возрасте от 14 до 17 лет. После подписания информированного согласия проведен анализ медицинской документации (форма 026у) и клинический осмотр подростков. В медицинском осмотре принимали участие врачи следующих специальностей: педиатр, детский эндокринолог, акушер-гинеколог, оториноларинголог, детский стоматолог, офтальмолог, детский хирург, детский уролог-андролог и травматолог-ортопед. По данным соматометрии (показатели роста и массы тела) дана характеристика уровня и гармоничности физического развития школьников в соответствии с нормативами WHO Growth Reference 2007 [11]. Физическое развитие определяли как «среднее», если показатели роста подростков укладывались в интервал $Me \pm 1SD$ шкалы возрастнo-половых нормативов (Me — медиана; SD — стандартное отклонение). Физическое развитие определялось «ниже среднего» при показателях роста менее $-1,1SD$; «низкое» — менее $-2,1SD$; выше среднего — при показателях роста более $+1,1SD$; «высокое» — более $+2,1SD$ от Me нормативной шкалы. Нутритивный статус подростков оценивали по показателям массо-ростового индекса Кетле (body mass index — BMI), значение которого определялось путем деления массы тела (кг) на квадрат длины тела (m^2). В зависимости от соответствия значения BMI нормативам центильной шкалы школьники были поделены на группы:

- с гармоничным физическим развитием (15–85-й перцентили);
- с дефицитом массы тела (5–15-й перцентили);

- с белково-энергетической недостаточностью (ниже 5-го перцентиля);
- с избыточной массой тела (85–95-й перцентили);
- с ожирением (выше 95-го перцентиля).

Статистическая обработка выполнена с помощью программы STATISTICA 7.0 (StatSoft, USA), с использованием критерия χ^2 в модификации Пирсона (с поправкой Йейтса). Различия результатов считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

У большинства обследованных школьников было среднее физическое развитие — $78,3 \pm 2,3\%$ (у $80,1 \pm 2,9\%$ мальчиков и $76,1 \pm 3,6\%$ девочек). У мальчиков показатели роста выше среднего отмечались чаще ($11,7 \pm 2,3\%$), чем у девочек ($4,3 \pm 1,4\%$; $p < 0,05$); причем высокорослость отмечена только у мальчиков ($3,3 \pm 1,1\%$). Физическое развитие ниже среднего у девочек встречалось чаще ($19,6 \pm 3,3\%$), чем у мальчиков ($8,3 \pm 1,9\%$; $p < 0,01$); низкий рост выявлен только у девочек ($2,2 \pm 1,2\%$). Гармоничное соотношение длины и массы тела было у большинства учащихся — у $60,4 \pm 2,7\%$ ($64,7 \pm 3,5\%$ мальчиков и $58,7 \pm 4,1\%$). Дисгармоничные варианты физического развития, обусловленные дефицитом массы тела, отмечались чаще ($21,7 \pm 2,3\%$), чем обусловленные избыточным питанием ($17,9 \pm 2,4\%$). Дефицит массы тела выявлен у $13,3 \pm 2,4\%$ мальчиков и $17,4 \pm 3,2\%$ девочек; причем выраженный дефицит массы тела, соответствующий белково-энергетической недостаточности, регистрировался у $6,7 \pm 1,8\%$ мальчиков и $6,5 \pm 2,1\%$ девочек. Избыточная масса тела определялась у $10,0 \pm 2,2\%$ мальчиков и $10,9 \pm 2,7\%$ девочек; ожирение зарегистрировано у $8,3 \pm 2,0\%$ мальчиков и $6,5 \pm 2,1\%$ девочек. Морбидное ожирение выявлено у 13 подростков ($5,7 \pm 1,3\%$), которым было рекомендовано углубленное обследование в специализированных клиниках.

До настоящего времени не теряет своей актуальности медико-социальная проблема: высокая распространенность патологических состояний организма человека, обусловленных низким уровнем йода в биосфере. Разработанные программы дотирования йода с помощью йодирования соли и приема йодсодержащих препаратов не достигли своей цели в большинстве регионов страны [12]. У обследованных учащихся эндемический зоб выявлен у $15,1 \pm 2,6\%$ мальчиков и $45,6 \pm 4,2\%$ девочек ($p < 0,001$). Высокая распространенность зоба у девочек согласуется с нарушением становления менструальной функции; различные варианты нарушения менструального цикла выявлены у $54,3 \pm 4,2\%$ школьниц, которые требовали назначения медикаментозного лечения. У девочек чаще, чем у мальчиков наблюдалась обильная угревая сыпь на коже ($15,2 \pm 2,9\%$ и $9,9 \pm 2,2\%$ соответственно), что согласуется с высокой распространенностью идиопатического гирсутизма и гипертрихоза у чеченских школьниц [13].

Наряду с дефектами ухода за полостью рта значительную роль в развитии кариеса зубов играют особенности питания и качество питьевой воды. Нами отмечена высокая распространенность поражения зубов: дефекты эмали и кариес выявлены у $65,1 \pm 3,5\%$ мальчиков и $65,2 \pm 4,1\%$ девочек. Во время проведения осмотра полости рта школьникам демонстрировали способы эффективного ухода за зубами.

Ортопедическая патология выявлена у $43,7 \pm 3,5\%$ мальчиков и $36,9 \pm 4,1\%$ девочек. Различные варианты нарушения осанки отмечены у $36,7 \pm 3,4\%$ мальчиков и $26,1 \pm 3,7\%$ девочек ($p < 0,05$); плоскостопие — у $10,9 \pm 2,7\%$ девочек и $6,7 \pm 1,8\%$ мальчиков. Требующие хирургической коррекции деформации грудной клетки (килевидная и воронкообразная) выявлены у 6 подростков. Снижение остроты зрения мальчики демонстрировали реже ($21,7 \pm 3,0\%$), чем девочки ($47,8 \pm 4,2\%$; $p < 0,001$). Большая часть школьников была направлена на дополнительное обследование в поликлинику для верификации диагноза.

Выявлена высокая распространенность патологии ЛОР-органов: среди мальчиков хронический тонзиллит у $38,3 \pm 3,6\%$; искривление носовой перегородки у $36,7 \pm 3,5\%$; у девочек $34,8 \pm 4,1\%$ и $26,1 \pm 3,7\%$ ($p < 0,05$) соответственно. Вазомоторный ринит отмечен у 9 школьников, у одного мальчика выявлено значительное снижение слуха. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (синдром вегетативной дисфункции, шумы в сердце, повышение артериального давления) отмечены у $10,0 \pm 2,2\%$ мальчиков и $15,2 \pm 2,9\%$ девочек. Заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром раздраженного кишечника) были у $6,3 \pm 1,3\%$ школьников. По данным диспансерного осмотра определена II группа здоровья у $66,6 \pm 3,4\%$ мальчиков и $65,2 \pm 4,1\%$ девочек; III группа — у $33,4 \pm 3,4\%$ и $34,8 \pm 4,1\%$ соответственно.

Таким образом, объективные данные о состоянии здоровья школьников, показатели общей заболеваемости возможно оценить при проведении массовых профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних. Анализ полученных данных позволяет спланировать мероприятия по дальнейшему обследованию, лечению, реабилитации и диспансерному наблюдению учащихся Шалинского района Чечни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев К.И. Педиатрия. Руководство по амбулаторно-поликлинической практике. М.: МЕДпресс-информ; 2017.
2. Грицинская В.Л., Новикова В.П. Физическое развитие детей Санкт-Петербурга: к дискуссии о методах оценки. Педиатр. 2019; 10(2): 33–6. DOI: 10.17816/PED10233-36.
3. Симаходский А.С., Леонова И.А., Пеньков Д.Г., Зорина С.А. и др. Питание здорового и больного ребенка. Часть I. СПб.; 2020.
4. Грицинская В.Л., Никитина И.Л. Соматометрические показатели физического развития школьников г. Санкт-Петербурга. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63(1): 66–70. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-66-70
5. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ред. от 29.12.2017).
6. Кильдиярова Р.Р. Диспансеризация здоровых детей. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17(3): 246–50. DOI: 10.15690/vsp.v17i3.1896
7. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. и др. Оценка качества проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2017; 25(1): 23–9.
8. Ревнова М.О., Волков Д.Я., Сахно Л.В. и др. К вопросу усовершенствования системы массовых

медицинских осмотров детского населения. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16(3): 249–53. DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1737.

9. Грицинская В.Л., Бекетова Е.В., Корниенко Т.В. Сравнительная характеристика физического развития городских и сельских школьников Красноярского края. Гигиена и санитария. 2012; 91(4): 58–60.
10. Камалов К.Г., Газимагомедов Г.А., Магомедова И.М. Особенности физического и полового развития мальчиков в дебюте пубертата в различных эколого-географических зонах Республики Дагестан. Андрология и генитальная хирургия. 2018; 19(3): 53–9. DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-3-53-59.
11. Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Галактионова М.Ю., Килина О.Ю. Методы и методика оценки роста и развития детей: учебное пособие. Абакан. 2017.
12. Грицинская В.Л., Гладкая В.С. Профилактика йодного дефицита: информированность и отношение старшеклассников Санкт-Петербурга. Вятский медицинский вестник. 2021; 2(70): 74–8. DOI: 10.24412/2220-2021-3-74-78.
13. Лисс В.Л., Скородок Ю.Л., Плотнокова Е.В., Нагорная И.И. и др. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2018.

REFERENCES

1. Grigor'ev K.I. Pediatriya. Rukovodstvo po ambulator-nopoliklinicheskoi praktike [Pediatrics. Outpatient Practice Guide]. Moscow: MEDpress-inform Publ.; 2017. (in Russian).
2. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P. Fizicheskoe razvitie detej Sankt-Peterburga: k diskussii o metodah ocenki [Physical development of children in St. Petersburg: to the discussion about methods of evaluation]. Pediatr (St. Petersburg). 2019; 10(2): 33–6. DOI: 10.17816/PED10233-36. (in Russian).
3. Simahodskij A.S., Leonova I.A., Pen'kov D.G., Zorina S.A. i dr. Pitanie zdorovogo i bol'nogo rebenka [Nutrition for a healthy and sick child]. Chast' I. Sankt-Peterburg; 2020. (in Russian).
4. Gritsinskaya V.L., Nikitina I.L. Somatometricheskie pokazateli fizicheskogo razvitiya shkol'nikov g. Sankt-Peterburga [Somatometric physical development indicators of school children in Saint-Petersburg city]. Ros Vestn Perinatol i Pediatr. 2018; 63(1): 66–70. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-66-70. (in Russian).
5. Federal'nyj zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ «Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii» (red. ot 29.12.2017) [“On the Fundamentals of Health Protection of Citizens in the Russian Federation”]. (in Russian).

6. Kil'diyarova Rita R. Dispanserizatsiya zdorovyh detej [Preventive Medical Examination of Healthy Children]. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2018; 17 (3): 246–50. DOI:10.15690/vsp.v17i3.1896. (in Russian).
7. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Terletskaya R.N. et al. Ocenka kachestva provedeniya profilakticheskikh medicinskih osmotrov nesovershennoletnih v Rossijskoj Federacii [The evaluation of quality of implementation of preventive medical examinations of underage persons in the Russian Federation]. *Probl. sots. gig., zdravookhr. i istorii med.* 2017; 25(1): 23–9. (in Russian).
8. Revnova M.O., Volkov D.Y., Sahno L.V. et al. K voprosu usovershenstvovaniya sistemy massovykh medicinskih osmotrov detskogo naseleniya [Improving the system of mass health examinations of children]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2017; 16(3): 249–53. DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1737. (in Russian).
9. Gritsinskaya V.L., Beketova E.V., Kornienko T.V. Sravnitel'naya harakteristika fizicheskogo razvitiya gorodskikh i sel'skikh shkol'nikov Krasnoyarskogo kraia [Comparative characteristics of physical development in rural and urban schoolchildren in the Krasnoyarsk region]. *Gigiena i sanitariya*. 2012; 91(4): 58–60. (in Russian).
10. Kamalov K.G., Gazimagomedov G.A., Magomedova I.M. Osobennosti fizicheskogo i polovogo razvitiya mal'chikov v debyute pubertata v razlichnykh ekologo-geograficheskikh zonah Respubliki Dagestan [Peculiarities of physical and sexual development of boys in the onset of puberty in different ecologo-geographical regions of the Republic of Dagestan]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2018; 19(3): 53–9. (in Russian).
11. Gladkaya V.S., Gricinskaya V.L., Galaktionova M. Yu., Kilina O. Yu. Metody i metodika ocenki rosta i razvitiya detej: uchebnoe posobie [Methods and techniques for assessing the growth and development of children: textbook]. Abakan. 2017. (in Russian).
12. Gricinskaya V.L., Gladkaya V.S. Profilaktika jednogo deficita: informirovannost' i otnoshenie starsheklassnikov Sankt-Peterburga. [St. Petersburg high school students' awareness and attitude toward iodine deficiency prevention]. *Vyatskij medicinskij vestnik*. 2021; 2(70): 74–8. DOI: 10.24412/2220-2021-3-74-78. (in Russian).
13. Liss V.L., Skorodok Yu.L., Plotnikova E.V., Nagornaya I.I. i dr. Diagnostika i lechenie endokrinnykh zabolevanij u detej i podrostkov. 4-e izd. Moscow: MEDpress-inform Publ.; 2018. (in Russian).

УДК 613.954+613.955

DOI: 10.56871/CmN-W.2023.72.14.006

ОЦЕНКА ЛИНЕЙНОГО РОСТА МАЛЬЧИКОВ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

© Фатима Константиновна Макоева¹, Фатима Увжикоевна Козырева²,
Инга Шамильевна Туаева³

¹ Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П.Ф. Лесгафта. 190121, г. Санкт-Петербург, ул. Декабристов, 35

² Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

³ Северо-Осетинская государственная медицинская академия. 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

Контактная информация:

Фатима Константиновна Макоева — к.м.н., доцент, доцент кафедры профилактической медицины и основ здоровья.

E-mail: fatima1510@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-0844-1703

Для цитирования: Макоева Ф.К., Козырева Ф.У., Туаева И.Ш. Оценка линейного роста мальчиков дошкольного возраста г. Санкт-Петербурга // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 2. С. 67–72. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.72.14.006>

Поступила: 06.03.2023

Одобрена: 11.04.2023

Принята к печати: 28.04.2023

Резюме. Ускоренные темпы физического развития детей в период «полуростового скачка», который часто совпадает у мальчиков с началом систематического обучения в школе, сопровождается снижением резистентности организма к физическим нагрузкам. С целью определить особенности линейного роста мальчиков перед началом обучения в школе обследовано 1829 дошкольников в подготовительных группах образовательных учреждений в различных районах г. Санкт-Петербурга. Обследование включало соматометрию, оценку показателей по нормативам WHO Growth Reference 2007; определение направленности ростовых процессов по индексу Вервека–Воронцова. Статистический анализ материалов исследования проведен методами вариационной статистики с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, USA). Выявлено, что у 67,4% обследованных длина тела соответствует средним значениям нормативов ВОЗ. Уровень физического развития выше среднего встречался чаще (24,3%), чем варианты, обусловленные низким ростом (8,3%). У 7,6% мальчиков-дошкольников отмечено преобладание интенсивности «вытягивания» в высоту над увеличением роста в ширину, что позволяет отнести их к группе риска по снижению выносливости к физическим нагрузкам. Результаты исследования могут быть использованы в качестве региональных ориентиров при индивидуальном дозировании физических нагрузок на уроках физкультуры в школе и занятиях детей в спортивных секциях.

Ключевые слова: дети; дошкольники; мальчики; физическое развитие.

ASSESSMENT OF THE LINEAR GROWTH OF PRESCHOOL BOYS IN ST. PETERSBURG

© Fatima K. Makoeva¹, Fatima U. Kozyreva², Inga Sh. Tuaeva³

¹ National State University of Physical Culture, Sports and Health named after P.F. Lesgaft. Decembrists st., 35, Saint Petersburg, Russian Federation, 190121

² Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovityanova st., 1, Moscow, Russian Federation, 117997

³ North Ossetian State Medical Academy. Pushkinskaya st., 40, Vladikavkaz, Republic of Chechnya, Russian Federation, 362019

Contact information:

Fatima K. Makoeva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of preventive medicine and fundamentals of health. E-mail: fatima1510@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-0844-1703

For citation: Makoeva FK, Kozyreva FU, Tuaeva ISh. Assessment of the linear growth of preschool boys in St. Petersburg. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(2):67–72. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.72.14.006>

Received: 06.03.2023

Revised: 11.04.2023

Accepted: 28.04.2023

Abstract. The accelerated pace of the physical development of children during the period of the “half-height leap”, which often coincides with the beginning of systematic schooling for boys, is accompanied by a decrease in the body's resistance to physical stress. In order to determine the features of the linear growth of boys before

starting school, 1829 preschoolers were examined in the preparatory groups of educational institutions in various districts of St. Petersburg. The survey included somatometry, assessment of indicators according to the standards of the "WHO Growth Reference, 2007"; determination of the direction of growth processes according to the Verweck–Vorontsov index. Statistical analysis of the research materials was carried out by the methods of variation statistics using the STATISTICA 10.0 (StatSoft, USA) program. It was found that in 67.4% of the examined, the body length corresponds to the average values of the WHO standards. The level of physical development above the average was more common (24.3%) than the options due to low growth (8.3%). In 7.6% of preschool boys, a predominance of the intensity of "stretching" in height over an increase in height in width was noted, which makes it possible to classify them as a risk group for a decrease in endurance to physical exertion. The results of the study can be used as regional guidelines for individual dosing of physical activity in physical education classes at school and in sports sections for children.

Key words: children; preschoolers; boys; physical development.

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная динамика длины тела — линейный рост — один из объективных критериев здоровья и реализации генетической программы развития ребенка. На рост детей в длину оказывают влияние многочисленные эндогенные и экзогенные факторы [1–5]. Комплекс эндогенных факторов, влияющих на развитие ребенка, индивидуален, однако специфика воздействия факторов внешней среды носит обобщенный характер и в значительной степени доступны коррекции [6–10]. Минимизация неблагоприятного влияния глобальных внешних факторов, таких как экологическая ситуация, социально-экономические условия и другие, требуют решения на государственном уровне, но рационализация питания, коррекция дисбаланса макро- и микронутриентов, оптимизация физической активности вполне реализуемы на индивидуальном [11, 12]. У большинства детей в возрасте 6–7 лет происходит ускорение ростовых процессов, которое требует от организма ребенка значительного напряжения и снижает выносливость к дополнительным нагрузкам, среди которых начало систематического обучения в школе имеет ведущее значение [13–15]. Мониторинг региональных особенностей линейного роста дошкольников позволяет разрабатывать рекомендации по дозированию физических нагрузок на уроках физкультуры в школе и занятиях в спортивных секциях у первоклассников [16–18].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности линейного роста мальчиков Санкт-Петербурга в период подготовки к обучению в школе.

МЕТОДИКА И ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методом случайной выборки в исследовании приняли участие 1829 мальчиков, посещающих подготовительные группы детских образовательных учреждений г. Санкт-Петербурга. Дошкольников разделили на группы: 1-я (n=99) — мальчики в

возрасте 6 лет; 2-я (n=490) — в возрасте 6,5 лет; 3-я (n=1149) — в возрасте 7 лет и 4-я группа (n=91) — в возрасте 7,5 лет. В соответствии с этическими принципами, заложенными в Хельсинской декларации, законными представителями детей подписано информированное добровольное согласие на проведение обследования мальчиков. При создании электронной базы данных исходные сведения были деперсонифицированы.

Оценка физического развития (ФР) дошкольников дана посредством сравнительного анализа показателей длины тела (ДТ) детей с нормативами ВОЗ — WHO Growth Reference, 2007 [19]. В зависимости от числа стандартных отклонений (SD), отличающих значение ДТ ребенка от медианы (Me) возрастно-половой шкалы, выделены следующие варианты ФР: «среднее» (СФР; $\pm 1SD$); «выше среднего» (ВСФР; от $+1,1SD$ до $+2SD$); «высокое» (ВФР; более $+2,1SD$); «ниже среднего» (НСФР; от $-1,1SD$ до $-2SD$); «низкое» (НФР; менее $-2,1SD$). В каждой возрастной группе для ДТ рассчитаны значения средней арифметической (M), стандартной ошибки средней (m), 95% доверительного интервала (95% ДИ) и медианы (Me). Преобладание направленности ростовых процессов определяли с помощью индекса «стении» (ИС) Вервека–Воронцова, который рассчитали путем деления длины тела (см) на сумму окружности грудной клетки (см) и удвоенной массы тела (кг) [20]. В зависимости от числового значения ИС выделяли преобладание роста в высоту (долихоморфия и умеренная долихоморфия), гармоничное ФР (мезоморфия) и преобладание объемного роста (брахиморфия и выраженная брахиморфия).

Статистический анализ материала исследования выполнен методами вариационной статистики с помощью прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, USA). Выборки данных проверяли на нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. Результаты исследования представлены в виде P [95% ДИ]%, где P — процентная

доля, ДИ — 95% доверительный интервал для доли. Анализ статистической значимости различий показателей проведен с помощью критерия χ^2 Пирсона (с поправкой Йейтса). Различия результатов считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика уровня ФР дошкольников представлена в таблице 1. У большинства мальчиков во всех возрастных группах отмечено среднее физическое развитие (57,1–68,6%). В 4-й группе число детей со СФР меньше, чем в других группах, причем разница показателей с 3-й группой имеет статистическую значимость ($p=0,025$). Во всех группах чаще регистрировались показатели ДТ выше средних значений, чем низкие. Выше среднего ФР практически одинаково регистрировалось во всех возрастах (18,0–20,9%); а высокорослых мальчиков в 1-й группе выявлено больше, чем в других группах, при этом разница показателей с 4-й группой статистически значима ($p=0,042$). Дошкольников с ФР ниже среднего больше в 4-й группе, чем в 3-й ($p < 0,001$), 2-й ($p=0,001$) и 1-й группах. Низкорослость выявлена у 26 детей (1,5%), статистически значимым по-

казатель распространенности среди вариантов ФР был только в 3-й группе.

Согласно биологической закономерности ДТ увеличивалась с возрастом; расчетные групповые показатели ДТ приведены в таблице 2. Прибавки ДТ составили с 6 до 6,5 лет — 3,4 см; с 6,5 до 7 лет — 2,9 см и с 7 до 7,5 лет — 2,1 см; причем разница показателей между группами имеет статистическую значимость ($p < 0,01$ — $p < 0,001$). Во всех группах значения медианы нормативов ВОЗ (Child Growth Standards, 2006) выше, чем у обследованных нами дошкольников.

Распределение дошкольников по показателям индекса «стенин» приведено в таблице 3. По мнению И.М. Воронцова, совпадение начала систематического обучения и фазы интенсивного линейного роста может вызывать снижение физической и психической выносливости у детей. У большинства дошкольников выявлено гармоничное ФР (мезоморфия); таких мальчиков в возрасте 6 лет меньше, чем в других группах, причем в сравнении с 3-й группой разница показателей статистически значима ($p=0,022$). Во всех группах было больше детей с преобладанием процессов «вытягивания» в высоту

Таблица 1. Характеристика уровня физического развития дошкольников (%[95% ДИ])

Физическое развитие	Возраст					Примечание
	6 лет n=99	6,5 лет n=490	7 лет n=1149	7,5 лет n=91	Всего n=1829	
Низкое	2,0 [0,6–3,4]	0,8 [0–1,6]	1,6 [1,2–2,0]	2,2 [0,8–3,6]	1,5 [1,2–1,8]	–
Ниже среднего	5,0 [2,8–7,2]	6,9 [5,8–8,08]	6,2 [5,5–6,9]	17,6 [13,7–21,5]	6,7 [6,1–7,3]	$P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$
Среднее	65,8 [61,1–70,5]	67,0 [64,9–69,1]	68,6 [66,5–70,7]	57,1 [52,0–62,2]	67,5 [66,4–68,6]	$P_{3-4} = 0,025$
Выше среднего	18,2 [14,3–22,1]	19,6 [17,8–21,4]	18,0 [16,9–19,1]	20,9 [16,7–25,1]	18,6 [17,7–19,5]	–
Высокое	9,0 [6,1–11,9]	5,7 [6,7–6,7]	5,6 [4,9–6,3]	2,2 [0,8–3,6]	5,7 [5,2–6,2]	$P_{1-4} = 0,042$

Таблица 2. Динамика длины тела у дошкольников

Показатели	Возраст			
	6 лет n=99	6,5 лет n=490	7 лет n=1149	7,5 лет n=91
М (см)	117,5	120,9	123,8	125,9
m	0,52	0,24	0,16	0,67
95% ДИ	116,4–118,5	120,5–121,4	123,6–124,2	124,5–127,2
Me (см)	117,0	121,0	124,0	126,0
MeWHO (см)	116,0	118,4	121,7	124,5

Примечание: разница средних показателей длины тела (М) статистически значима между 1-й и 2-й ($p < 0,001$); 2-й и 3-й ($p < 0,001$); 3-й и 4-й ($p < 0,001$) группами.

Таблица 3. Показатели индекса «стении» у дошкольников (%[95% ДИ])

Физическое развитие	Возраст					Примечание
	6 лет n=99	6,5 лет n=490	7 лет n=1149	7,5 лет n=91	Всего n=1829	
Выраженная брахиморфия	–	–	0,1 [0–0,2]	–	0,1 [0–0,2]	–
Брахиморфия	–	1,1 [0,6–1,6]	1,5 [1,1–1,9]	–	1,2 [0,9–1,5]	–
Мезоморфия	83,3 [79,5–87,1]	90,2 [88,9–91,5]	90,8 [89,9–91,7]	92,1 [89,2–95,0]	90,3 [88,1–92,5]	$P_{1-3}=0,023$
Умеренная долихоморфия	15,5 [11,7–19,3]	7,0 [5,8–8,2]	7,3 [6,5–8,1]	6,6 [3,8–9,4]	7,6 [7,0–8,2]	$P_{1-2}<0,001$ $P_{1-3}=0,005$
Долихоморфия	1,2 [0,1–2,3]	1,7 [1,1–2,3]	0,3 [0,1–0,5]	1,3 [0,1–2,5]	0,8 [0,6–1,0]	$P_{2-3}=0,022$

над увеличением обхватных и широтных размеров. Среди мальчиков-шестилеток детей с умеренной долихоморфией больше, чем во 2-й ($p<0,001$), в 3-й ($p=0,005$) и 4-й группах, что может свидетельствовать о старте у них «полуростового» скачка роста. Долихоморфия, свидетельствующая о выраженном «вытягивании», определена у 13 дошкольников (0,8%); показатели распространенности долихоморфии в зависимости от возраста не имели статистической значимости. С преобладанием объемного роста было 22 мальчика, из них 17 детей были в 3-й группе; показатели распространенности в зависимости от возраста также не имели статистической значимости.

ВЫВОДЫ

Результаты нашего исследования обозначили особенности линейного роста мальчиков мегаполиса в период подготовки детей к систематическому обучению в школе. На основании полученных данных мы сделали следующие выводы.

1. У 67,4% обследованных дошкольников длина тела соответствует средним значениям нормативов ВОЗ WHO Growth Reference 2007.
2. Уровень физического развития выше среднего встречался у детей чаще (24,3%), чем варианты, обусловленные низким ростом (8,3%).
3. Медианные значения длины тела во всех возрастных группах превышали показатели стандартов, разработанных ВОЗ (WHO Growth Reference 2007), что необходимо учитывать при индивидуальной характеристике физического развития дошкольников, проживающих в г. Санкт-Петербурге.
4. У 7,6% мальчиков-дошкольников отмечено преобладание интенсивности линейного роста над увеличением роста в ширину, что позволяет отнести их к группе риска возможного снижения уровня выносливости как к физической, так и умственной нагрузке. Данное обстоятельство

необходимо учитывать при определении физкультурной группы при занятиях физической культурой в школе и интенсивности тренировок в спортивных секциях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грицинская В.Л., Галактионова М.Ю. Индивидуально-типологические закономерности роста и развития детей. Красноярск; 2005.

2. Гребнева Н.Н., Сазанова Т.В. Исследование процессов роста и развития детского организма на критических этапах онтогенеза. Проблемы современного педагогического образования. 2018; 59(3): 234–8.
3. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. Вариативность динамики соматометрических показателей у школьников с различным нутритивным статусом (лонгитудинальное исследование). Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(5): 68–72. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-68-72.
4. Грицинская В.Л., Новикова В.П. Физическое развитие детей Санкт-Петербурга: к дискуссии о методах оценки. Педиатр. Санкт-Петербург. 2019; 10(2): 33–6. DOI: 10.17816/PED10233-36.
5. Макоева Ф.К. Гигиеническая оценка комплексного влияния экологических факторов на состояние здоровья населения. Профилактическая и клиническая медицина. 2022; 1(82): 5–10. DOI: 10.47843/2074-9120_2022_1_5
6. Грицинская В.Л., Бекетова Е.В., Корниенко Т.В. Сравнительная характеристика физического развития городских и сельских школьников Красноярского края. Гигиена и санитария. 2012; 91(4): 58–60.
7. Грицинская В.Л., Никитина И.Л. Соматометрические показатели физического развития школьников г. Санкт-Петербурга. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63(1): 66–70. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-66-70.
8. Сонькин В.Д., Васильева Р.М., Орлова Н.И., Пронина Т.С. Результаты популяционного мониторинга физического состояния детей 6–7 лет в регионах Российской Федерации. Сообщение 2. Моторное развитие. Новые исследования. 2020; 1(61): 46–56.
9. Грицинская В.Л. Оценка физического развития мальчиков школьного возраста Санкт-Петербурга с использованием антропометрического калькулятора ВОЗ. ЗНИСО. 2018; 2(299): 16–9.
10. Грицинская В.Л., Новикова В.П. Тенденции региональных показателей физического развития школьников Санкт-Петербурга. Профилактическая и клиническая медицина. 2019; 1 (70): 17–21.
11. Симаходский А.С., Леонова И.А., Пеньков Д.Г., Зорина С.А. и др. Питание здорового и больного ребенка. Часть I. Санкт-Петербург; 2020.
12. Грицинская В.Л., Никитина И.Л. Современные аспекты оценки уровня физического развития школьников мегаполиса. Медицинский совет. 2017; (19): 40–3. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-40-43.
13. Шибков А.А., Ефимова Н.В. Уровень адаптационного потенциала и морфофункционального состояния детей 7–8 лет, проживающих в экологически неблагоприятных условиях крупного мегаполиса. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. 2016; 1: 122–32.
14. Грицинская В.Л., Цаллагова Р.Б., Макоева Ф.К. Динамика физического развития школьников Санкт-Петербурга: лонгитудинальное исследование. Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2020; 8 (186): 93–6. DOI: 10.34835/issn.2308-1961.2020.8.p92-96.
15. Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Галактионова М.Ю., Килина О.Ю. Методы и методика оценки роста и развития детей. Учебное пособие. Абакан; 2017.
16. Суворова А.В., Чернякина Т.С., Якубова И.Ш. Показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы школьников как критерий адаптационных процессов к интенсивной учебной деятельности. Профилактическая и клиническая медицина, 2012; 4: 51–5.
17. Грицинская В.Л., Галактионова М.Ю. Клинико-психологические аспекты адаптации первоклассников. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2003; 23 (3): 51–3.
18. Козловский А.А., Кравченко А.Д., Власюк А.О. Физическое развитие детей-первоклассников. Российский педиатрический журнал. 2022; 3(1): 155.
19. De Onis M., Onyango A.W., Borghi E. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bulletin of the World Health Organization. 2007; 85: 660–7.
20. Новикова В.П., Грицинская В.Л., Гурова М.М., Бойцова Е.В. и др. Практикум по оценке физического развития детей. Учебно-методическое пособие. Сер. Библиотека педиатрического университета. СПб.; 2021.

REFERENCES

1. Gritsinskaya V.L., Galaktionova M. Yu. Individual'notipologicheskiye zakonomernosti rosta i razvitiya detey [Individual-typological patterns of growth and development of children]. Krasnoyarsk; 2005. (in Russian).
2. Grebneva N.N., Sazanova T.V. Issledovaniye protsessov rosta i razvitiya detskogo organizma na kriticheskikh etapakh ontogeneza [Study of the processes of growth and development of the child's organism at critical stages of ontogenesis]. Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya. 2018; 59(3): 234–8. (in Russian).
3. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Khavkin A.I. Variativnost' dinamiki somatometricheskikh pokazateley u shkol'nikov s razlichnym nutritivnym statusom (longitudinal'noye issledovaniye) [Variability of the dynamics of somatometric parameters in schoolchildren with different nutritional status (longitudinal study)]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2020; 15(5): 68–72. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-68-72. (in Russian).

4. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P. Fizicheskoye razvitiye detey Sankt-Peterburga: k diskussii o metoda-kh otsenki [Physical development of children in St. Petersburg: to the discussion about assessment methods]. *Pediatr. Sankt-Peterburg.* 2019; 10(2): 33–6. DOI: 10.17816/PED10233-36. (in Russian).
5. Makoyeva F.K. Gigiyenicheskaya otsenka kompleksnogo vliyaniya ekologicheskikh faktorov na sostoyaniye zdorov'ya naseleniya [Hygienic assessment of the complex influence of environmental factors on the state of public health]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina.* 2022; 1(82): 5–10. DOI: 10.47843/2074-9120_2022_1_5. (in Russian).
6. Gritsinskaya V.L., Beketova Ye.V., Korniyenko T.V. Sravnitel'naya kharakteristika fizicheskogo razvitiya gorodskikh i sel'skikh shkol'nikov Krasnoyarskogo kraya [Comparative characteristics of the physical development of urban and rural schoolchildren of the Krasnoyarsk Territory]. *Gigiyena i sanitariya.* 2012; 91(4): 58–60. (in Russian).
7. Gritsinskaya V.L., Nikitina I.L. Somatometricheskiye pokazateli fizicheskogo razvitiya shkol'nikov g. Sankt-Peterburga [Somatometric indicators of the physical development of schoolchildren in St. Petersburg]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2018; 63(1): 66–70. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-66-70. (in Russian).
8. Son'kin V.D., Vasil'yeva R.M., Orlova N.I., Pronina T.S. Rezul'taty populyatsionnogo monitoringa fizicheskogo sostoyaniya detey 6–7 let v regionakh Rossiyskoy Federatsii [Results of population monitoring of the physical condition of children aged 6–7 years in the regions of the Russian Federation]. *Soobshcheniye 2. Motornoye razvitiye. Novyye issledovaniya.* 2020; 1(61): 46–56. (in Russian).
9. Gritsinskaya V.L. Otsenka fizicheskogo razvitiya mal'chikov shkol'nogo vozrasta Sankt-Peterburga s ispol'zovaniyem antropometricheskogo kal'kulyatora VOZ. *ZNISO.* 2018; 2(299): 16–9. (in Russian).
10. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P. Tendentsii regional'nykh pokazateley fizicheskogo razvitiya shkol'nikov Sankt-Peterburga [Trends in regional indicators of the physical development of schoolchildren in St. Petersburg]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina.* 2019; 1 (70): 17–21. (in Russian).
11. Simakhodskiy A.S., Leonova I.A., Pen'kov D.G., Zorina S.A. i dr. Pitaniye zdorovogo i bol'nogo rebenka. Chast' I. Sankt-Peterburg; 2020. (in Russian).
12. Gritsinskaya V.L., Nikitina I.L. Sovremennyye aspekty otsenki urovnya fizicheskogo razvitiya shkol'nikov megapolisa. *Meditsinskiy sovet.* 2017; (19): 40–3. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-40-43. (in Russian).
13. Shibkov A.A., Yefimova N.V. Uroven' adaptatsionnogo potentsiala i morfofunktsional'nogo sostoyaniya detey 7–8 let, prozhivayushchikh v ekologicheskii neblagopriyatnykh usloviyakh krupnogo megapolisa [The level of adaptive potential and morpho-functional state of children 7–8 years old living in ecologically unfavorable conditions of a large metropolis]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeatelnosti.* 2016; 1: 122–32. (in Russian).
14. Gritsinskaya V.L., Tsallagova R.B., Makoyeva F.K. Dinamika fizicheskogo razvitiya shkol'nikov Sankt-Peterburga: longitudinal'noye issledovaniye [Dynamics of the physical development of schoolchildren in St. Petersburg: a longitudinal study]. *Uchenyye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta.* 2020; 8 (186): 93–6. DOI: 10.34835/issn.2308-1961.2020.8.p92-96. (in Russian).
15. Gladkaya V.S., Gritsinskaya V.L., Galaktionova M. Yu., Kilina O. Yu. Metody i metodika otsenki rosta i razvitiya detey [Methods and methodology for assessing the growth and development of children]. *Uchebnoye posobiye.* Abakan; 2017. (in Russian).
16. Suvorova A.V., Chernyakina T.S., Yakubova I. Sh. Pokazateli funktsional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy shkol'nikov kak kriteriy adaptatsionnykh protsessov k intensivnoy uchebnoy deyatelnosti [Indicators of the functional state of the cardiovascular system of schoolchildren as a criterion for adaptive processes to intensive learning activities]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina.* 2012; 4: 51–5. (in Russian).
17. Gritsinskaya V.L., Galaktionova M. Yu. Kliniko-psikhologicheskkiye aspekty adaptatsii pervoklassnikov [Clinical and psychological aspects of adaptation of first-graders]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2003; 23 (3): 51–3. (in Russian).
18. Kozlovskiy A.A., Kravchenko A.D., Vlasyuk A.O. Fizicheskoye razvitiye detey-pervoklassnikov [Physical development of first-graders]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2022; 3(1): 155. (in Russian).
19. De Onis M., Onyango A.W., Borghi E. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization.* 2007; 85: 660–7.
20. Novikova V.P., Gritsinskaya V.L., Gurova M.M., Boytsova Ye.V. i dr. Praktikum po otsenke fizicheskogo razvitiya detey [Workshop on the assessment of the physical development of children]. *Uchebno-metodicheskoye posobiye. Ser. Biblioteka pediatricheskogo universiteta. Sankt-Peterburg;* 2021. (in Russian).

УДК 347.173+616-053.7+57.083.3+338.001.36+614.39

DOI: 10.56871/CmN-W.2023.48.53.007

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК ТАДЖИКИСТАНА

© Бибисоро Икромиддиновна Комилова, Насимжон Саймуродович Фозилов

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Контактная информация:

Бибисоро Икромиддиновна Комилова — клинический ординатор кафедры педиатрии и детской кардиологии.

E-mail: bibisoro.komilova0404@gmail.com ORCID ID: 0000-0003-1124-015X

Для цитирования: Комилова Б.И., Фозилов Н.С. Сравнительная оценка физического развития юношей и девушек Таджикистана // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 2. С. 73–79. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.48.53.007>**Поступила: 06.03.2023****Одобрена: 11.04.2023****Принята к печати: 28.04.2023**

Резюме. Введение. Студенческая молодежь является наиболее социально активной и мобильной группой, которая в значительной мере определяет стратегию и будущее государства. Цель исследования — оценить антропометрические показатели физического развития студентов Таджикистана и сравнить их с результатами подобных исследований. Материалы и методы. Обследовано 390 студентов Хатлонского государственного медицинского университета (ХГМУ) Таджикистана, среди которых юношей было 279 (71,5%), девушек — 111 (28,5%); средний возраст составлял $19,3 \pm 1,7$ года. Программа исследований включала измерение основных показателей физического статуса: рост (см), масса тела — МТ (кг), индекс массы тела — ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), динамометрия правой кисти (кг), определение соматотипа. Полученные результаты сравнили с данными подобных исследований 15 686 студентов из 22 стран мира, средний возраст которых составлял $20,8 \pm 2,6$ лет. Результаты. Средние показатели ИМТ, роста и массы тела студентов ХГМУ составили $21,6 \pm 0,14 \text{ кг}/\text{м}^2$, $168,8 \pm 0,4 \text{ см}$ и $61,5 \pm 0,5 \text{ кг}$ соответственно, в то время как такие же показатели ИМТ, роста и массы тела аналогичной группы молодежи из других стран составляли: ИМТ от $18,1 \pm 1,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ до $25,4 \pm 4,5 \text{ кг}/\text{м}^2$; рост — от $163 \pm 0,07 \text{ см}$ до $178 \pm 0,07 \text{ см}$, масса тела — от $56,7 \pm 7,8 \text{ кг}$ до $78,0 \pm 13,9 \text{ кг}$ соответственно. При сравнении установлено, что студентов с нормальной массой тела было больше на 15,4% среди девушек ХГМУ, а среди юношей — на 19,1%, чем в среднем среди девушек и юношей других стран мира. Показатели дефицита массы тела у девушек ХГМУ были на 6,8% меньше, чем у девушек других стран. Одновременно показатели избыточной массы тела и ожирения у девушек других стран были больше на 7,6% по сравнению с девушками ХГМУ. При определении достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента, считали его достоверным при уровне значимости $p < 0,05$. Заключение. Выявлено, что показатели физического развития юношей и девушек Таджикистана по весо-ростовым параметрам отличались от таковых у сверстников из других стран, что может быть индикатором социально-экономических особенностей проживания.

Ключевые слова: физическое развитие; антропометрия; соматометрия; динамометрия; индексы; юноши и девушки.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF BOYS AND GIRLS OF TAJIKISTAN

© Bibisoro I. Komilova, Nasimzhon S. Fozilov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Piskarevskiy pr. 47, Saint Petersburg, Russian Federation, 195067

Contact information:

Bibisoro I. Komilova — Clinical Resident, Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology.

E-mail: bibisoro.komilova0404@gmail.com ORCID ID: 0000-0003-1124-015X

For citation: Bibisoro I. Komilova, Nasimzhon S. Fozilov. Comparative assessment of the physical development of boys and girls of Tajikistan. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(2):73–79. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.48.53.007>**Received: 06.03.2023****Revised: 11.04.2023****Accepted: 28.04.2023**

Abstract. Introduction. Student youth is the most socially active and mobile group, which significantly determines the strategy and future of the country. Purpose of research. To evaluate the anthropometric indicators of the

physical development of students in Tajikistan and compare them with the results of similar studies. *Material and methods.* We studied 390 students of the Khatlon State Medical University (KhSMU) of Tajikistan, among which there were 279 boys (71.5%), girls — 111 (28.5%), the average age was 19.3 ± 1.7 years. The research program included the measurement of the main indicators of physical status: height (cm), body weight — BW (kg), body mass index — BMI (kg/m^2), right hand dynamometry (kg), somatotype determination. The results obtained were compared with data from similar studies of 15,686 students from 22 countries, whose average age was 20.8 ± 2.6 years (Peitzer K. et al., 2014). *Results.* Average indicators of BMI, height and weight of students of KhSMU were $21.6 \pm 0.14 \text{ kg}/\text{m}^2$, $168.8 \pm 0.4 \text{ cm}$ and $61.5 \pm 0.5 \text{ kg}$, respectively, while the same indicators of BMI, height and the weight of a similar group of young people from other countries were equal to: BMI from $18.1 \pm 1.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ to $25.4 \pm 4.5 \text{ kg}/\text{m}^2$; height — from $163 \pm 0.07 \text{ m}$ to $178 \pm 0.07 \text{ m}$, weight — from $56.7 \pm 7.8 \text{ kg}$ to $78.0 \pm 13.9 \text{ kg}$, respectively. According to comparing, it was found that there were more students with normal weight in KhSMU than the average among girls and boys from other countries of the world, among the girls more than 15.4% and more than 19.1% among the boys. Body weight deficiency among girls of KhSMU was detected 6.8% less and indicators of overweight and obesity in girls from other countries were on average 7.6% more often than girls in KSMU. To assess the significance of differences was used Student's t-test, they were considered reliable at a significance level $p < 0.05$. *Conclusion.* It was revealed that the indicators of the physical development of boys and girls in Tajikistan in terms of weight and height parameters differed from those of their peers from other countries, which may be an indicator of the socio-economic characteristics of living.

Key words: physical development; anthropometry; somatometry; dynamometry; indices; boys and girls.

ВВЕДЕНИЕ

Студенты (юноши и девушки), объединенные специфическими условиями обучения и образом жизни, составляют особую социальную группу. Их физическое здоровье является признаком, определяющим уровень общественного здоровья. Обучение в вузе — специфическая форма интеллектуальной деятельности, которая приводит к изменению образа жизни, влияет на здоровье, требует развития адаптивных свойств тела человека, надежности его физического и психического состояния. Воздействие образовательных нагрузок, интенсификация учебного процесса, повышение требований к объему и качеству знаний, а также нарушение двигательного режима отрицательно влияет на функциональные возможности организма студентов. Это приводит к снижению адаптационных резервов, возникновению ситуации несогласования механизмов регуляции вегетативных функций, которые проявляются в виде ухудшения работоспособности, повышенной утомляемости студентов [2–4].

В последние два десятилетия в физиологии, медицине и педагогике повысился интерес к изучению проблемы соотношения общей, частной и локальной конституции организма человека, позволяющей определить и прогнозировать своеобразие реактивных процессов, протекающих в любом органе или системе органов. Взаимосвязь конституциональных признаков и здоровья является одной из важнейших сторон конституциологии [5].

В настоящее время для оптимизации физического воспитания и укрепления здоровья человека используется подход, основанный на учете особен-

ностей телосложения. При этом необходимо учитывать, что конституциональная принадлежность человека достаточно динамична на популяционном уровне, находится в зависимости от многих факторов (возраст, пол, этнос, экологические и другие особенности), что требует постоянной ревизии соматического статуса человека. Не весь период индивидуального развития при этом, с позиций анатомо-антропологической науки, отражен в равной степени. По данным литературы, имеется достаточное количество публикаций о физическом развитии и особенностях соматотипа в период новорожденности, в детском и подростковом возрасте, у людей зрелого, пожилого и старческого возраста [6]. В меньшей степени уделяется внимание юношескому возрасту, что в определенной степени связано с интенсивными изменениями состава тела в этот период, необходимостью «дробного» анализа рассматриваемых показателей в возрастном аспекте (не более, чем в возрастном интервале одного-двух лет) [6, 7].

Антропометрическая методика определения уровня физического развития чрезвычайно информативна и позволяет за короткое время обследовать большой контингент, что делает ее незаменимой при осуществлении популяционного мониторинга. Необходимость постоянного наблюдения над подрастающим поколением в различных регионах трудно переоценить [8–10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить антропометрические показатели физического развития студентов Таджикистана и сравнить их с результатами подобных исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Антропометрические измерения были проведены у 390 студентов Хатлонского государственного медицинского университета (ХГМУ) Таджикистана, среди которых юношей было 279 (71,5%), девушек — 111 (28,5%). Возраст студентов варьировал от 17 до 26 лет (средний возраст $19,3 \pm 1,7$ года). При этом преимущественное большинство (96,4%) соответствовало возрастной группе 18–19 лет. Программа антропометрических исследований включала измерение основных показателей физического статуса: роста (см), массы тела — МТ (кг), индекса массы тела (ИМТ) (индекс Кетле II, $\text{кг}/\text{м}^2$), мышечной силы ведущей руки (кг) и определение соматотипа.

При проведении антропометрических исследований были соблюдены требования, которые обеспечивают точность и дают возможность сравнивать полученные результаты. Данные антропометрического измерения заносились в электронную таблицу, а также в индивидуальные карты, которые имели определенные правила заполнения во избежание ошибок при дальнейшей обработке полученных данных.

Определение роста, массы тела и динамометрия проводились по известным в пропедевтике требованиям. Весо-ростовой показатель (ИМТ, индекс Кетле II, $\text{кг}/\text{м}^2$) рассчитывали по формуле:

$$I = \frac{m}{h^2},$$

где I — ИМТ; m — масса тела; h^2 — длина тела, возведенная в квадрат. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), по индексу Кетле II можно определить весовую категорию человека: нормальная — 18,5–24,9, дефицит МТ — менее 18,5–16, избыточная МТ — 25–30, ожирение — 30–35 [3]. По морфологической конституциональной классификации все студенты были распределены на нормостенический, гиперстенический и астенический типы телосложения (использовалась методика М.В. Черноуцко). Полученные результаты сравнивали с данными исследований 15 686 студентов из 22 стран мира, средний возраст которых составлял $20,8 \pm 2,6$ лет. Для сравнения взято одно исследование на основании масштабного количества обследуемых и стран. Это явилось главным фактором для правомерного использования данного научно-исследовательского труда для сравнения с нашими результатами.

Антропометрический метод исследования является «золотым стандартом» для оценки физического развития, в том числе избыточной МТ и ожирения. Данный метод был применен и в исследованиях зарубежных ученых, что позволило нам провести сравнение показателей [1, 9]. Для сравнения индивидуальных антропометрических показателей юношей и девушек были выбраны студенты

следующих стран: Тунис, Ямайка, Филиппины, Лаос, Мадагаскар, Россия, в которых данные имели резкие или более значительные отличия по минимальным и максимальным показателям по отношению к сравниваемой группе студентов из Таджикистана.

Для оценки результатов исследования применена описательная статистика в пакете прикладного программного обеспечения MS Excel посредством расчетов основных статистических показателей: для количественных признаков вычисляли среднее (арифметическое) значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), стандартную ошибку среднего (SEM), для качественных — частоту встречаемости (%). При определении достоверности различий использовали t -критерий Стьюдента, считали их достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что средний рост юношей-студентов Таджикистана составил $172,5 \pm 0,51$ см, девушек — $159,4 \pm 0,8$ см, а среднее значение индекса массы тела — $63,9 \pm 0,59$ $\text{кг}/\text{м}^2$ и $55,2 \pm 0,92$ $\text{кг}/\text{м}^2$ соответственно. У студентов ХГМУ индивидуальный показатель минимума длины роста составил 148 см, максимум — 193 см. Значение индивидуального минимума и максимума МТ располагалось в пределах от 38 кг до 113 кг. При оценке результатов ИМТ среднее значение среди студентов было равно $21,6 \pm 0,14$ $\text{кг}/\text{м}^2$, в том числе у юношей составило $21,4 \pm 2,8$ $\text{кг}/\text{м}^2$, у девушек — $21,7 \pm 3,1$ $\text{кг}/\text{м}^2$. Минимальные и максимальные значения ИМТ располагались в пределах от 16,4 $\text{кг}/\text{м}^2$ до 36,2 $\text{кг}/\text{м}^2$. Нормальное соотношение длины и массы тела, вычисленное по индексу Кетле II, отмечалось у 319 (81,8%) студентов: у 233 (83,5%) юношей и у 86 (77,5%) девушек. Следует отметить, что у 39 (10,0%) студентов был выявлен дефицит массы тела — у 27 (9,7%) юношей и у 12 (10,8%) девушек. Избыток массы тела был обнаружен у 27 (6,9%) студентов: у 16 (5,7%) юношей и у 11 (9,9%) девушек. Ожирение было выявлено у 5 (1,3%) студентов — у 3 (1,1%) юношей и у 2 (1,8%) девушек.

При распределении по морфологическим конституциональным типам было установлено, что большинство студентов соответствовало нормостеническому типу телосложения 203 (52,1%), астеническому — 125 (32,0%) и гиперстеническому — 62 (15,9%). Выявлено, что наиболее часто встречался нормостенический соматотип — у 140 (50,2%) юношей и у 63 (56,8%) девушек; астенический тип телосложения имели 90 (32,3%) и 35 (31,5%) студентов соответственно, у 49 (17,5%) юношей и 13 (11,7%) девушек соматотип определялся как гиперстенический.

Динамометрический показатель силы мышц у нормостеников-юношей был $72,1 \pm 1,95$ кг, у

девушек — $31,0 \pm 2,5$ кг; у юношей-астеников — $66,07 \pm 2,44$ кг, девушек — $30,1 \pm 3,95$ кг; у юношей-гиперстеников показатель мышечной силы составил $75,6 \pm 3,3$ кг, а у девушек — $38,0 \pm 6,6$ кг. Индивидуальный максимум показателя мышечной силы правой кисти у студентов всех соматотипов составил: у юношей — 92–95 кг, девушек — 55–63 кг, индивидуальный минимум — 35–38 кг у юношей и 13–27 кг у девушек.

При проведении анализа зависимости силы руки от типа конституции выявлена важная закономерность: сила руки в общей группе студентов гиперстенического типа значимо больше ($P_1 < 0,001$). У юношей эта закономерность также имеет место, кроме недостоверной разницы между нормостеническим и гиперстеническим типом ($P_2 > 0,05$). У девушек подобная не достоверная разница выявлена между астеническим и нормостеническим типом конституции ($P_1 > 0,05$) (табл. 1).

В результате нашего исследования получена полная картина степени соответствия МТ студентов их росту, а также их количественное представительство в различных конституциональных группах, динамометрические показатели ведущей кисти в зависимости от типа телосложения.

Юношей с нормальным весо-ростовым показателем (83,5%) больше, чем девушек (77,5%). Следует отметить, что дефицит МТ, а также избыточная масса тела и ожирение у девушек наблюдались относительно чаще, чем у юношей — 1,1 и 4,2% соответственно. Рост у юношей ($172,5 \pm 0,51$ см) значительно выше, чем у девушек ($159,4 \pm 0,8$ см). Ожирение также больше выявлено у девушек (1,8%), чем у юношей (1,1%). Суммарное отклонение от нормального весо-ростового показателя у девушек отмечались чаще, чем у юношей.

По данным зарубежных исследователей, среднее значение показателей роста и массы тела в популяции аналогичной группы студентов было равно $162,9 \pm 6,9$ и $62,3 \pm 7,6$ соответственно. Показатель ИМТ в среднем составил $22,3 \pm 3,6$ кг/м². Нормальные показатели МТ наблюдались у 62,1% девушек и 64,4% юношей, а дефицит МТ был выявлен у 17,6% девушек и 10,8% юношей. Избыточная МТ установлена у 14,1% девушек и 18,9% юношей, а ожирение выявлено у 5,2% девушек и 5,8% юношей [8].

При сопоставлении полученных данных мы установили, что показатели нормальной МТ у студентов ХГМУ среди девушек на 13,6% были больше, чем у девушек в других странах мира. Показатели дефицита массы тела у девушек ХГМУ были на 6,8% меньше, чем у девушек других стран. Одновременно показатели избыточной массы тела и ожирения у девушек других стран были больше на 7,6% по сравнению с девушками ХГМУ (рис. 1).

Показатели нормальной МТ у студентов ХГМУ среди юношей на 14,8% были больше, чем у юношей в других странах мира. Показатели избыточной МТ и ожирения у юношей разных стран выше, чем у юношей ХГМУ, на 17,9% (рис. 2).

В таблицах 2 и 3 представлены показатели физического развития студентов тех стран мира, в которых имели место максимальные и минимальные показатели физического развития, в сравнении с данными нашего исследования.

По результатам анализа данных, приведенных в таблице 2, девушки из Таджикистана по показателям роста и веса превзошли девушек из Филиппин, Лаоса и Мадагаскара, уступая сверстницам из России, Туниса и Ямайки. Средние значения ИМТ у девушек всех стран почти одинаковые, что свиде-

Таблица 1. Показатели динамометрии мышечной силы правой кисти (кг) в зависимости от соматотипа

Table 1. Indicators of dynamometry of muscle strength of the right hand (kg) in accordance to the somatotype

Контингент	Конституциональный тип			Достоверность (P)
	астенический сила руки, кг	нормостенический сила руки, кг	гиперстенический сила руки, кг	
Юноши, n=279	66,1±2,44	72,1±1,95	75,6±3,30	$P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$ $P_3 < 0,001$
Девушки, n=111	30,1±3,95	31,0±2,50	38,0±6,60	$P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$
Все студенты, n=390	56,0±0,44	59,3±0,33	67,8±0,62	$P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$

Примечание: P_1 — достоверность различий силы руки между астеническим и нормостеническим типами; P_2 — достоверность различий силы руки между нормостеническим и гиперстеническим типами; P_3 — достоверность различий силы руки между астеническим и гиперстеническим типами.

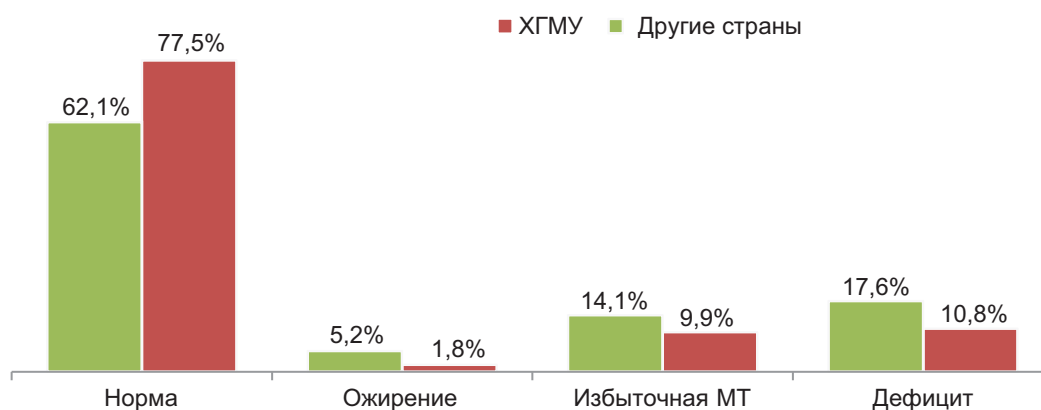


Рис. 1. Сравнительные показатели количества девушек по уровню ИМТ (%)

Fig. 1. Comparative indicators of girls number by the level of BMI (%)

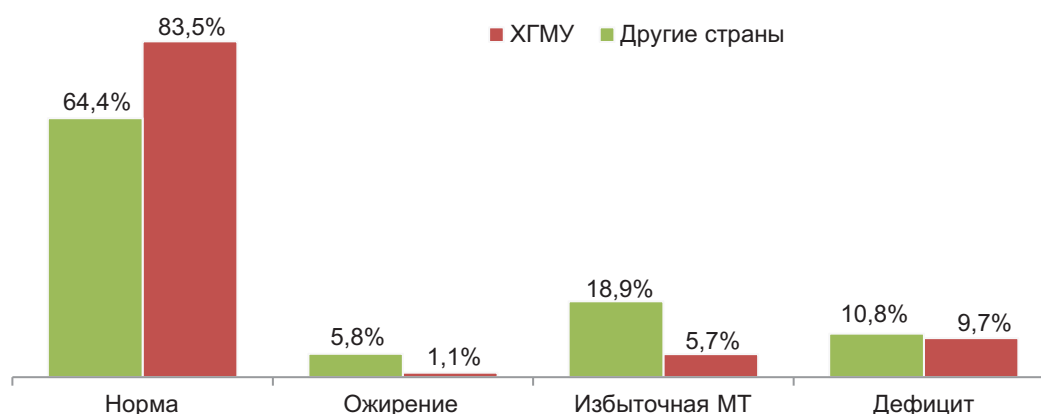


Рис. 2. Сравнительные показатели количества юношей по уровню ИМТ (%)

Fif. 2. Comparative indicators of boys number by the level of BMI (%)

Таблица 2. Сравнительные показатели физического развития девушек некоторых стран [9]

Table 2. Comparative indicators of the physical development of girls in some countries [9]

Страны	N	Возраст (CO)	Рост (CO), см	Вес (CO), кг	ИМТ (CO), кг/м ²	Дефицит МТ, %	Норм. МТ, %	Избыток МТ, %	Ожирение, %
Россия	404	19,8 (1,7)	167 (0,06)	57,3 (8,6)	20,5 (2,9)	24	69,3	5,9	0,7
Тунис	615	21,0 (1,7)	165 (0,06)	62,5 (9,9)	23,0 (3,6)	7,3	67,3	20,3	5
Ямайка	516	21,1 (4,9)	164 (0,09)	63,1 (15,3)	23,4 (5,6)	11,8	60,1	17,4	10,7
Филиппины	573	18,3 (1,3)	154 (0,09)	49,3 (10,6)	20,6 (3,6)	27,1	54,3	14,1	4,5
Лаос	499	22,1 (1,9)	156 (0,06)	50,5 (8,8)	20,8 (3,6)	28,7	52,5	14,6	4,2
Мадагаскар	398	19,6 (1,5)	156 (0,06)	50,7 (7,7)	20,8 (2,8)	20,1	74,3	4,6	1
Таджикистан	111	19,1 (1,1)	159,4 (0,8)	55,2 (0,9)	21,7 (3,1)	10,8	77,5	9,9	1,8

Примечание: CO — среднее квадратическое отклонение (SD).

тельствуют о нормальных показателях физического развития девушек, однако показатели дефицита МТ, избыточной МТ и ожирения у них резко колеблются в широком интервале. По показателю дефицита МТ девушки Таджикистана уступают лишь девушкам из Туниса. Избыточная МТ и ожирение у

девушек Таджикистана отмечается несколько чаще, чем у девушек из России и Мадагаскара.

По данным таблицы 3, юноши Таджикистана по показателю длины тела превосходят юношей из Лаоса и Индии, уступая юношам из России, Туниса и Пакистана. По весовому показателю юноши

Таблица 3. Сравнительные показатели физического развития юношей некоторых стран [9]

Table 3. Comparative indicators of the physical development of boys in some countries [9]

Страны	N	Возраст (CO)	Рост (CO), см	Вес (CO), кг	ИМТ (CO), кг/м ²	Дефицит МТ	Норм. МТ	Избыток МТ	Ожирение
Россия	381	20,1 (1,9)	179 (0,09)	76,7 (11,0)	23,7 (3,3)	2,9	69	24,4	3,7
Тунис	295	23,7 (4,1)	178 (0,07)	74,8 (13,7)	23,7 (4,1)	4,1	67,1	23,4	5,4
Пакистан	319	20,2 (1,8)	177 (0,11)	57,0 (5,1)	18,1 (1,9)	61,1	36,7	2,2	0
Лаос	260	22,6 (1,8)	163 (0,07)	56,7 (7,8)	21,3 (2,8)	8,1	68,1	19,2	4,6
Индия	541	17,9 (0,6)	167 (0,09)	63,2 (11,9)	22,7 (4,5)	11,8	47,9	28,5	11,8
Таджикистан	279	19,29 (0,06)	172,5 (0,5)	63,9 (0,59)	21,4 (2,8)	9,7	83,5	5,7	1,1

Примечание: CO — среднееквадратическое отклонение (SD).

Таджикистана превосходили юношей из Лаоса, Индии и Пакистана, уступая сверстникам из России и Туниса. Значение ИМТ у всех юношей также почти одинаковое. Дефицит МТ у юношей Таджикистана встречается несколько чаще, чем у юношей из России и Туниса. Избыток МТ и ожирение у юношей Таджикистана отмечается значительно реже, чем в сравниваемой группе, за исключением юношей из Пакистана.

Следует отметить, что по нашим данным и по материалам доступной литературы, в целом дефицит МТ у девушек наблюдается чаще, чем у юношей. Объясняя данное явление, можно предположить, что современные девушки стремятся соответствовать неким «идеальным» представлениям о том, как они должны выглядеть. Такое социальное явление, как мода, в данном контексте можно рассматривать в качестве достаточно мощного социального фактора, оказывающего весомое влияние на гендерные особенности в морфологической трансформации современной молодежи [10].

При этом сравнительный анализ свидетельствует о том, что показатели физического развития, соответствующих возрастным нормативам, среди юношей и девушек ХГМУ значительно больше, чем у их сверстников в других странах мира.

ВЫВОДЫ

Таким образом, исследование по измерению основных антропометрических и динамометрических параметров выявило факты, характеризующие особенности физического развития студентов ХГМУ и некоторых стран по данным, подобным нашему исследованию. Полученные показатели при необходимости могут быть использованы в качестве нормативов при анализе физического развития юношей и девушек соответствующей популяции на региональном уровне, что важно при профилактических осмотрах и во многих отраслях практической медицины. Выявлено, что показатели

физического развития юношей и девушек Таджикистана по весо-ростовым параметрам отличались от таковых у сверстников из других стран, что может быть индикатором социально-экономических особенностей территорий проживания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никитюк Д. Б. и др. Антропометрический метод и клиническая медицина. Анатомия и гистопатология. 2013; N3(T2): 10–14.
2. Койпышева Е.А., Рыбина Л.Д., Лебединский В.Ю. Динамика физического развития студенток технического вуза. Вестник ИрГТУ. 2013; N4(75):254–261.
3. Всемирная организация здравоохранения: избыточный вес и ожирение. 2009. Доступен по:

<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. (дата обращения 09.06.2021).

4. Вьюшин С.Г., Викулов А.Д. Физическое развитие студентов-первокурсников и необходимость его коррекции. Ярославский педагогический вестник. 2014; N4 (T2):119–122.
5. Бородин Т.Б., Командовская Ф.В. Оценка состояния здоровья студентов медиков. Актуальные вопросы современной медицины. 2019; С. 593.
6. Алексеева Н.Т. и др. Особенности содержания жирового компонента тела у девушек разных конституциональных групп. Вестник ВГМУ. 2017; N2 (T16): 51–57.
7. Кегадueva Д.А., Улакова Ж.А., Сибекoв Т.Р. и др. Распространённость ожирения среди студентов медицинского факультета. Аллея Науки. 2018; N 2 (T18):73–77.
8. Комилова Б.И., Фоziлов Н.С. Оценка физического развития подростков /Сборник трудов VI Научно-практической конференции «Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодёжи. Кротинские чтения». 2022.356–357.
9. Peltzer K., Pengpid S., Samuels A. Prevalence of Overweight / Obesity and its Associated Factors among University Students from 22 Countries. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2014; N.11: 7425–41.
10. Hamid S., Rashid A.F., Najeeb Q. Estimation of body mass index (BMI) in first year medical students of Skims Medical College, Int J Sci Res.2015; N 4(1):2654–7.
3. World Health Organization: Obesity and Overweight 2009: Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. (accessed 09.06.2021).
4. V'yushin S.G., Vikulov A.D. Fizicheskoe razvitie studentov-pervokursnikov i neobkhodimost' egokorreksii. [Physical development of first-year students and the need for its correction].Yaroslavskiy pedagogicheskiy vestnik. 2014; N4 (2):119–122. (in Russian).
5. Borodina T.B., Komandovskaya F.V. Otsenka sostoyaniya zdorov'ya studentov medikov. [Assessment of the health status of medical students].Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny.2019; S.593. (in Russian).
6. Alekseeva N.T. [i dr.] Osobennosti soderzhaniya zhirovogo komponenta tela u devushek raznykh konstitutsional'nykh grupp. [Features of the content of the fat component of the body in girls of different constitutional groups]. Vestnik VGMU. 2017; N2 (16): 51–57. (in Russian).
7. Kegadueva D.A., Ulakova Zh.A., Sibekov T.R. idr. Rasprostranennost' ozhireniya sredi studentov meditsinskogo fakul'teta. [Prevalence of obesity among medical students]. Alleya Nauki. 2018; N 2 (18):73–77. (in Russian).
8. Komilova B.I., Fozilov N.S. Otsenka fizicheskogo razvitiya podrostkov /Sbornik trudov VI Nauchno-prakticheskoy konferentsii «Sovremennyye problemy podrostkovoy meditsiny i reproduktivnogo zdorov'ya molodozhi. Krotinskiye chteniya [Assessment of the physical development of adolescents / Proceedings of the VI Scientific and Practical Conference "Modern problems of adolescent medicine and reproductive health of young people]. Krotinsky Readings. 2022. 356–357. (in Russian).
9. Peltzer K., Pengpid S., Samuels A. Prevalence of Overweight / Obesity and its Associated Factors among University Students from 22 Countries. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2014; N.11: 7425–41.
10. Hamid S., Rashid A.F., Najeeb Q. Estimation of body mass index (BMI) in first year medical students of Skims Medical College, Int J Sci Res.2015; N 4(1):2654–7.

REFERENCES

1. Nikityuk D.B. i dr. Antropometricheskii metodi klinicheskaya meditsina. [Anthropometric method and clinical medicine]. Anatomiyai gistopatologiya. 2013; N 3 (2): 10–14. (in Russian).
2. Koypysheva E.A., Rybina L.D., Lebedinskiy V.Yu. Dinamika fizicheskogo razvitiya studentok tekhnicheskogo VUZa. [Dynamics of the physical development of female students of a technical university]. Vestnik IrGTU. 2013; N 4 (75): 254–261. (in Russian).

УДК 616.31-022
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.86.86.008

МИКРОБИОТА ПОЛОСТИ РТА ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАННЕМ ДЕТСКОМ КАРИЕСЕ — ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© Елена Александровна Климова, Наталья Александровна Соколович,
Диана Алексеевна Кузьмина

Санкт-Петербургский государственный университет, факультет стоматологии и медицинских технологий.
199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., 8а

Контактная информация:

Елена Александровна Климова — ассистент кафедры стоматологии. E-mail: doctor.klimova@yandex.ru
ORCID ID: 0009-0007-1740-3294

Для цитирования: Климова Е.А., Соколович Н.А., Кузьмина Д.А. Микробиота полости рта пациентов при раннем детском кариесе — пилотное исследование // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 2. С. 80–84. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.86.86.008>

Поступила: 06.03.2023

Одобрена: 11.04.2023

Принята к печати: 28.04.2023

Резюме. Кариозные поражения продолжают оставаться актуальной проблемой современного практического здравоохранения. По территории России недостаточно данных эпидемиологических исследований среди детей до 5 лет по заболеваемости кариесом раннего детского возраста. В западных странах пациентов с кариесом раннего детского возраста лечат в обязательном порядке в условиях общего обезболивания с сопутствующей госпитализацией, что является стрессом для ребенка и семьи, а также затратным методом для здравоохранения. Современная метагеномика дает возможность изучить фундаментальные аспекты проблемы этиологии кариеса с последующей разработкой этиотропной терапии и средств профилактики. Наряду с другими микроорганизмами по значению в развитии кариозного процесса лидирует род *Streptococcus*. Изучение патогенов, а также функции специфических генов при стоматологической патологии становится возможным при помощи метагеномного секвенирования. В настоящей работе исследован биологический материал с поверхности зубов детей с кариесом раннего детского возраста методом полимеразно-цепной реакции с последующим метагеномным секвенированием. Спектр микроорганизмов был изучен и распределен по семействам. Исследование показало необходимость дальнейшего изучения микробиоты у детей с ранним детским кариесом для выявления критически значимых патогенов и разработки специальных средств профилактики, персонализированных данному возрасту.

Ключевые слова: эпидемиология кариеса; ранний детский кариес; метагеном; биопленки; кариес.

ORAL MICROBIOTA IN EARLY-CHILDHOOD CARIES PEDIATRIC PATIENTS — THE PILOT STUDY

© Elena A. Klimova, Natalia A. Sokolovich, Diana A. Kuzmina

Saint Petersburg State University, Faculty of Dentistry and Medical Technology. 21 Line V.O. 8a, Saint Petersburg, Russian Federation, 199106

Contact information:

Elena A. Klimova — Assistant of the Department of Dentistry. E-mail: doctor.klimova@yandex.ru ORCID ID: 0009-0007-1740-3294

For citation: Klimova EA, Sokolovich NA, Kuzmina DA. Oral microbiota in early-childhood caries pediatric patients — the pilot study. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(2):80–84. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.86.86.008>

Received: 06.03.2023

Revised: 11.04.2023

Accepted: 28.04.2023

Abstract. Carious lesions continue to be an urgent problem of modern practical healthcare. On the territory of Russia, there is insufficient data from epidemiological studies among children under 3 years of age on the incidence of early childhood caries. In Western countries, patients with early childhood caries are treated without fail under general anesthesia with concomitant hospitalization, which is stressful for the child and family, as well as a costly method for healthcare. Modern metagenomics makes possible to study the fundamental aspects of the problem of the etiology of caries with the subsequent development of etiotropic therapy and means of prevention. Along with other microorganisms, the genus *Streptococcus* is the leader in the development of the carious process. The study of pathogens, as well as the function of specific genes in dental pathology, becomes

possible with the help of metagenomic sequencing. In this paper, children with early childhood caries were studied by polymerase chain reaction followed by metagenomic sequencing. The spectrum of microorganisms in different children was studied and distributed among families. The study showed the need for further study of oral microbiota in children with early childhood caries to identify critically important pathogens.

Key words: caries epidemiology; early childhood caries; metagenome; biofilm; caries.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Кариес раннего детского возраста (КРДВ) — это медицинская и социальная проблема, которая серьезным образом влияет на здоровье ребенка и на качество жизни детей и их семей. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 620 миллионов детей в мире страдают этим заболеванием. КРДВ классифицируют как кариес, возникающий у детей младше 72 месяцев, первые признаки заболевания манифестируют в возрасте от 18 до 24 месяцев.

В мировой научной литературе кариес раннего детского возраста (КРДВ) у детей 3–5 лет определяют как одну или более кариозных (К), отсутствующих (У) по кариесогенной причине или пломбированных (П) поверхностей во временных передних зубах верхней челюсти или КПУ поверхностей в количестве более 4 (в возрасте 3 лет), более 5 (возраст 4 года) или более 6 (возраст 5 лет).

По литературным данным, 7% детей до 3 лет в развитых европейских странах имеют ранний детский кариес, а в развивающихся странах этот показатель достигает 35%. По данным Л.П. Кисельниковой (2013), распространенность кариеса у детей до 3 лет в Москве составляет 57%. По всей территории России нет данных эпидемиологических исследований среди данной возрастной группы.

В западных странах пациентов с кариесом раннего детского возраста лечат в обязательном порядке в условиях общего обезболивания с сопутствующей госпитализацией. Данный метод часто несет психологический стресс для ребенка и семьи, а также является затратным методом для здравоохранения. Кроме того, статистика рецидивов кариеса в ближайшие 2 года после санации КРДВ показывает удручающие результаты. На наш взгляд, данное заболевание требует комплексного изучения и разработки специальных персонализированных средств профилактики до возникновения патологии, а также после полной санации.

ФУНДАМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Метагеномика дает возможность изучить фундаментальные аспекты проблемы этиологии кариеса с последующей разработкой этиотропной терапии и средств профилактики. Наряду с другими микроорганизмами по значению в развитии кариозного

процесса лидирует род *Streptococcus*. Изучение патогенов, а также функции специфических генов при стоматологической патологии становится возможным при помощи метагеномного секвенирования.

Заболевания полости рта, включая заболевания периодонта и кариес, занимают лидирующие позиции по распространенности среди инфекционных заболеваний человека [2]. Кариес продолжает оставаться актуальной проблемой в медицине всех регионов. Его разрушительное действие приводит к значительным затратам в системе здравоохранения [3].

Полость рта человека представляет собой влажную теплую среду, с легкостью заселяемую микроорганизмами. Присутствие твердых и мягких тканей, каждая из которых имеет сложную микроанатомию, способствует созданию множества различных ниш и поддерживает существование разнообразной микробиоты. В настоящее время известно, что наиболее распространенные заболевания полости рта, а именно кариес зубов и его осложнения, вероятнее всего вызваны многовидовыми сообществами, а не отдельными, изолированными патогенами [1]. Различные виды микробов сосуществуют и формируют полимикробную биопленку — зубной налет в полости рта [2, 6].

Метагеномика с помощью технологии секвенирования нового поколения (NGS) воспроизводит бактериальный состав и геномные профили бактерий с целью изучения взаимосвязей между микробным разнообразием, генетическими вариациями и заболеваниями полости рта. По мнению Ричарда Дж. Ламонт, исследование генома микроорганизмов полости рта находится на ранней стадии развития [6]. Роли патогенных видов и функции специфических генов в развитии стоматологического заболевания обнаружены путем метагеномного анализа. Аннотации геномов микроорганизмов ротовой полости подтверждают гипотезу ассоциации специфических генов или метаболических путей со здоровьем полости рта и со специфическими заболеваниями [6]. Учеными также предложена модель трехуровневых взаимодействий, происходящих в микробиоме и определяющих состояние стоматологического здоровья или заболевания [2].

Streptococcus являются микроорганизмами, которые имеют наиболее важное отношение к патологическим процессам, так как эти микробы часто

являются первыми колонизаторами поверхности и численно доминируют в полости рта человека. Документально зафиксировано большое число взаимодействий между *Streptococcus* и другими бактериями, и предполагают их критическую значимость в развитии многовидовых микробных сообществ и для перехода от состояния стоматологического здоровья к состоянию заболевания.

Представители рода *Streptococcus* являются грамположительными факультативными анаэробными кокками. Совершенствование техник микроскопии и моделей биопленок позволяют детализировать видение пространственного распределения *Streptococcus* в биопленке полости рта. Возросло применение методов анализа специфических генов, которые модулируют межвидовые взаимодействия. В ряде работ также установлено, что *Streptococcus* продуцируют спектр внеклеточных факторов, способствующих их интеграции в многовидовые сообщества и дают возможность им формировать «социальные сети» с соседствующими с ними видами. Эти «факторы интеграции сообщества» включают способствующие агрегации адгезины и рецепторы, малые сигнальные молекулы.

Bishop и соавт. (2009) выделили 4 группы *Streptococcus* полости рта (рис. 1) [1]. Установлено, что два вида *Streptococcus* группы *Mutans*, названные *S. mutans* и *S. sobrinus*, связаны с кариесом зубов человека. Их кислотопродуцирующие свойства и потенциал способности существования в кислой среде напрямую связаны с кариесогенным потенциалом этих бактерий. Для того чтобы выживать в кислых условиях полости рта человека с сотнями бактерий-конкурентов, оба вида развили в себе много механизмов адаптации [4].

Кариесогенный потенциал *S. mutans* может быть обусловлен множеством факторов вирулентности. Эти факторы включают способности: 1) метаболизировать углеводы с сопутствующим выделением молочной кислоты (кислотообразование); 2) устойчивость к кислой среде и способность выживать в ней; 3) облегчать связывание гидроксиапатитов и способствовать межклеточной адгезии; 4) формировать в зубном налете мультибактериальные сгруппированные структуры (формирование биопленки); 5) успешно устранять другие штаммы бактерий путем выработки бактериоцинов. Когда эти факторы вирулентности *S. mutans* и других микроорганизмов выражены фенотипически и работают совместно, биопленка зубного налета переходит в состояние прогрессирующего кариесогенного потенциала [9].

Молекулярные исследования показали, что *S. mutans* не всегда представлен при кариесе. Другие кислотопродуцирующие бактерии могут также играть роль в патогенезе кариеса у некоторых

индивидов — это *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium dentium*, *S. sobrinus*, *S. salivarius*/*S. vestibularis* и *S. parasanguinis* [7–9].

Если присутствует *S. mutans*, то дополнительное присутствие бифидобактерии *Scardovia wiggsiae* тесно коррелирует с кариесом [5].

Количественное превалирование первичных колонизаторов *S. gordonii* и *S. sanguinus* в полости рта способствует ограничению роста *S. mutans* [7, 8]. Доступность кислорода для *S. gordonii* и *S. sanguinus* и продукция ими перекиси водорода позволяют этим микроорганизмам эффективно конкурировать с другими видами стрептококков, включая *S. mutans* [7–9]. *S. mutans*, напротив, может противодействовать росту других *Streptococcus* полости рта путем образования и выделения бактериоцинов [7, 8]. Межвидовой антагонизм, аналогично другим экологическим факторам в полости рта, позволяет определить исход конкурентной борьбы между *Streptococcus*, первично колонизирующими полость рта, и *S. mutans*. В конечном счете формируется состояние стоматологического здоровья пациента или развиваются заболевания, в том числе кариес.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением в течение 3 месяцев находились 6 детей в возрасте 20–36 месяцев без сопутствующей общесоматической патологии, с неотягощенным аллергологическим анамнезом и ранее не применявших антибактериальную терапию. У детей было проведено полное стоматологическое обследование и выявлена необходимость плановой санации в условиях общей анестезии. Пациенты были разделены на две группы по полу.

1-я группа — 3 пациента женского пола на смешанном вскармливании.

2-я группа — 3 пациента мужского пола на смешанном вскармливании.

При вовлечении пациентов в группы критерием отбора было наличие ночного грудного вскармливания и добавленного сахара в диете. При вовлечении пациентов в группы критерием отбора было наличие ночного грудного вскармливания и добавленного сахара в диете. Пациентам до санации проводились бактериологические и молекулярно-биологические исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией результатов амплификации в режиме реального времени.

Для бактериологического исследования проводили забор материала с поверхностями первых временных моляров нижней челюсти и резцов верхней челюсти без применения специальной гигиенической обработки. Взятие материала проводили утром, до процедуры чистки зубов, с

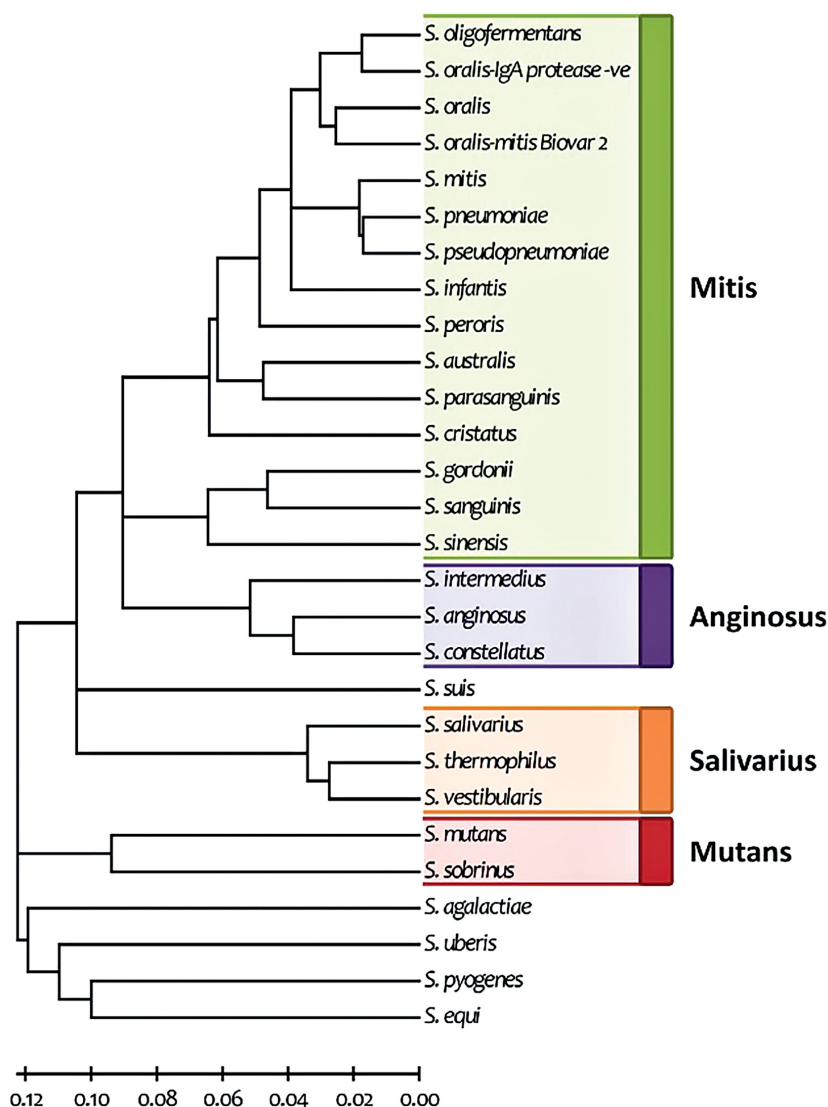


Рис. 1. Филогенетическое древо рода *Streptococcus* (по Bishop et al., 2009)

помощью стерильного бумажного эндодонтического штифта стандартного размера (№ 30) и одно-разовых стерильных полипропиленовых зондов с синтетическим ворсом, которые затем помещали в раствор «ДНК-экспресс» для последующей транспортировки. До транспортировки систему держали при температуре 2–4 °C, далее в охлажденном состоянии в течение 1 часа образцы были перемещены в лабораторию. Бактериологическое исследование проводили в соответствии с общепринятыми правилами клинической анаэробной микробиологии.

Далее образцы были подвергнуты высокопроизводительному метагеномному секвенированию в Ресурсном центре СПбГУ с помощью секвенатора Ion Torrent PGM (Life Technologies) на маркерные гены 16S РНК с помощью «универсальных» праймеров для идентификации микробного сообщества.

ВЫВОДЫ

Образцы налета, полученные с зубов, у пациентов 1-й группы женского пола показали большее количество условно-патогенной и кариесогенной микрофлоры в отличие от образцов с зубов 2-й группы. Ввиду высокой стоимости исследования данные результаты нуждаются в количественном подкреплении и будущем подтверждении или опровержении, но, на наш взгляд, достойны обсуждения в профессиональном сообществе на основании значимости данной патологии по удельному весу КРДВ среди стоматологических заболеваний детей.

Следующим этапом планируется изучить изменения микробиоты в течение 6–18 месяцев после санации для предварительных выводов по применяемым материалам и о свойствах микробиоты детского организма менять свой состав в условиях полной санации. Данная публикация также имеет

цель призвать детских стоматологов активно участвовать в научных исследованиях по изучению КРДВ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jakubovics N.S., Yassin S.A., Rickard A.H. Community Interactions of Oral Streptococci. *Advances in Applied Microbiology*. 2014; 87: 102–4.
2. Xu P., Gunsolley J. Application of metagenomics in understanding oral health and disease. *Virulence*. 2014; 5(3): 424–32.
3. Baynel S., Petersen P.E., Piper D. et al. The challenge for innovation in Direct restorative materials. *Adv Dent Res*. 2013; 25(1): 14–5.
4. Conrads G., De Soet J.J., Song L. et al. Comparing the cariogenic species *Streptococcus sobrinus* and *S. mutans* on whole genome level. *Journal of Oral Microbiology*. 2014; 6: 26.
5. Brown L.R., Billings R.J., Kaster A.R. Quantitative comparisons of potentially cariogenic micro-organisms cultured from non-cariious and carious root and coronal tooth surfaces. *Infect Immun*. 1986; 51: 765–70.
6. Lamont R.J., Berne R.S., Leontyev V.K. Microbiology and immunology for dentists. Moscow; 2010: 86–7.
7. Kreth J., Merritt J., Shi W., Qi F. Competition and co-existence between *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis* in the dental biofilm. *J Bacteriol*. 2005; 187: 7193–7203.
8. Kreth J., Zhang Y., Herzberg M.C. Streptococcal antagonism in oral biofilms: *Streptococcus sanguinis* and *Streptococcus gordonii* interference with *Streptococcus mutans*. *J Bacteriol*. 2008; 190: 4632–40.
9. Kreth J., Merritt J., Zhu L. et al. Cell density- and ComE-dependent expression of a group of mutacins and mutacin-like gene in *Streptococcus mutans*. *Microbiol Lett*. 2006; 265(11): 17.

REFERENCES

1. Jakubovics N.S., Yassin S.A., Rickard A.H. Community Interactions of Oral Streptococci. *Advances in Applied Microbiology*. 2014; 87: 102–4.
2. Xu P., Gunsolley J. Application of metagenomics in understanding oral health and disease. *Virulence*. 2014; 5(3): 424–32.
3. Baynel S., Petersen P.E., Piper D. et al. The challenge for innovation in Direct restorative materials. *Adv Dent Res*. 2013; 25(1): 14–5.
4. Conrads G., De Soet J.J., Song L. et al. Comparing the cariogenic species *Streptococcus sobrinus* and *S. mutans* on whole genome level. *Journal of Oral Microbiology*. 2014; 6: 26.
5. Brown L.R., Billings R.J., Kaster A.R. Quantitative comparisons of potentially cariogenic micro-organisms cultured from non-cariious and carious root and coronal tooth surfaces. *Infect Immun*. 1986; 51: 765–70.
6. Lamont R.J., Berne R.S., Leontyev V.K. Microbiology and immunology for dentists. Moscow; 2010: 86–7.
7. Kreth J., Merritt J., Shi W., Qi F. Competition and co-existence between *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis* in the dental biofilm. *J Bacteriol*. 2005; 187: 7193–7203.
8. Kreth J., Zhang Y., Herzberg M.C. Streptococcal antagonism in oral biofilms: *Streptococcus sanguinis* and *Streptococcus gordonii* interference with *Streptococcus mutans*. *J Bacteriol*. 2008; 190: 4632–40.
9. Kreth J., Merritt J., Zhu L. et al. Cell density- and ComE-dependent expression of a group of mutacins and mutacin-like gene in *Streptococcus mutans*. *Microbiol Lett*. 2006; 265(11): 17.

УДК 616.379-008.64+613.955+616.314-002-08+616.31-085-053.4/.5+614.3

DOI: 10.56871/CmN-W.2023.75.49.009

ПАТОЛОГИЯ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

© Людмила Николаевна Солдатова^{1,2}, Андрей Константинович Иорданишвили^{1,3}, Анастасия Вадимовна Федорова^{1,4}¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8³ Санкт-Петербургский медико-социальный институт. 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72 А⁴ ООО «Медвед». 196634, Санкт-Петербург, п. Шушары, ул. Ростовская, 17/4 А**Контактная информация:**Людмила Николаевна Солдатова — д.м.н., доцент, профессор кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; старший преподаватель кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ВМедА им. С.М. Кирова. E-mail: slnzub@gmail.com ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4359-2179>**Для цитирования:** Солдатова Л.Н., Иорданишвили А.К., Федорова А.В. Патология полости рта у детей при сахарном диабете // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 2. С. 85–90. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.75.49.009>**Поступила: 06.03.2023****Одобрена: 11.04.2023****Принята к печати: 28.04.2023**

Резюме. На основании динамического наблюдения за состоянием полости рта 49 детей (26 мальчиков, 23 девочки) в возрасте от 5 до 8 лет, из которых 23 ребенка страдали сахарным диабетом, проведена оценка влияния рассматриваемого заболевания на состояние и уровень индивидуальной гигиены полости рта. В течение года дети использовали для ухода за полостью рта зубную пасту «АСЕПТА KIDS». Установлено, что дети с сахарным диабетом 1-го типа чаще, чем здоровые дети, страдают воспалительной патологией пародонта, а кариес зубов у них протекает более интенсивно. Оптимальные показатели их стоматологического здоровья достигаются при условии проведения профессиональной гигиены полости рта ежеквартально. Проведение профилактической работы с родителями и детьми с целью повышения уровня стоматологической грамотности, а также соответствующие возрасту средства по уходу за полостью рта, позволяют значительно уменьшить воспалительные процессы в полости рта.

Ключевые слова: дети; сахарный диабет; стоматологическое здоровье детей; патология полости рта; гигиена полости рта; скрытое воспаление десны; зубная паста.

PATHOLOGY OF THE ORAL CAVITY IN CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS

© Lyudmila N. Soldatova^{1,2}, Andrey K. Iordanishvili^{1,3}, Anastasiia V. Fedorova^{1,4}¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademician Lebedeva st., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Ul. L'va Tolstogo, 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022³ Saint Petersburg Medico-Social Institute. Kondratyevsky pr., 72, lit. A, Saint Petersburg, Russian Federation, 195271⁴ Medved LLC clinic. Rostovskaya st., 17/4 A, Saint Petersburg, v. Shushara, Russian Federation, 196634**Contact information:**Lyudmila N. Soldatova — Doctor of Medical Sciences, Associate professor, professor of dentistry of children's age and orthodontics department Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; senior teacher of maxillofacial surgery and surgical dentistry department S.M. Kirov Military Medical Academy Ministry of Defense of Russia. E-mail: slnzub@gmail.com ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4359-2179>**For citation:** Soldatova LN, Iordanishvili AK, Fedorova AV. Pathology of the oral cavity in children with diabetes mellitus. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(2):85–90. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.75.49.009>**Received: 06.03.2023****Revised: 11.04.2023****Accepted: 28.04.2023**

Abstract. Based on the dynamic observation of the oral cavity condition of 49 (26 boys and 23 girls) children aged 5 to 8 years, of which 23 children suffered from diabetes mellitus, the impact of the disease under consideration on the condition and level of individual oral hygiene was assessed. During the year, the children used ASEPTA KIDS toothpaste for oral care. It was found that children with type I diabetes mellitus, more often than healthy children, suffer from periodontal inflammatory pathology, and their dental caries proceeds more intensively. Optimal indicators of their dental health are achieved provided that professional oral hygiene is carried out quarterly. Carrying out preventive work with parents and children in order to increase the level of dental literacy, as well as age-appropriate oral care products in sufficient quantities can significantly reduce inflammatory processes in the oral cavity.

Key words: children; diabetes mellitus; dental health of children; teeth; hygiene of an oral cavity; hidden inflammation of a gingiva; toothpaste.

Сахарный диабет (СД) определяют как дисметаболическое системное заболевание, нарушающее многие виды обмена в организме человека, в том числе и углеводного. В результате этих нарушений формируются макро- и микроангиопатии, которые можно рассматривать как одни из многочисленных осложнений данного заболевания [1, 2]. Сложные нейроэндокринные механизмы приводят к морфофункциональным изменениям во многих органах и системах организма человека в любом возрасте [1, 3]. Сахарный диабет 1-го типа (инсулинонезависимый) возникает в результате снижения секреции инсулина бета-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы и встречается несколько реже [2, 4]. Тяжелые его формы чаще поражают детей и лиц молодого возраста (ювенильный диабет) [5]. Вследствие ослабления или утраты специфических эффектов инсулина, а также различных морфофункциональных и метаболических нарушений в организме, стоматологические проявления сахарного диабета отмечаются у подавляющего большинства пациентов. Некоторые специалисты-стоматологи указывают на 100% поражение органов и тканей полости рта у больных, страдающих сахарным диабетом [1, 5, 6]. В современной литературе отмечается взаимосвязь патологии пародонта и сахарного диабета [7, 8]. Авторы отмечают, что при ухудшении течения эндокринной патологии воспалительные изменения в тканях пародонта усугубляются [4, 7]. Продолжительность ремиссии воспалительного процесса в тканях пародонта зависит от формы течения сахарного диабета [2, 4]. У детей, страдающих сахарным диабетом, воспалительные процессы обычно протекают с частыми обострениями [5, 7].

Несмотря на большое число осложнений сахарного диабета в полости рта, на сегодняшний день еще недостаточно внимания уделяется повышению стоматологического здоровья детей, а также профилактике у них обострений воспалительного процесса в тканях пародонта.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось изучение патологии полости рта и улучшение состояния тканей пародонта у детей, страдающих сахарным диабетом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 49 детей (26 мальчиков и 23 девочки) в возрасте от 5 до 8 лет, проживающих в Санкт-Петербурге или Ленинградской области, которые были разделены на 3 группы (рис. 1). Динамическое наблюдение за детьми осуществляли в течение 12 месяцев. 1-ю (контрольную) группу составили 26 (12 мальчиков и 14 девочек) детей, которые не страдали сахарным диабетом 1-го типа. Во 2-ю группу вошли 12

(7 мальчиков и 5 девочек) человек с сахарным диабетом 1-го типа легкой или средней степени тяжести и продолжительностью заболевания в среднем 24 месяца. 3-ю группу составили 11 (6 мальчиков и 5 девочек) детей с сахарным диабетом 1-го типа легкой или средней степени тяжести, продолжительность заболевания которых в среднем составила 29 месяцев. Детям всех трех групп были проведены лечебно-профилактические мероприятия в связи с состоянием твердых тканей зубов и пародонта, а родителям проведена консультация по уходу за зубами и полостью рта детей, в том числе даны рекомендации по использованию зубных щеток и паст. Детям 2-й группы проводили стоматологические лечебно-профилактические мероприятия 2 раза в год, детям 3-й группы — 1 раз в квартал. Дети трех групп наблюдения после завершения санации полости рта снабжались зубной пастой «АСЕПТА KIDS» на основе геля, которой им было бы достаточно для использования в течение 12 месяцев. Входящий в ее состав лактат кальция укрепляет и минерализует зубную эмаль молочных и постоянных зубов, а экстракты ромашки и алоэ обеспечивают противовоспалительный эффект. Паста не содержит агрессивных компонентов, поэтому совершенно безопасна при проглатывании и подходит для постоянного использования.

Степень пораженности зубов кариесом определяли с помощью показателей: распространенность (%) и интенсивность (кп+КПУ). Для оценки состояния пародонта у пациентов трех групп использовали индекс РМА по С. Parma (1968), пародонтальный индекс (PI) по Russel (1971), для выявления скрытого воспаления в тканях пародонта — пробу Шиллера–Писарева, индекс гигиены полости рта определяли по Ю.А. Федорову — В.В. Володкиной [3, 4]. Углубленное изучение стоматологического статуса детей осуществляли спустя 6 и 12 месяцев от начала динамического наблюдения за ними.

Критерием исключения детей из клинического исследования были общесоматические заболевания, а именно сочетание сахарного диабета с другими эндокринными заболеваниями, а также невозможность ребенка самостоятельно и полноценно ухаживать за своими зубами.

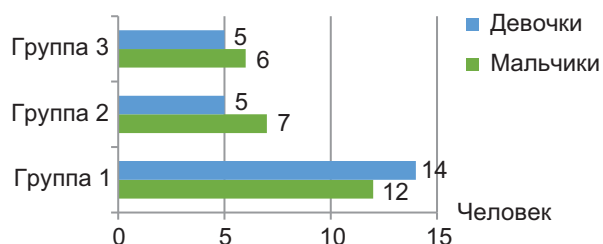


Рис. 1. Распределение детей по полу в исследуемых группах (чел.)

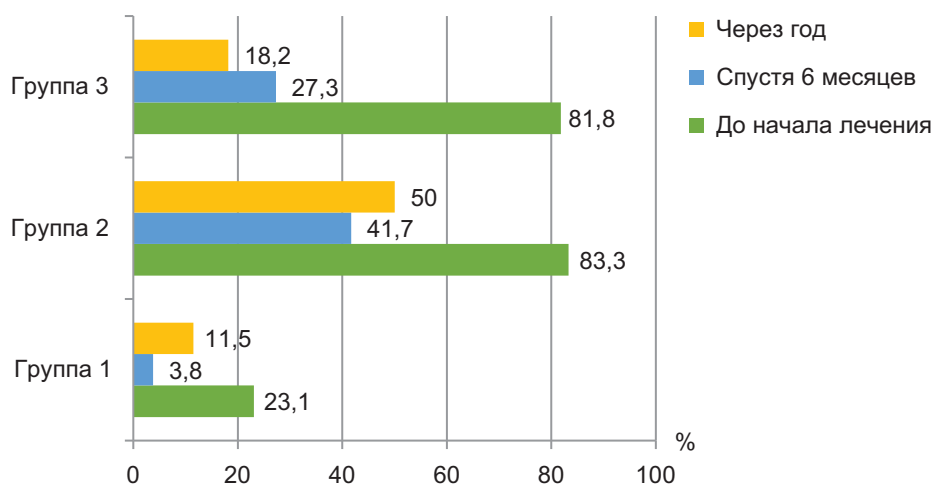


Рис. 2. Частота встречаемости гингивита у детей в исследуемых группах (%)

Выполненное исследование полностью соответствовало этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

Полученный в результате клинического исследования цифровой материал обработан на ПК с использованием специализированного пакета для статистического анализа — STATISTICA 7.0 for Windows. Различия между сравниваемыми группами считались достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Значение индекса интенсивности кариеса зубов у детей контрольной группы составило $4,06 \pm 0,27$, что соответствует компенсированному течению, в то время как у детей 2-й и 3-й групп индекс интенсивности был, соответственно, $6,86 \pm 0,23$ и $6,89 \pm 0,31$ ($p \leq 0,05$) и свидетельствовал о субкомпенсированном течении кариозного процесса. У детей 2-й и 3-й групп, страдающих сахарным диабетом, чаще встречались воспалительные заболевания пародонта. Катаральный гингивит и пародонтит выявили у 10 (83,3%) и 2 (16,7%) детей 2-й группы, и у 9 (81,8%) и 2 (18,2%) детей 3-й группы, соответственно. В контрольной группе катаральное воспаление десны выявлено у 6 (23,1%) детей. Положительная проба Шиллера–Писарева была выявлена у всех детей (100%) с сахарным диабетом и у 7 (26,9%) детей из 1-й группы. Показатели индивидуальной гигиены полости рта также были хуже у детей, страдающих сахарным диабетом (рис. 2), что подтверждалось показателями индекса РМА и пародонтального индекса (рис. 3, 4).

Анализ цифрового материала показал, что половых различий в показателях частоты встречаемости и интенсивности течения кариеса у детей контрольной группы и страдающих СД не выявлено ($p \geq 0,05$). В результате проведенного исследования нами не

обнаружено принципиальных отличий между полученными данными по патологии пародонта у детей, страдающих сахарным диабетом, и данными других авторов.

В клиническом исследовании нами отмечено, что при ухудшении течения СД усугубляется патологический процесс в пародонте, и наоборот, ремиссии оказывают на него положительное влияние. Особенностью течения воспалительной патологии пародонта у детей 5–8 летнего возраста, страдающих СД, является наличие частых обострений воспалительной патологии десен, более выраженный отек и застойная гиперемия десны, ее рыхлость и кровоточивость, а также патологическая подвижность зубов (рис. 6, а).

Изучение стоматологического статуса через 6 месяцев (рис. 6, б) показало, что стоматологическое здоровье повысилось у детей всех исследуемых групп. Так, в контрольной группе улучшилась индивидуальная гигиена полости рта (индекс гигиены $1,49 \pm 0,11$), уменьшилось число лиц, страдающих гингивитом, до 1 (3,8%), что соответствовало положительному показателю индекса РМА и пародонтального индекса. Спустя 12 месяцев гингивит определялся у 3 (11,5%) детей, скрытое воспаление десны — у 4 (15,4%) человек, а также несколько ухудшились показатели индекса РМА и PI по сравнению с предыдущим обследованием ($p \geq 0,05$).

У детей 2-й группы также было отмечено улучшение показателей гигиены полости рта через 6 месяцев (индекс гигиены $1,85 \pm 0,09$). Уменьшилось число детей с воспалительной патологией пародонта. Катаральный гингивит выявлен у 5 (41,7%) детей, а положительная проба Шиллера–Писарева — у 4 (33,3%), что соответствовало индексу РМА и пародонтальному индексу (рис. 2, 3). Через год гингивит определялся у 6 (50%) детей, скрытое воспаление десны — у 5 (41,7%) человек. Несколько

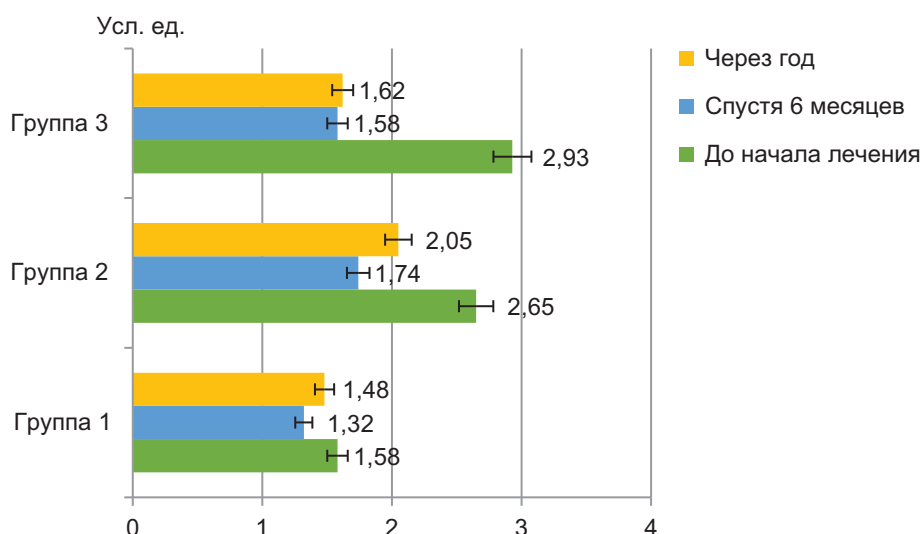


Рис. 3. Показатели индекса гигиены Ю.А. Федорова – В.В. Володкиной в ходе динамического наблюдения за детьми в исследуемых группах (усл. ед.)

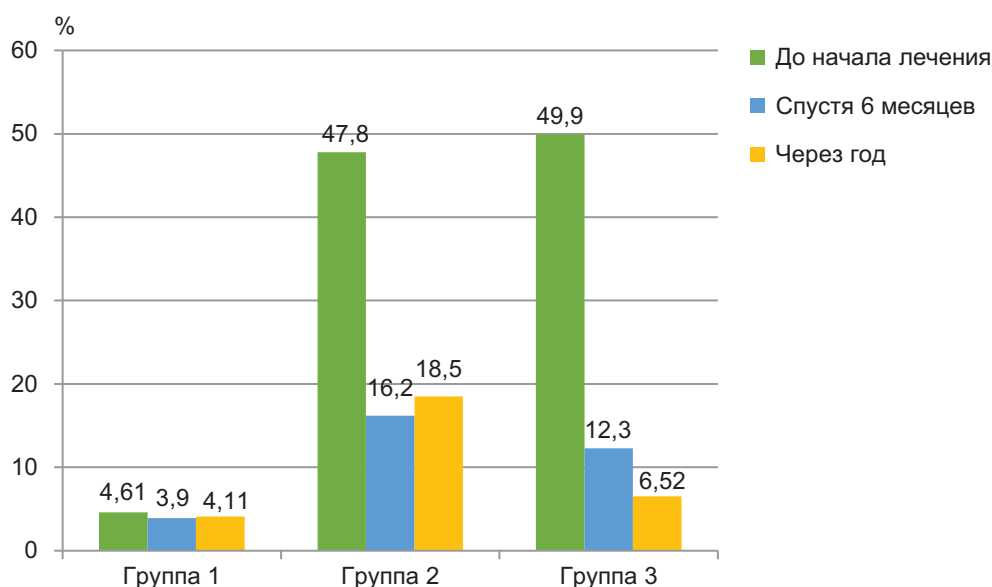


Рис. 4. Значения индекса РМА в ходе динамического наблюдения за детьми в исследуемых группах (%)

ухудшились показатели индекса РМА ($p \geq 0,05$) и PI ($p \leq 0,05$) по сравнению с предыдущим обследованием.

У детей 3-й группы спустя 6 месяцев значительно улучшилась гигиена полости рта (индекс гигиены $1,73 \pm 0,17$) и уменьшилась воспалительная патология пародонта, которая в виде катарального гингивита была выявлена у 3 (27,3%) детей, а положительная проба Шиллера–Писарева — у 4 (36,4%) (рис. 5). Отмечалась положительная динамика показателей индекса РМА и пародонтального индекса (рис. 2, 3). Стоматологическое здоровье детей 3-й группы заметно улучшилось через год по сравнению с предыдущим обследованием. Так, катараль-

ный гингивит определялся только у 2 (18,2%) детей, а скрытое воспаление десны — у 3 (27,8%) человек. Отмечена положительная динамика (рис. 2, 3) индексов гигиены полости рта ($p \geq 0,05$), РМА ($p \leq 0,05$) и PI ($p \leq 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение состояния полости рта у детей с эндокринной патологией позволило установить, что они страдают воспалительными заболеваниями пародонта (гингивит, пародонтит) чаще, чем здоровые дети. По результатам клинического исследования, с учетом проведенных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на улучшение состояния

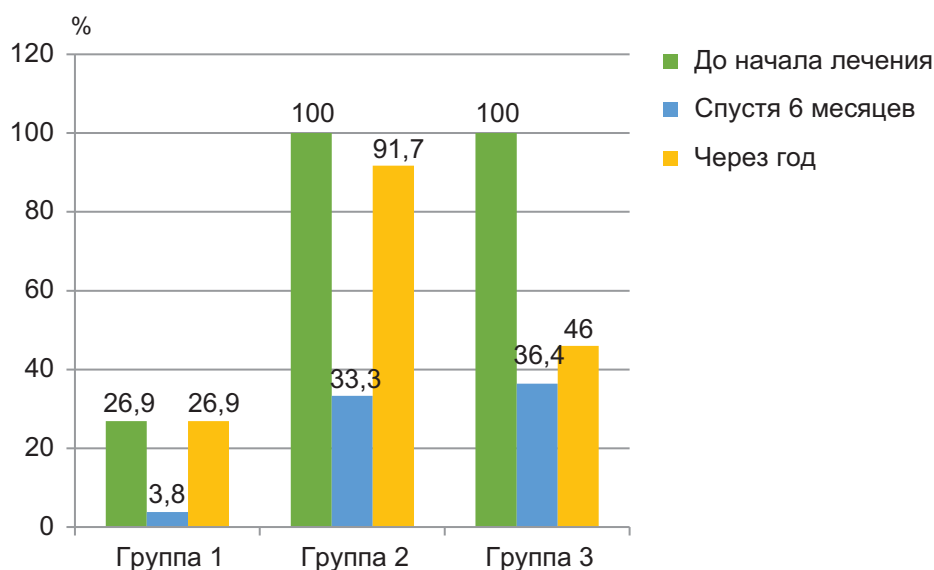
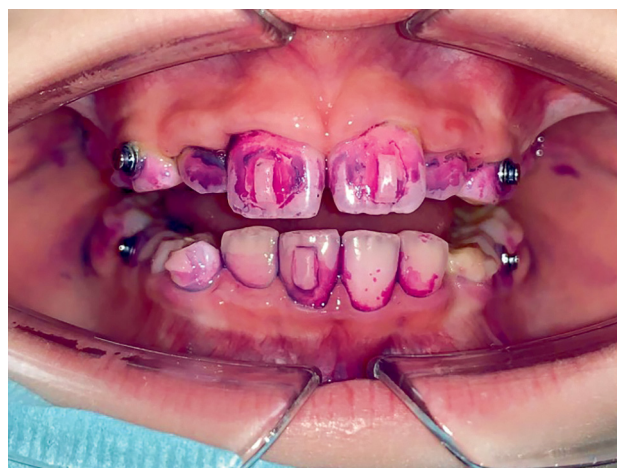
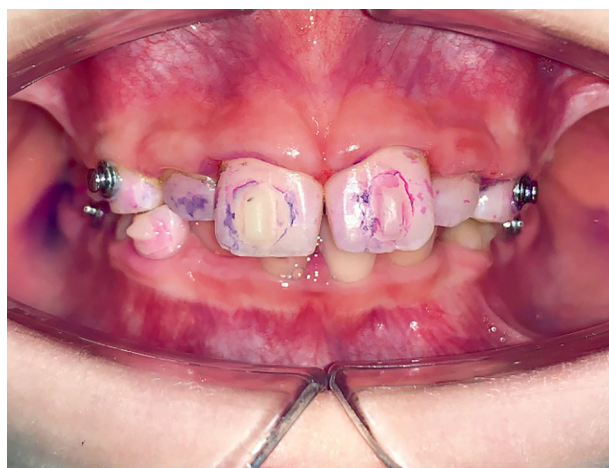


Рис. 5. Частота встречаемости положительной пробы Шиллера–Писарева в ходе динамического наблюдения за детьми в исследуемых группах (%)



а)



б)

Рис. 6. Состояние гигиены полости рта у девочки 8 лет, страдающей сахарным диабетом 1-го типа: а) до лечения; б) через 6 месяцев после проведенного лечения

полости рта у детей, страдающих сахарным диабетом 1-го типа, оптимальные показатели стоматологического здоровья достигаются при условии проведения профессиональной гигиены полости рта ежеквартально. Проведение профилактической работы с родителями и детьми с целью повышения уровня стоматологической грамотности, а также соответствующие возрасту средства по уходу за полостью рта позволяют значительно уменьшить воспалительные процессы в полости рта.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final

approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградова Т.Ф. Педиатру о стоматологических заболеваниях у детей. Л.: Медицина; 1982.
2. Лунева Ю.А., Солдатова Л.Н., Иорданишвили А.К. Оценка уровня санитарно-гигиенических знаний и мотивации в области профилактики стоматологических заболеваний среди маломобильных групп населения и специалистов. Стоматология детского возраста и профилактика. 2021; 21(4): 277–84. <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2021-21-4-277-284>.
3. Смоляр Н.И., Годованец Л.В. Поражённость зубов и состояние тканей пародонта у детей, больных сахарным диабетом. Стоматология. 1988; 67(6): 57–9.
4. Сунцов В.Г., Леонтьев В.К., Дистель В.А., Вагнер В.Д. Стоматологическая профилактика у детей. М.: Медицинская книга; Н. Новгород: НГМА; 2001.
5. Li A., Ho T.C. The effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion on quality of life of families and glycaemic control among children with type 1 diabetes: A systematic review. JBI Libr. Syst. Rev. 2011; 9(48): 1–24.
6. Iordanishvili A.K., Soldatova L.N., Pereverzev V.S. i dr. Stomatologicheskii status u detey. stradayushchikh sakharnym diabetom. Stomatologicheskii zhurnal. 2017; 18(2): 98–103.
7. Tabatabaei-Malazy O., Nikfar S. Drugs for the treatment of pediatric type 2 diabetes mellitus and related co-morbidities. Expert. Opin. Pharmacother. 2016.
8. Vijayakumar P., Nelson R.G. HbA1c and the Prediction of Type 2 Diabetes in Children and Adults. Diabetes Care. 2016.

REFERENCES

1. Vinogradova T.F. *Pediatru o stomatologicheskikh zabolovaniyakh u detey* [Pediatrician about dental diseases in children]. Leningrad: Meditsina Publ.; 1982. (in Russian).
2. Luneva Yu.A., Soldatova L.N., Iordanishvili A.K. *Otsenka urovnya sanitarno-gigiyenicheskikh znaniy i motivatsii v oblasti profilaktiki stomatologicheskikh zabolovaniy sredi malomobil'nykh grupp nasele-niya i spetsialistov* [Assessment of the level of sanitary and hygienic knowledge and motivation in the field of prevention of dental diseases among people with limited mobility and specialists]. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2021; 21(4): 277–84. <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2021-21-4-277-284> (in Russian).
3. Smolyar N.I., Godovanets L.V. *Porazhonnost' zubov i sostoyaniye tkaney parodonta u detey, bol'nykh sakharnym diabetom* [Damage to the teeth and the state of periodontal tissues in children with diabetes mellitus]. *Stomatologiya*. 1988; 67(6): 57–9. (in Russian).
4. Suntsov V.G., Leont'yev V.K., Distel' V.A., Vagner V.D. *Stomatologicheskaya profilaktika u detey* [Dental prophylaxis in children]. Moskva: Meditsinskaya kniga Publ.; N. Novgorod: NGMA Publ.; 2001. (in Russian).
5. Li A., Ho T.C. The effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion on quality of life of families and glycaemic control among children with type 1 diabetes: A systematic review. *JBI Libr. Syst. Rev.* 2011; 9(48): 1–24.
6. Iordanishvili A.K., Soldatova L.N., Pereverzev V.S. i dr. *Stomatologicheskii status u detey. stradayushchikh sakharnym diabetom*. *Stomatologicheskii zhurnal*. 2017; 18(2): 98–103.
7. Tabatabaei-Malazy O., Nikfar S. Drugs for the treatment of pediatric type 2 diabetes mellitus and related co-morbidities. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2016.
8. Vijayakumar P., Nelson R.G. HbA1c and the Prediction of Type 2 Diabetes in Children and Adults. *Diabetes Care*. 2016.

УДК 303.621.322+613.21+616.33-008.44-053.3+159.922.736.2
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.36.57.010

ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РУССКОЯЗЫЧНОГО АДАПТИРОВАННОГО ВАРИАНТА «ОПРОСНИКА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ МЛАДЕНЦЕВ»

© Северин Вячеславович Гречаный

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Северин Вячеславович Гречаный — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии.

E-mail: svgrechany@mail.ru ORCID ID: 0000-0001-5967-4315

Для цитирования: Гречаный С.В. Изучение психометрических свойств русскоязычного адаптированного варианта «Опросника пищевого поведения младенцев» // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 2. С. 91–102. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.36.57.010>

Поступила: 06.03.2023

Одобрена: 11.04.2023

Принята к печати: 28.04.2023

Резюме. В связи с активным изучением аноректических и булимических расстройств в младенческом и раннем детском возрасте в настоящее время отмечается дефицит объективных методик обследования, в том числе рейтинговых опросников. *Целью исследования* было изучение психометрических свойств адаптированной версии «Опросника пищевого поведения младенцев» для оценки пригодности данного теста в русскоязычной популяции. *Материалы и методы:* Однократно было протестировано 227 матерей, чьи младенцы (100 мальчиков, 127 девочек, $p=0,073$, возраст 1–7 месяцев) проходили плановый профилактический амбулаторный осмотр в четырех районных поликлиниках города Санкт-Петербурга в период с сентября 2019 г. по май 2021 г. Применялись эксплораторный факторный анализ, метод «максимум правдоподобия», варимакс-вращение. *Результаты:* мера адекватности выборки Кайзера–Майера–Олкина (0,655) и критерий сферичности Бартлетта ($\chi^2=717,768$, $df=153$, $p=0,0001$) показали условную пригодность массива данных для статистического анализа. Суммарная совокупная дисперсия составила 53,469%. На основании построенного графика собственных значений главных компонент, примененных критериев Кайзера и Р. Кеттелла была выбрана 5-факторная модель с критерием «качество подгонки», свидетельствующим о полноте факторизации ($\chi^2=90,256$, $df=73$, $p=0,083$). Таким образом, была подтверждена 5-факторная шкальная структура опросника, типичная для оригинальной версии. Однако составляющие шкал не соответствовали оригинальной версии. Шкала «Желание поесть» в русскоязычном варианте включила только 4 оригинальных пункта (2, 8, 14, 16). Остальные относятся к шкале «Удовольствие от приема пищи» (пункт 1 с обратным подсчетом), шкале «Чувствительность к перееданию» (пункты 7 и 13) и шкале «Медленный темп приема пищи» (пункт 15). Шкала «Удовольствие от приема пищи» включила в себя только один присутствующий в оригинальной версии пункт (17). Два других (12 и 18) в оригинальной версии принадлежат к шкале «Желание поесть». Шкала «Чувствительность к перееданию» содержит всего два пункта — 5 и 10. И только последний отражает изучаемое свойство. Шкала «Медленный процесс приема пищи» представлена всего двумя пунктами (9 и 11), они оба относятся к такой же шкале в оригинальной версии. Из всех шкал только шкала «Медленный процесс приема пищи» демонстрирует приемлемую статистическую согласованность (α Кронбаха $>0,7$). В диапазоне сомнительной пригодности находится значение α Кронбаха шкалы «Желание поесть» ($>0,6$). Другие шкалы имеют значение α Кронбаха меньше 0,6. В статье обсуждаются причины несоответствия составляющих шкал оригинальной версии и версии, полученной в настоящей работе, а также низкую степень согласованности пунктов опросника в рамках выделенных шкал.

Ключевые слова: пищевое поведение младенцев; инфантильная анорексия; инфантильная булимия; опросник пищевого поведения младенцев; раннее детско-материнское взаимодействие.

THE STUDY OF THE PSYCHOMETRIC PROPERTIES OF THE RUSSIAN-LANGUAGE ADAPTED VERSION «BABY EATING BEHAVIOUR QUESTIONNAIRE»

© Severin V. Grechanyi

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Severin V. Grechanyi — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Psychiatry and Narcology.
E-mail: svgrechanyi@mail.ru ORCID ID: 0000-0001-5967-4315

For citation: Grechanyi SV. The study of the psychometric properties of the Russian-language adapted version «Baby eating behaviour questionnaire». Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(2): 91–102. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.36.57.010>

Received: 06.03.2023

Revised: 11.04.2023

Accepted: 28.04.2023

Abstract. Due to the active study of anorexic and bulimic disorders in infancy and early childhood, there is currently a shortage of objective examination methods, including rating questionnaires. *The aim of the study* was to study the psychometric properties of the adapted version of the “Infant Eating Behavior Questionnaire” to assess the suitability of this test in the Russian-speaking population. 227 mothers were tested once, whose infants (100 boys, 127 girls, $p=0.073$, age 1–7 months) underwent a routine preventive outpatient examination in four district polyclinics of St. Petersburg in the period from September 2019 to May 2021. *Method:* exploratory factor analysis, the “maximum likelihood” method, varimax-rotation. *Results:* the Kaiser-Mayer-Olkin sample adequacy measure (0.655) and the Bartlett sphericity criterion ($\chi^2=717.768$, $df=153$, $p=0.0001$) showed conditional suitability of the data array for statistical analysis. The total cumulative variance was 53.469%. Based on the constructed graph of the eigenvalues of the principal components, the applied Kaiser and R. Kettel criteria, a 5-factor model was selected with the criterion “quality of fit”, indicating the completeness of factorization ($\chi^2=90.256$, $df=73$, $p=0.083$). Thus, the 5-factor scale structure of the questionnaire, typical for the original version, was confirmed. However, the components of the scales did not correspond to the original version. The scale “Food responsiveness” in the Russian version included only 4 original items (2, 8, 14, 16). The rest belong to the scale of “Enjoyment of food” (point 1 with a reverse calculation), the scale of “Satiety responsiveness” (points 7 and 13) and the scale of “Slowness in eating” (point 15). The “Enjoyment of food” scale included only one item present in the original version (17). The other two (12 and 18) in the original version belong to the “Food responsiveness” scale. The “Satiety responsiveness” scale contains only two points — 5 and 10. And only the latter reflects the studied property. The “Slowness in eating” scale is represented by only two items (9 and 11), they both belong to the same scale in the original version. Of all the scales, only the “Slowness in eating” scale demonstrates acceptable statistical consistency (Cronbach's $\alpha > 0.7$). The Cronbach's α value of the “Food responsiveness” scale (> 0.6) is in the range of questionable suitability. Other scales have a Cronbach's α value of less than 0.6. The article discusses the reasons for the discrepancy between the components of the scales of the original version and the version obtained in this work, as well as the low degree of consistency of the questionnaire items within the selected scales.

Key words: *infant eating behavior; infantile anorexia; infantile bulimia; infant eating behavior questionnaire; early childhood-maternal interaction.*

В последнее время активно изучается связь пищевого поведения в младенчестве с пищевыми привычками в более позднем возрастном периоде, в том числе различными аноректическими и булимическими синдромами. Причем если клинические проявления анорексии младенцев и детей раннего возраста достаточно полно описаны в зарубежной и отечественной литературе и их исследование дополняется описанием все новых форм расстройств (например, «Избегающее ограничительное расстройство приема пищи»), то психологическим механизмам булимии и перееданию у детей уделено гораздо меньше места. Несмотря на то что в новой классификации психических расстройств первых 5 лет жизни «Расстройства в младенческом и раннем возрасте» (DC:0–5) в разделе «Расстройства пищевого поведения» появился диагноз «Переедание у младенцев» [1], недостаточность информации о механизмах переедания у этого возрастного контингента довольно ощутима. Это, кроме прочего,

связано с методологическими трудностями объективной оценки аппетита. Если для детей более старшего возраста удалось проследить роль экстерналичных механизмов в возникновении ожирения [2, 3], то изучить роль внешних пищевых сигналов, таких как вид и запах вкусной пищи, на аппетит младенцев представляется значительно сложнее в связи с отсутствием в этом возрасте устойчивых представлений («сенсорных эталонов») о том, что такое вкусная пища.

Однако и в этих условиях удалось установить некоторые закономерности. Показано, что отличия пищевого поведения младенцев, предрасположенных к ожирению, по сравнению с детьми с нормальным весом, могут быть выявлены уже в первые несколько недель жизни. Так, высокий риск ожирения, вычисленный на основании веса родителей, был связан с более «жадным» стилем грудного вскармливания [4]. Инициация грудного вскармливания ребенком в первые 6 месяцев жизни прогнозирует

избыточный вес в течение второго полугодия жизни [5].

Большее число известных работ посвящено исследованию взаимосвязи пищевого поведения и веса детей, возраст которых старше 3 лет. Так, выяснилось, что у детей с ожирением или избыточным весом наблюдается более высокая скорость приема пищи по сравнению с более худыми сверстниками [6], и они сильнее реагируют на стимулы, ответственные за пищевое подкрепление [7, 8]. Дети, страдающие ожирением, также демонстрируют меньшую чувствительность к внутренним сигналам сытости, из-за чего прием пищи не замедляется [9].

Оригинальная версия «Опросника пищевого поведения младенцев» (Baby eating behaviour Questinanaire, BEBQ) [6] была создана на основании «Опросника пищевого поведения детей» (Children's eating behaviour Questinanaire, CEBQ), измеряющего 8 характеристик пищевого поведения, связанных с избыточным или недостаточным весом у детей 3–13 лет [10]. BEBQ состоит из 18 пунктов, 17 из которых относятся к 4 шкалам — «Желание поесть», «Удовольствие от приема пищи», «Чувствительность к перееданию», «Медленный процесс приема пищи», а один пункт представляет собой отдельное измерение, носящее название «Общий аппетит». Результат по каждому пункту оценивается по 5-балльной шкале: 1 — никогда, 2 — редко, 3 — иногда, 4 — часто, 5 — всегда. Шкала «Желание поесть» характеризует в целом реакцию ребенка на еду, то есть степень чувствительности малыша к внешним стимулам, ассоциированным с ситуацией кормлением, степень заинтересованности ребенка в еде, а также такие черты, как «жадность», «ненасытность» и нарушение контроля за количеством съеденного. Шкала «Удовольствие от приема пищи» отражает выраженность положительных / отрицательных эмоций, возникающих в процессе грудного вскармливания. Шкала «Чувствительность к перееданию» измеряет способность малыша регулировать свое пищевое влечение в процессе кормления на основе восприятия порога насыщения. Шкала «Медленный процесс приема пищи» характеризует медленную скорость, с которой ребенок поглощает пищу.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить психометрические свойства адаптированной версии «Опросника пищевого поведения младенцев», такие как факторная структура и внутренняя согласованность, для оценки пригодности данного теста для русскоязычной популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовалась адаптированная версия «Опросника пищевого поведения младенцев», полученная в ходе перевода с английского языка оригинальной

версии Baby eating behaviour questinanaire. Работа по переводу проведена двумя профессионалами, имеющими специальные знания в области филологии, которая показала почти полное совпадение всех пунктов, что связано с изначально конкретными и довольно лаконичными формулировками оригинальной версии.

Рекрутмент пациентов и критерии отбора

Исследование проводилось в 4 районных поликлиниках г. Санкт-Петербурга с сентября 2019 г. по май 2021 г. с небольшими перерывами. Во время проведения плановых медицинских осмотров детей первого года жизни их матерям, удовлетворяющим критериям отбора, было предложено заполнить анкет опросника после подписания добровольного информированного согласия участника исследования.

Критерии включения: 1) матери детей 1–7 месяцев, проходивших плановый профилактический амбулаторный осмотр; 2) добровольное согласие участниц исследования на заполнение анкеты опросника, подтвержденное письменным заполнением специально разработанной формы; 4) понимание участницей исследования его цели, а также содержания и смысла вопросов, содержащихся в тексте опросника, и позитивное отношение к исследованию. **Критерии не включения:** 1) непонимание смысла вопросов анкеты; 2) наличие данных об отягощенном психиатрическом анамнезе у матери ребенка, факте наблюдения психиатрическим учреждением или прохождением планового психиатрического лечения. **Критерий исключения:** отказ от дальнейшего участия в исследовании, подтвержденный в письменном виде или устно.

Исследование было одноэтапным. Анализ результатов и интерпретация проводились специалистом в области психического здоровья (врач-психиатр), имеющим опыт работы с детьми, в том числе первого года жизни, и их матерями.

Изначально предложение участвовать в исследовании поступило 232 матерям. В ходе исследования 5 человек отказались от заполнения анкеты по причине «отсутствия свободного времени» и «невозможности повторной явки в поликлинику» (анкеты были представлены только в бумажном виде).

Статистический анализ

Для описания качественных (категориальных) переменных использовались показатели абсолютного значения (n) и % в группе. Для сравнения качественных переменных на основе таблиц сопряженности использовался критерий χ^2 Пирсона. Описание количественных параметрических переменных проводилось на основании среднего значения (M) и стандартного отклонения (sd), непара-

метрических переменных — медианы (Me) и 25% и 75% квартилей. Для проверки нормальности распределения использовались значения асимметрии (As) и эксцесса (Ex) и их стандартных ошибок (p). Выборка считалась соответствующей нормальному распределению, если абсолютные значения As и Ex не превышают своих стандартных ошибок [11]. Параметрическое сравнение групп проводилось на основании t-критерия Стьюдента, непараметрическое — на основании критерия U Манна–Уитни. Для снижения размерности применялся эксплораторный факторный анализ с расчетом пригодности массива для его использования (Кайзера–Майера–

Олкина и Бартлетта). Для отбора необходимого числа факторов были выбраны критерии Кайзера и Р. Кеттела [11].

Протестированы матери 227 детей — 100 мальчиков, 127 девочек (различие по полу статистически недостоверно: $\chi^2=3,211$, $df=1$, $p=0,073$). Возраст детей составил от 38 до 231 дня, в среднем — 102,97 (43,712) дня. Не было выявлено различий по полу в таких характеристиках, как возраст детей, гестационный срок при рождении, возраст матери и отца, количество беременностей и детей в семье (табл. 1). Однако среди мальчиков достоверно чаще встречались недоношенные ($p=0,023$).

Таблица 1. Общая характеристика участников исследования

Характеристики	Всего (n=227, 100,0%)	Мальчики (n=100, 44,1%)	Девочки (n=127, 55,9%)	Достоверность различий
Возраст детей, дни M(sd) min-max Me [Q25; Q 75] As (p) Ex (p)	102,97 (43,712) 38–231 92,00 [70,00; 122,00] 0,892 (0,162) –0,081 (0,322)	104,06 (44,188) 42–231 98,50 [66,25; 126,00] 0,840 (0,241) –0,059 (0,478)	102,12 (43,490) 38–206 91,00 [71,00; 122,00] 0,945 (0,215) –0,047 (0,427)	$p=0,661$ по критерию U Манна–Уитни
Гестационный возраст M(sd) min-max Me [Q25; Q 75] As (p) Ex (p)	38,86 (2,075) 24–42 39,00 [38,00; 40,00] –2,836 (0,162) 13,797 (0,322)	38,50 (2,560) 24–42 39,00 [38,00; 40,00] –2,690 (0,241) 10,759 (0,478)	39,15 (1,543) 31–42 39,00 [39,00; 40,00] –1,847 (0,215) 7,362 (0,427)	$p=0,064$ по критерию U Манна–Уитни
Возраст матери, годы M(sd) min-max Me [Q25; Q 75] As (p) Ex (p)	29,67 (5,122) 17–45 30,00 [26,00; 33,00] 0,077 (0,162) 0,199 (0,322)	30,30 (5,528) 19–45 31,00 [27,00; 33,75] 0,375 (0,241) 0,119 (0,478)	29,17 (4,740) 17–41 30,00 [26,00; 32,00] –0,409 (0,215) –0,218 (0,427)	$p=0,269$ по критерию U Манна–Уитни
Возраст отца, годы M(sd) min-max Me [Q25; Q 75] As (p) Ex (p)	31,44 (5,112) 18–52 31,00 [28,00; 34,00] 0,785 (0,162) 2,065 (0,322)	32,17 (5,803) 20–52 31,00 [28,00; 35,00] 1,083 (0,241) 1,705 (0,478)	30,86 (4,434) 18–45 31,00 [28,00; 33,25] –0,409 (0,215) –0,218 (0,427)	$p=0,303$ по критерию U Манна–Уитни
Какая по счету беременность?				
1-я	68 (30,0%)	32	36	$\chi^2=3,317$, $df=6$, $p=0,768$
2-я	64 (28,2%)	26	38	
3-я	38 (16,7%)	18	20	
4-я	16 (7,0%)	9	7	
5-я	3 (1,3%)	1	2	
6-я	1 (0,4%)	–	1	
7-я	1 (0,4%)	–	1	
Пропущенные значения	36 (15,9%)	14 (6,2%)	22 (9,7%)	
Валидные	191 (84,1%)	86 (37,9%)	105 (46,3%)	
Всего	227 (100,0%)	100 (44,1%)	127 (55,9%)	

Окончание табл. 1

Характеристики	Всего (n=227, 100,0%)	Мальчики (n=100, 44,1%)	Девочки (n=127, 55,9%)	Достоверность различий
Какой по счету ребенок?				
1-й	118 (52,0%)	56	62	$\chi^2=3,897$, df=3, p=0,273
2-й	86 (37,9)	37	49	
3-й	21 (9,3)	6	15	
4-й	1 (0,4%)	1	0 (0,0%)	
Пропущенные значения	1 (0,4%)	(0,0%)	1	
Всего	227 (100,0%)	100 (44,1%)	127 (55,9%)	
Недоношенность				
Нет	216 (95,2%)	91 (40,1%)	125 (55,1%)	$\chi^2=5,176$, df=1, p=0,023*
Да Из них:	11 (4,8%)	9 (4,0%)	2 (0,9%)	
24 нед	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	$\chi^2=4,278$, df=4, p=0,370
31 нед	2 (0,8%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	
32 нед	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	
34 нед	5 (2,2%)	5 (2,2%)	0 (0,0%)	
35 нед	2 (0,8%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	
Всего	227 (100,0%)	100 (44,1%)	127 (55,9%)	
Средний возраст, дни: Недоношенные	32,55 (3,174) 24–35 34,00 [31,00; 34,00]	32,44 (3,392) 24–35 34,00 [31,50; 34,00]	33,00 (2,828) 31–35 34,00 [31,00; 34,00]	p=0,909 по критерию U Манна–Уитни

Таблица 2. Объясненная совокупная дисперсия

Компонент	Начальные собственные значения			Извлечение суммы квадратов нагрузок		
	всего	% дисперсии	суммарный %	всего	% дисперсии	суммарный %
1	2,931	16,284	16,284	2,931	16,284	16,284
2	2,061	11,452	27,736	2,061	11,452	27,736
3	1,909	10,603	38,339	1,909	10,603	38,339
4	1,433	7,962	46,301	1,433	7,962	46,301
5	1,290	7,168	53,469	1,290	7,168	53,469
6	0,977	5,429	58,898			
7	0,913	5,075	63,973			
8	0,866	4,812	68,785			
9	0,800	4,442	73,227			
10	0,770	4,275	77,502			
11	0,698	3,880	81,382			
12	0,640	3,557	84,939			
13	0,550	3,056	87,995			
14	0,503	2,793	90,787			
15	0,464	2,578	93,365			
16	0,447	2,485	95,850			
17	0,423	2,349	98,200			
18	0,324	1,800	100,000			

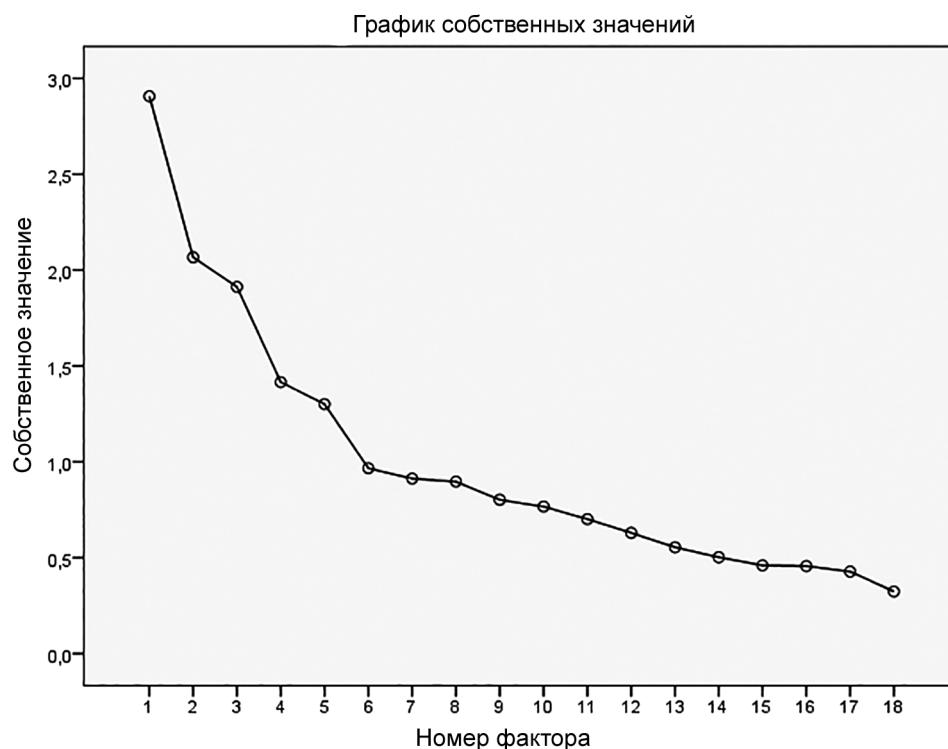


Рис. 1. График собственных значений главных компонент

Таблица 3. Показатели «качества подгонки» при 5- и 6-структурной факторной модели

Структура	Критерий согласия χ^2	Степени свободы (degree freedom)	Уровень значимости
5-факторная структура	90,256	73	0,083
6-факторная структура	67,109	60	0,247

Факторный анализ и его результаты

Предварительные результаты расчета показали условную пригодность массива данных для проведения эксплораторного факторного анализа. Мера адекватности выборки Кайзера–Майера–Олкина составила 0,655. Критерий сферичности Бартлетта — $\chi^2=717,768$, $df=153$, $p=0,0001$.

Объясненная совокупная дисперсия на основе главных компонент представлена в таблице 2. Из таблицы видно, что число главных компонент с факторной нагрузкой выше 1,0 равно 5 с совокупной дисперсией 53,395%.

График собственных значений главных компонент представлен на рисунке 1. Из графика видно, что выше собственного значения, равного 1,0, лежит 5 факторов. Изгиб графика (выход на полую прямую после резкого спада) наблюдается на уровне 6-го фактора. Следовательно, проверялись предположения о 5 или 6 факторах.

В качестве метода факторизации был выбран метод «максимум правдоподобия», позволяющий оценить полноту факторизации на основе показателя «качества подгонки» (полнота факторизации по распределению остаточных коэффициентов

корреляции). Показатели «качества подгонки» — критерии согласия χ^2 выделенных факторов при 5- и 6-структурной модели представлены в таблице 3. Из таблицы 3 видно, что в обоих случаях уровень значимости на основе критерия согласия χ^2 выше 0,05, что свидетельствует о достаточном числе выделенных факторов как в том, так и в другом варианте, то есть в случае как 5-, так и 6-факторной структуры. Однако учитывая, что только при 5-структурной модели собственные значения факторов выше 1,0 (критерий Кайзера), окончательный выбор сделан в пользу 5-факторной модели.

Повернутая факторная матрица, полученная с помощью метода «варимакс-вращение», представлена в таблице 4. На основании превалирующего значения факторных нагрузок были отобраны пункты опросника, входящие в состав пяти факторов, соответствующих пяти шкалам опросника. Из таблицы 4 видно, что пункт 6 («Мой ребенок расстроен во время кормления»), имеющий нагрузки по любому из факторов менее 0,3, не вошел ни в одну из шкал и был исключен из опросника. Два пункта (1 и 7) по первому фактору имели отрицательные значения нагрузок, что дает основание применить принцип

Таблица 4. Повернутая факторная матрица 5-факторной структуры «Опросника пищевого поведения младенцев»

	Факторный анализ				
	1	2	3	4	5
Пункт 1	–0,353	–0,053	0,130	0,206	0,217
Пункт 2	0,412	0,083	0,045	0,104	–0,006
Пункт 3	–0,188	–0,019	0,007	0,710	0,142
Пункт 4	0,276	–0,090	–0,169	0,473	–0,012
Пункт 5	0,018	0,146	0,462	–0,030	–0,107
Пункт 6	–0,255	0,270	–0,025	0,023	–0,033
Пункт 7	–0,514	0,103	0,277	–0,019	0,084
Пункт 8	0,506	–0,154	–0,089	0,446	0,051
Пункт 9	0,185	0,631	–0,014	–0,031	0,215
Пункт 10	–0,042	–0,149	0,901	–0,092	0,051
Пункт 11	0,081	0,882	0,120	–0,140	–0,011
Пункт 12	0,179	0,031	–0,113	0,129	0,419
Пункт 13	0,397	0,156	0,062	–0,068	–0,021
Пункт 14	0,494	0,021	–0,051	0,039	0,089
Пункт 15	0,557	0,050	0,102	–0,003	–0,111
Пункт 16	0,507	–0,139	–0,161	–0,043	0,297
Пункт 17	–0,291	0,164	0,033	0,240	0,449
Пункт 18	–0,057	0,038	0,008	–0,052	0,652

Таблица 5. Составляющие шкалы пункты и анализ надежности шкал «Опросника пищевого поведения младенцев»

Шкалы	Пункты	α Кронбаха
1) Желание поест (8 пунктов)	1 (обратный подсчет) (–0,353), 2 (0,412), 7 (обратный подсчет) (–0,514), 8 (0,506), 13 (0,397), 14 (0,494), 15 (0,557), 16 (0,507)	0,684
2) Удовольствие от приема пищи (3 пункта)	12 (0,419), 17 (0,449), 18 (0,652)	0,496
3) Чувствительность к перееданию (2 пункта)	5 (0,462), 10 (0,901)	0,563
4) Медленный процесс приема пищи (2 пункта)	9 (0,681), 11 (0,882)	0,726
5) Общий аппетит (2 пункта)	3 (0,710), 4 (0,473)	0,434

обратного счета при обработке собранных данных (5 — никогда, 4 — редко, 3 — иногда, 2 — часто, 1 — всегда).

Анализ надежности шкал «Опросника пищевого поведения младенцев» на основе значений α Кронбаха представлен в таблице 5. В скобках с номерами пунктов указаны факторные нагрузки. Как видно из таблицы 5, только 4-я шкала («Медленный процесс приема пищи») демонстрирует приемлемую статистическую согласованность составляющих ее элементов (α Кронбаха $>0,7$). В диапазоне сомнительной пригодности находится значение α Кронбаха шкалы «Желание поест» ($>0,6$).

Сравнительная характеристика составляющих шкалы пунктов «Опросника пищевого поведения младенцев» в оригинальной версии и по результатам настоящего исследования представлены в таблице 6.

Шкала «Желание поест» измеряет ряд психических и физиологических процессов, имеющих отношение к динамике формирования пищевого чувства у ребенка, степени его зрелости. О сложности и многокомпонентности составляющих процессов говорит название шкалы, дословный перевод которой на русский язык («Food responsiveness» — «Пищевая отзывчивость») не только стилистически неудачен,

но и в полной мере не отражает суть исследуемых процессов. Из всех возможных вариантов перевода нами была выбрана формулировка «Желание поесть», поскольку она подразумевает: 1) стремление к пище (мотивационно-инстинктивная составляющая пищевого поведения); 2) узнавание ситуации приема пищи (перцептивная составляющая пищевого поведения); 3) оценка факта наличия пищи и предстоящей ситуации кормления, предвидение ее (аттентивная и антиципационная составляющие пищевого поведения); 4) позитивное отношение к источнику питания — матери (диадическая составляющая пищевого поведения); 5) интерес к «технической» стороне процесса (когнитивная составляющая пищевого поведения). Все это и определяет наличие своеобразной «реакции» на еду, пищевой «отзывчивости», то есть настроенности на пищу, особую чувствительность к ней — то, что авторами методики объединено в понятие «пищевая отзывчивость». Она обеспечивается должным уровнем физиологической реактивности пищеварительной системы, присутствием ориентировочной реакции на пищу и позитивной оценкой процесса кормления.

В шкалу «Желание поесть», содержащую в оригинальном варианте 6 пунктов, в русскоязычный вариант по результатам проведенных нами расчетов вошло только 4 пункта. Остальные 4 пункта в оригинальном варианте входят в другие шкалы. Так, пункт 1 «Кажется, что мой ребенок выглядит довольным во время кормления» относится к шкале «Удовольствие от приема пищи». Важно отметить, что в нашей версии он представлен в реверсивном виде (обратный подсчет), то есть процесс кормления ребенка, по мнению опрошенных матерей, скорее связан с переживанием недовольства младенца (однозначно не ассоциирован с переживанием эмоционально положительного состояния). Пункт 7 («Мой ребенок быстро наедается»), также представленный в реверсивном виде, согласно первоисточнику, относится к шкале «Чувствительность к перееданию». Таким образом, интерес к кормлению у младенца в русскоязычной популяции следует рассматривать как феномен, сопряженный с медленным процессом приема пищи. Проявлением интереса к приему пищи также является несформированность механизма «управления» ребенком процесса собственного кормления (пункт 13 «Моему ребенку сложно самому контролировать процесс своего кормления»), в оригинале также относящегося к такой характеристике, как «Чувствительность к перееданию». И, наконец, также с проявлением пищевого интереса ассоциирован медленный темп приема пищи (пункт 15 «В процессе еды мой ребенок все медленнее высасывает молоко») — свойство пищевого поведения младенца,

напрямую не относящееся, согласно первоисточнику, к проявлениям позитивного отношения к питанию.

Таким образом, в предложенном варианте русскоязычной версии «Опросника пищевого поведения младенцев» одна из основных шкал — шкала «Желание поесть» выглядит максимум неспецифичной, поскольку объединяет в себе как свойства, имеющие непосредственное отношение к пищевому интересу, так и измеряющие другие характеристики данного поведения — эмоциональные переживания, связанные с кормлением, контроль насыщения, темп питания.

Шкала «Удовольствие от приема пищи» включила в себя только один вопрос, измеряющий данное свойство в оригинальной версии — пункт 17 «Мой ребенок любит время кормления». Два других пункта, составляющие шкалу, — пункт 12 («Даже если мой ребенок хорошо поел, он не откажется от предложения поесть») и пункт 18 («Мой ребенок легко может опять поесть в течение 30 минут после последнего кормления») являются в оригинале составляющими хорошего аппетита (шкала «Желание поесть»). То есть в русскоязычной версии удовлетворительный аппетит младенца и переживаемое им удовольствие от процесса приема неразрывны, что свидетельствует о слабой дифференцированности отдельных свойств пищевого поведения, имеющих различную природу и психологическое предназначение.

Шкала «Чувствительность к перееданию» включила всего 2 вопроса, один из которых имеет прямое отношение к изучаемому свойству — пункт 10 («Мой ребенок насыщается молоком раньше, чем мне кажется он должен это сделать»). Другой же характеризует скорее темп приема пищи, что имеет определенное отношение к переживаемому чувству сытости, но не приравнивается к нему.

Шкала «Общий аппетит», в отличие от оригинального варианта, содержит не один, а два вопроса, один из которых такой же, как в первоисточнике — пункт 4 («У моего ребенка сильный аппетит»), а другой относится к шкале «Удовольствие от приема пищи» — пункт 3 («Мой ребенок любит молоко»).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенные в настоящей работе расчеты подтвердили 5-факторную структуру русскоязычного «Опросника пищевого поведения младенцев», характерную для оригинальной версии. Однако составляющие шкал оказались далеки от предложенных авторами, а показатель согласованности пунктов, составляющих шкалы, только в одном случае продемонстрировал приемлемые значения (шкала «Медленный процесс приема пищи»). В одном случае был получен сомнительный результат (шкала «Желание поесть», α Кронбаха $>0,6$).

Таблица 6. Сравнение содержания шкал авторской версии «Опросника пищевого поведения младенцев» с результатами настоящей работы

Шкалы	Версия авторов опросника BEBQ	Версия авторов статьи
1) Желание поесть (Food responsiveness, FR)	2 («Мой ребенок хочет больше молока, чем у меня есть»); 8 («По возможности мой ребенок пытается выпить как можно больше молока»); 12 («Даже если мой ребенок хорошо поел, он не откажется от предложения поесть»); 14 («Мой ребенок всегда требует поесть»); 16 («Если бы моему ребенку был дан шанс, то он постоянно бы ел»); 18 («Мой ребенок легко может опять поесть в течение 30 минут после последнего кормления»)	1 (обратный подсчет) («Кажется, что мой ребенок выглядит довольным во время кормления») — в оригинале шкала «Удовольствие от приема пищи»; 2 («Мой ребенок хочет больше молока, чем у меня есть»); 7 (обратный подсчет) («Мой ребенок быстро наедается») — в оригинале шкала «Чувствительность к перееданию»; 8 («По возможности мой ребенок пытается выпить как можно больше молока»); 13 («Моему ребенку сложно самому контролировать процесс своего кормления») — в оригинале шкала «Чувствительность к перееданию»; 14 («Мой ребенок всегда требует поесть»); 15 («В процессе еды мой ребенок все медленнее высасывает молоко») — в оригинале шкала «Медленный процесс приема пищи»; 16 («Если бы моему ребенку был дан шанс, то он постоянно бы ел»)
2) Удовольствие от приема пищи (Enjoyment of food, EF)	1 («Кажется, что мой ребенок выглядит довольным во время кормления»); 3 («Мой ребенок любит молоко»); 6 («Мой ребенок расстроен во время кормления»); 17 («Мой ребенок любит время кормления»)	12 («Даже если мой ребенок хорошо поел, он не откажется от предложения поесть»); 17 («Мой ребенок любит время кормления»); 18 («Мой ребенок легко может опять поесть в течение 30 минут после последнего кормления»)
3) Чувствительность к перееданию (Satiety responsiveness, SR)	7 («Мой ребенок быстро наедается»); 10 («Мой ребенок насыщается молоком раньше, чем мне кажется он должен это сделать»); 13 («Моему ребенку сложно самому контролировать процесс своего кормления»)	5 («Мой ребенок быстро заканчивает есть»); 10 («Мой ребенок насыщается молоком раньше, чем мне кажется он должен это сделать»)
4) Медленный процесс приема пищи (Slowness in eating, SE)	5 («Мой ребенок быстро заканчивает есть»); 9 («Процесс кормления моего ребенка занимает более 30 мин»); 11 («Мой ребенок ест медленно»); 15 («В процессе еды мой ребенок все медленнее высасывает молоко»)	9 («Процесс кормления моего ребенка занимает более 30 мин»); 11 («Мой ребенок ест медленно»)
5) Общий аппетит (General appetite, GA)	4 («У моего ребенка сильный аппетит»)	3 («Мой ребенок любит молоко»); 4 («У моего ребенка сильный аппетит»)

А значения оставшихся трех шкал демонстрируют неприемлемые для теста значения (шкалы «Удовольствие от приема пищи», «Чувствительность к перееданию» и «Общий аппетит»). Все это делает сомнительным использование русскоязычной версии «Опросника пищевого поведения младенцев» по своему прямому предназначению, то есть для психометрического измерения пищевого поведения детей первого года жизни. К сожалению, неприемлемые значения надежности шкал теста (согласованности пунктов шкал) делают бессмысленным и дальнейший этап разработки инструмен-

та — исследование конвергентной, критериальной и содержательной валидности.

Таким образом, в ходе настоящего исследования получены отрицательные результаты в отношении психометрических свойств изучаемого опросника и возможной перспективы его применения в детской практике. Размер использованной выборки, расчет пригодности массива данных, многоцентровой и пролонгированный характер исследования исключают случайный характер выявленных закономерностей, что все же диктует необходимость критически оценить полученные отрицательные

результаты, имеющие, как уже было сказано, высокий уровень статистической достоверности.

Адаптируемый в нашей работе к русскоязычной популяции «Опросник пищевого поведения младенцев» в целом исследует сферу рефлексивности психологических процессов, лежащих в основе механизмов пищевого поведения, как у самого ребенка, так и у матери (по принципу зеркального отражения переживаемых матерью эмоций младенца как проявление отношений привязанности в системе «мать–дитя»). Составляющие русскоязычных шкал, выявленные в нашей работе, свидетельствуют об отсутствии четких смысловых закономерностей в изучаемых характеристиках детского пищевого поведения, а, значит, о несформированности у матерей знаний о развивающихся пищевых привычках их младенцев.

Это проявилось, прежде всего, малой степенью понимания и дифференцированности матерями таких пищевых процессов ребенка, как стремление к пище (пищевое влечение), получаемое удовольствие от кормления, темп кормления, чувство насыщения. Например, такой важный феномен младенческого питания, как «пищевая отзывчивость» (шкала опросника «Желание поесть»), отражающая наличие пищевого интереса, настроенности на еду, расположенности к ней, позитивной реакции на пищу, оказался мало осознаваемым и недифференцированным матерями. Это подтверждается выявленной «спаянностью» пищевой отзывчивости с другими пищевыми ощущениями — чувством насыщения, испытываемыми эмоциями при кормлении, темпом поглощения молока. То есть речь идет об отсутствии смысловых четких границ описываемого психологического явления.

Важно подчеркнуть, что процессы, лежащие в основе феномена младенческого перекармливания и, как показал ряд исследований, избыточного веса детей [5, 6, 7], такие как нарушение скорости приема пищи и чувствительности к насыщению, оказались представленными в предложенном нами варианте опросника также в редуцированном виде (шкала «Чувствительность к перекармливанию» включила в себя только один из трех пунктов, характерных для оригинальной версии, а шкала «Медленный процесс приема пищи» — только два из четырех таких пунктов). Это косвенно свидетельствует о недостаточном отслеживании матерями процессов, лежащих в основе перекармливания, а, следовательно, об актуальности этой проблемы, заявленной во вступлении к настоящей статье.

Неоднозначно описывалась и такая характеристика, как «удовольствие от приема пищи». Представление об испытываемых младенцем положительных эмоциях, связанных с кормлением, оказалось смешанным с пищевой «тягой» (шкала

«Желание поесть»). Этот факт, с нашей точки зрения, имеет прямое отношение к распространенности расстройств пищевого поведения в популяции раннего детского возраста, поскольку лежит в основе феномена «нарушения соматопсихической дифференциации» (somatopsychological differentiation), фундаментального понятия психосоматики, проявляющегося в неспособности дифференцировать эмоциональные переживания (гнев, раздражение, разочарование и др.) и телесные ощущения (чувство голода, насыщение и др.). Формирующийся и закрепляющийся на ранних этапах онтогенеза пищевого поведения указанный механизм выражается в таких общеизвестных явлениях, как «заедание стресса», когда любой эмоциональный дискомфорт на уровне interoцептивного осознания переживается как чувство голода. По мнению известного исследователя детского пищевого поведения I. Chatoor, эмоциональные механизмы развития расстройств уже можно проследить на примере инфантильной анорексии, когда отказ от пищи помогает более глубоко вовлечь мать в пищевое поведение младенца и, тем самым, удовлетворить нереализованную потребность ребенка во внимании и эмоциональном тепле [12]. Следует также учитывать мнение некоторых отечественных исследователей о том, что в семьях младенцев с инфантильными расстройствами пищевого поведения присутствует сверхценное отношение к приему пищи («культ пищи»), когда «сытость» ребенка считается критерием физического и душевного его благополучия. Общение взрослых с детьми как до начала заболевания, так и после него эмоционально обеднено, в этих условиях пища является единственным «средством коммуникации» родителей и детей [13].

В заключение еще раз хочется отметить, что по преимуществу молочный характер питания ребенка в первые месяцы жизни определяет, с одной стороны, относительное однообразие «пищевой экстернальности», то есть незначительную связь аппетита ребенка с видом, вкусом пищи, формой подачи, обстановкой, а с другой — в гораздо большей степени определяет зависимость пищевого поведения ребенка от воспринимаемых эмоционально-сенсорных паттернов, исходящих от матери.

Одним из косвенных выводов, следующих из представленного материала, является необходимость проведения врачами и психологами работы, направленной на культивирование у молодых родителей интереса к наблюдению за психической жизнью их младенцев. Важно также ведение психологической работы, посвященной выработке знаний об особенностях поведения и развития детей. В частности, необходимо внедрение метода

родительских отчетов и дневников самонаблюдения за питанием младенцев, что следует рассматривать как объективный материал для выявления клинических симптомов расстройств, а также способ терапии (метод «пищевого дневника»), неоднократно описываемый в литературе [14].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Автор получил письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностическая классификация нарушений психического здоровья и развития у детей от рождения до 5 лет. СПб.: Скифия; 2022.
2. Fisher J.O., Cai G.W., Jaramillo S.J. et al. Heritability of hyperphagic eating behavior and appetite-related hormones among Hispanic children. *Obesity*. 2007; 15: 1484–95.
3. Jansen A., Theunissen N., Slechten K. et al. Overweight children overeat after exposure to food cues. *Eating Behaviors*. 2003; 4: 197–209.
4. Stunkard A.J., Berkowitz R.I., Schoeller D. et al. Predictors of body size in the first 2y of life. A high-risk study of human obesity. *International Journal of Obesity*. 2004; 28: 503–13.
5. Li R., Fein S.B., Grummer-Strawn L.M. Association of breastfeeding intensity and bottle-emptying behaviors at early infancy with infants' risk for excess weight at late infancy. *Pediatrics*. 2008; 122 (Suppl. 2): S77–84.
6. Llewellyn C.H., van Jaarsveld C.H., Boniface D. et al. Eating rate is a heritable phenotype related to weight in children. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008; 88: 1560–6.
7. Hill C., Saxton J., Webber L. et al. The relative reinforcing value of food predicts weight gain in a longitudinal study of 7–10 year old children. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009; 90: 276–81.
8. Temple J.L., Legierski C.M., Giacomelli A.M. et al. Overweight children find food more reinforcing and consume more energy than do nonoverweight chil-

- dren. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008; 87: 1121–7.
9. Lindgren A.C., Barkeling B., Hagg A. et al. Eating behavior in Prader–Willi syndrome, normal weight, and obese control groups. *Journal of Pediatrics*. 2000; 137: 50–5.
10. Wardle J., Guthrie C.A., Sanderson S., Rapoport L. Development of the Children's Eating Behaviour Questionnaire. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2001; 42: 963–70.
11. Наследов А.Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных. Учебное пособие. 3-е изд., стереотип. СПб.: Речь; 2008: 60, 254–76.
12. Chatoor I., Hirsch R., Ganiban J. et al. Diagnosing infantile anorexia: the observation of mother-infant interactions. *J. Am Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 1998; 37(9): 959–67.
13. Кощавцев А.Г., Шевченко Ю.С., ред. Клинико-этиологические аспекты расстройств пищевого поведения и сна в раннем детском возрасте. Клиническая психотерапия (инстинктивно-поведенческие и нейропсихологические модели). М.: Медицинское информационное агентство; 2018: 159–78.
14. Гречаный С.В., Гузева В.И., Гузева О.В. и др. Руководство по педиатрии. Неврология и психиатрия детского возраста. Ред. Д.О. Иванов, В.И. Гузева, С.В. Гречаный. СПб.: СПбГПМУ; 2021; 3: 253–252.

REFERENCES

1. Diagnosticheskaja klassifikacija narushenij psihicheskogo zdorov'ja i razvitija u detej ot rozhdenija do 5 let [Diagnostic classification of mental health and developmental disorders of infancy and early childhood zero to five]. Sankt-Peterburg: Skifija Publ.; 2022. (in Russian).
2. Fisher J.O., Cai G.W., Jaramillo S.J. et al. Heritability of hyperphagic eating behavior and appetite-related hormones among Hispanic children. *Obesity*. 2007; 15: 1484–95.
3. Jansen A., Theunissen N., Slechten K. et al. Overweight children overeat after exposure to food cues. *Eating Behaviors*. 2003; 4: 197–209.
4. Stunkard A.J., Berkowitz R.I., Schoeller D. et al. Predictors of body size in the first 2y of life. A high-risk study of human obesity. *International Journal of Obesity*. 2004; 28: 503–13.
5. Li R., Fein S.B., Grummer-Strawn L.M. Association of breastfeeding intensity and bottle-emptying behaviors at early infancy with infants' risk for excess weight at late infancy. *Pediatrics*. 2008; 122 (Suppl. 2): S77–84.
6. Llewellyn C.H., van Jaarsveld C.H., Boniface D. et al. Eating rate is a heritable phenotype related to

- weight in children. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008; 88: 1560–6.
7. Hill C., Saxton J., Webber L. et al. The relative reinforcing value of food predicts weight gain in a longitudinal study of 7–10 year old children. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009; 90: 276–81.
 8. Temple J.L., Legierski C.M., Giacomelli A.M. et al. Overweight children find food more reinforcing and consume more energy than do nonoverweight children. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008; 87: 1121–7.
 9. Lindgren A.C., Barkeling B., Hagg A. et al. Eating behavior in Prader–Willi syndrome, normal weight, and obese control groups. *Journal of Pediatrics*. 2000; 137: 50–5.
 10. Wardle J., Guthrie C.A., Sanderson S., Rapoport L. Development of the Children's Eating Behaviour Questionnaire. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2001; 42: 963–70.
 11. Nasledov A.D. *Matematicheskie metody psihologicheskogo issledovaniya. Analiz i interpretacija dannyh* [Mathematical methods of psychological research. Data analysis and interpretation]. Uchebnoe posobie. 3-e izd., stereotip. Sankt-Peterburg: Rech' Publ.; 2008: 60, 254–76. (in Russian).
 12. Chatoor I., Hirsch R., Ganiban J. et al. Diagnosing infantile anorexia: the observation of mother-infant interactions. *J. Am Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 1998; 37(9): 959–67.
 13. Koshchavtsev A.G., Shevchenko Yu.S., red. *Kliniko-etiological aspects of eating and sleep disorders in early childhood*. *Klinicheskaya psikhoterapiya (instinktivno-povedencheskiye i neyropsikhologicheskiye modeli)*. Moskva: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo Publ.; 2018: 159–78. (in Russian).
 14. Grechanyy S.V., Guzeva V.I., Guzeva O.V. i dr. *Rukovodstvo po pediatrii. Nevrologiya i psikiatriya det-skogo vozrasta* [Neurology and psychiatry of childhood]. Red. D.O. Ivanov, V.I. Guzeva, S.V. Grechanyy. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ. 2021; 3: 253–252. (in Russian).

УДК 616.441-006.5-089+612.44+616.27-002+616.713-089-06-084+616-073.756.8
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.43.38.011

РОЛЬ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ У БОЛЬНЫХ ШЕЙНО-ЗАГРУДИННЫМ ЗОБОМ

© Игорь Владимирович Карпатский, Зоя Сергеевна Матвеева,
Идрис Рашидбекович Шудаев, Алексей Львович Акинчев

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Игорь Владимирович Карпатский — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии, общей медицинской практики.
E-mail: ikar122@list.ru ORCID ID: 0000-0003-0047-6327

Для цитирования: Карпатский И.В., Матвеева З.С., Шудаев И.Р., Акинчев А.Л. Роль современных методов диагностики в определении хирургической тактики у больных шейно-загрудинным зобом // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 2. С. 103–112.
DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.43.38.011>

Поступила: 06.03.2023

Одобрена: 11.04.2023

Принята к печати: 28.04.2023

Резюме. *Введение.* Шейно-загрудинным зобом называют расположение щитовидной железы частично или полностью ниже уровня яремной вырезки грудины. Его частота в структуре тиреоидной патологии составляет 10–15%. Актуальность работы обоснована потребностью в точном определении порядка обследования и тактики хирургического лечения. *Цель исследования:* поиск факторов, способных повлиять на ход и объем хирургического вмешательства у больных загрудинным зобом. *Материалы и методы.* Исследование выполнено в клинике Центра эндокринной хирургии, где в 2011–2019 гг. выполнено 1156 операций по поводу различных заболеваний щитовидной железы. Шейно-загрудинный зоб выявлен у 227 (19,6%) пациентов. *Результаты и обсуждение.* Загрудинный зоб имел клиническую симптоматику, определявшуюся степенью сдавления того или иного органа. Ведущую роль в диагностике играла компьютерная томография, дававшая возможность уточнить локализацию, определить степень компрессии органов шеи, особенно трахеи, оценить деформацию средостения. Наиболее значимыми в определении хирургической тактики и вероятности расширения объема операции оказались: размер загрудинной части зоба и его соотношение с наиболее узким местом — верхней грудной апертурой, локализация зоба в переднем или заднем средостении, взаимоотношение тиреоидной ткани с жизненно важными органами, крупными сосудами и нервными стволами. Дополнение шейного доступа с продольно-поперечной стернотомией планировалось в 18 случаях, однако реальная потребность в нем возникла лишь в 2 (0,9%) наблюдениях. *Выводы.* 1. Наиболее информативным методом диагностики, определяющим вероятный объем и тактику хирургического лечения у больных загрудинным зобом, является компьютерная томография с трехмерной реконструкцией. 2. Современное программное обеспечение позволяет производить качественный и количественный анализ томограмм с определением возможных факторов риска изменения объема вмешательства. 3. Большинство больных загрудинным зобом может быть оперировано через шейный доступ. 4. Для определения срочности вмешательства можно использовать количественную оценку функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: щитовидная железа; загрудинный зоб; средостение; рецидивный зоб; стернотомия; компьютерная томография.

ROLE OF MODERN DIAGNOSTIC METHODS IN DETERMINING OF SURGICAL TACTICS IN PATIENTS WITH RETROSTERNAL GOITER

© Igor V. Karpatsky, Zoya S. Matveeva, Idris R. Shudaev, Alexey L. Akinchev

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Igor V. Karpatsky — MD, PhD, Associated professor of the Department of Hospital Surgery, General Medical Practice.
E-mail: ikar122@list.ru ORCID: 0000-0003-0047-6327

For citation: Karpatsky IV, Matveeva ZS, Shudaev IR, Akinchev AL. Role of modern diagnostic methods in determining of surgical tactics in patients with retrosternal goiter. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(2):103–112. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.43.38.011>

Received: 06.03.2023

Revised: 11.04.2023

Accepted: 28.04.2023

Abstract. *Introduction.* Retrosternal goiter is called the location of the thyroid gland partially or completely below the level of the jugular notch of the sternum. Its frequency is in the range 10–15% in the structure of thyroid pathology. *The aim of the study* is to search for factors that can affect the course and volume of surgical intervention in patients with retrosternal goiter. *Material and methods.* The study was performed in a clinic of the Center of Endocrine Surgery, where 1156 operations for various thyroid diseases were performed in 2011–2019. Cervicothoracic goiter was detected in 227 (19.6%) patients. *Results and discussion.* The retrosternal goiter had clinical symptoms depended on the degree of compression of mediastinal and neck organs. Persistent compression contributed to relative compensation and the asymptomatic course in 78 (34.4%) patients. Computed tomography had the leading role in diagnostic. It makes possible to clarify the localization, determine the degree of compression of the neck organs, especially the trachea, and assess the deformation of the mediastinum. The most significant factors for surgical tactics and the likelihood of expanding the volume of the operation were: size of goiter retrosternal part and its relationship with the upper thoracic aperture, localization of the goiter in the anterior or posterior mediastinum, the relations of thyroid tissue with vital organs, large vessels and nerve trunks. Supplementation of cervical access with longitudinal transverse sternotomy was planned in 18 cases, but the real need for it arose only in 2 (0.9%) cases. *Conclusion.* 1. Computed tomography with three-dimensional reconstruction is the most informative diagnostic method for the choice of surgical tactics in patients with retrosternal goiter. 2. Modern software allows qualitative and quantitative analysis of tomograms with the identification of possible risk factors for changes in the volume of intervention. 3. Most patients with retrosternal goiter can be operated on through cervical access. 4. Quantitative spirometry assessment could be used to determine the urgency of the intervention.

Key words: thyroid gland; retrosternal goiter; mediastinum; recurrent goiter; sternotomy; computed tomography.

ВВЕДЕНИЕ

Под шейно-загрудинной локализацией понимаю расположение щитовидной железы (ЩЖ) частично или полностью ниже уровня яремной вырезки грудины. При этом чаще всего зобноизмененная тиреоидная ткань, изначально находившаяся на типичном месте, под воздействием силы тяжести и присасывающим действием грудной клетки постепенно смещается вниз, в переднее или, реже, заднее средостение. Узловой трансформации также может подвергаться дистопированная ткань ЩЖ.

По данным ВОЗ, отмечается неуклонный рост больных узловыми образованиями ЩЖ [1, 2]. Частота шейно-загрудинного зоба (ШЗЗ) варьирует в широких пределах — от 2,6 до 30,4% и в среднем составляет 10–15% от числа всей патологии ЩЖ. Данный процент особенно высок в эндемичных по заболеваниям ЩЖ регионах. Истинный внутригрудной зоб встречается заметно реже и составляет не более 1% всех зобов [3]. Доля внутригрудного зоба в группе опухолей и кист средостения составляет более 30%, занимая первое место среди доброкачественных образований этой локализации. Часто ШЗЗ является находкой у женщин старшей возрастной группы (средний возраст 65 лет), и крайне редко встречается в молодом возрасте. Процессу опускания тиреоидной ткани способствует отсутствие фасциальных перегородок, которые ограничивали бы ее движение в медиастинальное пространство. Еще одним фактором, обуславливающим загрудинное распространение зоба, явля-

ется сопротивление, которое оказывают мышцы и фасции передней поверхности шеи [1, 2, 4–6], сдерживающие рост зоба кпереди.

Основным общепринятым методом лечения ШЗЗ является хирургический. Хирургические вмешательства у этой категории больных технически более сложны, так как патологически измененная тиреоидная ткань может уходить глубоко в средостение. Большие размеры зоба и невозможность мобилизации его нижних полюсов без извлечения в шейный доступ увеличивают сложность визуализации возвратного гортанного нерва и риск его травмы как хирургической, так и тракционной. В связи с высоким риском повреждения нижней щитовидной артерии с последующим развитием трудно контролируемого кровотечения в средостение при вытягивании нижнего полюса ЩЖ иногда приходится выполнять комбинированный доступ: шейный с продольно-поперечной стернотомией [1, 3, 7]. Некоторые авторы, тем не менее, утверждают, что все загрудинные зобы могут быть безопасно удалены через шейный доступ, за исключением первично внутригрудного зоба и рецидива тиреоидного рака [6]. Роль эндовидеохирургических и видеоассистированных способов оперирования у больных загрудинным зобом ограничена ввиду сложности достижения оптимальных угловых параметров работы инструмента [8]. Несмотря на это встречаются сообщения по выполнению торакоскопических ассистированных вмешательств [9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск факторов, способных повлиять на выбор доступа и оперативного приема у больных загрудинным зобом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в клинике Санкт-Петербургского Центра эндокринной хирургии и онкологии на базе СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», где в 2011–2019 гг. выполнено 1156 операций по поводу различных заболеваний щитовидной железы. Зоб шейно-загрудинной локализации выявлен у 227 (19,6%) пациентов. Мужчин было 34 (15,0%), женщин — 193 (85,0%). Возраст больных в исследуемой группе находился в пределах от 18 до 86 лет и составил в среднем $61,0 \pm 12,8$ года, что примерно на 6 лет больше, чем для общей группы пациентов с заболеваниями ЩЖ. Все больные госпитализированы и оперированы в эутиреоидном состоянии. Степень шейно-загрудинного расположения зоба определялась согласно классификации А.Ф. Романчишена (1992) [6]:

I степень — нижние полюсы долей ЩЖ имеют тенденцию к распространению за грудину;

II степень — нижние полюсы долей ЩЖ расположены ретростернально, но выводятся на шею при пальпации в момент глотания;

III степень — расположенные загрудинно нижние отделы ЩЖ не выводятся на шею при пальпации в момент глотания;

IV степень — на шее пальпаторно определяются лишь верхушки долей ЩЖ;

V степень — вся зобно-измененная железа расположена в средостении (внутригрудной зоб).

В исследование включены пациенты, имевшие II степень и более шейно-загрудинного распространения ткани ЩЖ, так как это в наибольшей мере влияет на тактику и технику хирургического вмешательства. Количество больных со II степенью шейно-загрудинного распространения зоба составило 30 (13,3%), с III — 156 (68,7%), IV — 38 (16,7%), V степень (внутригрудное расположение) выявлена у 3 (1,3%) пациентов. Статистически значимых различий среднего возраста в зависимости от степени загрудинного распространения выявлено не было, хотя средний возраст больных с V степенью загрудинного распространения был наибольшим ($65,03 \pm 5,3$ года). Все больные проходили комплексное обследование в предоперационном периоде, которое включало в себя анализ клинической симптоматики, УЗИ шеи, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), при необходимости дифференциальной диагностики — сцинтиграфию шеи.

Первичная диагностика загрудинного зоба осуществлялась на основании анализа жалоб и клинических данных. Загрудинный зоб имел клини-

ческую симптоматику, определявшуюся степенью сдавления того или иного органа. Длительно существующая компрессия органов шеи и средостения способствовала относительной компенсации и бессимптомному течению заболевания, которое маскировалось сопутствующей патологией. Наиболее часто фоновыми соматическими заболеваниями были сердечно-легочные болезни, такие как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, атеросклеротический кардиосклероз. Тем не менее со временем наступала декомпенсация с проявлением видимой клинической картины. Бессимптомное течение заболевания наблюдалось в 78 (34,4%) случаях. В этих случаях предварительная диагностика осуществлялась с помощью пальпации.

Целью углубленного обследования, включавшего УЗИ и МСКТ, являлся поиск показаний к операции, выбор хирургического доступа, планирование основного этапа вмешательства. Основная задача — уточнение вероятности расширения доступа до sternотомии.

Учитывая возможность бессимптомного течения медленно развивающихся парезов гортани, осмотр ЛОР-врача проводился всем больным в предоперационном периоде. Осиплость голоса может быть признаком сдавления или прорастания злокачественной опухоли возвратного нерва. Наличие доказанного пареза гортани влияет на выбор хирургической тактики.

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем исследовании наиболее частой (17,6%) и клинически значимой симптоматикой была одышка при малейшей физической нагрузке и покое, а также в положении лежа на спине, с характерным стридорозным дыханием (табл. 1). Из-за этого пациенты были вынуждены спать с приподнятым головным концом кровати, в положении полусидя, на животе либо на стороне загрудинного узла при одностороннем увеличении ЩЖ. Наличие одышки в большинстве случаев (87,5%) сочеталось с ШЗЗ III–V степени. Из-за нарушения венозного оттока пациенты жаловались на головные боли. Характерными симптомами были также: приступообразный кашель, признаки дисфагии, набухание поверхностных яремных вен, и, как следствие, сдавление сосудов средостения с развитием синдрома верхней полой вены. Визуально заметная деформация шеи измененной ЩЖ выявлена у 50 (22,0%) больных, что в подавляющем большинстве случаев было признаком поздней диагностики ШЗЗ.

Большинство больных на амбулаторном этапе длительно наблюдались эндокринологами, пуль-

Таблица 1. Основные жалобы при шейно-загрудинных зобах

Жалобы	Количество пациентов	Частота симптомов, %
Одышка в покое и чувство удушья в горизонтальном положении	40	17,62
Деформация шеи	50	22,02
Дисфагия	14	6,16
Чувство сдавления в области шеи	72	31,71
Набухание шейных вен	19	8,37
Изменение голоса	6	2,64
Приступообразный кашель, усиливающийся в горизонтальном положении	11	4,84
Нарушения сердечного ритма	1	0,44
Отсутствие жалоб	78	34,36

монологами, терапевтами, кардиологами. Период наблюдения составил от 1 до 59 лет, в среднем $10,8 \pm 7,2$ года. Максимальным он был у пациентов с III–IV степенью загрудинного расположения зоба — $11,3 \pm 5,2$ года. Возникновению диагностических и вследствие этого тактических ошибок способствовала излишняя концентрация специалистов на профильной патологии, сужение спектра обследования, недооценка данных визуализирующих методик. К сожалению, как показала практика, загрудинный зоб, заметный как расширение тени верхнего средостения, нередко не описывался рентгенологами в заключениях флюорографического исследования, что приводило к диагностическим ошибкам и необоснованному длительному наблюдению. У 4 больных дифференциальную диагностику затруднило наличие сопутствующей тяжелой патологии дыхательной системы.

Всем больным с подозрением на компрессионный синдром выполнялось исследование функции внешнего дыхания (спирография), что позволяло установить характер нарушения проходимости дыхательных путей и степень дыхательной недостаточности. Эти данные влияли на тактику ведения пред- и послеоперационного периода, позволяли определить у поступивших в экстренном порядке больных показания к неотложным вмешательствам [10]. Неверное трактование клинических данных и вклада в них заболевания ЩЖ может привести к усугублению дыхательных расстройств в послеоперационном периоде. В сложных случаях необхо-

димы повторные исследования функции внешнего дыхания, ЭКГ и ЭхоКГ с последующим привлечением соответствующих специалистов.

УЗИ при ЩЗЗ имело ограниченную информативность, что обусловлено невозможностью оценить размеры и структуру расположенной в средостении части ЩЖ. Осмотреть железу удавалось лишь у больных II и III степенью загрудинного расположения. Тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия выполнялась всем больным узловыми образованиями ЩЖ. Из них у 85 (55,9%) пациентов выявлен коллоидный зоб, в 58 (38,2%) случаях — фолликулярная опухоль, у 5 (3,3%) больных — тиреоидит Хашимото и в 4 (2,63%) наблюдениях — папиллярная карцинома. Наличие компрессионного синдрома было показанием к хирургическому лечению в случаях доброкачественной патологии ЩЖ.

Основным методом, позволяющим диагностировать ЩЗЗ, являлся рентгенологический. С целью топической диагностики, определения степени компрессии и оценки деформации органов шеи и средостения, уточнения анатомических взаимоотношений использовалась МСКТ грудной клетки с контрастированием сосудистой сети. Показаниям к ней служили: ЩЗЗ IV–V степени, наличие компрессионного синдрома, подозрение на злокачественный рост. Магнитно-резонансная томография не использовалась из-за менее четкой визуализации загрудинного зоба.

МСКТ помогала ответить на главный вопрос предоперационной подготовки больных ЩЗЗ о планировании операции и выборе хирургического доступа. У пациентов с большими загрудинными новообразованиями имеется риск дополнения шейного доступа продольно-поперечной стернотомией. Подобные вмешательства требовали дополнительной подготовки не только со стороны больного, но и со стороны операционного блока, которая заключалась в дополнительном согласовании операционного плана и подготовке наборов инструментов и расходных материалов.

На основании проведенного обследования все больные разделены на 3 группы в зависимости от вероятности стернотомического доступа и особенностей выполнения основного этапа.

По нашему опыту, на дооперационном этапе наиболее значимыми в определении вероятности стернотомии являлись следующие признаки: размер загрудинной части зоба и его соотношение с наиболее узким местом — верхней грудной апертурой, локализация зоба в переднем или заднем средостении, соотношения тиреоидной ткани с жизненно важными органами и крупными сосудами и нервными стволами. Комбинированный шейный доступ с продольно-поперечной стернотомией планировался в 18 (7,9%) случаях, однако реальная

потребность в нем возникла лишь в 2 (0,9%) наблюдениях.

Современное программное обеспечение для анализа DICOM-снимков позволяло легко визуализировать зобно-измененную ЩЖ в основных проекциях, выполнить сечения по заданным параметрам. Доступность подобных программ позволила в последние 5 лет широко использовать трехмерное моделирование в ходе планирования хирургических вмешательств. Измерялись поперечный, сагиттальный и продольный размеры щитовидной части зоба, вычислялся ее объем. Полученные данные сравнивались с поперечными и сагиттальными размерами костного кольца верхней грудной апертуры. Стернотомия считалась вероятной при превышении хотя бы одного из максимальных размеров зоба в поперечной плоскости 2/3 соответствующего размера верхней грудной апертуры. Дополнительными факторами риска считались распространение зоба в заднее средостение, глубже дуги аорты, дистопия в средостение ткани ЩЖ, рецидивный и злокачественный характер заболевания. Вероятность расширения доступа прогрессивно повышалась при сочетании двух факторов и более.

В одном наблюдении из двух, в которых выполнена стернотомия, имелось сочетание больших размеров и рецидивного характера зоба с эктопией ткани в средостение. Во втором — пациентка оперирована по поводу шейно-загрудинного расположения папиллярного рака ЩЖ с метастазами в лимфоузлы средостения.

Оценку риска стернотомии и хирургической тактики демонстрирует следующее клиническое наблюдение. Больная Л., 41 год, поступила в ГБ № 26 03.04.19 г. в срочном порядке. Переведена из неспециализированной региональной клиники, где начато обследование по поводу образования средостения, обнаруженного на флюорограмме в январе 2019 г., выполнена медиастиноскопия с биопсией и удалением лимфатического узла. При гистологическом исследовании во всех микропрепаратах обнаружены фрагменты макро-микрофолликулярного зоба, фолликулярной аденомы.

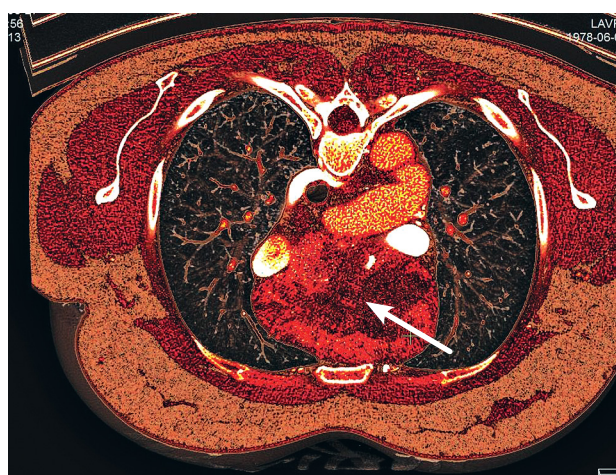
Пациентка знала о заболевании ЩЖ с 16-летнего возраста, оперирована по этому поводу в 1994 г. (объем неизвестен, медицинская документация утрачена). У эндокринолога не наблюдалась, не обследовалась. При поступлении предъявляла жалобы на одышку при минимальных физических нагрузках, нарушение глотания твердой пищи. При осмотре выявлены расширенные подкожные вены на шее. При пальпации ЩЖ неоднородная за счет плотно-эластичных узлов, увеличена за счет обеих долей, расположена частично загрудинно, при глотании на шею не выводилась. Больная находилась в эутиреоидном состоянии. В ходе МСКТ выявлена

картина гиперваскулярного объемного образования верхнего и переднего средостения с наличием сосудистой ножки, исходящей из задненижнего края левой доли ЩЖ (размерами 95×106×149 мм). Имелись признаки компрессии, смещения элементов сосудистого пучка, сердца. Девияция трахеи и пищевода вправо (рис. 1).

Установлен диагноз: рецидивный полинодозный эутиреоидный зоб шейно-загрудинной локализации IV степени, с компрессией и девией органов шеи и средостения. В спирограмме объем форсированного выдоха за 1 секунду, пиковая объемная скорость оказались в пределах нормы (98 и 95% соответственно), показаний к неотложной операции не выявлено. В связи с риском прогрессирования дыхательных расстройств принято решение о срочной операции. Риск стернотомии расценен как крайне высокий (имелось сочетание трех факторов: соотношение размеров, глубина расположения, рецидивный зоб).

Под эндотрахеальным наркозом больной выполнен доступ на передней поверхности шеи с иссечением старого послеоперационного рубца. В ходе ревизии из рубцов выделены правая доля ЩЖ размерами 5×4×3 см, левая доля размерами 4×4×3 см. Ткань диффузно изменена. Из нижнего полюса левой доли исходило новообразование, распространявшееся в переднее средостение. Перешеек отсутствовал. Под контролем возвратного нерва справа мобилизована и удалена правая доля ЩЖ. Левая доля частично мобилизована, выделен верхний полюс загрудинного образования. Последнее вклинено в верхнюю грудную апертуру, окружено крупными сосудами, сдавливало и смещало трахею кзади и вправо. Вывести образование через шейный доступ не представлялось возможным, выполнена частичная продольно-поперечная стернотомия до третьего межреберья. Передневерхний отдел средостения занят крупным узловым образованием 18×15×16 см, соединенным тонким тяжом с нижним полюсом левой доли ЩЖ. Новообразование мобилизовано с сохранением основных структур средостения, удалено (рис. 2). Послеоперационный период протекал гладко, больная выписана на 10-е сутки в удовлетворительном состоянии под наблюдением эндокринолога поликлиники. Назначена заместительная терапия.

Эзофагоскопия и фибробронхоскопия являлись необходимыми обследованиями для больных большими загрудинными зобами, особенно в случае подозрения на злокачественный рост. У пациентов с компрессионным синдромом целесообразно их выполнять на операционном столе из-за возможного риска прогрессирования дыхательных нарушений. Интубация таких больных также производится под контролем бронхоскопии ввиду значительного



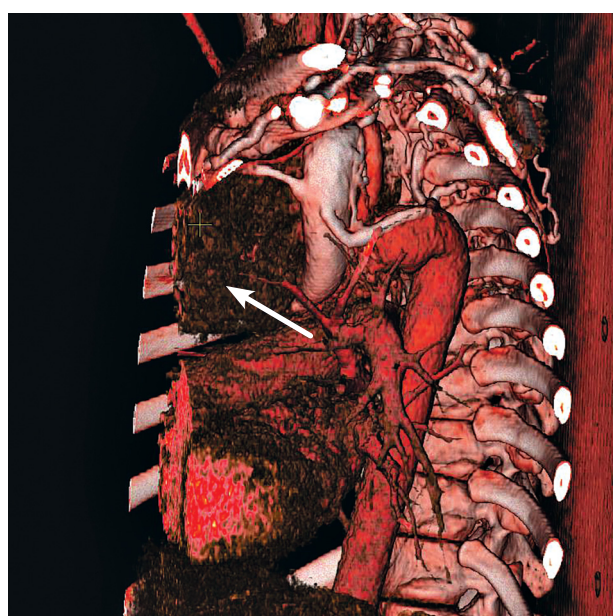
A/A



Б/Б



В/С



Г/Д

Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография шеи с внутривенным контрастным усилением (образование средостения указано стрелкой): А — поперечная проекция; Б — фронтальная проекция; В — сагиттальная проекция; Г — трехмерная реконструкция

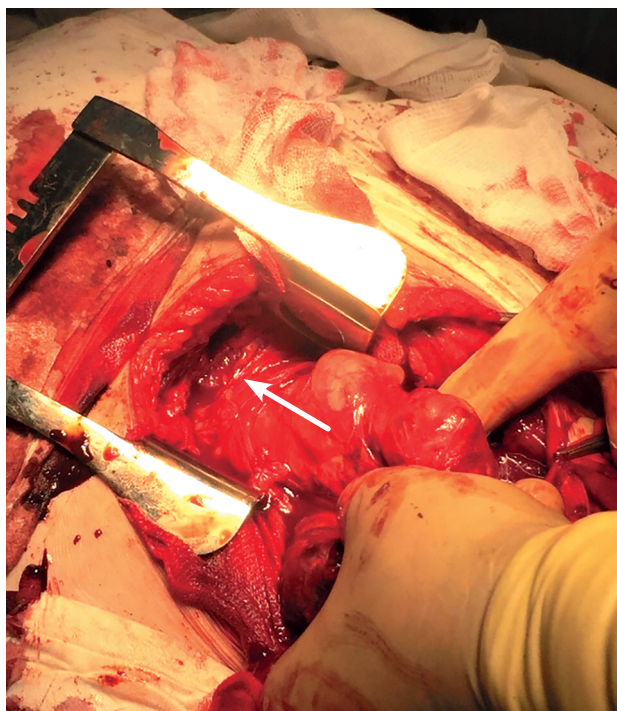
Fig. 1. Multispiral computed tomography of the neck with intravenous contrast enhancement (mediastinal tumor is indicated by an arrow): А — transverse projection; Б — frontal projection; В — sagittal projection; Д — three-dimensional reconstruction

смещения и сужения просвета гортани и трахеи, о чем необходимо заранее предупреждать анестезиолога.

В группе оперированных были пациенты, поступавшие в стационар по экстренным показаниям с признаками дыхательной недостаточности и угрозой асфиксии. Основной задачей дежурного хирурга в такой ситуации было проведение дифференциальной диагностики и определение роли ШЗЗ в общей клинической картине. На этом, а также на степени сдавления трахеи, базировалась необходимость проведения операции в срочном или неотложном порядке. В определении показаний к неотложному вмешательству ведущее место зани-

мали исследование функции внешнего дыхания и МСКТ. В современных условиях на фоне пандемии COVID-19 компьютерная томография также незаменима для выявления признаков специфической пневмонии, так как клинические проявления в виде одышки одинаковы, и могут встречаться комбинированные варианты, представляющие серьезные проблемы в тактическом плане.

Вариант хирургической тактики иллюстрирован следующим клиническим наблюдением. Больной С., 49 лет, поступил по экстренным показаниям с диагнозом направления «острая респираторная инфекция, дыхательная недостаточность». При поступлении отмечал боль в горле, одышку при



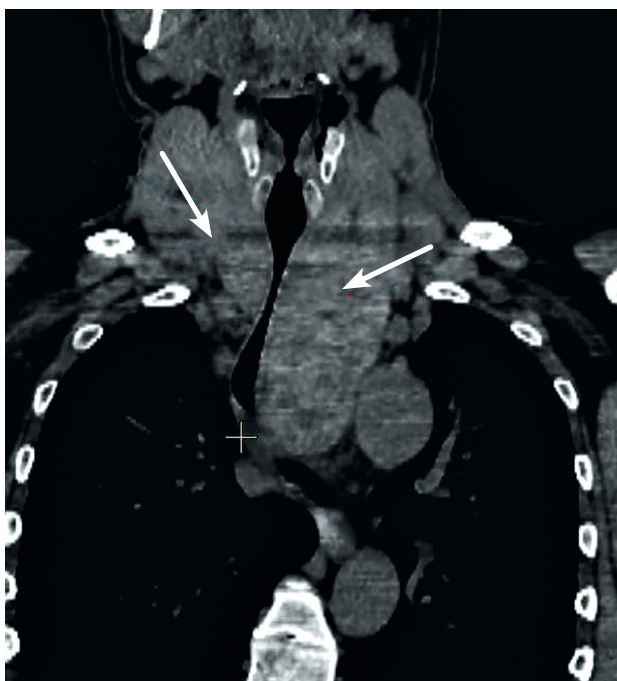
А/А



Б/В

Рис. 2. Стернотомия при загрудинном зобе: А – выделение загрудинного зоба; Б – макропрепарат (загрудинная часть маркирована стрелкой)

Fig. 2. Sternotomy with retrosternal goiter: A – mobilization of mediastinal goiter; B – macroreparation (the mediastinal part is marked by an arrow)



А/А



Б/В

Рис. 3. Компьютерная томограмма в прямой проекции (А); трехмерная реконструкция трахеобронхиального дерева (Б) (стрелкой отмечена стенозированная трахея)

Fig. 3. Computed tomogram in direct projection (A); three-dimensional reconstruction of the tracheobronchial tree (B) (stenosed trachea is marked with an arrow)

минимальной физической нагрузке. При осмотре выявлена резкая деформация шеи значительно увеличенной ЩЖ, вызван хирург. Из анамнеза известно, что о заболевании ЩЖ пациент знал около 5 лет. У врачей не наблюдался, не обследовался, за медицинской помощью ранее не обращался. Одышку при физической нагрузке стал отмечать год назад, в последнее время — прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке. Ухудшение наступило на фоне появления катаральных симптомов. При осмотре: область шеи резко увеличена и деформирована за счет обеих долей ЩЖ, уходящих вверх до подъязычной кости и вниз за грудину, отмечается расширение подкожной сети вен в области шеи. Акроцианоз появлялся только при физической нагрузке. Трахея смещена вправо в нижнем отделе шеи. Шейные лимфоузлы пальпаторно не увеличены.

Пациент обследован в приемном покое, выполнена МСКТ грудной клетки с захватом шеи, выявлен полинодозный зоб шейно-загрудинной локализации IV степени с компрессией и девиацией органов шеи и средостения, субкомпенсированный стеноз трахеи, левосторонний гайморит. Визуализировано образование с четкими неровными контурами, размерами 8,3×8,6×10,4 см, исходящее из левой доли, распространяющееся в заднее средостение, вокруг и за бифуркацию трахеи. Просвет трахеи сужен до 4×27 мм, имеется компрессия сосудов средостения. Протяженность стеноза — 8,7 см. Структура образования неоднородная за счет наличия мелких кальцинатов (рис. 3).

При УЗИ — в левой доле множественные узлы до 22 мм, правая доля — нижний полюс представлен узлом 43×33 мм. При исследовании функции внешнего дыхания выявлено значительное снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду (45% от нормы), индекса Тиффно (65% от нормы), пиковой объемной скорости выдоха (26% от нормы).

С учетом данных спирографии (объем форсированного выдоха — 45% от нормы), запатентованного нашим коллективом тактического подхода [10], отсутствия одышки в покое решено готовить пациента к срочной операции. Больному дан кислород через носовые катетеры, с помощью ЛОР-врача начато лечение гайморита. Получены результаты исследования функции ЩЖ — эутиреоз. После купирования воспалительных явлений на 4-е сутки больному проведено хирургическое лечение с целью устранения компрессии органов шеи и средостения. Учитывая распространение зоба до уровня главных бронхов, несмотря на то поперечный его размер не превышал 2/3 от размера верхней грудной апертуры, на этапе планирования операции была учтена вероятность стернотомического доступа.

Под эндотрахеальным наркозом (интубация с помощью бронхоскопа), доступом Кохера у больной послойно обнажена ЩЖ. Подкожные вены значительно расширены. При ревизии: обе доли ЩЖ резко увеличены (правая 12×6×5 см, левая 18×8×6 см), нижние полюса их уходили за грудину в заднее средостение, кольцевидно охватывали и сдавливали трахею и пищевод, ткань была диффузно изменена за счет множественных узлов коллоидного строения. После перевязки верхних и нижних щитовидных сосудов ткань ЩЖ уменьшилась в размерах, что позволило вывести ее из загрудинного пространства в шейный доступ. Под контролем возвратных гортанных нервов и околощитовидных желез выполнена тиреоидэктомия.

Послеоперационный период проходил гладко. Больной выписан на амбулаторное лечение на 5-е сутки после операции. Гистологическое заключение: диффузно-узловой макро-микрофолликулярный коллоидный зоб. На контрольном осмотре через месяц больной чувствовал себя хорошо, дыхательная недостаточность купирована, физически активен, жалоб не предъявлял. Контрольная спирография через 6 месяцев показала восстановление дыхательной функции.

С помощью интенсивной терапии удалось стабилизировать состояние всех экстренных больных и выполнить вмешательства после подготовки. В срочном порядке оперированы 19 (8,4%) пациентов, остальные 208 (91,6%) поступали в плановом порядке. У 13 (5,7%) из 227 пациентов зоб носил рецидивный характер. Операцией выбора у больных ЩЗ3 являлась тиреоидэктомия, выполненная 183 (80,6%) пациентам. Гемитиреоидэктомия произведена 28 (12,3%) больным, а субтотальная резекция выполнена лишь в 3 (1,3%) случаях. Операцией выбора при загрудинном рецидивном зобе была повторная резекция в объеме тиреоидэктомии. Одному (0,45%) пациенту проведена декомпрессивная резекция опухоли ЩЖ и еще в 1 (0,4%) наблюдении — паллиативное удаление опухоли средостения.

Интраоперационные признаки компрессионного синдрома определялись у 112 (49,3%) больных, в то время как инструментально его наличие доказано лишь у 41 (18,1%) пациента. Чаще всего встречалась компрессия и девиация трахеи — 103 (92,0%) случая, реже был сдавлен пищевод — 32 (28,5%), сосуды шеи и средостения — 19 (16,9%). Компрессия, как правило, происходила на уровне верхней грудной апертуры, что связано с наличием плотного костного кольца.

Чаще всего (204 (89,9%) наблюдения) загрудинная часть ЩЖ располагалась в переднем средостении и лишь в 23 (10,13%) случаях — в заднем. Деваскуляризация ткани ЩЖ в ходе хирургических

вмешательств приводила к уменьшению ее объема за счет снижения кровенаполнения. Это помогало вывести ее из загрудинного пространства в шейный доступ, что удалось осуществить в 225 (99,1%) случаях. При этом следует избегать грубых тракций тиреоидной ткани в краниальном направлении, так как это может привести к разрыву венозных сплетений и даже отрыву загрудинной части ЩЖ с развитием массивного кровотечения в средостение. Это неизбежно приведет к необходимости стернотомии с целью гемостаза. Необходимо также помнить о том, что внедрение тиреоидной ткани в трахеопищеводную борозду, смещение трахеи и пищевода меняют анатомические взаимоотношения в области операции, и возвратные гортанные нервы могут оказаться в совершенно неожиданном месте, даже на переднебоковой поверхности опухолевого узла.

Анализ непосредственных результатов хирургического лечения 227 больных, оперированных по поводу ШЗЗ показал, что одно- и двусторонние парезы гортани случайного либо вынужденного (при прорастании нерва опухолью) характера имелись в 2 (0,9%) наблюдениях. Послеоперационные кровотечения, потребовавшие повторного вмешательства, в раннем послеоперационном периоде развились у 4 (1,8%) больных. Эти показатели сравнимы с таковыми в общей группе и данными литературы [11].

ВЫВОДЫ

1. Наиболее информативным методом диагностики, определяющим вероятный объем и тактику хирургического лечения у больных загрудинным зобом, является компьютерная томография с трехмерной реконструкцией.

2. Современное программное обеспечение позволяет производить качественный и количественный анализ томограмм с определением возможных факторов риска изменения объема вмешательства.

3. Большинство больных загрудинным зобом может быть оперировано через шейный доступ. Вероятность расширения доступа повышает сочетание факторов риска: превышение хотя бы одного из максимальных размеров зоба в поперечной плоскости 2/3 соответствующего размера верхней грудной апертуры, распространение зоба в заднее средостение, глубже дуги аорты, дислоцированная в средостение тиреоидная ткань, рецидивный и злокачественный характер заболевания. Хирург должен предвидеть возможность стернотомии и быть готов ее выполнить в случае необходимости.

4. Для определения срочности вмешательства можно использовать количественную оценку функции внешнего дыхания. При снижении объема фор-

сированного выдоха менее 35% от нормы показано неотложное вмешательство.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nakaya M., Akiko I., Mori A. et al. Surgical treatment of substernal goiter: An analysis of 44 cases. *Auris Nasus Larynx*. 2017; 44(1): 111–5. DOI: 10.1016/j.anl.2016.02.016.
2. Cichoń S., Anielski R., Konturek A. et al. Surgical management of mediastinal goiter: risk factors for sternotomy. *Langenbecks Arch. Surg.* 2008; 393: 751–7. <https://doi.org/10.1007/s00423-008-0338-y>.
3. Raffaelli M., Crea C.D., Ronti S. et al. Substernal goiters: incidence, surgical approach, and complications in a tertiary care referral center. *Head Neck*. 2011; 10: 1420–5.
4. Di Crescenzo G.V., Vitale M., Valvano L. et al. Surgical management of cervico-mediastinal goiters: our experience and review of the literature. *International journal of surgery*. 2016; 28(Suppl. 1): 47–53.
5. Moon J.H., Hyun M.K., Lee J.Y. et al. Prevalence of thyroid nodules and their associated clinical parameters: a large-scale, multicenter-based health check-up study. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2018; 33(4): 753–62. DOI: 10.3904/kjim.2015.273.

6. Романчишен А.Ф., Романчишен Ф.А., Карпатский И.В., Вабалайте К.В. Ургентные хирургические вмешательства при заболеваниях щитовидной железы и осложнениях раннего послеоперационного периода. *Педиатр*. 2013; 4(4): 103–15.
7. Oueriachi F.E., Hammoumi M.M., Arsalane A. et al. Primary mediastinal goiters. *Springerplus*. 2014; 3: 503. <http://dx.doi.org/10.1186/2193-1801-3-503>.
8. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Криволапов Д.С. Обоснование минимально-инвазивных оперативных вмешательств на щитовидной железе. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2017; 176(5): 21–8. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-5-21-28>.
9. Gupta P., Lau K.K., Rizvi I. et al. Video assisted thoracoscopic thyroidectomy for retrosternal goitre. *Ann. R. Coll. Surg. Engl*. 2014; 96(8): 606–8.
10. Гостимский А.В., Романчишен А.Ф., Селиханов Б.А. Способ определения сроков операции при заболеваниях щитовидной железы, осложненных компрессией трахеи. Патент на изобретение RU 2533049 C1, 20.11.2014.
11. Романчишен А.Ф., Накатис Я.А., Вабалайте К.В., Готовяхина Т.В. Причины расстройств голосовой функции после операций на щитовидной железе. СПб.: СпецЛит; 2017.
5. Moon J.H., Hyun M.K., Lee J.Y. et al. Prevalence of thyroid nodules and their associated clinical parameters: a large-scale, multicenter-based health checkup study. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2018; 33(4): 753–62. DOI: 10.3904/kjim.2015.273.
6. Romanchishen A.F., Romanchishen F.A., Karpatskiy I.V., Vabalayte K.V. Urgentnyye khirurgicheskiye vmeshatel'stva pri zabolevaniyakh shchitovidnoy zhelezy i oslozhneniyakh rannego posleoperatsionnogo perioda [Urgent surgical interventions for thyroid diseases and complications of the early post-operative period]. *Pediatr*. 2013; 4(4): 103–15. (in Russian).
7. Oueriachi F.E., Hammoumi M.M., Arsalane A. et al. Primary mediastinal goiters. *Springerplus*. 2014; 3: 503. <http://dx.doi.org/10.1186/2193-1801-3-503>.
8. Maystrenko N.A., Romashchenko P.N., Krivolapov D.S. Obosnovaniye minimal'no-invazivnykh operativnykh vmeshatel'stv na shchitovidnoy zheleze [Substantiation of minimally invasive surgical interventions on the thyroid gland]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2017; 176(5): 21–8. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-5-21-28>. (in Russian).
9. Gupta P., Lau K.K., Rizvi I. et al. Video assisted thoracoscopic thyroidectomy for retrosternal goitre. *Ann. R. Coll. Surg. Engl*. 2014; 96(8): 606–8.
10. Gostimskiy A.V., Romanchishen A.F., Selikhanov B.A. Sposob opredeleniya srokov operatsii pri zabolevaniyakh shchitovidnoy zhelezy, oslozhnennykh kompressiyey trakhei [A method for determining the timing of surgery for thyroid diseases complicated by tracheal compression]. Патент на изобретение RU 2533049 C1, 20.11.2014. (in Russian).
11. Romanchishen A.F., Nakatis YA.A., Vabalayte K.V., Gotovyakhina T.V. Prichiny rasstroystv golosovoy funktsii posle operatsiy na shchitovidnoy zheleze [Causes of voice disorders after thyroid surgery]. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ.; 2017. (in Russian).

REFERENCES

УДК 613.953.11+616-053.2+612.664+618.73+159.9
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.36.11.012

МЕТОДИКА ПРЕКРАЩЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЛАКТАЦИИ

© Мария Владимировна Гмошинская, Ирина Владимировна Алешина

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи. 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14

Контактная информация:

Мария Владимировна Гмошинская — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии.
E-mail: mgmosh@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-9932-4720

Для цитирования: Гмошинская М.В., Алешина И.В. Методика прекращения длительной лактации // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 2. С. 113–115. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.36.11.012>

Поступила: 06.03.2023

Одобрена: 11.04.2023

Принята к печати: 28.04.2023

Резюме. *Актуальность.* При прекращении грудного вскармливания часто отмечается аффективная привязанность к матери. С целью разрешения данной проблемы был разработан метод бережного прекращения лактации. Основу метода составляет предметная деятельность с детьми старше шести месяцев и начало сотворчества матери и ребенка, что способствует «эмоциональной перестройке» матери и оказывает важное влияние в период отлучения ребенка от груди. *Цель.* Разработка методики бережного прекращения лактации, не оказывающей психотравмирующего влияния на диadu «мать–ребенок». *Материалы и методы.* Сотворчество матери и ребенка — методика «младенческого рисования» (не является методикой обучения рисованию). Под наблюдением находилось 47 пар «мать–ребенок», начавших совместное творчество с 6–8 месяцев жизни ребенка, и 30 кормящих матерей, желающих прекратить лактацию, но имеющих психологические трудности в ее прекращении. *Результаты.* Разработана методика прекращения продолжающегося грудного вскармливания, не оказывающая психотравмирующего влияния на диadu «мать–ребенок». Методика предполагает развитие контакта матери и ребенка посредством сотворчества, помогает снятию стресса у матерей и детей при отлучении от груди. *Выводы.* В данной ситуации сотворчество играет роль отвлекающего фактора, способствующего переходу от общения матери и ребенка в процессе кормления ребенка грудью к общению через творчество, причем чем раньше оно начато (на первом году жизни), тем выше ее эффективность.

Ключевые слова: продолжающееся грудное вскармливание; прекращение лактации; сотворчество матери и ребенка.

THE METHOD OF STOPPING PROLONGED LACTATION

© Maria V. Gmoshinskaya, Irina V. Aleshina

Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Ust'inskiy proyezd, 2/14, Moscow, Russian Federation, 109240

Contact information:

Maria V. Gmoshinskaya — Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Age-Related Nutrition.
E-mail: mgmosh@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-9932-4720

For citation: Gmoshinskaya MV, Aleshina IV. The method of stopping prolonged lactation. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(2):113–115. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.36.11.012>

Received: 06.03.2023

Revised: 11.04.2023

Accepted: 28.04.2023

Abstract. *Relevance.* When breastfeeding is stopped, an affective attachment to the mother is often noted. In order to solve this problem, a method of gentle cessation of lactation was developed. The basis of the method is objective activity with children older than six months and the beginning of co-creation of mother and child, which contributes to the “emotional restructuring” of the mother, and has an important impact during the period of weaning the child. *Aim.* Development of a method of careful cessation of lactation, which does not have a psycho-traumatic effect on the “mother–child” dyad. *Materials and methods.* Co-creation of mother and child — the method of “infant drawing” (not a method of teaching drawing). Under observation were 47 pairs of “mother–child”, who began joint creativity from 6–8 months of a child's life and 30 breastfeeding mothers who want to stop lactation but have psychological difficulties in stopping it. *Results.* A technique has been developed for stopping ongoing breastfeeding, which does not have a psycho-traumatic effect on the “mother–child” dyad.

The technique involves the development of contact between mother and child through co-creation, helps to relieve stress in mothers and children during weaning. *Conclusions.* In this situation, co-creation plays the role of a distracting factor that contributes to the transition from communication between mother and child in the process of breastfeeding to communication through creativity, and the earlier it is started (in the first year of life), the higher its effectiveness.

Key words: *continued breastfeeding; lactation cessation; co-creation of mother and child.*

Усилия врачей направлены на поддержку грудного вскармливания и его сохранения на протяжении первых 1,5–2 лет жизни [1]. Однако прекращение грудного вскармливания неизбежно. Способы завершения лактации различны. Рекомендуют и медикаментозное прекращение лактации — в тех случаях, когда молока у матери уже мало, но мать и/или ребенок не готовы к отлучению от груди матери и ребенку требуется психологическая помощь. С этой целью совместно с психологами был разработан метод бережного прекращения лактации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу метода была положена возможность предметной деятельности и начала сотворчества матери с ребенком. Как следствие — происходит «эмоциональная перестройка» женщины, что является очень важным в период отлучения от груди. Данная методика «младенческого рисования» не является методикой обучения рисованию. Она предполагает развитие контакта посредством сотворчества. Данная методика создана для снятия стресса у диады мать–дитя при отлучении от груди.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ситуации, при которых была использована разработанная методика прекращения длительной лактации, следующие:

- 1) психологические трудности при прекращении лактации;
- 2) повторная беременность;
- 3) прекращение лактации по медицинским показаниям;
- 4) мать считает продолжительность лактации достаточной.

Отлучение от груди не рекомендовали проводить при:

- 1) острым заболеванием ребенка;
- 2) во время проведения профилактических прививок;
- 3) в летний период;
- 4) при переезде ребенка в другую климатическую зону.

Перед началом занятий мать и ребенок консультировались психологом, но во всех случаях кормящая мать сама принимала окончательное решение о необходимости прекращения лактации.

При наличии аффективной привязанности к матери у ребенка старше полутора лет проводилась психологическая подготовка не только матери, но и ребенка. Беседа с ребенком проводилась в игровой форме. До начала занятий матери посещали 4-часовой семинар, который состоит из теоретической и практической частей. На семинаре родители знакомятся с целями и задачами данной методики, технологией ее проведения. Большое внимание уделяется безопасным художественным материалам. Семинар сопровождается видеофильмом и презентацией. Родителям давали возможность на практике ознакомиться с техникой младенческого рисования. После семинара родители начинали посещать занятия с детьми. Частота занятий — 2–3 раза в неделю. «Младенческое рисование» создает благоприятный фон для прекращения длительной лактации. Основное условие — процесс «младенческого рисования» вызывает интерес у матери ребенка.

Разработанная методика была использована для прекращения длительной лактации у 30 кормящих матерей, желающих прекратить лактацию, но имеющих психологические трудности в ее прекращении. Работа проводилась в группе кратковременного пребывания детей с матерями.

Сам процесс прекращения лактации состоит из двух этапов.

1. Подготовительный этап, когда мать психологически готовится к прекращению лактации. Продолжительность этого периода составляла от нескольких дней до нескольких месяцев.
2. Этап собственно прекращения прикладывания ребенка к груди. Продолжительность этого этапа составляет 1–3 дня при условии психологической готовности диады мать–дитя.

Новизна данного исследования состоит в том, что мы предложили методику совместной деятельности матери и ребенка, когда они участвуют вместе в творческом процессе.

Роль матери:

1. Мать участвует своей эмоциональной поддержкой, проявлением интереса к тому, что делает ребенок.
2. Рисовать за ребенка не следует. Если мать хочет рисовать, она может рисовать на отдельном листе, ребенок будет подражать ей.

3. Обучающая роль матери: познакомить ребенка с материалом (краской, бумагой), показать различные приемы «рисования».
4. Мать общается с ребенком в процессе деятельности.
5. Присутствие матери создает у ребенка ощущение свободы, защищенности. Это оказывает еще большее влияние на развитие их контакта и взаимопонимания. Совместное творчество рассматривается как способ общения.

Разработанная методика установления творческого контакта между матерью и ребенком, начиная с первого года жизни, была использована в группе матерей, дети которых находились на грудном вскармливании. Данное исследование проводилось в группе кратковременного пребывания ребенка первого–второго года жизни вместе с мамой. Наряду со специальными занятиями — музыкой, физкультурой были созданы условия для совместной игры и творческой деятельности. Разработана специальная методика «Творчество с младенчества», которая позволяет вступить в творческий контакт. Созданная среда и проводимые занятия позволили выявлять у матерей интерес к совместной деятельности, эмоциональные проявления у них по отношению к ребенку. Из числа детей, посещающих дошкольные организации, была выделена группа из 91 ребенка, которые находились на грудном вскармливании свыше года. В зависимости от начала занятий дети были разделены на две группы: первую группу составили 47 матерей и детей, начавших совместное творчество с 6–8 месяцев жизни ребенка, вторую группу составили 44 матери и ребенка, начавших совместное творчество с матерями на втором году жизни. Частота посещений занятий составляла 2–3 раза в неделю. Дома родители проводили занятия с детьми самостоятельно. Основным критерием оценки эффективности является частота возникновения психологических трудностей со стороны матери или ребенка в период прекращения лактации.

Средний срок прекращения лактации был примерно одинаковым в обеих группах и составил $16,0 \pm 0,7$ месяцев в первой и $18,1 \pm 0,9$ месяцев во второй группе соответственно ($P > 0,1$). Трудности в прекращении лактации имели место у 6 (12,8%) детей первой группы и 16 (44%) детей второй группы ($P = 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ситуации отлучения от груди сотворчество играет роль отвлекающего фактора, способству-

ющего переходу от общения матери и ребенка в процессе кормления ребенка грудью к общению через творчество, причем чем раньше оно начато (на первом году жизни), тем выше его эффективность.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Методические рекомендации. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М.: б.и., 2019.

REFERENCES

1. Programma optimizatsii vskarmlivaniya detey pervogo goda zhizni v Rossiyskoy Federatsii [The program for optimizing the feeding of children in the first year of life in the Russian Federation]. Metodicheskiye rekomendatsii. FGAU «NMITs zdorov'ya detey» Minzdrava Rossii. Moskva: b.i., 2019.

УДК 616-01/09+616.61-036.12-071-008-06-02-053.7+611.3+612.46+612.017.1+616.8
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.42.33.013

КОМОРБИДНОСТЬ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И КОММЕНТАРИЙ)

© Наталья Николаевна Смирнова, Елена Ивановна Жестянникова,
Валентина Николаевна Белозерцева

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактная информация:

Наталья Николаевна Смирнова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-0581-7285

Для цитирования: Смирнова Н.Н., Жестянникова Е.И., Белозерцева В.Н. Коморбидность как проявление дисплазии соединительной ткани (описание клинического случая и комментарий) // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 2. С. 116–119. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.42.33.013>

Поступила: 06.03.2023

Одобрена: 11.04.2023

Принята к печати: 28.04.2023

Резюме. Приведена выписка из истории болезни 17-летнего подростка с коморбидностью — патологией 4 систем, включая пищеварительную, выделительную, иммунную и нервную системы. Сделана попытка найти общее звено патогенеза — несостоятельность мезенхимальной ткани. Предложен план дополнительного обследования для подтверждения этой гипотезы. Обоснована необходимость совместного обследования детей с коморбидной патологией группой специалистов соответствующих профилей.

Ключевые слова: коморбидность; мезенхимальная ткань; органы пищеварения; мочевыделительная система; иммунитет; нервная система.

COMORBIDITY AS A MANIFESTATION OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA (CLINICAL CASE DESCRIPTION AND COMMENT)

© Natalia N. Smirnova, Elena I. Zhestyannikova, Valentina N. Belozertseva

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Ul. L'va Tolstogo, 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Contact information:

Natalia N. Smirnova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-0581-7285

For citation: Smirnova NN, Zhestyannikova EI, Belozertseva VN. Comorbidity as a manifestation of connective tissue dysplasia (clinical case description and comment). Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(2):116–119. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.42.33.013>

Received: 06.03.2023

Revised: 11.04.2023

Accepted: 28.04.2023

Abstract. An extract from the medical history of a 17-year-old teenager with comorbidity is given — pathology of 4 systems, including the digestive, excretory, immune and nervous systems. An attempt was made to find a common link in pathogenesis — the failure of mesenchymal tissue. An additional survey plan has been proposed to confirm this hypothesis. The need for a joint examination of children with comorbid pathology by a group of specialists of the relevant profiles is justified.

Key words: comorbidity; mesenchymal tissue; digestive organs; urinary system; immunity; nervous system.

Термин «коморбидность» предложен в 1970 г. американским врачом A.R. Feinstein. Общеизвестной международной классификации сочетанных заболеваний не существует.

Предложено несколько определений этого клинического понятия. Коморбидность — сочетание

двух или нескольких самостоятельных заболеваний или синдромов, ни один из которых не является осложнением другого, если частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения. Коморбидность — это острые и хронические болезни, не связанные с диагнозом основного заболева-

ния, послужившим поводом для госпитализации [1]. В опубликованной в 2018 г. статье Л.Б. Лазебника и Ю.В. Конева предлагается использовать следующие классификационные критерии: генетическая предрасположенность, локализация, тип и время возникновения, гендерные характеристики, профиль заболеваний, социальные причины, коморбидный статус, локализация, этиология и патогенез [2].

В педиатрической практике наиболее часто встречаются сочетания патологии сердца и почек (кардиоренальный синдром), сочетание заболеваний органов мочевой и пищеварительной систем. Патология органов дыхания занимает первое место по частоте у детей младшего возраста. Узкая специализация, принятая в современной медицине, в том числе и в педиатрии, с одной стороны, и недостаточная эрудиция семейных врачей (врачей общей практики), с другой — не позволяют выявить главное патогенетическое звено сочетанной патологии, а следовательно, воздействовать на него, предотвращая прогрессирование заболеваний. Одним из таких звеньев, часто не учитываемых на практике, является неполноценность мезенхимальной ткани, или дисплазия соединительной ткани.

Приведенная выписка из истории болезни, на наш взгляд, служит иллюстрацией этого тезиса.

Подросток, 17 лет.

Диагноз основной: (МКБ 10: N13.7) рефлюкс-нефропатия. Пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс (ПМЛР) 2 степени двусторонний в анамнезе. Эндоскопическая коррекция (ЭК) уретероэвизикального соустья (УВС) повторно (2 г 9 мес и 3 г 11 мес); хроническая болезнь почек (ХБП) c1a1. Вторичный хронический пиелонефрит, ремиссия.

Диагнозы сопутствующие: первичное экзогенно-конституциональное ожирение; аллергический ринит, персистирующее течение; полиноз; грыжа пищеводного отверстия диафрагмы 2 степени; рефлюкс-эзофагит.

Семейный анамнез: у матери — сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, ожирение, мочекаменная болезнь (МКБ), аллергия, рак поджелудочной железы.

Анамнез жизни: от 1-й беременности с отеками и пиелонефритом; роды кесаревым сечением на 40-й неделе. При рождении масса тела 4450 г, длина 55 см, оценка по Апгар 8/8. На грудном вскармливании до 9 мес; избыточная прибавка массы тела с 12 лет. В 12 лет диагностирован аллергический бронхит; аллергический ринит; полиноз; в 7 лет диагноз: «острый полирадикулоневрит; нижний парапарез».

Анамнез заболевания: «немотивированные» подъемы температуры с 9 мес. Впервые обследован

урологически в 2 г 9 мес — двусторонний ПМЛР, вторично сморщенная левая почка; хронический пиелонефрит. Повторная ЭК УВС в 2 г 9 мес и в 3 г 11 мес.

Состояние органов мочевой системы: компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости (14 лет): левая почка (RS) — 3,1×4,8×7,8 см; 17 лет: 0,92×0,38 см, пиелозктазия, дилатация мочеточника. Правая почка (RD) (14 лет) — 4,8×6,2×10 см; 17 лет: 1,28×0,52 см.

Динамическая нефросцинтиграфия (14 лет): нарушение секреторно-экскреторной функции RS выраженной степени; ренальный индекс 29,1%; RD — средней степени; ренальный индекс 70,1%; транспорт радиофармпрепарата замедлен с обеих сторон. Последнее обострение пиелонефрита — в 12 лет.

Подъемы АД — с 14 лет (max. 145/98).

Биохимия крови: креатинин крови 82 мкмоль/л; СКФ (по Шварцу) 135,2 мл/мин/1,73 м².

Моча: удельная плотность 1,007–1,020; альбумин 29,3 мг/л; суточная альбуминурия 61,17/24 ч.

Состояние органов пищеварения: УЗИ — признаки гепатомегалии с жировой инфильтрацией, дискинезия желчевыводящих путей, реактивные изменения печени и поджелудочной железы.

ФГДС: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы 2 степени; рефлюкс-эзофагит, А степени; гастрит НР+. Глюкоза натощак 5,16 ммоль/л; индекс НОМА = 2,97 (норма).

В патологический процесс вовлечены 4 системы — нервная система, органы мочевой системы, желудочно-кишечный тракт, иммунная система (аллергоз). Представление о больном диктует поиск единого звена патогенеза. Мы предположили, что в основе данной коморбидности, возможно, лежит дисплазия соединительной ткани. Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) — это генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем, имеющие прогрессивное течение, определяющие особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств [3].

У подростка 17 лет в патологию вовлечено 4 системы:

- синдром патологии мочевого выделительной системы — ПМЛР, осложненный рефлюкс-нефропатией и пиелонефритом;
- синдром патологии пищеварительной системы — грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и рефлюкс-эзофагит;
- признаки ДСТ нервной системы — расстройства вегетативной нервной системы; дисплас-

тическая полиневропатия — полирадикуло-неврит, нижний парапарез;

- синдром иммунологических нарушений — аллергический бронхит, аллергический ринит, персистирующее течение.

Такая коморбидность позволяет предполагать наличие одной причины — несостоятельности мезенхимальной ткани, или недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

Для подтверждения этого предположения необходимо дополнить обследование следующими методиками: семейный анамнез и характерные жалобы; биохимические показатели; морфологическая диагностика; дерматоглифика.

В родословной часто выявляется коморбидность по патологии сердца, почек, патологии органов пищеварения, избыточная подвижность суставов. Наиболее типичные жалобы пациента — утомляемость, метеочувствительность, кардиалгии, головокружение.

Базовая лабораторная диагностика включает клинический анализ крови, анализ мочи, биохимические показатели острофазовых реакций, белкового, жирового, углеводного обмена, микро- и макроэлементы. Для биохимического подтверждения ДСТ наиболее перспективно исследовать метаболиты соединительной ткани крови, слюны и желудочного сока. Наиболее важные показатели при распаде коллагена в тканях — гидроксипролины (ГОП); уровень свободного ГОП — маркер деструкции коллагена; пептидосвязанный ГОП отражает как процессы распада, так и биосинтез коллагена. Маркерами процессов распада протеогликанов и состояния обмена как коллагена, так и гликопротеинов при ДСТ могут служить гликозаминогликаны, а также фракции сиаловых кислот, фукозы, маннозы.

Морфологическая диагностика в педиатрической практике предполагает неинвазивные методы. Денситометрия при ДСТ выявляет снижение минерализации в плоских и трубчатых костях. Одно из наиболее достоверных доказательств наличия ДСТ — выявление изменений зубной эмали с детского возраста. Эмалевые призмы — главные структурно-функциональные единицы эмали, проходящие пучками через всю ее толщину радиально и несколько изогнутые в виде буквы S. По результатам исследования ультраструктуры эмали зубов можно говорить о нарушении минерализации и организации эмалевых призм у лиц с признаками ДСТ. Это объясняется недостаточно плотной упаковкой эмалевых призм в единице объема, их хаотичным расположением, недостаточно организованным и минерализованным матриксом [4].

В диагностику ДСТ вносит свой вклад дерматоглифика — как метод генетического исследования человека. Разделы дерматоглифики: дактилоско-

пия — изучение узоров на подушечках пальцев, и плантоскопия — изучение дерматоглифики подошвенной поверхности стопы. При недифференцированной ДСТ возможно развитие пахидермодактилии (от греч. *pachus* — толстый, плотный, твердый). Морфологические изменения при пахидермодактилии характеризуются гиперкератозом, акантозом, увеличением толщины дермы, выраженной в разной степени пролиферацией фибробластов, иногда отложениями муцина. При иммуногистохимическом исследовании в дерме выявляют увеличение количества коллагенов III и V типов [5].

Показания для медико-генетического консультирования, подтверждающего/отвергающего ДСТ:

- установленная или подозреваемая наследственная болезнь в семье;
- рождение ребенка с врожденным пороком развития;
- задержка физического развития или умственная отсталость у ребенка;
- повторные спонтанные аборт, выкидыши, мертворождения;
- выявление патологии в ходе просеивающих программ;
- кровнородственные браки;
- воздействие известных или возможных тератогенов в первые 3 месяца беременности;
- неблагоприятное протекание беременности.

Принципы лечения ДСТ подробно представлены в Национальных рекомендациях [3]. Подчеркивается особая значимость информированности пациента и его родителей (законных представителей) о понятии «ДСТ», а также о необходимости индивидуального подхода к каждому клиническому случаю. Общие рекомендации содержат советы по физическим нагрузкам и рациональному питанию. Необходимо правильно выбрать вид физической активности, адекватную нагрузку и темп тренировки. Помимо утренней гимнастики, необходимо выполнять физические упражнения аэробного типа 3 раза в неделю по 40–60 минут (плавание, ходьба или умеренный бег на беговой дорожке, езда на велосипеде/велотренажере, ходьба на лыжах в зимнее время, бадминтон, боулинг, настольный теннис). Не рекомендуются такие виды нагрузок, как хореография, игровые виды спорта с высокой вероятностью травм, тяжелая атлетика, а также шахматы и игра на фортепьяно из-за длительных статических нагрузок (сидячее положение). Рекомендуется пища, обогащенная белком, содержащая значительное количество хондроитин-сульфатов. Всем пациентам с ДСТ рекомендуется употребление продуктов, обогащенных веществами, участвующими в метаболизме соединительной ткани, — витаминами С, Е, В₆, D, Р и микроэлементами: магнием, медью, марганцем, цинком, кальцием, селеном, серой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коморбидность в педиатрии — недостаточно изученное явление. Пациент, у которого диагностировано два вида патологии или несколько, должен наблюдаться бригадой специалистов. При этом необходимо найти общее звено патогенеза. Помимо мезенхимальной недостаточности возможны такие состояния, как эндотелиальная дисфункция, недиагностированные полидефицитные состояния, генетические аномалии. Предстоит разработать достоверные маркеры для разных вариантов коморбидности у детей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

- Spady D.W., Schopflocher D., Svenson L. et al. Medical and Psychiatric Comorbidity and Health Care Use Among Children 6 to 17 Years Old. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2005; 159: 231–37.
- Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 154(6): 4–9.
- Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Первый пересмотр. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018; 13(1.2): 137–209.
- Коршунов А.С., Конев В.П., Московский С.Н. и др. Взаимоотношение минерального и органического матрикса эмали ретинированных зубов при дисплазии соединительной ткани. Практическая медицина. 2017; 7 (108): 152–5.
- Турбовская С.Н., Гребенюк В.Н., Маковецкая О.С. и др. Пахидермодактилия при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Клиническая дерматология и венерология. 2016; 4: 26–30.
- Spady D.W., Schopflocher D., Svenson L. et al. Medical and Psychiatric Comorbidity and Health Care Use Among Children 6 to 17 Years Old. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2005; 159: 231–37.
- Lazebnik L.B., Konev Yu.V. Istoricheskiye osobennosti i semanticheskiye trudnosti ispol'zovaniya terminov, oboznachayushchikh mnozhestvennost' zabolevaniy u odnogo bol'nogo [Historical features and semantic difficulties in the use of terms denoting the plurality of diseases in one patient]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2018; 154(6): 4–9. (in Russian).
- Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov po diagnostike, lecheniyu i reabilitatsii patsiyentov s displaziyami soyedinitel'noy tkani [Clinical recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Physicians for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia]. Pervyy peresmotr. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2018; 13(1.2): 137–209. (in Russian).
- Korshunov A.S., Konev V.P., Moskovskiy S.N. i dr. Vzaimootnosheniye mineral'nogo i organicheskogo matriksa emali retinirovannykh zubov pri displazii soyedinitel'noy tkani [Interrelation between the mineral and organic matrix of the enamel of impacted teeth in connective tissue dysplasia]. Prakticheskaya meditsina. 2017; 7 (108): 152–5. (in Russian).
- Turovskaya S.N., Grebenyuk V.N., Makovetskaya O.S. i dr. Pakhidermodaktilya pri nedifferentsirovannoy displazii soyedinitel'noy tkani [Pachydermodactyly in undifferentiated connective tissue dysplasia]. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2016; 4: 26–30. (in Russian).

УДК 616.24-008.444-002.153-073.756.8+616.233-053.2+616.92/.93+66.074.43
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.97.17.001

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ КИСЛОРОДОТЕРАПИИ У НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА

© Анна Юрьевна Трапезникова, Дмитрий Олегович Иванов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Анна Юрьевна Трапезникова — к.м.н., ассистент; кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми.
E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID ID: 0000-0003-4461-4322

Для цитирования: Трапезникова А.Ю., Иванов Д.О. Клинический случай применения кардиореспираторного мониторинга для контроля дополнительной кислородотерапии у недоношенного ребенка // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 2. С. 120–124. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.97.17.001>

Поступила: 06.03.2023

Одобрена: 11.04.2023

Принята к печати: 28.04.2023

Резюме. Одной из наиболее часто встречающихся патологий респираторного тракта у детей, родившихся недоношенными, является бронхолегочная дисплазия (БЛД). Грозным и трудно диагностируемым осложнением БЛД считается легочная гипертензия. Поддержание должного уровня сатурации кислорода является неотъемлемой частью выхаживания таких пациентов. Для регистрации дыхательных пауз и эпизодов десатурации во время сна проводят кардиореспираторное мониторирование (КРМ). В статье рассматривается клинический случай применения кардиореспираторного мониторинга для контроля дополнительной кислородотерапии у недоношенного ребенка, страдающего бронхолегочной дисплазией и БЛД-ассоциированной легочной гипертензией.

Ключевые слова: недоношенный ребенок; апноэ; кардиореспираторное мониторирование.

CLINICAL CASE OF CARDIORESPIRATORY MONITORING TO CONTROL SUPPLEMENTAL OXYGEN THERAPY IN A PREMATURE BABY

© Anna Yu. Trapeznikova, Dmitry O. Ivanov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Anna Yu. Trapeznikova— MD, PhD; Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare.
E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID ID: 0000-0003-4461-4322

For citation: Trapeznikova AYU, Ivanov DO. Clinical case of cardiorespiratory monitoring to control supplemental oxygen therapy in a premature baby. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(2):120–124. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.97.17.001>

Received: 06.03.2023

Revised: 11.04.2023

Accepted: 28.04.2023

Summary. One of the most common respiratory pathologies in infants born prematurely is bronchopulmonary dysplasia (BPD). Pulmonary hypertension is considered a formidable and difficult to diagnose complication of BPD. Maintaining the proper level of oxygen saturation is an integral part of nursing such patients. Cardiorespiratory monitoring (CRM) is performed to record respiratory pauses and episodes of desaturation during sleep. The article discusses a clinical case of cardiorespiratory monitoring to control additional oxygen therapy in a premature infant suffering from bronchopulmonary dysplasia and BPD-associated pulmonary hypertension.

Key words: premature infant; apnea; cardiorespiratory monitoring.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время преждевременное рождение детей — серьезная проблема, которая способствует значительному увеличению заболеваемости и смертности во всем мире. Осложнения, которые

возникают вследствие преждевременного рождения, являются основными причинами неонатальной смертности [1].

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — самая распространенная хроническая респираторная пато-

логия у детей, родившихся недоношенными, и в 45% случаев встречается у детей с малым гестационным возрастом и экстремально низкой массой тела при рождении, перенесших респираторный дистресс-синдром и инфекции перинатального периода [2]. Воздействие в течение продолжительного времени повреждающих легочную ткань инвазивных мер приводит к длительному сохранению изменений со стороны структур легких, включающих чередующиеся области гиперэкспансии и ателектаза, фиброз альвеолярной перегородки различной степени выраженности, фиброз подслизистой бронхов, мышечную гиперплазию и развитие легочной гипертензии [3].

Однако повреждение паренхимы легочной ткани является не единственной причиной формирования бронхолегочной дисплазии. В настоящее время растет понимание вклада нарушения роста и ремоделирования легочных сосудов в развитие данной патологии. Сосудистые изменения могут привести к повышению легочного сопротивления и давления в легких, что, в свою очередь, способствует развитию компенсаторной гипертрофии правого желудочка и появлению клинических признаков легочной гипертензии (ЛГ).

Незрелость контроля дыхания, проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с применением эндотрахеальной трубки, приводящее к развитию воспаления и, как следствие, сужению верхних дыхательных путей, предрасположенность к обструкции и малый диаметр просвета дыхательных путей, характерные для недоношенных детей, а также снижение легочного объема и гиповентиляция способны привести к низкой вентиляционно-перфузионной и внутрилегочной приспособляемости, вызывающей быстрое снижение сатурации кислорода, и способствуют возникновению эпизодов интермиттирующей гипоксемии и частым колебаниям оксигенации [4, 5]. Большинство из них устраняются путем увеличения фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2), что приводит к некоторой степени гипероксемии. Это затрудняет поддержание SpO_2 в пределах целевого диапазона ($\geq 92\%$ для недоношенных детей, страдающих БЛД, и $94\text{--}95\%$ и более [6] для недоношенных детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией), и младенцы могут проводить значительные промежутки времени с SpO_2 ниже или выше целевых значений, что требует постоянного мониторинга с целью своевременной коррекции. Для улучшения роста, снижения выраженности симптомов легочной гипертензии и риска внезапной смерти, связанной с гипоксемией, требуется постоянное поддержание должного уровня сатурации кислорода у недоношенных детей с БЛД и БЛД-ассоциированной легочной гипертензией [4, 7].

В качестве объективных методов для регистрации дыхательных пауз и эпизодов кратковременной десатурации проводятся полисомнографическое (ПСГ) и кардиореспираторное мониторирование (КРМ). Применение ПСГ у новорожденных и детей первых трех лет жизни затруднено. Использование КРМ является приемлемым для данной категории пациентов. Младенцы с БЛД могут иметь нормальное насыщение кислородом и частоту дыхания во время амбулаторного посещения клиники, когда бодрствуют, но они подвержены возникновению эпизодов десатурации во время сна, наряду с нарушенным дыханием в течение ночи [8, 9].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Ребенок Е., родилась от первой беременности, первых родов. Матери 36 лет (первородящая старшего возраста), с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (рецидивирующим эндоцервицитом). Соматические заболевания у матери: артериальная гипотония, полипоз желудочно-кишечного тракта, варикозная болезнь вен нижних конечностей, наружный геморрой в стадии ремиссии, хронический гастродуоденит в стадии ремиссии. Профессиональные вредности, курение отрицает.

Роды первые, преждевременные, на сроке 25 1/7 недель. Особенности течения родов явились тазовое предлежание плода, преждевременное излитие околоплодных вод (безводный промежуток составил 9 дней), ангидрамнион, хориоамнионит. На сроке 14 недель беременности была выявлена резус-отрицательная принадлежность крови матери без наличия антител.

Масса тела ребенка при рождении составила 700 г, длина тела — 27 см, окружность головы — 22 см, окружность груди — 21 см. Оценки по шкале Апгар через 1 и 5 минут после рождения составили 6 и 7 баллов соответственно. Состояние при рождении оценивалось как тяжелое за счет развития дыхательной недостаточности и крайней морфофункциональной незрелости. С рождения девочка находилась на неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ), в дальнейшем переведена в режим назального СИПАП (НСРАР), оксигенировалась удовлетворительно. На 23-и сутки жизни (28 2/7 недель постконцепционного возраста, ПКВ) отмечено ухудшение состояния в виде нарастания дыхательной недостаточности, ухудшения клинической картины со стороны органов желудочно-кишечного тракта (отмечались элементы измененной крови по орогастральному зонду), проявления судорожного синдрома, обусловленных реализацией генерализованного инфекционного процесса с поражением легких и органов желудочно-кишечного тракта на фоне глубокой морфофункциональной

незрелости. Была переведена на ИВЛ с умеренными параметрами, через 10 дней (33-и сутки жизни) экстубирована и переведена на НИВЛ, через 16 дней (49-е сутки жизни) переведена на СРАР. С 34 4/7 недели ПКВ (66-е сутки жизни) ребенок был переведен на дотацию кислородом через неплотную лицевую маску. Оксигенировалась удовлетворительно, признаков нарастания дыхательной недостаточности не диагностировано. На 89-е сутки жизни (37 4/7 недель ПКВ) переведена в кислородную палатку (параметры FiO_2 составили 0,3). Весь период наблюдения в стационаре оставалась кислородозависимой.

В возрасте 3 месяцев в связи с появлением повторных срыгиваний было проведено рентгенологическое обследование с контрастом, выявлен гастроэзофагеальный рефлюкс, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Консультирована хирургом, оперативное лечение не показано. С 3 месяцев 1 недели было начато введение антирефлюксной смеси.

По данным ЭхоКГ, выполненной на сроке 38 5/7 недель ПКВ, среднее давление в легочной артерии равно системному, отмечается умеренная дилатация правого желудочка без значимой гипертрофии миокарда, атипичный открытый артериальный проток. По согласованию с детским кардиологом была начата терапия препаратом силденафил в дозе 1,0 мг/кг 4 раза в сутки.

По результатам ЭхоКГ (43 5/7 недель ПКВ) данных за врожденный порок сердца не получено, открытый артериальный проток не регистрировался, сохранялась умеренная дилатация правых камер без значимой гипертрофии миокарда, среднее давление в легочной артерии составило 40–41 мм рт.ст.

По данным нейросонографии (43 5/7 недель ПКВ) диагностированы эхо-признаки постгипоксических изменений на фоне выраженной морфофункциональной незрелости с асимметричной вентрикулодилатацией, преимущественно за счет затылочного рога большого желудочка головного мозга. Перивентрикулярная лейкомаляция (кистозная форма), внутрижелудочковое кровоизлияние I степени слева в анамнезе.

Данные электроэнцефалографии (43 6/7 недель ПКВ) свидетельствуют о наличии умеренных диффузных изменений функционального состояния нейронов коры и подкорковых структур головного мозга; эпилептиформной активности и межполушарной асимметрии нет.

Весовые прибавки за время наблюдения в стационаре составили: за 1-й и 2-й месяцы — 785 г, за 3-й месяц — 392 г, за 4-й месяц — 861 г.

Диагноз основной: Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, перивентрикулярная лейкомаляция (кистозная форма), ранний восстановительный пери-

од, синдром пирамидной недостаточности в нижних конечностях. Судорожный синдром в анамнезе. Задержка психомоторного развития.

Диагноз сопутствующий: Бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде, «новья» форма, тяжелое течение, период хронической болезни, дыхательная недостаточность I степени. Синдром дыхательных расстройств в анамнезе. Легочная гипертензия. Недоношенность 25 1/7 недель. Экстремально низкая масса тела при рождении. Пролиферативная ретинопатия недоношенных III степени, зона 2. Состояние после перенесенной лазерной коагуляции сетчатки слева от 13.06.2017 г., обоих глаз от 27.06.2017 г. Некротизирующий энтероколит у плода и новорожденного 2а степени в анамнезе. Цитомегаловирусная болезнь неуточненная. Генерализованная цитомегаловирусная инфекция в анамнезе, вирусоносительство. Открытый артериальный проток, медикаментозное закрытие. Анемия недоношенных тяжелой степени, смешанного генеза. Острый геморрагический гастрит в анамнезе. Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита.

На сроке 40 1/7 недель ПКВ было выполнено кардиореспираторное мониторирование во время сна на фоне проводимой дополнительной кислородотерапии. В течение 92 минут во время мониторинга кислородная поддержка была отключена с целью описания истинной картины возможности поддержания сатурации кислорода в пределах целевого диапазона. Длительность записи составила 258 минут. Средняя сатурация кислорода составила 91,1% (анализировалась вся запись целиком), минимальная — 74,0% (регистрировалась только в отсутствие дополнительной кислородной поддержки). Всего было зарегистрировано 90 эпизодов десатураций (индекс десатурации составил 21,1 событий/час), из них с падением сатурации кислорода <5% зарегистрировано 46 эпизодов (10,8 событий/час), с падением SpO_2 на 5–9% — 30 эпизодов (7,0 событий/час), с падением SpO_2 на 10–20% — 13 эпизодов (3,0 событий/час) и с падением SpO_2 >20% — 1 эпизод (0,2 события/час). Все эпизоды десатурации наблюдались в отсутствии дотации дополнительного кислорода. Количество эпизодов снижения сатурации <90% составило 64 (15,0 событий/час), <85% — 37 эпизодов (8,7 событий/час), <80% — 12 эпизодов (2,8 событий/час). Отмечалась выраженная брадикардия (83 удара в минуту) в момент отсутствия дотации дополнительного кислорода. На основании полученных данных было принято решение о продолжении дополнительной кислородотерапии в домашних условиях.

На сроке 48 3/7 недель ПКВ выполнено повторное кардиореспираторное мониторирование сна в домашних условиях. До момента проведения

исследования ребенок находился в течение 7 дней без дополнительной кислородной поддержки. Длительность записи составила 296 минут. Отмечались более низкие значения средней сатурации кислорода во время сна ребенка (93,1%), чем по рекомендуемым нормам. Наблюдалась положительная динамика в виде повышения средней сатурации кислорода по сравнению с предыдущим мониторингом. Минимальное значение средней SpO_2 составило 84,0%. Были диагностированы эпизоды десатурации с самостоятельным восстановлением (индекс десатурации составил 19,3 событий/час), с падением сатурации кислорода $<5\%$ — 60 эпизодов (13,9 событий/час), $5-9\%$ — 23 эпизода (5,3 событий/час), $10-20\%$ — 0 эпизодов. Количество эпизодов снижения сатурации $<90\%$ — 41 (9,5 событий/час), $<85\%$ — 1 эпизод (0,2 событий/час), $<80\%$ не зарегистрировано. В моменты десатурации отмечалась брадикардия (96 ударов в минуту). Был рекомендован контроль в динамике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формированию БЛД у данного ребенка способствовали такие факторы, как неблагоприятный акушерский и соматический анамнез матери, преждевременные роды, необходимость интенсивной кислородной терапии ввиду течения синдрома дыхательных расстройств 1-го типа, кислородозависимость до 5 месяцев жизни. Характерные клинические и рентгенологические изменения свидетельствовали о развитии БЛД. Потребность в проведении дополнительной кислородотерапии в 36 недель ПКВ позволяет говорить о тяжелом течении БЛД. Диагностировано поражение ЦНС гипоксически-геморрагического генеза, внутрижелудочковое кровоизлияние I степени, перивентрикулярная лейкомаляция кистозной формы. Кардиореспираторное мониторирование сна позволило установить положительную динамику в виде повышения уровня средней сатурации кислорода при отсутствии кислородной поддержки. Однако обращает внимание выраженные десатурации, сопровождающиеся брадикардией, что требует контроля в динамике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blencowe H., Cousens S., Chou D. et al. Born too soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod. Health.* 2013; 10: 2. DOI: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
2. Tracy M.K., Berkelhamer S.K. Bronchopulmonary dysplasia and pulmonary outcomes of prematurity. *Pediatr. Ann.* 2019; 48(4): 148–53. DOI: 10.3928/19382359-20190325-03.
3. Altit G., Dancea A., Renaud C. et al. Pathophysiology, screening and diagnosis of pulmonary hypertension

in infants with bronchopulmonary dysplasia — a review of the literature. *Paediatr. Respir. Rev.* 2016; 23: 16–26. DOI: 10.1016/j.prrv.2016.11.002.

4. Chandrasekharana P., Lakshminrusimha S. Oxygen therapy in preterm infants with pulmonary hypertension. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2020; 25(2): 1–7. DOI: 10.1055/s-0036-1592346.
5. Соломаха А.Ю., Иванов Д.О. Особенности этиологии и диагностики БЛД-ассоциированной легочной гипертензии у недоношенных детей. *Children's Medicine of the North-West.* 2021; 9(2): 22–7.
6. Cummings J.J., Polin R.A. Committee on Fetus and Newborn. Oxygen Targeting in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 2016; 138(2): e20161576. DOI: 10.1542/peds.2016-1576.
7. Соломаха А.Ю., Петрова Н.А., Образцова Г.И. и др. Динамика кардиореспираторных и эхокардиографических показателей у детей первого года жизни, страдающих бронхолегочной дисплазией. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2019; 7, 1(23): 31–7.
8. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2014; 42(Suppl. 1): 45–54.
9. Соломаха А.Ю., Петрова Н.А., Иванов Д.О., Свиричев Ю.В. Нарушения дыхания во сне у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией и легочной гипертензией. *Педиатр.* 2017; 8(6): 5–10.

REFERENCES

1. Blencowe H., Cousens S., Chou D. et al. Born too soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod. Health.* 2013; 10: 2. DOI: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
2. Tracy M.K., Berkelhamer S.K. Bronchopulmonary dysplasia and pulmonary outcomes of prematurity. *Pediatr. Ann.* 2019; 48(4): 148–53. DOI: 10.3928/19382359-20190325-03.
3. Altit G., Dancea A., Renaud C. et al. Pathophysiology, screening and diagnosis of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia — a review of the literature. *Paediatr. Respir. Rev.* 2016; 23: 16–26. DOI: 10.1016/j.prrv.2016.11.002.
4. Chandrasekharana P., Lakshminrusimha S. Oxygen therapy in preterm infants with pulmonary hypertension. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2020; 25(2): 1–7. DOI: 10.1055/s-0036-1592346.
5. Solomakha A.Yu., Ivanov D.O. Osobennosti etiologii i diagnostiki BLD-assotsirovannoy legochnoy gipertenzii u nedonoshennykh detey [Features of the etiology and diagnosis of BPD-associated pulmonary hypertension in premature infants]. *Children's Medicine of the North-West.* 2021; 9(2): 22–7. (in Russian).
6. Cummings J.J., Polin R.A. Committee on Fetus and Newborn. Oxygen Targeting in Extremely Low Birth

- Weight Infants. *Pediatrics*. 2016; 138(2): e20161576. DOI: 10.1542/peds.2016-1576.
7. Solomakha A.Yu., Petrova N.A., Obraztsova G.I. i dr. Dinamika kardiorespiratornykh i ekhokardiograficheskikh pokazateley u detey pervogo goda zhizni, stradayushchikh bronkholegochnoy displaziey [Dynamics of cardiorespiratory and echocardiographic indicators in children of the first year of life suffering from bronchopulmonary dysplasia]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019; 7, 1(23): 31–7 (in Russian).
 8. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars*. 2014; 42(Suppl. 1): 45–54.
 9. Solomakha A.Yu., Petrova N.A., Ivanov D.O., Sviryaev Yu.V. Narusheniya dykhaniya vo sne u nedonoshennykh detey s bronkholegochnoy displaziey i legochnoy gipertenziey [Sleep breathing disorders in premature infants with bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension]. *Pediatr*. 2017; 8(6): 5–10. (in Russian).

УДК 929+614.23

DOI: 10.56871/CmN-W.2023.13.16.014

ПАМЯТИ УЧИТЕЛЯ. О НИКОЛАЕ ПАВЛОВИЧЕ ШАБАЛОВЕ

IN MEMORY OF A TEACHER. ABOUT NIKOLAI PAVLOVICH SHABALOV



Николай Павлович Шабалов
(21.03.1939–27.02.2023)

В последние дни февраля 2023 года покинул этот мир мой Учитель, великий врач и ученый, основатель российской неонатологии Николай Павлович Шабалов.

Более 50 лет вся отечественная педиатрия и неонатология связаны с его именем. Все неонатологи страны считают Николая Павловича своим учителем. Он спас тысячи детских жизней, а значит, и сотни тысяч людей сделал счастливыми. В каждом человеке Николай Павлович видел товарища, брата, которому надо помочь, если что-то приключилось. Он всегда ставил интересы ребенка выше всего остального. Это добро рождало вокруг себя добро. Он очень любил Россию, боролся за сохранение отечественной педиатрии, отечественной истории. Он мог одним словом заставить человека поверить в себя. Он делился любовью. Это была любовь к ребенку, к профессии. Вся жизнь Николая Павловича была связана с Педиатрическим университетом, он его закончил, долгие годы работал в стенах *Alma Mater*. В последние годы он был председателем Совета старейшин Университета, всегда посещал заседания Ученого совета, работал до последнего дня.

Жизнь Николая Павловича — как свеча, как свет, который навсегда останется с нами.

Николай Павлович родился 21 марта 1939 г. в Ленинграде. Когда ему было 2 года, началась Великая Отечественная война. Все 900 дней блокады он вместе с матерью провел в родном городе. Во время блокады в Ленинградском педиатрическом медицинском институте (ЛПМИ) его спасли от тяжелой пневмонии.

В 1956 г. Н.П. Шабалов поступил в ЛПМИ. Его учителем и наставником стал академик, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии Александр Федорович Тур. Именно на эту кафедру, окончив в 1962 г. институт, Николай Павлович был принят сначала как клинический ординатор, а через два года и как аспирант. Под руководством А.Ф. Тура и профессора кафедры биохимии ЛПМИ А.А. Юрьева в 1967 г. Николай Павлович защитил кандидатскую диссертацию на тему «Аденозинтрифосфатазная активность эритроцитов при остром лейкозе у детей».

«Кровь здоровых детей разных возрастов» (1970) — первая монография в соавторстве с Учителем. В 1977 г. Николай Павлович защитил докторскую диссертацию «Патогенез, клиника, диффе-

ренциальный диагноз и лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей».

Не только гематология, но и развивающаяся в тот момент неонатология привлекала Н.П. Шабалова. Понимая актуальность проблемы выхаживания новорожденных, Николай Павлович принял активное участие в организации и открытии отделений патологии новорожденных в структуре построенной в Ленинграде Детской городской больницы № 1. Для дистанционного наблюдения за состоянием детей, находящихся в родильных домах, совместно с Э.К. Цыбулькиным, Е.В. Губер, В.А. Любименко была разработана автоматизированная программа «ДИНАР». В 1980 г. открылся первый в СССР Реанимационно-консультативный центр, работающий и по настоящее время.

С момента открытия больницы в 1977 г. и по 2016 г. Н.П. Шабалов еженедельно консультировал отделения реанимации и патологии новорожденных Детской городской больницы № 1.

В 1985 г. Н.П. Шабалов организовал и возглавил первую в России кафедру педиатрии с курсами пе-

ринатологии на факультете усовершенствования врачей ЛПМИ, основной задачей которой стала подготовка и переподготовка врачей-неонатологов. За время существования кафедры сотрудниками, аспирантами, соискателями было выпущено 10 монографий, 14 учебников, 3 руководства для врачей, 4 справочника, 2 сборника научных работ и более 300 различных статей.

С 1993 г. Николай Павлович заведовал кафедрой и клиникой детских болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. До 2009 г. Николай Павлович стоял во главе обеих кафедр. С 2007 г. стал президентом Санкт-Петербургского отделения Союза педиатров России.

Особая заслуга принадлежит Н.П. Шабалову в организации педиатрического образования в России. После многочисленных переизданий его учебников, руководств и учебных пособий как по общей педиатрии, так и по отдельным разделам частной, можно утверждать, что сама концепция педиатрического образования сегодня формируется уже на основе этих учебников. Вся программа подготовки педиатров, по существу, строится на основе учебной литературы, написанной Н.П. Шабаловым.

Н.П. Шабалов — автор и соавтор большого числа статей, монографий и учебных пособий по перинатологии. В этой связи следует отметить его пионерские работы по клинической фармакологии новорожденных, перинатальной гематологии и гемостазиологии, асфиксиям новорожденных, в том числе асфиксии на фоне хронической внутриутробной гипоксии, алгоритмам первичной помощи новорожденному в родильной палате. Н.П. Шабалов систематизировал учение о пограничных состояниях новорожденных, выделил ряд новых переходных состояний. Им сформулирована концепция о фазности изменений гемостаза, разработана классификация желтух новорожденных, высказан целый ряд ключевых соображений о перинатальных инфекциях, постгипоксической энцефалопатии. Велик вклад Н.П. Шабалова в детскую гематологию. При содействии академика А.Ф. Тура он оказался автором первых в СССР возрастных нормативов показателей периферической крови

у детей в аспекте физиологии гемопоэза в различные периоды детства. В содружестве с А.В. Папаяном Николай Павлович явился автором учения о геморрагических диатезах у детей. Им впервые была доказана роль наследственных тромбоцитопатий в патогенезе идиопатической тромбоцитопенической пурпуры.

Николай Павлович — один из немногих, чье научное творчество опирается на прочную историческую базу. Многие его исследования целиком посвящены истории педиатрии.

Продолжив дело, начатое академиком А.Ф. Туром, Н.П. Шабалов является главным инициатором и вдохновителем нового направления педиатрии — перинатологии, причем не только в теоретическом плане, но и в его практическом воплощении. В содружестве с Э.К. Цыбулькиным и В.А. Любименко он создал стройную систему оказания медицинской помощи новорожденным в мегаполисе, внедренную по всей России.

Трудно перечислить все звания ученого — академик Международной академии наук экологии, безопасности человека и природы, почетный профессор Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, почетный профессор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, президент регионального отделения Союза педиатров России в Санкт-Петербурге, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ, заслуженный врач РФ. Николай Павлович награжден орденом Почета (Россия), орденом Святого Михаила Архангела, многочисленными медалями и другими наградами.

Ученики Николая Павловича работают ныне во всех концах России и мира. Под его руководством защищено 77 кандидатских и 24 докторских диссертации, ученики Николая Павловича руководят кафедрами в Санкт-Петербурге, Чите, Нальчике, Иркутске, Самарканде, Бишкеке.

Николай Павлович был удивительно светлым человеком, радовавшимся успехам учеников больше, чем своим собственным. Для педиатров страны он был как бы всеобщим Учителем. Память о нем навсегда останется в наших сердцах.

*Главный редактор журнала
«Children's medicine of the North-West»,
профессор Д.О. Иванов*

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 15.03.2021 г.

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Children's medicine of the North-West (Детская медицина Северо-Запада)» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), Пи № ФС77-805334 от 1 марта 2021 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, пред-

ставляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес lt2007@inbox.ru. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи. Информацию об оформлении можно уточнить на сайте: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed/index>.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно скачать на сайте <https://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/>).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

Для публикации в Журнале необходимо предоставить рукопись и направление на публикацию от учреждения с разрешением на публикацию в открытой печати.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Children's medicine of the North-West» и

размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Редакция журнала приветствует полностью двуязычные статьи.

Статья должна иметь **(НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ)**:

1. **Заглавие** (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.

2. **Сведения об авторах** (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail, ORCID. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.

3. **Резюме** (Summary) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Children's medicine of the North-West» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура аннотации: введение (Background), цели и задачи (Purposes and tasks), методы (Materials and methods), результаты (Results), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. **Ключевые слова** (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заго-

ловков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

5. Заголовки таблиц, подписи к рисункам, а также все тексты на рисунках и в таблицах должны быть на русском и английском языках.

6. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53.

Список формируется в порядке упоминания источников (если источник упоминается несколько раз, то используется номер ссылки первого упоминания). В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга: Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Преображенский Б. С., Тёмкин Я. С., Лихачёв А. Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worrington A. F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3rd ed. NY: Mosby; 1998.

Глава из книги: Автор (ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор (ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г. А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–111.

Статья из журнала

Автор (ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирущенко А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worrington A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм наблюдения кульминации экспериментального ни-

стагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И. А., Маринушкин Д. Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С. М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Описание Интернет-ресурса

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013).

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.

3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.

4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.

5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english] (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa. [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie. [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги: Avtor (y) Nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) In: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) stranisi ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi. [Rate of speech]. In: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989: 107–11. (in Russian).

Статья из журнала: Avtor (y) Nazvanie stat'i (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) Nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem (znak dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki. [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozheniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya). [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutritrobnoy gibeli ploda. [Obstetric tactics in

intrauterine fetal death]. In: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha. [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

СТРУКТУРА ОСНОВНОГО ТЕКСТА СТАТЬИ

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD).

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. **Все надписи на рисунках и в таблицах приводятся на русском и английском языках.**

Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1.

В конце каждой статьи обязательно указываются вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения ре-

дакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

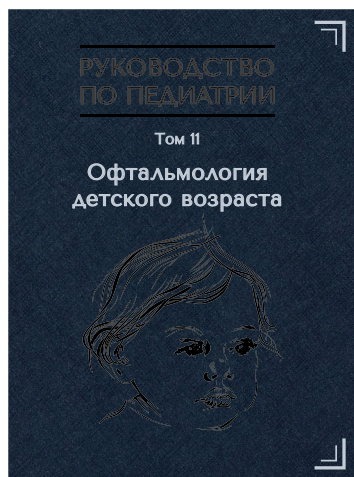
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: lt2007@inbox.ru.

Сайт журнала: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed/index>.

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

Руководство по педиатрии. ОФТАЛЬМОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Редакционная коллегия тома: Д.О. Иванов, В.В. Бржеский



Том 11 «Руководства по педиатрии» отражает современный уровень развития офтальмологии детского возраста. Книга содержит актуальную информацию о современных методах диагностики и лечения заболеваний глаз у детей. Отдельные разделы посвящены клиническим рекомендациям по основным синдромам и заболеваниям.

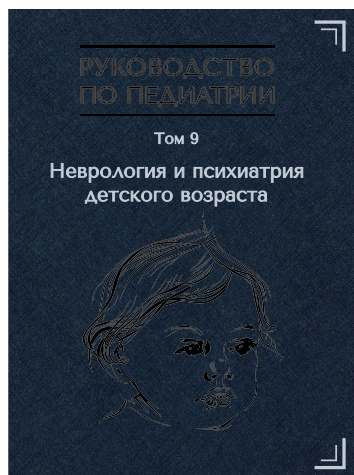
Издание предназначено офтальмологам, педиатрам и представителям других медицинских дисциплин, а также студентам старших курсов медицинских вузов.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 344 страницы.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877706/>

Руководство по педиатрии. НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Редакционная коллегия тома: Д.О. Иванов, В.И. Гузева, С.В. Гречаный



Том 9 «Руководства по педиатрии» отражает современный уровень развития неврологии и психиатрии детского возраста. Книга содержит актуальную информацию о современных методах диагностики и лечения заболеваний нервной системы и психических расстройствах. Отдельные разделы посвящены клиническим рекомендациям по основным синдромам и заболеваниям.

Руководство предназначено неврологам, нейрохирургам, психиатрам, психотерапевтам и представителям других медицинских дисциплин, а также студентам старших курсов медицинских вузов.

Твердый переплет, 288 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877707/>
