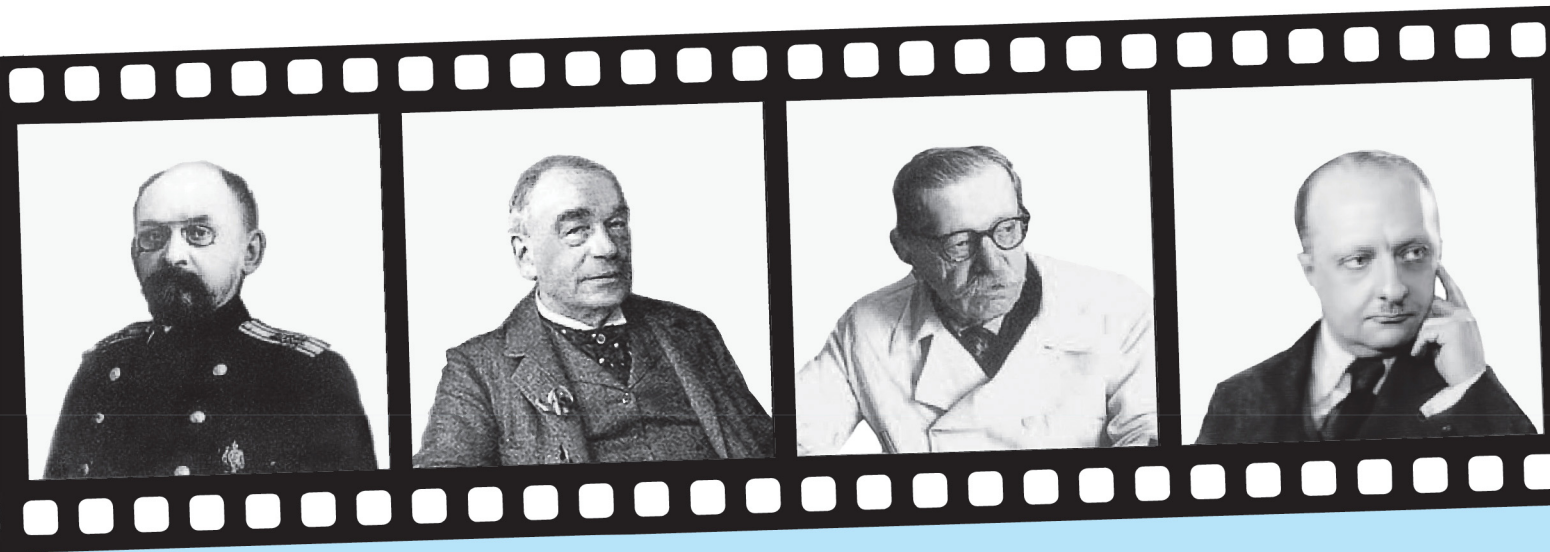


Children's medicine of the North-West

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2005 году
Выпускается 4 раза в год

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



В номере:

- Прогностическая роль ожирения для здоровья матери и ребенка в первый год жизни
- Пробиотические свойства штаммов *Lactobacillus reuteri*
- Хронические запоры у маломобильного пациента неврологического профиля
- Железодефицитная анемия в структуре хронических заболеваний
- Нутрициологические подходы к профилактике ожирения у детей
- Адъювантная терапия лямблиоза
- Особенности клинической картины и диагностики муковисцидоза
- Клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, у детей
- Роль дисбактериоза кишечника в генезе микробной экземы у детей
- Оценка приверженности родителей к специфическому лечению детей, больных туберкулезом
- Синдром Айкарди-Гутьера у пациента с детским церебральным параличом
- Болезнь Такаясу у подростка. Клиническое наблюдение и комментарий
- Клинический случай: синдром Тричера Коллинза

Children's medicine of the North-West

2023, Volume 11, N 3

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)
Гречаний 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 РАН (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., RAS 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., RAS 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: lt2007@inbox.ru

Статьи просьба направлять по адресу:
lt2007@inbox.ru

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

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

E-mail: lt2007@inbox.ru.

Формат 60×90/8. Усл.-печ. л. 19,5. Тираж 100 экз.
Распространяется бесплатно. Оригинал-макет изготовлен
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Format 60×90/8. Cond.-printed sheets 19,5. 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 111. Дата выхода 21.09.2023.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100.
Order 111. Release date 21.09.2023.

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)
Stroкова T.V., MD, PhD, Prof. (Moscow)
Yyerney Dolinshek (Sloveniya)

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

Передовая статья

- 5 Прогностическая роль ожирения для здоровья матери и ребенка в первый год жизни
Д.О. Иванов, Н.Э. Прокопьева,
Ю.В. Петренко

Лекции

- 36 Пробиотические свойства штаммов *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*)
В.П. Новикова, Д.М. Магамедова

Обзоры

- 54 Хронические запоры у маломобильного пациента неврологического профиля
Л.А. Фирсова, В.П. Новикова,
А.Н. Завьялова, А.Л. Балашов
- 68 Железодефицитная анемия в структуре хронических заболеваний (обзор литературы)
Н.А. Халилова, А.Ю. Трапезникова,
М.Д. Шестакова
- 76 Нутрициологические подходы к профилактике ожирения у детей
Е.В. Павловская, А.М. Лебедева,
Т.В. Строкова
- 91 Адъювантная терапия лямблиоза
А.Р. Бахвалов, М.Д. Шестакова
- 97 Особенности клинической картины и диагностики муковисцидоза
Ю.М. Баканова, К.В. Гульмамедова,
А.Ю. Трапезникова

Оригинальные статьи

- 110 Клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, у детей
Н.В. Гончар, А.К. Коперсак,
И.В. Раздьяконова, Е.И. Ермоленко,
С.Г. Григорьев, А.М. Москалюк,
С. Абузарова
- 120 Роль дисбактериоза кишечника в генезе микробной экземы у детей
С.А. Сергеева, О.К. Минеева,
А.А. Артыкова, Е.С. Большакова,
А.П. Листопадова
- 125 Оценка приверженности родителей к специфическому лечению детей, больных туберкулезом
В.А. Ходоренко, Ю.А. Яровая,
М.Э. Лозовская, Е.В. Максеменюк,
Е.В. Зубкова

Editorial

- 5 The predictive role of obesity for maternal and child health in the first year of life
D.O. Ivanov, N.E. Prokopenko,
Yu.V. Petrenko

Lectures

- 36 Probiotic properties of *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) strains
V.P. Novikova, D.M. Magamedova

Reviews

- 54 Chronic constipation and defecation disorders in a neurological patient with limited mobility
L.A. Firsova, V.P. Novikova,
A.N. Zavyalova, A.L. Balashov
- 68 Iron deficiency anemia in the structure of chronic diseases (literature review)
N.A. Khalilova, A.Yu. Trapeznikova,
M.D. Shestakova
- 76 Nutritional approaches to the prevention of obesity in children
E.V. Pavlovskaya, A.M. Lebedeva,
T.V. Strokova
- 91 Adjuvant therapy for giardiasis
A.R. Bakhvalov, M.D. Shestakova
- 97 Features of clinical presentation and diagnosis of cystic fibrosis
Yu.M. Bakanova, K.V. Gulmamedova,
A.Yu. Trapeznikova

Original papers

- 110 Clinical and laboratory features of acute intestinal infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in children
N.V. Gonchar, A.K. Kopersak,
I.V. Razd'yakonova, E.I. Ermolenko,
S.G. Grigor'ev, A.M. Moskalyuk,
S. Abuzarova
- 120 The role of intestinal dysbacteriosis in the genesis of microbial eczema in children
S.A. Sergeeva, O.K. Mineeva,
A.A. Artykova, E.S. Bolshakova,
A.P. Listopadova
- 125 Assessment of parents' commitment to specific treatment of children with tuberculosis
V.A. Khodorenko, Yu.A. Yarovaya,
M.E. Lozovskaya, E.V. Maksemenyuk,
E.V. Zubkova

Заметки из практики

- 131 Синдром Айкарди–Гутьера
у пациента с детским церебральным
параличом
А.Б. Айметдинова, А.Н. Завьялова,
М.Н. Яковлева, О.В. Любимова
- 139 Болезнь Такаюсу у подростка.
Клиническое наблюдение и комментарий
Е.В. Серикова, И.С. Коваценко,
Н.Н. Смирнова, Е.И. Жестянникова,
О.Н. Цыганова
- 145 Клинический случай: синдром Тричера Коллинза
Т.С. Дьяков, Д.Г. Пеньков,
Е.С. Ульяничева

Информация

- 150 Правила для авторов

Practical notes

- 131 Aikardi–Goutieres syndrome in a patient with
cerebral palsy
A.B. Aimetdinova, A.N. Zavyalova,
M.N. Yakovleva, O.V. Lyubimova
- 139 Disease Takayasu in a teenager.
Clinical observation and comment
E.V. Serikova, I.S. Kovatsenko,
N.N. Smirnova, E.I. Zhestyannikova,
O.N. Tsyganova
- 145 Clinical case: Treacher Collins syndrome
T.S. Dyakov, D.G. Penkov,
E.S. Ulyanicheva

Information

- 150 Rules for authors

УДК 616-056.527+618.3-06+159.922.1-055.26+577.121+618.36-008.64
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.40.28.001

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОЖИРЕНИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА В ПЕРВЫЙ ГОД ЖИЗНИ

© Дмитрий Олегович Иванов, Наталья Эдуардовна Прокопьева,
Юрий Валентинович Петренко

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

Контактная информация:

Наталья Эдуардовна Прокопьева — лаборант-исследователь лаборатории Медико-социальных проблем в педиатрии, НИЦ ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: shkumat93@gmail.com ORCID ID: 0000-0001-5412-1412

Для цитирования: Иванов Д.О., Прокопьева Н.Э., Петренко Ю.В. Прогностическая роль ожирения для здоровья матери и ребенка в первый год жизни // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 3. С. 5–35. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.40.28.001>

Поступила: 01.06.2023

Одобрена: 03.08.2023

Принята к печати: 12.09.2023

Резюме. За последние несколько десятилетий распространенность ожирения во всем мире достигла масштабов эпидемии. Ожирение и избыточный вес во время беременности связаны с ухудшением исходов для матери и ребенка. Кроме того, исследования показывают, что материнское ожирение может привести к долгосрочным последствиям для потомства, увеличивая риск развития психоневрологических расстройств, метаболических, атопических заболеваний, а также возможных изменений иммунного / воспалительного статуса. В дополнение к генетическим механизмам все больше данных свидетельствует об индукции эпигенетических изменений материнским ожирением, которые могут влиять на фенотип потомства, тем самым программируя риск ожирения и кардиометаболических заболеваний. Однако механизмы, связывающие материнскую среду с неблагоприятными краткосрочными и долгосрочными последствиями, остаются плохо изученными. В данном обзоре представлены современные знания о влиянии материнского ожирения во время беременности на ребенка в первый год жизни. Понимание этих процессов имеет ключевое значение для разработки терапевтических вмешательств с целью предотвращения будущих сердечно-сосудистых и метаболических патологий у последующих поколений.

Ключевые слова: материнское ожирение; перинатальный период; метаболический синдром; потомство матерей с ожирением; мать–плацента–плод.

THE PREDICTIVE ROLE OF OBESITY FOR MATERNAL AND CHILD HEALTH IN THE FIRST YEAR OF LIFE

© Dmitry O. Ivanov, Natalya E. Prokopeva, Yuriy V. Petrenko

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

Contact information:

Natalya E. Prokopeva — Laboratory assistant-researcher of the laboratory Medical and Social problems in pediatrics, Research Center of Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: shkumat93@gmail.com ORCID ID: 0000-0001-5412-1412

For citation: Ivanov DO, Prokopeva NE, Petrenko YuV. The predictive role of obesity for maternal and child health in the first year of life. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(3): 5–35. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.40.28.001>

Received: 01.06.2023

Revised: 03.08.2023

Accepted: 12.09.2023

Abstract. Over the past few decades, the prevalence of obesity worldwide has reached epidemic proportions. Obesity and overweight during pregnancy are associated with worse maternal and child outcomes. In addition, studies show that maternal obesity can lead to long-term consequences for the offspring, increasing the risk of neuropsychiatric disorders, metabolic, atopic diseases, and possible changes in the immune / inflammatory status. In addition to genetic mechanisms, a growing body of evidence suggests the induction of epigenetic changes by maternal obesity, which may influence offspring phenotype, thereby influencing later risk of obesity and cardiometabolic disease. However, the mechanisms linking the maternal environment to adverse short and long term outcomes remain poorly understood. This review presents current knowledge about the impact of maternal obesity on a child in the first year of life. Understanding these processes is key to developing therapeutic interventions to prevent future cardiovascular and metabolic pathologies in future generations.

Key words: maternal obesity; perinatal period; metabolic syndrome; offspring of obese mothers; mother-placenta-fetus.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение является серьезной медико-социальной проблемой современной медицины и достигает в мире масштабов эпидемии. Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения о проблеме ожирения в Европе, на 2022 г. около 55,5% взрослого населения страдает избыточной массой тела и ожирением. Неуклонно растет распространенность ожирения среди женщин детородного возраста [1]. В 2017–2018 гг. в США распространенность ожирения среди женщин детородного возраста составляла около 40% [2–4], в Великобритании ожирение отмечалось у 21,6% женщин, а 27,4% имели избыточный вес. В Шотландии в 2021 г. 25,9% женщин страдали ожирением к моменту наступления беременности [3]. Статистические данные в Российской Федерации перекликаются с общемировой тенденцией. Так, по результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) в 2013–2014 гг., ожирение встречалось практически у каждого третьего гражданина России. Вторая волна программы ЭССЕ-РФ, проведенная в 2017 г., включала 17 регионов и более 26 000 участников обоих полов в возрасте от 20 до 64 лет. Результаты исследования показали, что ожирение регистрировалось у 27,9% мужчин и 31,8% женщин, распространенность ожирения среди женщин детородного возраста достигала 25% [5]. В настоящее время актуальна проблема ожирения среди женщин детородного возраста, по данным исследований последних лет, демонстрирующих неблагоприятное влияние материнского ожирения на здоровье потомства. Данные акушерской практики свидетельствуют о том, что ожирение значительно осложняет течение беременности и родов, способствуя возникновению акушерских осложнений в 2–3 раза чаще, чем у женщин, имеющих нормальный индекс массы тела [6–8]. Кроме того, у женщин с ожирением чаще, чем у женщин с нормальным индексом массы тела (ИМТ), наблюдается избыточное гестационное увеличение массы тела, что также доказанно увеличивает акушерские и перинатальные риски [9–12].

ВЛИЯНИЕ МАТЕРИНСКОГО ОЖИРЕНИЯ НА РОСТ И РАЗВИТИЕ ПЛОДА. ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ РИСКИ

Многочисленные исследования доказали роль материнского ожирения в формировании различных осложнений беременности и родов, таких как невынашивание беременности, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, гестационная артериальная гипертензия, аномалии родовой деятельности, увеличение частоты оперативного родоразрешения, кровотечения в родах и раннем

послеродовом периоде, травматические повреждения у матери и плода, инфекции в области хирургических вмешательств, задержка внутриутробного развития плода [14–18]. Помимо осложнений беременности и родов, перинатальных рисков, в настоящее время активно изучаются механизмы долгосрочного влияния материнского ожирения на потомство. В настоящее время встречаются единичные работы, изучающие влияние материнского ожирения в первый год жизни ребенка, влияние генетических и эпигенетических факторов.

Во время беременности во многих органах и системах организма женщины происходят значительные анатомические и физиологические изменения, направленные на обеспечение питания и развития плода. Одним из важных механизмов физиологической адаптации материнского организма к беременности является контролируемая выработка цитокинов, воспалительных и провоспалительных факторов различными подтипами клеток на границе между матерью и плодом, так как для имплантации, плацентации и продолжения беременности требуется строгая регуляция воспалительных факторов [19, 20]. Материнское ожирение связано с изменением в профиле воспалительной реакции, что непосредственно оказывает влияние на физиологическую адаптацию. При беременности, протекающей на фоне ожирения и избыточной массы тела, возникает хроническое воспаление низкой степени, вторичное по отношению к нарушению профиля иммунных клеток, впоследствии приводящее к активации провоспалительных механизмов. Данное состояние в современной литературе имеет название «метафламация». Метафламация в настоящее время признается в качестве основного фактора, влияющего на здоровье потомства в ранний период жизни [21, 22]. Описаны три иммунологические стадии, основанные на воспалительной реакции организма во время беременности [20, 23]. В I триместре начальная провоспалительная стадия важна для имплантации и плацентации. С началом II триместра наступает противовоспалительная и иммунная стадия Th2-типа, необходимая для роста плода. В III триместре провоспалительная стадия и иммунная активация Th1-типа инициируют родовую деятельность и роды [20–23]. Помимо важной роли клеток Th1 и Th2 во время беременности, другие Т-хелперы, такие как Т-хелперы 17 (Th17), Т-хелперы 22 (Th22), фолликулярные Т-хелперы (Tfh) и регуляторные Т-клетки (Treg) у матери и плода способствуют продолжению здоровой беременности. Клетки Th17 и Th22 участвуют в индукции иммунитета против внеклеточных патогенов на границе матери и плода [20–22]. Неконтролируемый ответ Th1 и Th17 связан с несостоятельной имплантацией и невынашиванием

беременности [21–28]. Клетки Treg усиливают иммунную толерантность к плоду путем подавления чрезмерного иммунитета Th1 и Th17 и аутоиммунного ответа [29]. Фолликулярные Т-хелперы в III триместре обеспечивают гуморальный иммунитет, активируя В-клетки для инициации ответа антител вне фолликулярного и герминального центра [30]. Т-хелперы 1-го типа (Th1) и Т-хелперы 2-го типа (Th2) представляют собой два основных подмножества CD4 Т-хелперных клеток, которые регулируют адаптивный иммунный ответ [31]. Клетки Th1 продуцируют высокие уровни интерферона- γ (IFN- γ), интерлейкина-2 (IL-2), фактора некроза опухоли (TNF) и отвечают за фагоцитоззависимое воспаление, а также за защиту от внутриклеточных патогенов [31]. Они также играют важную роль в развитии органо-специфических аутоиммунных заболеваний и хронических воспалительных заболеваний [31]. Клетки Th2 продуцируют IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 и IL-13, что приводит к избыточному иммунному ответу за счет переключения В-клеток, активации эозинофилов и ингибированию фагоцитарной активности [32]. Несмотря на некоторые противоречивые результаты, большинство исследований, встречаемых в современной литературе, показывают, что матери с ожирением до беременности имеют повышенный уровень провоспалительных цитокинов, таких как IL-8, IL-6, CRP, TNF- α и IFN- γ , и измененные уровни адипокинов [33–40]. Воспаление, возникающее на фоне ожирения матери, приводит к нарушению развития плаценты, которое оказывает влияние как на материнский, так и на плацентарный профили воспаления [41–43]. На сегодняшний день доказано влияние цитокинов на имплантацию и ремоделирование спиральных артерий. Так, аномально высокие уровни TNF- α могут приводить к нарушению ремоделирования спиральных артерий [44], а IL-6 увеличивает миграцию и инвазию клеток трофобласта, тогда как TNF- α ее снижает [45–48]. В исследованиях последних лет продемонстрировано, что материнское ожирение связано с увеличением массы плаценты и снижением ее эффективности, что указывает на адаптацию к повышенной доступности питательных веществ для регуляции роста плода [49–54]. Была также выявлена линейная корреляционная зависимость между массой плаценты и массой тела при рождении [49, 54]. Плацентарный транспорт оказывает значительное влияние на внутриутробную среду плода [55]. При беременности на фоне ожирения аномальная плацентарная сосудистая сеть является наиболее распространенной патологией плаценты [53, 56–59]. Рост сосудов плаценты регулируется ангиогенными факторами, в том числе VEGF, плацентарным фактором роста (PlGF), образуя фактор роста- β (TGF- β) и лептин, а также антиангиогенные факторы, такие как раство-

римая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) и растворимый эндоглин (sEng) [7–9, 51]. К концу II триместра ворсинчатые кровеносные сосуды начинают образовывать петли и извиваться, резко увеличивая площадь поверхности для обмена питательными веществами и газами [60]. Дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами считается важным звеном в патогенезе преэклампсии и задержки внутриутробного развития [65]. Ожирение доказанно связано с повышенной плацентарной экспрессией VEGF, снижением уровней циркулирующих PlGF и sFlt-1 [66, 67]. Таким образом, материнское ожирение нарушает развитие плацентарной архитектуры, потенциально ставя под угрозу рост и выживание плода [60].

На ранних сроках физиологически протекающей беременности происходит повышение чувствительности к инсулину, что способствует поглощению глюкозы жировой тканью, что, в свою очередь, подготавливает организм к повышенным энергетическим потребностям на более поздних сроках беременности [61]. У женщин с ожирением постпрандиальная концентрация инсулина на 50–60% выше, чем у женщин с нормальной массой тела как на ранних, так и на поздних сроках беременности [62]. Женщины с ожирением также в большей степени имеют толерантность к глюкозе в сравнении с беременными женщинами с нормальным ИМТ, о чем свидетельствуют более высокие значения уровня глюкозы натощак, через 1 и 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) [62]. Несмотря на то что значения гликемии могут не соответствовать критериям гестационного сахарного диабета (ГСД), аномальный ответ на ПГТТ у женщин с ожирением связан с риском рождения крупного для гестационного возраста плода [63]. Кроме этого, во время беременности, протекающей на фоне ожирения или избыточной массы тела, регистрируются повышенные уровни циркулирующих цитокинов в материнской крови, таких как TNF- α и IL-6, связь которых доказана в развитии инсулинорезистентности в I и во II триместрах беременности [64–66].

В исследованиях, проведенных на животных моделях, а затем опубликованных на людях, обнаружено, что материнское ожирение приводит к снижению транспорта олеиновой кислоты в плаценте у детей мужского пола, что связано со снижением экспрессии транспортера CD36 (транслоказа жирных кислот) и внутриклеточного белка, связывающего жирные кислоты (FABP 5) [67]. Увеличение передачи липидов плоду способствует развитию жировой ткани, и, следовательно, риску развития избыточной массы тела у потомства [68]. Гиперлипидемия и сосудистая дисфункция могут быть важным медиатором кардиометаболических

заболеваний, наблюдаемых у потомства рожденных от матерей, страдающих ожирением. Учитывая все приведенные выше механизмы, можно сделать вывод, что ожирение матери оказывает пагубное влияние на здоровье потомства. Кратковременные неблагоприятные исходы для плода у младенцев матерей с ожирением включают повышенный риск чрезмерного роста плода, мертворождения и неонатальной гипогликемии [69, 70]. Метаанализ опубликованных данных по 38 когортам показал, что материнское ожирение и даже небольшое увеличение индекса ИМТ связаны с повышенным риском внутриутробной и младенческой смерти. Для женщин с ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$ абсолютный риск на 10 000 беременностей составил 102 и 43 внутриутробных и младенческих смертей соответственно [71]. Беременность, протекающая на фоне избыточной массы тела, связана с 2–3-кратным увеличением риска макросомии у плода; это связано с увеличением абсолютного размера плода и жировой массы младенцев [72–74]. Некоторые исследования предполагают, что программирование ожирения у потомства материнским ожирением может быть частично специфичным для пола, при этом потомство мужского пола имеет большую восприимчивость к рискам развития ожирения по сравнению с потомством женского пола, рожденным от матерей с ожирением [75]. Избыточный рост плода является основной причиной увеличения частоты кесарева сечения [76, 77]. Тяжелая неонатальная гипогликемия отмечается у 10–15% новорожденных и может приводить к поражению нервной системы [78]. При ожирении у матери неонатальная гипогликемия обычно носит преходящий характер и возникает из-за неадекватной, стойкой гиперинсулинемии, вызванной более высокими, в сравнении с нормальными концентрациями, глюкозы в утробе матери [79].

ФАКТОРЫ РЕГУЛЯЦИИ НА УРОВНЕ МАТЬ–ПЛАЦЕНТА–ПЛОД ПРИ МАТЕРИНСКОМ ОЖИРЕНИИ

Данные исследований последних лет демонстрируют, что жировая ткань является важным эндокринным органом, участвующим в обмене веществ, посредством нескольких механизмов, наиболее важным из которых является секреция биоактивных медиаторов из адипоцитов и других клеток [80–88]. Эти биологически активные вещества, в совокупности называемые «адипокинами», имеют важное значение в патофизиологии инсулинорезистентности, гиперлипидемии, воспаления и метаболического синдрома [89–100]. Метаболическая адаптация начинается на ранних сроках беременности и сопровождается изменениями в продукции материнских гормонов, в том числе про-

лактина, эстрогена, прогестерона и кортизола [101, 102]. Плацентарная секреция гормонов, которая начинается сразу после имплантации и продолжается на протяжении всей беременности, важна для метаболической адаптации матери посредством косвенного моделирования эндокринных осей и прямого изменения в метаболических системах матери [103].

Метаболизм глюкозы. Глюкоза является основным субстратом для плацентарного и фетального энергетического метаболизма, и нормальная беременность вызывает заметные изменения в метаболизме глюкозы у матери, включая резистентность к инсулину, активацию выработки глюкозы в печени и повышенное высвобождение инсулина β -клетками поджелудочной железы с более высоким содержанием С-пептида в плазме; эти механизмы способствуют плацентарной и фетальной доставке глюкозы [61]. На ранних сроках гестации уровень тощаковой гликемии снижается (в сравнении с уровнем глюкозы до беременности), отчасти из-за гемодилюции, связанной с увеличением объема циркулирующей крови у матери. Уровень тощаковой гликемии у матери остается стабильно низким во II триместре и достигает еще более низких значений в III триместре: это связано с усиленным использованием глюкозы плодно-плацентарным комплексом [62]. Тощаковая гипогликемия матери во время беременности компенсируется усиленным печеночным глюконеогенезом, который способствует повышению уровня глюкозы в крови и помогает поддерживать поступление питательных веществ плоду [63–69]. Напротив, постпрандиальные уровни глюкозы прогрессивно повышаются во время беременности в сравнении с уровнем до беременности [106, 107]. Это связано с нарушением чувствительности периферических тканей к инсулину и, следовательно, снижением утилизации глюкозы матерью после еды [108]. Женщины с ожирением имеют более высокий профиль глюкозы, чем женщины с нормальным индексом массы тела [70–73]. Материнская гликемия является сильной детерминантой роста плода, о чем свидетельствует непрерывная связь уровня материнской гликемии с увеличением массы тела при рождении [65–67].

Инсулин. В начале беременности у матери наблюдается повышение уровня секретина и чувствительности к инсулину, что стимулирует липогенез и снижает окисление жирных кислот, вызывая накопление жира у матери. Примерно в середине беременности развивается резистентность к инсулину, чтобы направить доступные питательные вещества на рост и развитие плода. Это естественное состояние резистентности к инсулину усиливается при беременности, протекающей на фоне ГСД или ожирения [68–71]. Инсулинорезистентность при

ожирении приводит к гипергликемии матери и, как следствие, к гипергликемии плода, поскольку глюкоза свободно проникает через плаценту [72–78]. Установлено, что инсулин играет нейротрофическую роль для многих областей головного мозга, он ингибирует апоптоз нейронов посредством активации протеинкиназы В и протеинкиназы С, что приводит к увеличению выживаемости нейронов [79–85]. Высокий уровень инсулина необходим для правильного созревания головного мозга [86]. Однако хроническая гиперинсулинемия, которая доказанно чаще наблюдается у матерей с ожирением, соответствует высокому уровню инсулина плода, что способствует развитию у него инсулинорезистентности [87–94]. Материнское ожирение, как известно, также связано с характерными изменениями высвобождения адипокинов, которые оказывают системное влияние на метаболизм и энергетический гомеостаз [95–98].

Адипонектин. Адипонектин, один из адипокинов, продуцируемых адипоцитами, является наиболее распространенным продуктом жировой ткани и составляет 0,01% общего числа белков плазмы. Он играет важную роль во взаимосвязи жировой ткани с другими метаболическими тканями, такими как печень и скелетные мышцы [45–47]. Адипонектин подавляет печеночный глюконеогенез и способствует сенситизации инсулина [45–59]. В отличие от других адипокинов, хотя он и секретируется адипоцитами, его концентрация в плазме обратно коррелирует с ИМТ [56, 99–102]. Во время беременности уровни адипонектина снижаются по мере того, как у матери развивается инсулинорезистентность, что способствует уменьшению поглощения глюкозы и усилению липолиза, перемещая питательные вещества, такие как глюкоза и липиды, плоду [103–109]. Исследования на мышах показали, что при материнском ожирении фетальный адипонектин усиливает отложение жира у плода, тем самым увеличивая его массу тела, что доказывает важную роль адипонектина в регуляции материнского метаболизма, плацентарной функции и развития плода [110–114].

Лептин. Лептин высвобождается из жировой ткани пропорционально ее массе. На протяжении всей беременности уровень лептина увеличивается, достигая пика в III триместре. У матерей с избыточной массой тела или ожирением уровень лептина в сыворотке до беременности имеет более высокие значения, поэтому на протяжении всей беременности его концентрации выше у матери и у плода, в сравнении с матерями с нормальным ИМТ [85, 87]. Установлено, что лептин участвует в развитии нервной системы, так как он является важным трофическим фактором. В исследованиях было доказано, что лептин связывается с рецеп-

торами центра насыщения в гипоталамусе и формирует отрицательную обратную связь, подавляя повышенное потребление пищи и, таким образом, предотвращая ожирение [36]. Исследования на животных моделях показали, что ожирение связано с гиперлептинемией как у самок, так и у потомства, а также материнское ожирение приводит к формированию резистентности к лептину и, как следствие, неспособности лептина вызывать анорексические эффекты [92].

Грелин. Грелин — это гормон кишечника с сильным орексигенным сигналом. После поступления в общий кровоток грелин циркулирует в двух основных формах: ацилгрелин и дезацилгрелин. Концентрация общего грелина у матери немного снижается на протяжении всей беременности, и существует положительная корреляция между соотношением ацилированного и общего циркулирующего грелина у матери в III триместре беременности и массой тела ребенка при рождении [106–110]. Уровни общего грелина в пуповинной крови обратно пропорциональны массе тела новорожденного [115–117]. Исследования на животных и человеческих моделях показали, что материнский грелин регулирует развитие плода на поздних сроках беременности. Введение грелина мышам в течение последней недели беременности вызывало увеличение массы тела у потомства на 10–20% [118]. В исследованиях, проведенных на мышах, было показано, что грелин имеет ингибирующее значение в развитии гипоталамических нервных цепей, действуя как «разрыв» в балансе нейротрофического действия лептина, и, следовательно, правильная экспрессия грелина в неонатальном периоде важна для детей и в старшем возрасте.

Преадипоцитарный фактор. Преадипоцитарный фактор (PREF-1) представляет собой секретируемый белок, который ингибирует дифференцировку адипоцитов как *in vitro*, так и *in vivo*. Преадипоцитарный фактор синтезируется в виде трансмембранного белка, чей эктодомен, содержащий повторы эпидермального фактора роста, расщепляется ферментом, превращающим фактор некроза опухоли-α, с высвобождением биологически активной растворимой формы [104–108, 118]. На животных моделях было продемонстрировано важное значение PREF-1 в адипогенезе. У мышей, экспериментально лишенных преадипоцитарного фактора, наблюдалась задержка роста, аномалии скелета, склонность к ожирению, нарушение чувствительности к инсулину и снижение толерантности к глюкозе, что подтверждает роль PREF-1 в регуляции дифференцировки адипоцитов [13]. Во время эмбрионального развития PREF-1 широко экспрессируется в многочисленных эмбриональных тканях: в мультипотентных мезенхимальных

стволовых клетках, в железистых клетках поджелудочной железы, в клетках яичников и мужских половых желез, а также участвует в дифференцировке центральной нервной системы, гепатоцитах, дыхательных эпителиальных клетках, мезодермальных клетках почечного проксимального канальца, коре надпочечников [119–121]. Повышенные уровни PREF-1 выявляются в сыворотке крови, моче и в амниотической жидкости во время II триместра беременности [53]. После рождения экспрессия PREF-1 в большинстве тканей прекращается и наблюдается в ограниченном ряде клеток — преадипоцитах, клетках панкреатических островков, стромальных клетках тимуса и клетках коры надпочечника [28, 97].

Гормон роста. Гормон роста хорошо известен своей функцией стимуляции роста, размножения и регенерации клеток, поэтому он чрезвычайно важен для развития. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что мозг является важной мишенью гормона роста в регуляции потребления пищи, расхода энергии и гликемии, особенно в ответ на различные формы метаболического стресса, такие как глюкоприваия, ограничение пищи и физические упражнения [122–125]. Во время беременности действие гормона роста связано с регуляцией потребления пищи, чувствительностью к инсулину и лептину у матери, что свидетельствует о том, что гормон роста совместно с другими гестационными гормонами имеет важное значение в подготовке материнского организма к метаболическим потребностям потомства [126]. В настоящее время мало что известно о программирующих эффектах гормона роста матери и/или плода на развитие гипоталамуса у потомства. Есть некоторые доказательства того, что гормон роста регулирует гипоталамические нейроцепи, контролирующие энергетический гомеостаз [59].

Про- и противовоспалительные цитокины. Многочисленные исследования показывают, что материнское ожирение дополнительно увеличивает концентрацию в плазме провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF- α , хемоаттрактантный белок моноцитов 1 (MCP-1), IL-8 и С-реактивный белок, поддерживая концепцию о том, что низкое провоспалительное состояние, связанное с нормальной беременностью, усугубляется ожирением матери [127]. Биологические эффекты провоспалительных цитокинов уравниваются противовоспалительными цитокинами, такими как IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11 и IL-22 [63]. В настоящее время ожирение рассматривается как ключевой фактор в развитии хронического воспаления [96, 128], которое имеет значение в патогенезе преэклампсии, гестационного сахарного диабета [129]. Хроническое воспаление имеет неблагоприятное значение

для фетального программирования. В недавнем исследовании на животных было показано, что потомство крыс, которым вводили IL-6 на протяжении всей беременности, имело больше жира в организме по сравнению с группой контроля, а у потомства мужского пола была снижена чувствительность к инсулину [130].

Липиды. Во время беременности у матери происходит накопление липидов в I и во II триместре, а в дальнейшем — усиление липолиза жировой ткани. Катаболическое состояние жировой ткани женщины на поздних сроках беременности связано с гиперлипидемией, в основном соответствующей повышению уровня триглицеридов в плазме, а также с меньшим повышением уровня фосфолипидов и холестерина [70]. Ожирение у матери связано с повышением уровня липидов, более высоким уровнем триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и более низким уровнем холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), чем у женщин с нормальным ИМТ [131]. Несколько недавних исследований показали, что постпрандиальные триглицериды и свободные жирные кислоты у матери являются более сильным предиктором увеличения массы тела новорожденного, чем уровень глюкозы у матери при беременности, протекающей на фоне ожирения [45]. Количество и характер жирных кислот, поступающих во время беременности, имеют важное значение для развития мозга и функции гипоталамуса у потомства. У потомства мышей и крыс, рожденных от животных, которые потребляли повышенное количество насыщенных или трансжирных кислот, отмечалась гипоталамическая дисфункция [132, 133]. Избыточное питание обычно активирует гипоталамическую воспалительную передачу сигналов за счет повышенного стресса эндоплазматического ретикула в гипоталамусе, что служит механизмом энергетического дисбаланса, лежащего в основе ожирения [76]. Во время беременности, протекающей на фоне ожирения, у потомства увеличивается воспаление в гипоталамусе [58] вследствие повышенного уровня циркулирующих жирных кислот [134–138]. Предполагается, что жирные кислоты играют важную роль в дисфункции гипоталамуса, наблюдаемой у потомства, рожденного от матерей, потребляющих повышенное количество насыщенных или трансжирных кислот, и механизмы, лежащие в основе этих изменений, могут быть связаны со стрессом эндоплазматического ретикула и воспалением гипоталамуса.

В настоящее время остается малоизученной роль нейротрофического фактора головного и пептида YY в регуляции на уровне мать–плацента–плод при материнском ожирении и их дальнейшее влияние на рост и развитие ребенка [102, 113, 139–141].

ВЛИЯНИЕ МАТЕРИНСКОГО ОЖИРЕНИЯ НА ЗДОРОВЬЕ ПОТОМСТВА

Помимо неблагоприятных интранатальных и перинатальных исходов, материнское ожирение также связано с формированием хронических заболеваний у детей в более позднем возрасте. В 1990 г. Дэвид Баркер предложил модель «истоков развития болезней взрослых», в которой он выдвинул гипотезу о том, что воздействие субоптимальной окружающей среды в раннем периоде жизни формирует будущее здоровье человека [80]. Первоначально он показал, что взрослые, рожденные с низкой массой тела, вторичной по отношению к задержке внутриутробного развития из-за недостаточного потребления питательных веществ, подвержены более высокому риску развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. И напротив, состояния, связанные с внутриутробным «перееданием» и повышенным воспалением, такие как гестационный сахарный диабет и ожирение матери, негативно влияют на здоровье потомства в долгосрочной перспективе. Данные исследований последних лет позволяют предположить, что активация провоспалительного состояния во время беременности связана с длительными заболеваниями потомства, включая детское ожирение, нервно-психические расстройства и аллергические заболевания [135].

Нервно-психические расстройства. В последние годы появляется все больше данных о том, что дети, рожденные от матерей с ожирением, более склонны к нарушениям развития нервной системы и нервно-психическим расстройствам. Имеются сведения, что дети, рожденные от матерей с ожирением, имеют более низкие коэффициенты интеллекта (IQ), более высокие показатели встречаемости расстройств аутистического спектра (РАС), синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), детского церебрального паралича (ДЦП) и аффективных расстройств [45, 47, 136–138]. В исследованиях на животных моделях материнское ожирение чаще приводило к нейропсихическим заболеваниям у потомства, что связывают со значительными изменениями в структуре мозга в виде снижения пролиферации нейральных предшественников в гиппокампе, снижения апоптоза в гиппокампе и дифференцировки нейронов в зубчатой извилине, атрофии дендритов в гиппокампе и миндалевидном теле и снижения миелинизации в коре головного мозга у потомства (преимущественно у потомства мужского пола) [205–209]. Было также показано, что потомство, рожденное от матерей, страдающих ожирением, имело проблемы в обучении, отмечались поведенческие расстройства в виде гиперактивности, тревоги, снижения общительности, аддиктивного поведения и расстройств

пищевого поведения [139]. Edlow и соавт. в своем исследовании обнаружили, что потомство мышей, рожденных от животных с ожирением, имело повышенную продукцию TNF- α в ответ на воздействие полисахаридов в плацентарных CD11b-клетках по сравнению с контрольной группой [140]. Повышение провоспалительных цитокинов было более значимым у потомства мужского пола, что может коррелировать с преобладанием у мужчин некоторых психоневрологических заболеваний, связанных с ожирением матери [140–142]. Из полученных данных было выдвинуто предположение, что именно нейровоспаление и окислительный стресс, возникающие за счет повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов, повышенного перекисного окисления липидов и активации микроглии у потомства от матерей с ожирением, играют важную роль в неблагоприятных исходах развития нервной системы [26]. Провоспалительная среда влияет на метаболизм мозгового нейротрофического фактора (BDNF), который является необходимым для нейрогенеза гиппокампа. Известно, что изменения метаболизма BDNF и экспрессия триптофангидроксилазы (TPH2) связаны с тревожным расстройством во взрослом возрасте [29, 130].

Влияние на иммунную систему. Имеются доказательства того, что материнское ожирение и хроническое воспаление во время беременности увеличивают риск развития у потомства широкого спектра хронических заболеваний, многие из которых имеют признаки измененной иммунной/воспалительной активации [143–145]. В обзорах последних лет представлены доказательства изменения иммунитета плода в ответ на материнское ожирение [36–38]. В исследовании, проведенном Enninga и соавт., в пуповинной крови младенцев, рожденных от матерей с ожирением, было выявлено повышенное количество CD4+ лимфоцитов и снижение уровня IL-12p40 и хемокинов [146]. В другом исследовании, проведенном на небольшой когорте, в пуповинной крови, взятой из плаценты матерей с ожирением, было выявлено повышенное количество субпопуляций лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, NK и CD8 + CD25 + Foxp3 + Treg, в то время как количество CD34 клеток было снижено [40]. Более того, доказано влияние материнского ожирения на снижение ответа моноцитов и дендритных клеток плода на лиганды толл-подобных рецепторов [147]. Семейство толл-подобных рецепторов играет ключевую роль в провоспалительном ответе на бактериальные инфекции, следовательно, нарушение регуляции передачи сигналов толл-подобных рецепторов связано с бактериальными заболеваниями, включая некротизирующий энтероколит [148]. Большинство этих исследований проводится с использованием циркулирующих иммунных клеток

и, вероятно, не отражает особенности иммунных клеток в различных системах органов. Kamimae-Lanning исследовал влияние материнского ожирения на гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) и клетки-предшественники, выделенные из печени плода мышей [149]. Полученные результаты показали, что у самок мышей, которых постоянно кормили пищей с высоким содержанием жиров, наблюдались не только признаки неблагоприятного программирования плода, включая ограничение роста, но и снижение ГСК и клеток-предшественников в печени плода. Несмотря на снижение общего количества ГСК и клеток-предшественников, доля B220+ лимфоидных и Gr1+/Ter119+ миелоидных клеток в печени была увеличена, что свидетельствует о тенденции к миелоидной и В-клеточной дифференцировке [43].

Атопические заболевания. Несколько исследований и метаанализов показывают, что дети, рожденные от матерей с ожирением, подвержены более высокому риску развития атопических заболеваний, включая атопический дерматит и бронхиальную астму [44–51]. Вероятно, это связано с изменением функции иммунных контрольных точек у потомства, рожденного от матерей с ожирением, регулирующих развитие аллергии. Повышенные уровни материнского TNF-α и провоспалительных цитокинов, которые значимо повышены у матерей с ожирением, были связаны с частыми инфекциями нижних дыхательных путей и «свистящим» дыханием у потомства [52, 150]. На животных моделях MacDonald и соавт. показали, что в содержимом бронхоальвеолярного лаважа у потомства, рожденного от самок мышей с ожирением, отмечалось повышенное процентное содержание нейтрофилов и повышенная концентрация IL-6, что позволило выдвинуть теорию о роли влияния активного провоспалительного состояния в реактивных заболеваниях дыхательной системы у детей, рожденных от матерей с ожирением [151]. В этом же исследовании была отмечена повышенная гиперреактивность бронхов при провокации метахолином [34]. В 2019 г. Smoother и соавт. в своем исследовании выявили повышенные концентрации цитокинов Th1 (TNF-α) и Th2 (IL-5, IL-33) в бронхоальвеолярном лаваже у самок мышей с ожирением, без какой-либо нейтрофилии или эозинофилии, и было выдвинуто предположение, что эти мыши в большей степени склонны к гиперреакции на дальнейшее воздействие аллергенов или воздействие вирусов [152]. В другом исследовании было выявлено, что потомство, рожденное от мышей с ожирением, проявляет усиленную реакцию на сенсибилизацию в ответ на введение аллергена (овальбумина), что было охарактеризовано избыточной продукцией IL-4, IL-13, TNF-α и TGF-β1 [153]. В этом же исследо-

вании продемонстрировано, что у мышей, рожденных от матерей с ожирением, наблюдалась усиленная эозинофильная/нейтрофильная инфильтрация в паренхиме легких, повышенное отложение коллагена и повышенная гиперсекреция слизи [56]. Исследование, проведенное Castro-Rodriguez и соавт. в 2020 г., показало связь высокого уровня лептина в пуповинной крови с более высоким риском развития бронхиальной астмы у детей в возрасте 3 лет, рожденных от матерей с ожирением [154].

Кардиометаболические заболевания. Влияние материнского ожирения на риск кардиометаболических заболеваний у потомства в раннем и взрослом возрасте было доказано на моделях людей и животных [58, 155]. Кардиометаболические заболевания представляют собой сложный фенотип сердечно-сосудистой и метаболической дисфункции, характеризующийся резистентностью к инсулину, нарушением толерантности к глюкозе, дислипидемией, ожирением, артериальной гипертензией и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Недавние исследования продемонстрировали, что дети, рожденные от матерей с ожирением, подвержены более высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний (за исключением врожденных пороков сердца) [155], а также была выявлена положительная корреляция между ИМТ матери до беременности и повышенным артериальным давлением у ребенка, независимо от ИМТ ребенка [23, 156]. Помимо сердечно-сосудистых заболеваний, дети, рожденные от матерей с ожирением, подвержены формированию ожирения в раннем возрасте. Данные, полученные при наблюдении матерей и их детей в Европе, Северной Америке и Австралии, показали, что более высокий ИМТ матери до беременности и увеличение массы тела во время беременности были связаны с повышенным риском избыточной массы тела и ожирения у потомства на протяжении всего детства [26]. В исследованиях последних лет была продемонстрирована важная роль уровней адипокина и лептина в формировании ожирения у детей и взрослых. Ожирение связано с состоянием гиперлептинемии и снижением чувствительности тканей к лептину, что впоследствии приводит к нарушению регуляции энергетического гомеостаза [69]. Лептин секретируется в кровь адипоцитами, регулирует аппетит, обмен веществ и энергетический гомеостаз, увеличивает секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы [157, 158]. Во время беременности уровни лептина регулируют развитие и рост плода и положительно коррелируют с массой тела новорожденного и жировой массой [71–75]. Несколько исследований показали, что более низкие уровни лептина в пуповинной крови у детей прогнозируют увеличение массы тела и длины тела в возрасте 2–3 лет

[159]. Лептин и инсулин контролируют метаболизм глюкозы, действуя на периферическом и центральном уровнях [160]. Инсулин является ключевым регулятором метаболизма лептина, гиперинсулинемия приводит к увеличению концентрации лептина в сыворотке крови [144–159]. Такие младенцы были более резистентными к инсулину, что показало положительную корреляцию с жировыми отложениями новорожденных [42, 94]. Учитывая данные, что лептин и инсулин являются факторами, влияющими на развитие гипоталамуса, на развитие нервной системы, а также участвующими в регуляции аппетита, в исследованиях было показано, что материнское ожирение программирует ожирение потомства через гиперфагию. Гиперфагия потомства наблюдалась в нескольких различных моделях материнского ожирения у грызунов как у потомства мужского, так и женского пола [161]. Считается, что этот гиперфагический фенотип может быть обусловлен измененным развитием и функцией гипоталамических цепей, которые регулируют аппетит и расход энергии. Время всплеска неонатального лептина у грызунов является критическим окном для развития и созревания гипоталамических нейронных связей, поскольку для правильного развития гипоталамуса требуются правильные уровни и время воздействий. Таким образом, любые влияния, приводящие к недостаточному или избыточному воздействию лептина в эти критические периоды развития, могут иметь негативные последствия. На животных моделях доказано, что новорожденные крысы, рожденные от животных с ожирением, имеют усиленный и продолжительный постнатальный всплеск лептина [162]. Исследования как на людях, так и на животных показывают, что материнское ожирение оказывает специфическое для пола влияние на метаболизм глюкозы и кардиометаболические профили у потомства мужского пола [163]. Одна из теорий заключается в различиях функции β -клеток поджелудочной железы, которые частично связаны с усилением окислительного стресса в островках Лангерганса и снижением уровня эстрадиола в плазме у потомства мужского пола. Материнское ожирение индуцирует резистентность к инсулину и ухудшает функцию β -клеток поджелудочной железы, сопровождающиеся воспалением жировой ткани и стеатозом печени с заметными половыми различиями [91]. Эстроген у потомства женского пола может играть защитную роль против окислительного стресса, вызванного влиянием материнского ожирения [164].

Заболевания мочевыделительной системы.

Исследования последних лет показывают взаимосвязь материнского ожирения с врожденными аномалиями развития мочевыделительной системы и уменьшением объема почек плода на поздних

сроках беременности по сравнению с массой тела плода [93–95]. Поскольку объем почки предлагается в качестве приблизительной меры количества почечных нефронов, материнское ожирение может быть связано с уменьшением количества нефронов плода, что потенциально может привести к гиперfiltrации с дальнейшим развитием хронической болезни почек [165, 166]. Напротив, исследование на животных моделях (крысах) показало отсутствие влияния на количество нефронов плода на поздних сроках беременности у самок с ожирением [108]. Однако были доказательства повышенного клеточного стресса, воспаления и апоптоза в почках у плода самок, страдающих ожирением [167]. В постнатальном периоде исследования на грызунах показали, что у потомства от матерей с ожирением отмечаются нарушения в структуре почек за счет окислительного стресса и фиброза [99–102, 168, 169]. Потенциальным механизмом программирования почечной дисфункции у потомства является депрессия экспрессии сиртуина 1 (SIRT1), вызванная материнским ожирением [170, 171]. Сиртуин 1 является ключевым регулятором, способствующим утилизации липидов и подавлению липогенеза. Известно, что SIRT1 снижен в клетках с высокой резистентностью к инсулину [109, 110]. Материнское ожирение в период внутриутробного развития может привести к усиленному формированию гломерулосклероза в ответ на воспаление с дальнейшим снижением функции почек [60].

Особенности грудного вскармливания. Материнское молоко осуществляет связь между здоровьем матери и потомства. Триада «мать — грудное молоко — младенец» представляет единую систему, основные механизмы которой еще до конца не выяснены. Характер питания беременной женщины существенно сказывается на развитии плода, состоянии здоровья ребенка в последующем. Женщины, страдающие ожирением, менее склонны к началу грудного вскармливания, чем женщины с нормальным весом, более подвержены риску возникновения трудностей с лактацией, что может привести к прекращению грудного вскармливания [61]. На функцию лактации при ожирении влияют физиологические (замедленный лактогенез или сниженная выработка пролактина в ответ на сосание) и психосоциальные факторы [62–64]. Трофический статус кормящей женщины влияет на состав грудного молока, а, следовательно, на темпы роста и развития младенца. Один из главных источников энергии — липиды. В системном обзоре 11 373 публикаций выявлена положительная корреляция между ИМТ матери и количеством жира в грудном молоке. На каждую единицу ИМТ матери в грудном молоке прибавляется 0,56 г/л жира, эта связь прослеживалась с 1-го до 6-го месяца после родов.

Значимой ассоциации между ИМТ матери и энергетической ценностью молока, содержанием в нем лактозы и общего протеина не получено [168, 169]. Имеются также данные, что молоко матери, страдающей ожирением, способствует формированию компонентов метаболического синдрома у ребенка в будущей жизни.

ОЖИРЕНИЕ МАТЕРИ И ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ

Гипотеза о том, что микробиота кишечника является важным фактором в патогенезе ожирения, привела к исследованию ее разнообразия в группе людей с избыточной массой тела и ожирением. Первые доказательства, указывающие на связь микробиоты кишечника с ожирением, были высказаны Leu и соавт. в исследовании с использованием секвенирования генома 16S rRNA. В своей работе на животных моделях они выявили два наиболее распространенных типа бактерий — *Firmicutes* (60–80%) и *Bacteroidetes* (20–40%), которые отличались в пропорциональном соотношении у мышей, страдающих ожирением, по сравнению с мышами с нормальным ИМТ [170]. В частности, у мышей с ожирением наблюдалось снижение популяции *Bacteroidetes* на 50% и пропорциональное увеличение *Firmicutes*. Особый интерес вызвали результаты, в которых выявлено, что после диетотерапии относительная численность *Bacteroidetes* увеличилась, а *Firmicutes* уменьшилась [171–180]. Turnbaugh и соавт. на животных моделях с использованием новейшей техники метагеномного секвенирования ДНК подтвердили повышенное соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes* у мышей с ожирением по сравнению с худыми [176, 179]. Более того, мыши с ожирением имели более высокую долю архей в микробных сообществах слепой кишки [43]. Armougom и соавт. в своем исследовании оценили профили экспрессии кишечной микробиоты с помощью ПЦР в реальном времени и обнаружили значительно сниженный уровень *Bacteroidetes* у лиц с ожирением по сравнению с людьми с нормальным ИМТ, тогда как концентрация *Firmicutes* была одинаковой в сравниваемых группах [173]. У пациентов с ожирением были обнаружены видоспецифические вариации *Lactobacillus* при ожирении, такие как *L. reuteri* и *L. Gasseri*, которые в значительной степени были связаны с ожирением, а также были отмечены более низкие концентрации подгруппы *Ruminococcus flavefaciens*, входящей в бактериальное подразделение *Firmicutes* у лиц с ожирением [45, 146]. В другом исследовании, изучавшем взаимосвязь между кишечной микробиотой, генотипом и весом хозяина, Turnbaugh и соавт. проанализировали состав микробиоты кишечника у монозиготных и дизиготных близнецов с нормальным индексом массы тела

и ожирением и их матерей [170]. Результаты показали, что ожирение было связано с низкой долей *Bacteroidetes* и более высокой долей *Actinobacteria* у людей с ожирением по сравнению с худыми, но не было выявлено различий филума *Firmicutes* в группах [176, 179]. Многочисленные исследования последних лет сосредоточены на динамике изменений уровня бактериальных типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes* как при ожирении, так и при потере веса, но имеются работы, связывающие ожирение у мышей с конкретными бактериями, в частности *Halomonas* и *Sphingomonas*, и снижением числа бифидобактерий [180]. Особое место в генезе ожирения также выделено археям — *Methanobrevibacter* является основным представителем архей в кишечной микробиоте [149]. Zhang и Armougom с коллегами в своих исследованиях обнаружили большее количество *M. smithii* у людей с ожирением по сравнению с группой людей с нормальным ИМТ [131, 138, 153, 178]. В настоящее время существует несколько предполагаемых механизмов, способствующих развитию ожирения. Первый заключается в том, что различные штаммы микробиоты кишечника способны вызывать воспаление низкой степени за счет стимуляции выработки провоспалительных цитокинов [181–196]. Грамотрицательные бактерии, такие как *Bacteroidetes*, вырабатывают липополисахарид (ЛПС, эндотоксин), который является важным компонентом клеточной стенки [197–215]. В своих работах Cani и соавт. описали, что диета с высоким содержанием жиров повышает уровень ЛПС, и в ходе наблюдения были зарегистрированы суточные колебания концентрации ЛПС в плазме, называемые «метаболической эндотоксемией» [216]. Характер прибавки веса, а также висцерального и подкожного ожирения у мышей, которым вводили ЛПС, был аналогичен наблюдаемому у мышей, которых кормили едой с высоким содержанием жиров [217]. Кроме того, «метаболическая эндотоксемия» запускала экспрессию воспалительных цитокинов и белков сывороточного амилоида А (SAA). Чрезмерный рост грамотрицательных бактерий, таких как *Veillonella*, у людей с ожирением может привести к более высокой дозе ЛПС в кишечнике, вследствие чего может разрушить кишечный барьер посредством активации сигнального пути TLR4/MyD88/IRAK4 в эпителиальных клетках кишечника, что приводит к перемещению ЛПС из кишечника в системный кровоток [183, 184]. При системной циркуляции ЛПС способен инициировать иммунный ответ в жировой ткани и печени. ЛПС сначала связывается с липополисахарид-связывающим белком, образуя комплекс с CD14, далее индуцируя экспрессию белка-активатора 1 и ядерного фактора каппа В (NF-κB) путем активации толл-подобного рецептора 4 (TLR4), экспрессируемого

на макрофагах и жировой ткани, что способствует секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая TNF- α , IL-6, а также моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) [218, 219]. Эти цитокины могут оказывать влияние на адипоциты и стимулировать секрецию цитокинов и хемокинов аутокринным и паракринным путем [185–191, 220–224]. Более того, было доказано, что сверхэкспрессия MCP-1 в жировой ткани связана с повышенной инфильтрацией макрофагов у грызунов [225].

Доказано участие микробиоты кишечника в центральной модуляции аппетита за счет выработки кишечных гормонов, таких как пептид YY (PYY), глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), а также нейротрансмиттеров. *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* могут продуцировать лактат, который служит субстратом для нейронных клеток, тем самым продлевая постпрандиальное чувство сытости [226]. Ацетат способен активировать цикл лимонной кислоты в гипоталамусе и дополнительно изменять профиль экспрессии нейропептидов, регулирующих чувство сытости [194]. Бутират оказывает влияние на аппетит и пищевое поведение хозяина, активируя блуждающий нерв и гипоталамус, он способен преодолевать гематоэнцефалический барьер [193]. Желчные кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты и индолы тесно связаны с секрецией кишечных гормонов энтероэндокринными клетками [195–198]. GLP-1 и PYY относятся к сильнодействующим анорексигенным гормонам, которые могут влиять на аппетит и пищевое поведение хозяина, связываясь со своими рецепторами, локально распределенными в нейронах кишечника, афферентах блуждающего нерва, гипоталамусе и стволе головного мозга [51, 199, 227–230]. Микробиота кишечника также приводит к выработке нейротрансмиттеров, в том числе γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и серотонина [37]. ГАМК, как преобладающий тормозящий нейротрансмиттер нервной системы, обладает способностью стимулировать аппетит, а серотонин способствует подавлению аппетита посредством регуляции меланокортиновых нейронов [200–204].

Кроме того, кишечная микробиота доказанно влияет на пищевой центр и пищевое поведение посредством регуляции настроения. С одной стороны, кишечная микробиота способна изменять настроение, влияя на выработку бактериальных метаболитов, кишечных гормонов и нейротрансмиттеров, которые действуют как важные мессенджеры при взаимодействии кишечника и мозга и в дальнейшем регулируют аппетит хозяина и пищевое поведение [47, 205]. С другой стороны, микробиота кишечника принимает участие в регуляции настроения и путей вознаграждения, которые, предположительно, влияют на мозговые цепи, связанные с пищевым поведением [206–210, 231].

ОЖИРЕНИЕ МАТЕРИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИЗМЕНЕНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Состав кишечной микробиоты у беременных женщин с ожирением отличается от состава кишечной микробиоты у беременных с нормальным ИМТ. Физиологический сдвиг кишечной микробиоты во время беременности необходим, чтобы адаптировать мать к беременности и способствовать оптимальному росту и развитию плода. Во время беременности, протекающей на фоне ожирения, изменения в микробиоте кишечника могут приводить к метаболическим нарушениям у матери, что косвенно может влиять на рост и развитие ребенка и становление его собственной кишечной микробиоты [211–218, 232–242]. Collado и соавт. в своем исследовании наблюдали значительные различия микробного состава у беременных женщин в зависимости от их ИМТ. Было выявлено более высокое количество *Bacteroides* и *Staphylococcus aureus* у женщин с ожирением по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ [187, 243, 244]. Интересно, что состав микробиоты менялся в зависимости от прибавки веса на протяжении всей беременности: *Bacteroides* показали положительную корреляцию как с ИМТ до беременности, так и с прибавкой массы тела за время беременности, каждый килограмм прибавки в весе пропорционально сопровождался увеличением количества *Bacteroides* на 0,006 логарифмических единиц [220–235]. Различные исследования показали, что микробиота кишечника ремоделируется и колеблется во время беременности в зависимости от гестационного возраста [221, 236–238]. В исследовании Zacarias с коллегами показали, что у беременных женщин, страдающих ожирением, отмечается высокое соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, увеличенное количество актинобактерий во II и в III триместре беременности, а также снижение бактериального разнообразия в III триместре [239]. Santacruz и соавт. в своей работе исследовали фекальную микробиоту 50 беременных женщин (1-я группа — беременные женщины с избыточным весом, 2-я группа — беременные женщины с нормальным ИМТ) с оценкой взаимосвязи между изменением состава микробиоты кишечника во время беременности и биохимическими параметрами в зависимости от их ИМТ. Было выявлено, что повышение концентрации *Staphylococcus* достоверно коррелировало с повышением уровня холестерина в сыворотке крови, повышенное количество *Enterobacteriaceae* и *E. coli* коррелировало с повышенным уровнем сывороточного ферритина и сниженным уровнем трансферрина, в то время как большее количество *Bifidobacterium* коррелировало со сниженным уровнем ферритина и повышенным уровнем трансферрина и фолиевой кислоты. Количество *Bacteroides* было связано с более высо-

кими уровнями холестерина, ЛПВП, фолиевой кислоты [240].

РОЛЬ МАТЕРИНСКОЙ МИКРОБИОТЫ В ПРОГРАММИРОВАНИИ ОЖИРЕНИЯ У ПОТОМСТВА

Как известно, первое микробное воздействие на ребенка оказывает микробиота матери во время беременности, исходя из чего можно предположить, что на кишечную микробиоту ребенка и последующее метаболическое и иммунологическое программирование материнская кишечная микробиота оказывает непосредственное влияние. Исследования как на животных, так и на людях показали, что изменения в разнообразии и численности микробного состава кишечника у матерей с ожирением были связаны с изменениями микробиоты кишечника у потомства в раннем и более позднем возрасте. Soderborg и соавт. в своем исследовании показали, что безмикробные мыши, колонизированные микробами стула двухнедельных младенцев, рожденных от матерей с ожирением, имели повышенную проницаемость кишечника, нарушение активности макрофагов и повышенное воспаление по сравнению с мышами, колонизированными микробами стула младенцев, рожденных от матерей с нормальным весом [241]. Помимо этого, у таких мышей наблюдалось ускоренное увеличение массы тела при дальнейшем наблюдении [242]. При сравнении кишечной микробиоты у детей с ожирением и детей с нормальным весом в исследованиях было продемонстрировано повышенное соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* в группе детей с ожирением [243, 244]. Исследования последних лет также показывают снижение уровня бифидобактерий в кишечной микробиоте у детей с ожирением и избыточной массой тела [245]. Проведенное исследование на 77 детях, рожденных от матерей с ожирением и с нормальным ИМТ, показало, что количество *Parabacteroides* spp. и *Oscillibacter* spp. в микробиоте кишечника были выше у детей, рожденных от матерей с ожирением. Кроме того, количество *Blautia* spp. и *Eubacterium* spp. были ниже [245–251]. Vael и соавт. в проспективном исследовании продемонстрировали высокие кишечные концентрации *Bacteroides fragilis* и низкие концентрации *Staphylococcus* у младенцев в возрасте от трех недель до одного года, что связано с более высоким риском ожирения в более позднем возрасте [247, 252]. Nadal и соавт. обнаружили значительно сниженные уровни *Clostridium histolyticum*, *Eubacterium rectale* и *Clostridium coccooides*, коррелирующие с потерей веса у подростков с ожирением [253].

Изменения в микробиоте кишечника у потомства, рожденного от матери с ожирением, до сих пор вызывают споры и требуют дальнейшего изучения.

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. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. January 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed 2 April 2016.
2. Hruby A., Hu F.B. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics*. 2015; 33: 673–89.
3. Poston L., Caleyachetty R., Cnattingius S. et al. Pre-conceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(12): 1025–36. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0.
4. Hales C.M., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden C.L. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United State-2018. *NCHS Data Brief*. 2020; 360: 1–8.
5. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций за 15-летний период). *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17(2): 126–35. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135.
6. Gaillard R., Steegers EAP., Franco O.H. et al. Maternal weight gain in different periods of pregnancy and childhood cardio-metabolic outcomes. The Generation R Study. *International Journal of Obesity*. 2015; 39: 677–85.
7. Hinkle S.N., Sharma A.J., Swan D.W. et al. Excess Gestational Weight Gain Is Associated with Child Adiposity among Mothers with Normal and Overweight Prepregnancy Weight Status. *The Journal of Nutrition*. 2012; 142: 1851–8.

8. Hochner H., Friedlander Y., Calderon-Margalit R. et al. Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with adult offspring cardiometabolic risk factors: the Jerusalem Perinatal Family Follow-up Study. *Circulation*. 2012; 125: 1381–9.
9. Oken E., Rifas-Shiman S.L., Field A.E. et al. Maternal Gestational Weight Gain and Offspring Weight in Adolescence. 2008; 112: 8.
10. Kaar J.L., Crume T., Brinton J.T. et al. Maternal Obesity, Gestational Weight Gain, and Offspring Adiposity: The Exploring Perinatal Outcomes among Children Study. *The Journal of Pediatrics*. 2014; 165: 509–15.
11. Josey M.J., McCullough L.E., Hoyo C., Williams-DeVane C. Overall gestational weight gain mediates the relationship between maternal and child obesity. *BMC public health*. 2019; 19: 1062.
12. Arrowsmith S., Wray S., Quenby S. Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy. *BJOG*. 2011; 118(5): 578–88.
13. Yogev Y., Catalano P.M. Pregnancy and obesity. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2009; 36(2): 285–300.
14. Bogaerts A., Witters I., Van den Bergh B.R. et al. Obesity in pregnancy: altered onset and progression of labour. *Midwifery*. 2013; 29(12): 1303–13.
15. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R., Trimble E.R., Chaovarindr U. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008; 358(19): 1991–2002.
16. Wu D., Hu D., Chen H. et al. Glucose-regulated phosphorylation of TET2 by AMPK reveals a pathway linking diabetes to cancer. *Nature*. 2018; 559: 637–41.
17. Комшилова К.А., Дзгоева Ф.Х. Беременность и ожирение. *Ожирение и метаболизм*. 2009; 4: 9–13.
18. Чухарева Н.А., Рунихина Н.К., Дудинская Е.Н. Особенности течения беременности у женщин с ожирением. *Акушерство и гинекология*. 2014; 2: 9–13.
19. Lazo-de-la-Vega-Monroy M-L., Mata-Tapia K-A., Garcia-Santillan J-A. et al. Association of placental nutrient sensing pathways with birth weight. *Reproduction*. 2020; 160: 455–68.
20. Zhu J. T Helper Cell Differentiation, Heterogeneity, and Plasticity. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 10(10), 1–17. DOI: 10.1101/cshperspect.a030338.
21. Zhu M.J., Du M., Nathanielsz P.W., Ford S.P. Maternal obesity up-regulates inflammatory signaling pathways and enhances cytokine expression in the mid-gestation sheep placenta. *Placenta*. 2010; 31(5): 387–91. DOI: 10.1016/j.placenta.2010.02.002.
22. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2000; 85(1): 9–18. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62426-X.
23. Liang T., Jinglong X., Shusheng D., Aiyu W. Maternal obesity stimulates lipotoxicity and up-regulates inflammatory signaling pathways in the full-term swine placenta. *Anim Sci J*. 2018; 89: 1310–22.
24. Brass E., Hanson E., O'Tierney-Ginn P.F. Placental oleic acid uptake is lower in male offspring of obese women. *Placenta*. 2013; 34: 503–9.
25. Jansson N., Rosario F.J., Gaccioli F. et al. Activation of placental mTOR signaling and amino acid transporters in obese women giving birth to large babies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 105–13.
26. Flenady V., Koopmans L., Middleton P. et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2011; 377(9774): 1331–40.
27. Aune D., Saugstad O.D., Henriksen T., Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014; 311: 1536–46.
28. Ehrenberg H.M., Mercer B.M., Catalano P.M. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191: 964–8.
29. Sewell M.F., Huston-Presley L., Super D.M. et al. Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195: 1100–3.
30. Whitelaw A.G. Influence of maternal obesity on subcutaneous fat in the newborn. *Br Med J*. 1976; 1: 985–6.
31. Andres A., Hull H.R., Shankar K. et al. Longitudinal body composition of children born to mothers with normal weight, overweight, and obesity. *Obes Silver Spring Md*. 2015; 23: 1252–8.
32. Jolly M.C., Sebire N.J., Harris J.P. et al. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350, 311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003; 111(1): 9–14.
33. Nesbitt T.S., Gilbert W.M., Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179(2): 476–80.
34. Turner D., Monthé-Drèze C., Cherkerzian S. et al. Maternal obesity and cesarean section delivery: additional risk factors for neonatal hypoglycemia? *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2019; 39(8): 1057–64.
35. Stanley C.A., Rozance P.J., Thornton P.S. et al. Re-evaluating “transitional neonatal hypoglycemia”: mechanism and implications for management. *J Pediatr*. 2015; 166(6): 1520–5.e1.
36. Gimeno R.E., Klamon L.D. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. 2005; 5: 122–8.

37. Hutley L., Prins J.B. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. 2005; 330: 280–9.
38. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance. 2000; 106: 473–81.
39. Kahn S.E., Hull R.L., Utzschneider K.M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. 2006; 444: 840–6.
40. Matsuzawa Y., Funahashi T., Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. 1999; 892: 146–54.
41. Montague C.T., O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. 2000; 49: 883–8.
42. Ronti T., Lupattelli G., Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. 2006; 64: 355–65.
43. Spiegelman B.M., Flier J.S. Obesity and the regulation of energy balance. 2001; 104: 531–43.
44. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. 2005; 184: 285–93.
45. Catalano P.M., Hoegh M., Minium J. et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. 2006; 49: 1677–85.
46. Farvid M.S., Ng T.W., Chan D.C. et al. Association of adiponectin and resistin with adipose tissue compartments, insulin resistance and dyslipidaemia. 2005; 7: 406–13.
47. Gable D.R., Hurel S.J., Humphries S.E. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. 2006; 188: 231–44.
48. Kirwan J.P., Hauguel-De M.S., Lepercq J. et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. 2002; 51: 2207–13.
49. Lopez-Bermejo A., Fernandez-Real J.M., Garrido E. et al. Maternal soluble tumour necrosis factor receptor type 2 (sTNFR2) and adiponectin are both related to blood pressure during gestation and infant's birthweight. 2004; 61: 544–52.
50. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. 2006; 580: 2917–21.
51. McLachlan K.A., O'Neal D., Jenkins A., Alford F.P. Do adiponectin, TNFalpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006; 22: 131–8.
52. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. 2000; 102: 1296–1301.
53. Retnakaran R., Hanley A.J., Raif N. et al. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. 2004; 27: 799–800.
54. Silha J.V., Krsek M., Skrha J.V. et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. 2003; 149: 331–5.
55. Steppan C.M., Lazar M.A. Resistin and obesity-associated insulin resistance. 2002; 13: 18–23.
56. Tilg H., Moschen A.R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. 2006; 6: 772–83.
57. Unger R.H. Hyperleptinemia: protecting the heart from lipid overload. 2005; 45: 1031–4.
58. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б., Петренко Ю.В., Новикова В.П. Материнское ожирение и система «мать-плацента-плод»: доказанные механизмы влияния. *Children's Medicine of the North-West*. 2021; 9(3): 31–9.
59. Yokota T., Oritani K., Takahashi I. et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. 2000; 96: 1723–32.
60. Harmon K.A., Gerard L., Jensen D.R. et al. Continuous glucose profiles in obese and normal-weight pregnant women on a controlled diet: metabolic determinants of fetal growth. *Diabetes Care*. 2011; 34(10): 2198–204. DOI: 10.2337/dc11-0723.
61. Смирнова Н.Н., Хавкин А.И., Новикова В.П. Состав грудного молока при ожирении матери: влияние на развитие ребенка. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17(1): 167–76. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-167-176.
62. Цепилова М.О., Полякова К.Д. Влияние активных метаболитов грудного молока и их производных на организм новорожденного. Проба пера: Материалы межрегиональной научной конференции молодых ученых «VI Малые Апрельские чтения памяти профессора М.В. Пиккель», Архангельск, 01 апреля 2023 года. Выпуск 6. Архангельск: Северный государственный медицинский университет; 2023.
63. Смирнова Н.Н., Хавкин А.И., Куприенко Н.Б., Новикова В.П. Бактерии и вирусы грудного молока. *Вопросы детской диетологии*. 2022; 20(2): 74–82. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-2-74-82. EDN BBIKOO.
64. Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008; 358(19): 1991–2002. DOI: 10.1056/NEJMoa0707943.
65. Xiang A.H., Peters R.K., Trigo E. et al. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999; 48(4): 848–54. DOI: 10.2337/diabetes.48.4.848.
66. Friedman J.E., Ishizuka T., Shao J. et al. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women

- with gestational diabetes. *Diabetes*. 1999; 48(9): 1807–14. DOI: 10.2337/diabetes.48.9.1807.
67. Catalano P.M., Ehrenberg H.M. The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *BJOG*. 2006; 113(10): 1126–33. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00989.x.
 68. Catalano P.M., Presley L., Minium J., Hauguel-de Mouzon S. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care*. 2009; 32(6): 1076–80. DOI: 10.2337/dc08-2077.
 69. Toran-Allerand C.D., Ellis L., Pfenninger K.H. Estrogen and insulin synergism in neurite growth enhancement in vitro: mediation of steroid effects by interactions with growth factors? *Brain Res*. 1988; 469(1-2): 87–100. DOI: 10.1016/0165-3806(88)90172-1.
 70. Recio-Pinto E., Ishii D.N. Effects of insulin, insulin-like growth factor-II and nerve growth factor on neurite outgrowth in cultured human neuroblastoma cells. *Brain Res*. 1984; 302(2): 323–34. DOI: 10.1016/0006-8993(84)90246-4.
 71. Lázár B.A., Jancsó G., Pálvolgyi L. et al. Insulin confers differing effects on neurite outgrowth in separate populations of cultured dorsal root ganglion neurons: The role of the insulin receptor. *Front Neurosci*. 2018; 12: 732. DOI: 10.3389/fnins.2018.00732.
 72. Song J., Wu L., Chen Z. et al. Axons guided by insulin receptor in drosophila visual system. *Science*. 2003; 300(5618): 502–5. DOI: 10.1126/science.1081203.
 73. Fex Svenningsen A., Kanje M. Insulin and the insulin-like growth factors I and II are mitogenic to cultured rat sciatic nerve segments and stimulate [3H]thymidine incorporation through their respective receptors. *Glia*. 1996; 18(1): 68–72. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1136(199609)18:1.
 74. Dudek H., Datta S.R., Franke T.F. et al. Regulation of neuronal survival by the serine-threonine protein kinase akt. *Science*. 1997; 275(5300): 661–5. DOI: 10.1126/science.275.5300.661.
 75. Apostolatos A., Song S., Acosta S. et al. Insulin promotes neuronal survival *via* the alternatively spliced protein kinase C δ II isoform. *J Biol Chem*. 2012; 287(12): 9299–310. DOI: 10.1074/jbc.M111.313080.
 76. Haddad-Tóvolli R., Altirriba J., Obri A. et al. Pro-opiomelanocortin (POMC) neuron translational signatures underlying obesogenic gestational malprogramming in mice. *Mol Metab*. 2020; 36: 100963. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.02.006.
 77. Melo A.M., Benatti R.O., Ignacio-Souza L.M. et al. Hypothalamic endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in offspring of mice dams fed high-fat diet during pregnancy and lactation. *Metabolism*. 2014; 63(5): 682–92. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.02.002.
 78. Wang Z.V., Scherer P.E. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol*. 2016; 8: 93–100.
 79. Chandran M., Phillips S.A., Ciaraldi T., Henry R.R. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003; 26: 2442–50.
 80. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. 1999; 257: 79–83.
 81. Hu E., Liang .P, Spiegelman B.M. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. 1996; 271: 10697–703.
 82. Hinkle S.N., Rawal S., Liu D. et al. Maternal adipokines longitudinally measured across pregnancy and their associations with neonatal size, length, and adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2019; 43: 1422–34.
 83. Aye I.L., Powell T.L., Jansson T. Review: Adiponectin — the missing link between maternal adiposity, placental transport and fetal growth? *Placenta*. 2013; 34: S40–5.
 84. Qiao L., Yoo H.S., Madon A. et al. Adiponectin enhances mouse fetal fat deposition. *Diabetes*. 2012; 61: 3199–207.
 85. Forhead A.J., Fowden A.L. The hungry fetus? Role of leptin as a nutritional signal before birth. *J Physiol*. 2009; 587: 1145–52.
 86. Pardo I.M., Geloneze B., Tambascia M.A., Barros-Filho A.A. Hyperadiponectinemia in newborns: relationship with leptin levels and birth weight. *Obes Res*. 2004; 12: 521–4.
 87. Frederiksen L., Nielsen T.L., Wraae K. et al. Subcutaneous rather than visceral adipose tissue is associated with adiponectin levels and insulin resistance in young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 4010–5.
 88. Misra V.K., Straughen J.K., Trudeau S. Maternal serum leptin during pregnancy and infant birth weight: the influence of maternal overweight and obesity. *Obes (Silver Spring)*. 2013; 21(5): 1064–9. DOI: 10.1002/oby.20128.
 89. Patro-Małyśza J., Trojnar M., Skórzyńska-Dziduszko K.E. et al. Leptin and ghrelin in excessive gestational weight gain-association between mothers and offspring. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(10): 2398. DOI: 10.3390/ijms20102398.
 90. Trayhurn P., Beattie J.H. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc*. 2001; 60: 329–39.
 91. Morrison C.D. Leptin resistance and the response to positive energy balance. *Physiol Behav*. 2008; 94: 660–3.
 92. Tham E., Liu J., Innis S. et al. Acylated ghrelin concentrations are markedly decreased during pregnancy in mothers with and without gestational diabetes: relationship with cholinesterase. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 296(5): E1093–100. DOI: 10.1152/ajpendo.90866.2008.
 93. Karakulak M., Saygili U., Temur M. et al. Comparison of umbilical cord ghrelin concentrations in

- full-term pregnant women with or without gestational diabetes. *Endocr Res.* 2017; 42(2): 79–85. DOI: 10.1080/07435800.2016.1194855.
94. Nakahara K., Nakagawa M., Baba Y. et al. Maternal ghrelin plays an important role in rat fetal development during pregnancy. *Endocrinology.* 2006; 147(3): 1333–42. DOI: 10.1210/en.2005-0708.
 95. Wang Y., Sul H.S. Ectodomain shedding of preadipocyte factor 1 (Pref-1) by tumor necrosis factor alpha converting enzyme (TACE) and inhibition of adipocyte differentiation. *Mol Cell Biol.* 2006; 26: 5421–35.
 96. Shulman G.I. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000; 106: 171–6.
 97. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1220–34.
 98. Shackleton S., Lloyd D.J., Jackson S.N. et al. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet.* 2000; 24: 153–6.
 99. Agarwal A.K., Arioglu E., De Almeida S. et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet.* 2002; 31: 21–3.
 100. Magre J., Delepine M., Khallouf E. et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet.* 2001; 28: 365–70.
 101. Barroso I., Gurnell M., Crowley V.E. et al. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature.* 1999; 402: 880–3.
 102. Gregoire F.M., Smas C.M., Sul H.S. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev.* 1998; 78: 783–809.
 103. Rosen E.D., Spiegelman B.M. Molecular regulation of adipogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2000; 16: 145–71.
 104. Smas C.M., Sul H.S. Pref-1, a protein containing EGF-like repeats, inhibits adipocyte differentiation. *Cell.* 1993; 73: 725–34.
 105. Bonen A., Parolin M.L., Steinberg G.R. et al. Triacylglycerol accumulation in human obesity and type 2 diabetes is associated with increased rates of skeletal muscle fatty acid transport and increased sarcolemmal FAT/CD36. *Faseb J.* 2004; 18: 1144–6.
 106. Smas C.M., Chen L., Sul H.S. Cleavage of membrane-associated pref-1 generates a soluble inhibitor of adipocyte differentiation. *Mol Cell Biol.* 1997; 17: 977–88.
 107. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2548–56.
 108. Villena J.A., Kim K.H., Sul H.S. Pref-1 and ADSF/resistin: two secreted factors inhibiting adipose tissue development. *Horm Metab Res.* 2002; 34: 664–70.
 109. Furigo I.C., Teixeira PDS., de Souza G.O. et al. Growth hormone regulates neuroendocrine responses to weight loss via AgRP neurons. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 662. DOI: 10.1038/s41467-019-08607-1.
 110. Furigo I.C., de Souza G.O., Teixeira PDS. et al. Growth hormone enhances the recovery of hypoglycemia. *FASEB J.* 2019; 33(11): 11909–24. DOI: 10.1096/fj.201901315R.
 111. Donato J., Wasinski F., Furigo I.C. et al. Central regulation of metabolism by growth hormone. *Cells.* 2021; 10(1): 129. DOI: 10.3390/cells10010129.
 112. Teixeira PDS., Couto G.C., Furigo I.C. et al. Central growth hormone action regulates metabolism during pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019; 317(5): E925–E40. DOI: 10.1152/ajpendo.00229.2019.
 113. Wasinski F., Furigo I.C., Teixeira PDS. et al. Growth hormone receptor deletion reduces the density of axonal projections from hypothalamic arcuate nucleus neurons. *Neuroscience.* 2020; 434: 136–47. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.03.037.
 114. Challier J.C., Basu S., Bintein T. et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta.* 2008; 29(3): 274–81.
 115. Ramsay J.E., Ferrell W.R., Crawford L. et al. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(9): 4231–7.
 116. Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. *Педиатр.* 2019; 10(2): 83–7. DOI: 10.17816/PED10283-87. EDN RVWXCN.
 117. Novikova V.P., Ivanov D.O., Petrenko Yu.V. et al. Increased marker of endothelial cell dysfunction sVCAM-1 in umbilical cord blood in neonates born to obese women. *Archives of Disease in Childhood.* 2019; 104(S3): 117. DOI 10.1136/archdischild-2019-epa.273.
 118. Azizian M., Mahdipour E., Mirhafez S.R. et al. Cytokine profiles in overweight and obese subjects and normal weight individuals matched for age and gender. *Ann Clin Biochem.* 2016; 53(6): 663–8.
 119. Brunner S., Schmid D., Hüttinger K. et al. Maternal insulin resistance, triglycerides and cord blood insulin in relation to post-natal weight trajectories and body composition in the offspring up to 2 years. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2013; 30(12): 1500–7.
 120. Regnault N., Botton J., Heude B. et al. Higher Cord C-Peptide Concentrations Are Associated With Slower Growth Rate in the 1st Year of Life in Girls but Not in Boys. *Diabetes.* 2011; 60(8): 2152–9.
 121. Stang J., Huffman L.G. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Obesity, Reproduction, and Pregnancy Outcomes. *J Acad Nutr Diet.* 2016; 116(4): 677–91.
 122. Dubé E., Gravel A., Martin C. et al. Modulation of fatty acid transport and metabolism by maternal obe-

- sity in the human full-term placenta. *Biol Reprod.* 2012; 87(1): 14, 1–11.
123. Hellmuth C., Lindsay K.L., Uhl O. et al. Association of maternal prepregnancy BMI with metabolomic profile across gestation. *Int J Obes* 2005. 2017; 41(1): 159–69.
 124. Briley A.L., Barr S., Badger S. et al. A complex intervention to improve pregnancy outcome in obese women; the UPBEAT randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014; 14: 74.
 125. Herrera E., Ortega-Senovilla H. Implications of lipids in neonatal body weight and fat mass in gestational diabetic mothers and non-diabetic controls. *Curr Diabetes Rep.* 2018; 18(2): 7. DOI: 10.1007/s11892-018-0978-4.
 126. Merzouk H., Meghelli-Bouchenak M., Loukidi B. et al. Impaired serum lipids and lipoproteins in fetal macrosomia related to maternal obesity. *Biol Neonate.* 2000; 77(1): 17–24. DOI: 10.1159/000014190.
 127. Furse S., Koulman A., Ozanne S.E. et al. Altered lipid metabolism in obese women with gestational diabetes and associations with offspring adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107(7): e2825–e32. DOI: 10.1210/clinem/dgac206.
 128. Barbour L.A., Farabi S.S., Friedman J.E. et al. Postprandial triglycerides predict newborn fat more strongly than glucose in women with obesity in early pregnancy. *Obes (Silver Spring).* 2018; 26(8): 1347–56. DOI: 10.1002/oby.22246.
 129. Pimentel G.D., Lira F.S., Rosa J.C. et al. Intake of trans fatty acids during gestation and lactation leads to hypothalamic inflammation *via* TLR4/NFκBp65 signaling in adult offspring. *J Nutr Biochem.* 2012; 23(3): 265–71. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.12.003.
 130. Rother E., Kuschewski R., Alcazar M.A. et al. Hypothalamic JNK1 and IKKβ activation and impaired early postnatal glucose metabolism after maternal perinatal high-fat feeding. *Endocrinology.* 2012; 153(2): 770–81. DOI: 10.1210/en.2011-1589.
 131. Zhang X., Zhang G., Zhang H. et al. Hypothalamic IKKβ/NF-κB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell.* 2008; 135(1): 61–73. DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.043.
 132. Sadagurski M., Debarba L.K., Werneck-de-Castro J.P. et al. Sexual dimorphism in hypothalamic inflammation in the offspring of dams exposed to a diet rich in high fat and branched-chain amino acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019; 317(3): E526–E534. DOI: 10.1152/ajpendo.00183.2019.
 133. Melo A.M., Benatti R.O., Ignacio-Souza L.M. et al. Hypothalamic endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in offspring of mice dams fed high-fat diet during pregnancy and lactation. *Metabolism.* 2014; 63(5): 682–92. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.02.002.
 134. Park S., Jang A., Bouret S.G. Maternal obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes metabolic alterations and abnormal hypothalamic development in the offspring. *PLoS Biol.* 2020; 18(3): e3000296. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000296.
 135. Barnes S.K., Ozanne S.E. Pathways linking the early environment to long-term health and lifespan. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011; 106(1): 323–36. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2010.12.005.
 136. Drake A.J., Reynolds R.M. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reproduction.* 2010; 140(3): 387–98. DOI: 10.1530/REP-10-0077.
 137. Gaillard R. Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. *Eur J Epidemiol.* 2015; 30(11): 1141–52. DOI: 10.1007/s10654-015-0085-7.
 138. Nicholas L.M., Morrison J.L., Rattanatrak L. et al. The early origins of obesity and insulin resistance: timing, programming and mechanisms. *Int J Obes (Lond).* 2016; 40(2): 229–38.
 139. Poston L. Developmental programming and diabetes — the human experience and insight from animal models. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24(4): 541–52. DOI: 10.1016/j.beem.2010.05.007.
 140. Edlow A.G., Glass R.M., Smith C.J. et al. Placental Macrophages: A Window Into Fetal Microglial Function in Maternal Obesity. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2019; 77, 60–8. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2018.11.004.
 141. Хавкин А.И., Айрумов В.А., Шведкина Н.О., Новикова В.П. Биологическая роль и клиническое значение нейропептидов в педиатрии: пептид YY и грелин. *Вопросы практической педиатрии.* 2020; 15(5): 87–92. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-87-92.
 142. Symonds M.E., Sebert S.P., Hyatt M.A., Budge H. Nutritional programming of the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5(11): 604–10. DOI: 10.1038/nrendo.2009.195.
 143. Spiegelman B.M., Flier J.S. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell.* 2001; 104(4): 531–43. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00240-9.
 144. Hassink S.G., Sheslow D.V., de Lancey E. et al. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics.* 1996; 98(2 Pt 1): 201–3.
 145. Spiegelman B.M., Flier J.S. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell.* 2001; 104(4): 531–43. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00240-9.
 146. Morton G.J., Schwartz M.W. Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. *Physiol Rev.* 2011; 91(2): 389–411. DOI: 10.1152/physrev.00007.2010.
 147. Hoggard N., Hunter L., Duncan J.S. et al. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl*

- Acad Sci U S A. 1997; 94(20): 11073–8. DOI: 10.1073/pnas.94.20.11073.
148. Shekhawat P.S., Garland J.S., Shivpuri C. et al. Neonatal cord blood leptin: its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes, and steroids. *Pediatr Res.* 1998; 43(3): 338–43. DOI: 10.1203/00006450-199803000-00005.
149. Kamimae-Lanning A.N., Krasnow S.M., Goloviznina N.A. et al. Maternal high-fat diet and obesity compromise fetal hematopoiesis. *Mol. Metab.* 2015; 4(1): 25–38. DOI: 10.1016/j.molmet.2014.11.001.
150. Boeke C.E., Mantzoros C.S., Hughes M.D. et al. Differential associations of leptin with adiposity across early childhood. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21(7): 1430–7. DOI: 10.1002/oby.20314.
151. Mantzoros C.S., Rifas-Shiman S.L., Williams C.J. et al. Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. *Pediatrics*. 2009; 123(2): 682–9. DOI: 10.1542/peds.2008-0343.
152. Ong K.K., Ahmed M.L., Sherriff A. et al. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. *ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(3): 1145–8. DOI: 10.1210/jcem.84.3.5657.
153. Zuo H.J., Xie Z.M., Zhang W.W. et al. Gut bacteria alteration in obese people and its relationship with gene polymorphism. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17: 1076–81. DOI: 10.3748/wjg.v17.i8.1076.
154. Castro-Rodriguez J.A., Forno E., Casanello P. et al. Leptin in Cord Blood Associates with Asthma Risk at Age 3 in the Offspring of Women with Gestational Obesity. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17 (12): 1583–9. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202001-080OC.
155. Chang G-Q., Gaysinskaya V., Karatayev O. et al. Maternal High-Fat Diet and Fetal Programming: Increased Proliferation of Hypothalamic Peptide-Producing Neurons That Increase Risk for Overeating and Obesity. *J Neurosci.* 2008; 28: 12107–19.
156. Nguyen L.T., Saad S., Tan Y. et al. Maternal high-fat diet induces metabolic stress response disorders in offspring hypothalamus. *J Mol Endocrinol.* 2017; 59: 81–92.
157. Kirk S.L., Samuelsson A-M., Argenton M. et al. Maternal Obesity Induced by Diet in Rats Permanently Influences Central Processes Regulating Food Intake in Offspring. *PLOS ONE*. 2009; 4: e5870.
158. Glavas M.M., Kirigiti M.A., Xiao X.Q. et al. Early over-nutrition results in early-onset arcuate leptin resistance and increased sensitivity to high-fat diet. *Endocrinology*. 2010; 151: 1598–1610.
159. Long N.M., Ford S.P., Nathanielsz P.W. Maternal obesity eliminates the neonatal lamb plasma leptin peak. *J Physiol.* 2011; 589: 1455–62.
160. Macumber I., Schwartz S., Leca N. Maternal obesity is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract in offspring. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32: 635–42.
161. Hsu C.W., Yamamoto K.T., Henry R.K. et al. Prenatal risk factors for childhood CKD. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2014; 25: 2105–11.
162. Lee Y.Q., Lumbers E.R., Oldmeadow C. et al. The relationship between maternal adiposity during pregnancy and fetal kidney development and kidney function in infants: the Gomerio gaaynggal study. *Physiol Rep.* 2019; 7: e14227.
163. Luyckx V.A., Brenner B.M. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2010; 21: 898–910.
164. Brenner B.M., Chertow G.M. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1994; 23: 171–5.
165. Zhou P., Guan H., Guo Y. et al. Maternal High-Fat Diet Programs Renal Peroxisomes and Activates NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis in the Rat Fetus. *J Inflamm Res.* 2021; 14: 5095–5110.
166. Shamseldeen A.M., Ali Eshra M., Ahmed Rashed L. et al. Omega-3 attenuates high fat diet-induced kidney injury of female rats and renal programming of their offsprings. *Arch Physiol Biochem.* 2019; 125: 367–77.
167. Glastras S.J., Chen H., McGrath R.T. et al. Effect of GLP-1 Receptor Activation on Offspring Kidney Health in a Rat Model of Maternal Obesity. *Sci Rep.* 2016; 6: 23525.
168. Glastras S.J., Tsang M. Teh R. et al. Maternal Obesity Promotes Diabetic Nephropathy in Rodent Offspring. *Sci Rep.* 2016; 6: 27769.
169. Yamada-Obara N., Yamagishi S., Taguchi K. et al. Maternal exposure to high-fat and high-fructose diet evokes hypoadiponectinemia and kidney injury in rat offspring. *Clin Exp Nephrol.* 2016; 20: 853–61.
170. Ley R.E., Bäckhed F., Turnbaugh P. et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102: 11070–5. DOI: 10.1073/pnas.0504978102.
171. Nguyen L.T., Mak C.H., Chen H. et al. SIRT1 Attenuates Kidney Disorders in Male Offspring Due to Maternal High-Fat Diet. *Nutrients.* 2019; 11: 146.
172. Jackson C.M., Alexander B.T., Roach L. et al. Exposure to maternal overnutrition and a high-fat diet during early postnatal development increases susceptibility to renal and metabolic injury later in life. *Am J Physiol-Ren Physiol.* 2012; 302: F774–F783.
173. Flynn E.R., Alexander B.T., Lee J. et al. High-fat/fructose feeding during prenatal and postnatal development in female rats increases susceptibility to renal and metabolic injury later in life. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* 2013; 304: R278–R285.

174. Preveden T., Scarpellini E., Milić N. et al. Gut microbiota changes and chronic hepatitis C virus infection. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 11: 813–9. DOI: 10.1080/17474124.2017.1343663.
175. Moore W.E., Holdeman L.V. Human fecal flora: The normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. *Appl. Microbiol.* 1974; 27: 961–79.
176. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2006; 312: 1355–9. DOI: 10.1126/science.1124234.
177. Armougom F., Henry M., Vialettes B. et al. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients. *PLoS ONE.* 2009; 4: e7125. DOI: 10.1371/journal.pone.0007125.
178. Nash A.K., Auchtung T.A., Wong M.C. et al. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. *Microbiome.* 2017; 5: 153. DOI: 10.1186/s40168-017-0373-4.
179. Turnbaugh P.J., Gordon J.I. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J. Physiol.* 2009; 587: 4153–8. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.174136.
180. De Faria Ghetti F., Oliveira D.G., de Oliveira J.M. et al. Influence of gut microbiota on the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur. J. Nutr.* 2018; 57: 861–76. DOI: 10.1007/s00394-017-1524-x.
181. Ottman N., Smidt H., de Vos W.M., Belzer C. The function of our microbiota: Who is out there and what do they do? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2012; 2: 104. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00104.
182. Sittipo P., Lobionda S., Lee Y.K., Maynard C.L. Intestinal microbiota and the immune system in metabolic diseases. *J. Microbiol.* 2018; 56: 154–62. DOI: 10.1007/s12275-018-7548-y.
183. Koleva P.T., Kim J.S., Scott J.A. and Kozyrskyj A.L. Microbial programming of health and disease starts during fetal life. *Birth Defects Res. C Embryo Today.* 2015; 105: 265–77. DOI: 10.1002/bdrc.21117.
184. Escherich T. The intestinal bacteria of the neonate and breast-fed infant. 1885. *Rev. Infect. Dis.* 1989; 11: 352–6. DOI: 10.1093/clinids/11.2.352.
185. Küstner O. Beitrag zur lehre von der puerperalen infection der neugeborenen. *Archiv. für Gynäkologie.* 1877; 11: 256–63. DOI: 10.1007/BF01845161.
186. Perez-Munoz M.E., Arrieta M.C., Ramer-Tait A.E. and 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: 48. DOI: 10.1186/s40168-017-0268-4.
187. Collado M.C., Rautava S., Aakko J. et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci. Rep.* 2016; 6: 23129. DOI: 10.1038/srep23129.
188. Wassenaar T.M. and Panigrahi P. Is a foetus developing in a sterile environment? *Lett. Appl. Microbiol.* 2014; 59: 572–9. DOI: 10.1111/lam.12334.
189. Jimenez E., Marin M.L., Martin R. et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res. Microbiol.* 2008; 159: 187–93. DOI: 10.1016/j.resmic.2007.12.007.
190. Hu J., Nomura Y., Bashir A. et al. Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. *PLoS One.* 2013; 8: e78257. DOI: 10.1371/journal.pone.0078257.
191. Zheng J., Xiao X.H., Zhang Q. et al. Correlation of placental microbiota with fetal macrosomia and clinical characteristics in mothers and newborns. *Oncotarget.* 2017; 8: 82314–25.
192. Aagaard K., Ma J., Antony K.M. et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6: 237ra265.
193. Gomez-Arango L.F., Barrett H.L., McIntyre H.D. et al. Contributions of the maternal oral and gut microbiome to placental microbial colonization in overweight and obese pregnant women. *Sci. Rep.* 2017; 7: 2860. DOI: 10.1038/s41598-017-03066-4.
194. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. In *American Journal of Clinical Nutrition.* 1999; 69(5): 1035S–1045S. June 1999 with 629 Reads.
195. Hesla H.M., Stenius F., Jäderlund L. et al. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers—the ALADDIN birth cohort. *Microbiol Ecol.* 2014; 90 (3): 791–801.
196. Юдина Ю.В., Аминова А.И., Продеус А.П. и др. Особенности микробиоты кишечника у детей в возрасте 1–5 лет с атопическим дерматитом. *Вопросы детской диетологии.* 2021; 19(2): 5–13.
197. 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(4): 559–66.
198. MacIntyre D.A., Chandiramani M., Lee Y.S. et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep.* 2015; 5: 8988.
199. Jost T., Lacroix C., Braegger C., Chassard C. Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches. *Br J Nutr.* 2013; 110(7): 1253–62.
200. Soto A., Martín V., Jiménez E. et al. *Lactobacilli* and *bifidobacteria* in human breast milk: influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59(1): 78–88.
201. Zivkovic A.M., German J.B., Lebrilla C.B., Mills D.A. Human milk glycomiome and its impact on the in-

- fant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108(1): 4653–61.
202. 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): 430–35.
203. Penders J., Thijs C., Vink C. et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006; 118(2): 511–21.
204. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterology*. 2016; 16: 86.
205. Panda S., El khader I., Casellas F. et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One*. 2014; 9(4): e95476.
206. Sonnenburg J.L., Sonnenburg E.D. Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science*. 2019; 366: eaaw9255.
207. Stark C.M., Susi A., Emerick J., Nylund C.M. Antibiotic and acid-suppression medications during early childhood are associated with obesity. *Gut*. 2019; 68: 62–9.
208. Kronman M.P., Zaoutis T.E., Haynes K. et al. Antibiotic exposure and IBD development among children: A population-based cohort study. *Pediatrics*. 2012; 130: e794–e803.
209. Langdon A., Crook N., Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome through out development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med*. 2016; 8(1): 39.
210. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444: 1027–31. DOI: 10.1038/nature05414.
211. Schwartz A., Taras D., Schäfer K. et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*. 2010; 18: 190–5. DOI: 10.1038/oby.2009.167.
212. Turnbaugh P.J., Quince C., Faith J.J. et al. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107: 7503–8. DOI: 10.1073/pnas.1002355107.
213. Waldram A., Holmes E., Wang Y. et al. Top-down systems biology modeling of host metabolite-microbiome associations in obese rodents. *J. Proteome Res*. 2009; 8: 2361–75. DOI: 10.1021/pr8009885.
214. Zhang H., DiBaise J.K., Zuccolo A. et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 106: 2365–70. DOI: 10.1073/pnas.0812600106.
215. Cuevas-Sierra A., Ramos-Lopez O., Riezu-Boj J.I. et al. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Adv. Nutr*. 2019; 10: S17–S30. DOI: 10.1093/advances/nmy078.
216. Hiippala K., Jouhten H., Ronkainen A. et al. The Potential of Gut Commensals in Reinforcing Intestinal Barrier Function and Alleviating Inflammation. *Nutrients*. 2018; 10: 988. DOI: 10.3390/nu10080988.
217. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007; 56: 1761–72. DOI: 10.2337/db06-1491.
218. Xu P., Li M., Zhang J., Zhang T. Correlation of intestinal microbiota with overweight and obesity in Kazakh school children. *BMC Microbiol*. 2012; 12: 283. DOI: 10.1186/1471-2180-12-283.
219. Munukka E., Wiklund P., Pekkala S. et al. Women with and without metabolic disorder differ in their gut microbiota composition. *Obesity*. 2012; 20: 1082–7. DOI: 10.1038/oby.2012.8.
220. Kravtsova K., Prokopieva N.E., Petrenko Yu.V. et al. Gut microbiota of children born to obese mothers. *World of Microbiome*, Vienna, 28–30 апреля 2022 года. Vienna: Kenes group. 2022.
221. Gagliardi A., Totino V., Cacciotti F. et al. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018; 15: 1679. DOI: 10.3390/ijerph15081679.
222. Zhao Y., He X., Shi X. et al. Association between serum amyloid A and obesity: A meta-analysis and systematic review. *Inflamm. Res*. 2010; 59: 323–34. DOI: 10.1007/s00011-010-0163-y.
223. Payne A.N., Chassard C., Zimmermann M. et al. The metabolic activity of gut microbiota in obese children is increased compared with normal-weight children and exhibits more exhaustive substrate utilization. *Nutr. Diabetes*. 2011; 1: e12. DOI: 10.1038/nutd.2011.8.
224. Alex S., Lichtenstein L., Dijk W. et al. ANGPTL4 is produced by entero-endocrine cells in the human intestinal tract. *Histochem. Cell Biol*. 2014; 141: 383–91. DOI: 10.1007/s00418-013-1157-y.
225. Sanmiguel C., Gupta A., Mayer E.A. Gut Microbiome and Obesity: A Plausible Explanation for Obesity. *Curr. Obes. Rep*. 2015; 4: 250–61. DOI: 10.1007/s13679-015-0152-0.
226. Stephens R.W., Arhire L., Covasa M. Gut Microbiota: From Microorganisms to Metabolic Organ Influencing Obesity. *Obesity*. 2018; 26: 801–9. DOI: 10.1002/oby.22179.
227. Bäckhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101: 15718–23. DOI: 10.1073/pnas.0407076101.
228. Scarpellini E., Cazzato A., Lauritano C. et al. Probiotics: Which and when? *Dig. Dis*. 2008; 26: 175–82. DOI: 10.1159/000116776.

229. Смирнова Н.Н., Новикова В.П., Куприенко Н.Б. и др. Влияние микробиома репродуктивного тракта женщины на внутриутробное и постнатальное развитие ребенка. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21(6): 107–13. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-107-112. EDN LCUFFM.
230. Duncan S.H., Belenguer A., Holtrop G. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl. Environ. Microbiol.* 2007; 73: 1073–8. DOI: 10.1128/AEM.02340-06.
231. Murphy E.F., Cotter P.D., Healy S. et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: Relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut.* 2010; 59: 1635–42. DOI: 10.1136/gut.2010.215665.
232. Li J.V., Ashrafi H., Bueter M. et al. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk. *Gut.* 2011; 60: 1214–23. DOI: 10.1136/gut.2010.234708.
233. Liou A.P., Paziuk M., Luevano J.M., Jr. et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5: 178ra41. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005687.
234. Hiippala K., Jouhten H., Ronkainen A. et al. The Potential of Gut Commensals in Reinforcing Intestinal Barrier Function and Alleviating Inflammation. *Nutrients.* 2018; 10: 988. DOI: 10.3390/nu10080988.
235. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56: 1761–72. DOI: 10.2337/db06-1491.
236. Lee S., Sung J., Lee J., Ko G. Comparison of the gut microbiotas of healthy adult twins living in South Korea and the United States. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011; 77: 7433–7. DOI: 10.1128/AEM.05490-11.
237. Luoto R., Kalliomäki M., Laitinen K. et al. Initial dietary and microbiological environments deviate in normal-weight compared to overweight children at 10 years of age. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 52: 90–5. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181f3457f.
238. Payne A.N., Chassard C., Banz Y., Lacroix C. The composition and metabolic activity of child gut microbiota demonstrate differential adaptation to varied nutrient loads in an in vitro model of colonic fermentation. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2012; 80: 608–23. DOI: 10.1111/j.1574-6941.2012.01330.x.
239. Gohir W., Whelan F.J., Surette M.G. et al. Pregnancy-related changes in the maternal gut microbiota are dependent upon the mother's periconceptional diet. *Gut Microbes.* 2015; 6: 310–20. DOI: 10.1080/19490976.2015.1086056.
240. Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K. and Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88: 894–9.
241. Qin J., Li R., Raes J., et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010; 464: 59–65. DOI: 10.1038/nature08821.
242. Dietert R.R. and Dietert J.M. The microbiome and sustainable healthcare. *Healthcare (Basel).* 2015; 3: 100–29. DOI: 10.3390/healthcare3010100.
243. Zacarias M.F., Collado M.C., Gómez-Gallego C. et al. Pregestational overweight and obesity are associated with differences in gut microbiota composition and systemic inflammation in the third trimester. *PLoS One.* 2018; 13(7): e0200305. DOI: 10.1371/journal.pone.0200305. PMID: 30005082; PMCID: PMC6044541.
244. Santacruz A., Collado M.C., Garcia-Valdes L. et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br. J. Nutr.* 2010; 104: 83–92. DOI: 10.1017/S0007114510000176.
245. Soderborg T.K., Clark S.E., Mulligan C.E. et al. The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility. *Nat. Commun.* 2018; 9(1). DOI: 10.1038/s41467-018-06929-0.
246. Ferrer M., Ruiz A., Lanza F. et al. Microbiota from the distal guts of lean and obese adolescents exhibit partial functional redundancy besides clear differences in community structure. *Environ. Microbiol.* 2013; 15: 211–26. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2012.02845.x.
247. Bervoets L., Van Hoorenbeeck K., Kortleven I. et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: A cross-sectional study. *Gut Pathog.* 2013; 5: 10. DOI: 10.1186/1757-4749-5-10.
248. Luoto R., Kalliomäki M., Laitinen K. et al. Initial dietary and microbiological environments deviate in normal-weight compared to overweight children at 10 years of age. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 52: 90–5. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181f3457f.
249. Clarke S.F., Murphy E.F., O'Sullivan O. et al. Targeting the microbiota to address diet-induced obesity: A time dependent challenge. *PLoS One.* 2013; 8: e65790 DOI: 10.1371/journal.pone.0065790.
250. Прокопьева Н.Э., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. и др. Формирование полостной микробиоты кишечника у детей первого года жизни, рожденных от матерей с ожирением. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: Материалы Юбилейного XXX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, Москва, 14–16 марта 2023 года. М.: Медпрактика-М; 2023: 41–3.
251. Martinez I., Lattimer J.M., Hubach K.L. et al. Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements. *Isme J.* 2013; 7: 269–80. DOI: 10.1038/ismej.2012.104.

252. Vael C., Verhulst S.L., Nelen V. et al. Intestinal microbiota and body mass index during the first three years of life: An observational study. *Gut Pathog.* 2011; 3: 8. DOI: 10.1186/1757-4749-3-8.
253. Nadal I., Santacruz A., Marcos A. et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int. J. Obes.* 2009; 33: 758–67. DOI: 10.1038/ijo.2008.260.

REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. January 2015. <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs311/en/>. Accessed 2 April 2016.
2. Hruby A., Hu F.B. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics.* 2015; 33: 673–89.
3. Poston L., Caleyachetty R., Cnattingius S. et al. Pre-conceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(12): 1025–36. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0.
4. Hales C.M., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden C.L. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United State-2018. *NCHS Data Brief.* 2020; 360: 1–8.
5. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Khavkin A.I. K voprosu ob epidemiologii ozhireniya u detey i podrostkov (sistematicheskij obzor i meta-analiz nauchnykh publikatsiy za 15-letniy period). [On the issue of the epidemiology of obesity in children and adolescents (a systematic review and meta-analysis of scientific publications over a 15-year period)]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2022; 17(2): 126–35. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135. (in Russian).
6. Gaillard R., Steegers EAP., Franco O.H. et al. Maternal weight gain in different periods of pregnancy and childhood cardio-metabolic outcomes. The Generation R Study. *International Journal of Obesity.* 2015; 39: 677–85.
7. Hinkle S.N., Sharma A.J., Swan D.W. et al. Excess Gestational Weight Gain Is Associated with Child Adiposity among Mothers with Normal and Overweight Prepregnancy Weight Status. *The Journal of Nutrition.* 2012; 142: 1851–8.
8. Hochner H., Friedlander Y., Calderon-Margalit R. et al. Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with adult offspring cardiometabolic risk factors: the Jerusalem Perinatal Family Follow-up Study. *Circulation.* 2012; 125: 1381–9.
9. Oken E., Rifas-Shiman S.L., Field A.E. et al. Maternal Gestational Weight Gain and Offspring Weight in Adolescence. 2008; 112: 8.
10. Kaar J.L., Crume T., Brinton J.T. et al. Maternal Obesity, Gestational Weight Gain, and Offspring Adiposity: The Exploring Perinatal Outcomes among Children Study. *The Journal of Pediatrics.* 2014; 165: 509–15.
11. Josey M.J., McCullough L.E., Hoyo C., Williams-DeVane C. Overall gestational weight gain mediates the relationship between maternal and child obesity. *BMC public health.* 2019; 19: 1062.
12. Arrowsmith S., Wray S., Quenby S. Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy. *BJOG.* 2011; 118(5): 578–88.
13. Yogev Y., Catalano P.M. Pregnancy and obesity. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2009; 36(2): 285–300.
14. Bogaerts A., Witters I., Van den Bergh B.R. et al. Obesity in pregnancy: altered onset and progression of labour. *Midwifery.* 2013; 29(12): 1303–13.
15. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R., Trimble E.R., Chaovarindr U. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008; 358(19): 1991–2002.
16. Wu D., Hu D., Chen H. et al. Glucose-regulated phosphorylation of TET2 by AMPK reveals a pathway linking diabetes to cancer. *Nature.* 2018; 559: 637–41.
17. Komshilova K.A., Dzgoeva F.Kh. Beremennost' i ozhireniye [Pregnancy and obesity]. *Ozhireniye i metabolismm.* 2009; 4: 9–13.
18. Chukhareva N.A., Runikhina N.K., Dudinskaya Ye.N. Osobennosti techeniya beremennosti u zhenshin s ozhireniyem. [Features of the course of pregnancy in women with obesity]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2014; 2: 9–13. (in Russian).
19. Lazo-de-la-Vega-Monroy M-L., Mata-Tapia K-A., Garcia-Santillan J-A. et al. Association of placental nutrient sensing pathways with birth weight. *Reproduction.* 2020; 160: 455–68.
20. Zhu J. T Helper Cell Differentiation, Heterogeneity, and Plasticity. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 10(10), 1–17. DOI: 10.1101/cshperspect.a030338.
21. Zhu M.J., Du M., Nathanielsz P.W., Ford S.P. Maternal obesity up-regulates inflammatory signaling pathways and enhances cytokine expression in the mid-gestation sheep placenta. *Placenta.* 2010; 31(5): 387–91. DOI: 10.1016/j.placenta.2010.02.002.
22. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000; 85(1): 9–18. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62426-X.
23. Liang T., Jinglong X., Shusheng D., Aiyu W. Maternal obesity stimulates lipotoxicity and up-regulates inflammatory signaling pathways in the full-term swine placenta. *Anim Sci J.* 2018; 89: 1310–22.
24. Brass E., Hanson E., O'Tierney-Ginn P.F. Placental oleic acid uptake is lower in male offspring of obese women. *Placenta.* 2013; 34: 503–9.

25. Jansson N., Rosario F.J., Gaccioli F. et al. Activation of placental mTOR signaling and amino acid transporters in obese women giving birth to large babies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 105–13.
26. Flenady V., Koopmans L., Middleton P. et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2011; 377(9774): 1331–40.
27. Aune D., Saugstad O.D., Henriksen T., Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014; 311: 1536–46.
28. Ehrenberg H.M., Mercer B.M., Catalano P.M. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 964–8.
29. Sewell M.F., Huston-Presley L., Super D.M. et al. Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195: 1100–3.
30. Whitelaw A.G. Influence of maternal obesity on subcutaneous fat in the newborn. *Br Med J.* 1976; 1: 985–6.
31. Andres A., Hull H.R., Shankar K. et al. Longitudinal body composition of children born to mothers with normal weight, overweight, and obesity. *Obes Silver Spring Md.* 2015; 23: 1252–8.
32. Jolly M.C., Sebire N.J., Harris J.P. et al. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350, 311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 111(1): 9–14.
33. Nesbitt T.S., Gilbert W.M., Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179(2): 476–80.
34. Turner D., Monthé-Drèze C., Cherkerzian S. et al. Maternal obesity and cesarean section delivery: additional risk factors for neonatal hypoglycemia? *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2019; 39(8): 1057–64.
35. Stanley C.A., Rozance P.J., Thornton P.S. et al. Re-evaluating “transitional neonatal hypoglycemia”: mechanism and implications for management. *J Pediatr.* 2015; 166(6): 1520–5.e1.
36. Gimeno R.E., Klamon L.D. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. 2005; 5: 122–8.
37. Hutley L., Prins J.B. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. 2005; 330: 280–9.
38. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance. 2000; 106: 473–81.
39. Kahn S.E., Hull R.L., Utzschneider K.M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. 2006; 444: 840–6.
40. Matsuzawa Y., Funahashi T., Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. 1999; 892: 146–54.
41. Montague C.T., O’Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. 2000; 49: 883–8.
42. Ronti T., Lupattelli G., Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. 2006; 64: 355–65.
43. Spiegelman B.M., Flier J.S. Obesity and the regulation of energy balance. 2001; 104: 531–43.
44. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. 2005; 184: 285–93.
45. Catalano P.M., Hoegh M., Minium J. et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. 2006; 49: 1677–85.
46. Farvid M.S., Ng T.W., Chan D.C. et al. Association of adiponectin and resistin with adipose tissue compartments, insulin resistance and dyslipidaemia. 2005; 7: 406–13.
47. Gable D.R., Hurel S.J., Humphries S.E. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. 2006; 188: 231–44.
48. Kirwan J.P., Hauguel-De M.S., Lepercq J. et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. 2002; 51: 2207–13.
49. Lopez-Bermejo A., Fernandez-Real J.M., Garrido E. et al. Maternal soluble tumour necrosis factor receptor type 2 (sTNFR2) and adiponectin are both related to blood pressure during gestation and infant’s birthweight. 2004; 61: 544–52.
50. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. 2006; 580: 2917–21.
51. McLachlan K.A., O’Neal D., Jenkins A., Alford F.P. Do adiponectin, TNFalpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006; 22: 131–8.
52. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. 2000; 102: 1296–1301.
53. Retnakaran R., Hanley A.J., Raif N. et al. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. 2004; 27: 799–800.
54. Silha J.V., Krsek M., Skrha J.V. et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. 2003; 149: 331–5.
55. Stepan C.M., Lazar M.A. Resistin and obesity-associated insulin resistance. 2002; 13: 18–23.
56. Tilg H., Moschen .AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. 2006; 6: 772–83.

57. Unger R.H. Hyperleptinemia: protecting the heart from lipid overload. 2005; 45: 1031–4.
58. Smirnova N.N., Kupriyenko N.B., Petrenko Yu.V., Novikova V.P. Materinskoye ozhireniye i sistema "mat'-platsenta-plod": dokazannyye mekhanizmy vliyaniya. [Maternal obesity and the "mother-placenta-fetus" system: proven mechanisms of influence]. Children's Medicine of the North-West. 2021; 9(3): 31–9. (in Russian).
59. Yokota T., Oritani K., Takahashi I. et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. 2000; 96: 1723–32.
60. Harmon K.A., Gerard L., Jensen D.R. et al. Continuous glucose profiles in obese and normal-weight pregnant women on a controlled diet: metabolic determinants of fetal growth. Diabetes Care. 2011; 34(10): 2198–204. DOI: 10.2337/dc11-0723.
61. Smirnova N.N., Khavkin A.I., Novikova V.P. Sostav grudnogo moloka pri ozhireniy materiy: vliyaniye na razvitiye rebenka. [The composition of breast milk in obese mothers: the impact on the development of the child]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2022; 17(1): 167–76. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-167-176. (in Russian).
62. Tsepilova M.O., Polyakova K.D. Vliyaniye aktivnykh metabolitov grudnogo moloka i ikh proizvodnykh na organizm novorozhdonnogo. [Influence of active metabolites of breast milk and their derivatives on the body of a newborn]. Proba pera: Materialy mezhrayonal'noy nauchnoy konferentsii molodykh uchenykh "VI Malye Aprel'skiye chteniya pamyati professora M.V. Pikkel", Arkhangel'sk, 01 aprelya 2023 goda. Vypusk 6. Arkhangel'sk: Severnyy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2023. (in Russian).
63. Smirnova N.N., Khavkin A.I., Kupriyenko N.B., Novikova V.P. Bakterii i virusy grudnogo moloka. [Bacteria and viruses in breast milk]. Voprosy detskoy diyetologii. 2022; 20(2): 74–82. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-2-74-82. EDN BBIKOO. (in Russian).
64. Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008; 358(19): 1991–2002. DOI: 10.1056/NEJMoa0707943.
65. Xiang A.H., Peters R.K., Trigo E. et al. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. Diabetes. 1999; 48(4): 848–54. DOI: 10.2337/diabetes.48.4.848.
66. Friedman J.E., Ishizuka T., Shao J. et al. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. Diabetes. 1999; 48(9): 1807–14. DOI: 10.2337/diabetes.48.9.1807.
67. Catalano P.M., Ehrenberg H.M. The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. BJOG. 2006; 113(10): 1126–33. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00989.x.
68. Catalano P.M., Presley L., Minium J., Hauguel-de Mouzon S. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. Diabetes Care. 2009; 32(6): 1076–80. DOI: 10.2337/dc08-2077.
69. Toran-Allerand C.D., Ellis L., Pfenninger K.H. Estrogen and insulin synergism in neurite growth enhancement in vitro: mediation of steroid effects by interactions with growth factors? Brain Res. 1988; 469(1-2): 87–100. DOI: 10.1016/0165-3806(88)90172-1.
70. Recio-Pinto E., Ishii D.N. Effects of insulin, insulin-like growth factor-II and nerve growth factor on neurite outgrowth in cultured human neuroblastoma cells. Brain Res. 1984; 302(2): 323–34. DOI: 10.1016/0006-8993(84)90246-4.
71. Lázár B.A., Jancsó G., Pálvölgyi L. et al. Insulin confers differing effects on neurite outgrowth in separate populations of cultured dorsal root ganglion neurons: The role of the insulin receptor. Front Neurosci. 2018; 12: 732. DOI: 10.3389/fnins.2018.00732.
72. Song J., Wu L., Chen Z. et al. Axons guided by insulin receptor in drosophila visual system. Science. 2003; 300(5618): 502–5. DOI: 10.1126/science.1081203.
73. Fex Svenningsen A., Kanje M. Insulin and the insulin-like growth factors I and II are mitogenic to cultured rat sciatic nerve segments and stimulate [3H]thymidine incorporation through their respective receptors. Glia. 1996; 18(1): 68–72. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1136(199609)18:1.
74. Dudek H., Datta S.R., Franke T.F. et al. Regulation of neuronal survival by the serine-threonine protein kinase akt. Science. 1997; 275(5300): 661–5. DOI: 10.1126/science.275.5300.661.
75. Apostolatos A., Song S., Acosta S. et al. Insulin promotes neuronal survival via the alternatively spliced protein kinase CδII isoform. J Biol Chem. 2012; 287(12): 9299–310. DOI: 10.1074/jbc.M111.313080.
76. Haddad-Tóvolli R., Altirriba J., Obri A. et al. Pro-opiomelanocortin (POMC) neuron translational signatures underlying obesogenic gestational malprogramming in mice. Mol Metab. 2020; 36: 100963. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.02.006.
77. Melo A.M., Benatti R.O., Ignacio-Souza L.M. et al. Hypothalamic endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in offspring of mice dams fed high-fat diet during pregnancy and lactation. Metabolism. 2014; 63(5): 682–92. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.02.002.
78. Wang Z.V., Scherer P.E. Adiponectin, the past two decades. J Mol Cell Biol. 2016; 8: 93–100.
79. Chandran M., Phillips S.A., Ciaraldi T., Henry R.R. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? Diabetes Care. 2003; 26: 2442–50.

80. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. 1999; 257: 79–83.
81. Hu E., Liang P., Spiegelman B.M. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. 1996; 271: 10697–703.
82. Hinkle S.N., Rawal S., Liu D. et al. Maternal adipokines longitudinally measured across pregnancy and their associations with neonatal size, length, and adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2019; 43: 1422–34.
83. Aye I.L., Powell T.L., Jansson T. Review: Adiponectin — the missing link between maternal adiposity, placental transport and fetal growth? *Placenta*. 2013; 34: S40–5.
84. Qiao L., Yoo H.S., Madon A. et al. Adiponectin enhances mouse fetal fat deposition. *Diabetes*. 2012; 61: 3199–207.
85. Forhead A.J., Fowden A.L. The hungry fetus? Role of leptin as a nutritional signal before birth. *J Physiol*. 2009; 587: 1145–52.
86. Pardo I.M., Geloneze B., Tambascia M.A., Barros-Filho A.A. Hyperadiponectinemia in newborns: relationship with leptin levels and birth weight. *Obes Res*. 2004; 12: 521–4.
87. Frederiksen L., Nielsen T.L., Wraae K. et al. Subcutaneous rather than visceral adipose tissue is associated with adiponectin levels and insulin resistance in young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 4010–5.
88. Misra V.K., Straughen J.K., Trudeau S. Maternal serum leptin during pregnancy and infant birth weight: the influence of maternal overweight and obesity. *Obes (Silver Spring)*. 2013; 21(5): 1064–9. DOI: 10.1002/oby.20128.
89. Patro-Małyśza J., Trojnar M., Skórzyńska-Dziduszko K.E. et al. Leptin and ghrelin in excessive gestational weight gain-association between mothers and offspring. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(10): 2398. DOI: 10.3390/ijms20102398.
90. Trayhurn P., Beattie J.H. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc*. 2001; 60: 329–39.
91. Morrison C.D. Leptin resistance and the response to positive energy balance. *Physiol Behav*. 2008; 94: 660–3.
92. Tham E., Liu J., Innis S. et al. Acylated ghrelin concentrations are markedly decreased during pregnancy in mothers with and without gestational diabetes: relationship with cholinesterase. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 296(5): E1093–100. DOI: 10.1152/ajpendo.90866.2008.
93. Karakulak M., Saygili U., Temur M. et al. Comparison of umbilical cord ghrelin concentrations in full-term pregnant women with or without gestational diabetes. *Endocr Res*. 2017; 42(2): 79–85. DOI: 10.1080/07435800.2016.1194855.
94. Nakahara K., Nakagawa M., Baba Y. et al. Maternal ghrelin plays an important role in rat fetal development during pregnancy. *Endocrinology*. 2006; 147(3): 1333–42. DOI: 10.1210/en.2005-0708.
95. Wang Y., Sul H.S. Ectodomain shedding of preadipocyte factor 1 (Pref-1) by tumor necrosis factor alpha converting enzyme (TACE) and inhibition of adipocyte differentiation. *Mol Cell Biol*. 2006; 26: 5421–35.
96. Shulman G.I. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000; 106: 171–6.
97. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1220–34.
98. Shackleton S., Lloyd D.J., Jackson S.N. et al. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet*. 2000; 24: 153–6.
99. Agarwal A.K., Arioglu E., De Almeida S. et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet*. 2002; 31: 21–3.
100. Magre J., Delepine M., Khallouf E. et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet*. 2001; 28: 365–70.
101. Barroso I., Gurnell M., Crowley V.E. et al. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*. 1999; 402: 880–3.
102. Gregoire F.M., Smas C.M., Sul H.S. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev*. 1998; 78: 783–809.
103. Rosen E.D., Spiegelman B.M. Molecular regulation of adipogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2000; 16: 145–71.
104. Smas C.M., Sul H.S. Pref-1, a protein containing EGF-like repeats, inhibits adipocyte differentiation. *Cell*. 1993; 73: 725–34.
105. Bonen A., Parolin M.L., Steinberg G.R. et al. Triacylglycerol accumulation in human obesity and type 2 diabetes is associated with increased rates of skeletal muscle fatty acid transport and increased sarcolemmal FAT/CD36. *Faseb J*. 2004; 18: 1144–6.
106. Smas C.M., Chen L., Sul H.S. Cleavage of membrane-associated pref-1 generates a soluble inhibitor of adipocyte differentiation. *Mol Cell Biol*. 1997; 17: 977–88.
107. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2548–56.
108. Villena J.A., Kim K.H., Sul H.S. Pref-1 and ADSF/resistin: two secreted factors inhibiting adipose tissue development. *Horm Metab Res*. 2002; 34: 664–70.
109. Furigo I.C., Teixeira P.D.S., de Souza G.O. et al. Growth hormone regulates neuroendocrine responses to

- weight loss via AgRP neurons. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 662. DOI: 10.1038/s41467-019-08607-1.
110. Furigo I.C., de Souza G.O., Teixeira PDS. et al. Growth hormone enhances the recovery of hypoglycemia. *FASEB J.* 2019; 33(11): 11909–24. DOI: 10.1096/fj.201901315R.
111. Donato J., Wasinski F., Furigo I.C. et al. Central regulation of metabolism by growth hormone. *Cells;* 2021; 10(1): 129. DOI: 10.3390/cells10010129.
112. Teixeira PDS., Couto G.C., Furigo I.C. et al. Central growth hormone action regulates metabolism during pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019; 317(5): E925–E40. DOI: 10.1152/ajpendo.00229.2019.
113. Wasinski F., Furigo I.C., Teixeira PDS. et al. Growth hormone receptor deletion reduces the density of axonal projections from hypothalamic arcuate nucleus neurons. *Neuroscience.* 2020; 434: 136–47. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.03.037.
114. Challier J.C., Basu S., Bintein T. et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta.* 2008; 29(3): 274–81.
115. Ramsay J.E., Ferrell W.R., Crawford L. et al. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(9): 4231–7.
116. Petrenko Yu.V., Gerasimova K.S., Novikova V.P. *Biologicheskaya i patofiziologicheskaya znachimost' adiponektina.* [Biological and pathophysiological significance of adiponectin]. *Pediatr.* 2019; 10(2): 83–7. DOI: 10.17816/PED10283-87. EDN RVWXCN. (in Russian).
117. Novikova V.P., Ivanov D.O., Petrenko Yu.V. et al. Increased marker of endothelial cell dysfunction sVCAM-1 in umbilical cord blood in neonates born to obese women. *Archives of Disease in Childhood.* 2019; 104(S3): 117. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.273.
118. Azizian M., Mahdipour E., Mirhafez S.R. et al. Cytokine profiles in overweight and obese subjects and normal weight individuals matched for age and gender. *Ann Clin Biochem.* 2016; 53(6): 663–8.
119. Brunner S., Schmid D., Hüttinger K. et al. Maternal insulin resistance, triglycerides and cord blood insulin in relation to post-natal weight trajectories and body composition in the offspring up to 2 years. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2013; 30(12): 1500–7.
120. Regnault N., Botton J., Heude B. et al. Higher Cord C-Peptide Concentrations Are Associated With Slower Growth Rate in the 1st Year of Life in Girls but Not in Boys. *Diabetes.* 2011; 60(8): 2152–9.
121. Stang J., Huffman L.G. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Obesity, Reproduction, and Pregnancy Outcomes. *J Acad Nutr Diet.* 2016; 116(4): 677–91.
122. Dubé E., Gravel A., Martin C. et al. Modulation of fatty acid transport and metabolism by maternal obesity in the human full-term placenta. *Biol Reprod.* 2012; 87(1): 14, 1–11.
123. Hellmuth C., Lindsay K.L., Uhl O. et al. Association of maternal prepregnancy BMI with metabolomic profile across gestation. *Int J Obes.* 2017; 41(1): 159–69.
124. Briley A.L., Barr S., Badger S. et al. A complex intervention to improve pregnancy outcome in obese women; the UPBEAT randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014; 14: 74.
125. Herrera E., Ortega-Senovilla H. Implications of lipids in neonatal body weight and fat mass in gestational diabetic mothers and non-diabetic controls. *Curr Diabetes Rep.* 2018; 18(2): 7. DOI: 10.1007/s11892-018-0978-4.
126. Merzouk H., Meghelli-Bouchenak M., Loukidi B. et al. Impaired serum lipids and lipoproteins in fetal macrosomia related to maternal obesity. *Biol Neonate.* 2000; 77(1): 17–24. DOI: 10.1159/000014190.
127. Furse S., Koulman A., Ozanne S.E. et al. Altered lipid metabolism in obese women with gestational diabetes and associations with offspring adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107(7): e2825–e32. DOI: 10.1210/clinem/dgac206.
128. Barbour L.A., Farabi S.S., Friedman J.E. et al. Postprandial triglycerides predict newborn fat more strongly than glucose in women with obesity in early pregnancy. *Obes (Silver Spring).* 2018; 26(8): 1347–56. DOI: 10.1002/oby.22246.
129. Pimentel G.D., Lira F.S., Rosa J.C. et al. Intake of trans fatty acids during gestation and lactation leads to hypothalamic inflammation via TLR4/NFκBp65 signaling in adult offspring. *J Nutr Biochem.* 2012; 23(3): 265–71. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.12.003.
130. Rother E., Kuschewski R., Alcazar M.A. et al. Hypothalamic JNK1 and IKKβ activation and impaired early postnatal glucose metabolism after maternal perinatal high-fat feeding. *Endocrinology.* 2012; 153(2): 770–81. DOI: 10.1210/en.2011-1589.
131. Zhang X., Zhang G., Zhang H. et al. Hypothalamic IKKβ/NF-κB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell.* 2008; 135(1): 61–73. DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.043.
132. Sadagurski M., Debarba L.K., Werneck-de-Castro J.P. et al. Sexual dimorphism in hypothalamic inflammation in the offspring of dams exposed to a diet rich in high fat and branched-chain amino acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019; 317(3): E526–E34. DOI: 10.1152/ajpendo.00183.2019.
133. Melo A.M., Benatti R.O., Ignacio-Souza L.M. et al. Hypothalamic endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in offspring of mice dams fed high-fat diet during pregnancy and lactation. *Me-*

- tabolism. 2014; 63(5): 682–92. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.02.002.
134. Park S., Jang A., Bouret S.G. Maternal obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes metabolic alterations and abnormal hypothalamic development in the offspring. *PLoS Biol.* 2020; 18(3): e3000296. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000296.
 135. Barnes S.K., Ozanne S.E. Pathways linking the early environment to long-term health and lifespan. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011; 106(1): 323–36. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2010.12.005.
 136. Drake A.J., Reynolds R.M. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reproduction.* 2010; 140(3): 387–98. DOI: 10.1530/REP-10-0077.
 137. Gaillard R. Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. *Eur J Epidemiol.* 2015; 30(11): 1141–52. DOI: 10.1007/s10654-015-0085-7.
 138. Nicholas L.M., Morrison J.L., Rattanatr L. et al. The early origins of obesity and insulin resistance: timing, programming and mechanisms. *Int J Obes (Lond).* 2016; 40(2): 229–38.
 139. Poston L. Developmental programming and diabetes — the human experience and insight from animal models. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24(4): 541–52. DOI: 10.1016/j.beem.2010.05.007.
 140. Edlow A.G., Glass R.M., Smith C.J. et al. Placental Macrophages: A Window Into Fetal Microglial Function in Maternal Obesity. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2019; 77, 60–8. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2018.11.004.
 141. Khavkin A.I., Ayrumov V.A., Shvedkina N.O., Novikova V.P. Biologicheskaya rol' i klinicheskoye znachenie neuropeptidov v pediatrii: peptid YY i grelin. [Biological role and clinical significance of neuropeptides in pediatrics: peptide YY and ghrelin]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2020; 15(5): 87–92. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-87-92. (in Russian).
 142. Symonds M.E., Sebert S.P., Hyatt M.A., Budge H. Nutritional programming of the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5(11): 604–10. DOI: 10.1038/nrendo.2009.195.
 143. Spiegelman B.M., Flier J.S. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell.* 2001; 104(4): 531–43. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00240-9.
 144. Hassink S.G., Sheslow D.V., de Lancey E. et al. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics.* 1996; 98(2 Pt 1): 201–3.
 145. Spiegelman B.M., Flier J.S. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell.* 2001; 104(4): 531–43. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00240-9.
 146. Morton G.J., Schwartz M.W. Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. *Physiol Rev.* 2011; 91(2): 389–411. DOI: 10.1152/physrev.00007.2010.
 147. Hoggard N., Hunter L., Duncan J.S. et al. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; 94(20): 11073–8. DOI: 10.1073/pnas.94.20.11073.
 148. Shekhawat P.S., Garland J.S., Shivpuri C. et al. Neonatal cord blood leptin: its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes, and steroids. *Pediatr Res.* 1998; 43(3): 338–43. DOI: 10.1203/00006450-199803000-00005.
 149. Kamimae-Lanning A.N., Krasnow S.M., Goloviznina N.A. et al. Maternal high-fat diet and obesity compromise fetal hematopoiesis. *Mol. Metab.* 2015; 4(1): 25–38. DOI: 10.1016/j.molmet.2014.11.001.
 150. Boeke C.E., Mantzoros C.S., Hughes M.D. et al. Differential associations of leptin with adiposity across early childhood. *Obesity (Silver Spring).* 2013; 21(7): 1430–7. DOI: 10.1002/oby.20314.
 151. Mantzoros C.S., Rifas-Shiman S.L., Williams C.J. et al. Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. *Pediatrics.* 2009; 123(2): 682–9. DOI: 10.1542/peds.2008-0343.
 152. Ong K.K., Ahmed M.L., Sherriff A. et al. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. *ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(3): 1145–8. DOI: 10.1210/jcem.84.3.5657.
 153. Zuo H.J., Xie Z.M., Zhang W.W. et al. Gut bacteria alteration in obese people and its relationship with gene polymorphism. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17: 1076–81. DOI: 10.3748/wjg.v17.i8.1076.
 154. Castro-Rodriguez J.A., Forno E., Casanella P. et al. Leptin in Cord Blood Associates with Asthma Risk at Age 3 in the Offspring of Women with Gestational Obesity. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17 (12): 1583–9. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202001-0800OC.
 155. Chang G.-Q., Gaysinskaya V., Karatayev O. et al. Maternal High-Fat Diet and Fetal Programming: Increased Proliferation of Hypothalamic Peptide-Producing Neurons That Increase Risk for Overeating and Obesity. *J Neurosci.* 2008; 28: 12107–19.
 156. Nguyen L.T., Saad S., Tan Y. et al. Maternal high-fat diet induces metabolic stress response disorders in offspring hypothalamus. *J Mol Endocrinol.* 2017; 59: 81–92.
 157. Kirk S.L., Samuelsson A.-M., Argenton M. et al. Maternal Obesity Induced by Diet in Rats Permanently Influences Central Processes Regulating Food Intake in Offspring. *PLOS ONE.* 2009; 4: e5870.
 158. Glavas M.M., Kirigiti M.A., Xiao X.Q. et al. Early over-nutrition results in early-onset arcuate leptin

- resistance and increased sensitivity to high-fat diet. *Endocrinology*. 2010; 151: 1598–1610.
159. Long N.M., Ford S.P., Nathanielsz P.W. Maternal obesity eliminates the neonatal lamb plasma leptin peak. *J Physiol*. 2011; 589: 1455–62.
 160. Macumber I., Schwartz S., Leca N. Maternal obesity is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract in offspring. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32: 635–42.
 161. Hsu C.W., Yamamoto K.T., Henry R.K. et al. Prenatal risk factors for childhood CKD. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2014; 25: 2105–11.
 162. Lee Y.Q., Lumbers E.R., Oldmeadow C. et al. The relationship between maternal adiposity during pregnancy and fetal kidney development and kidney function in infants: the Gomeroi gaaynggal study. *Physiol Rep*. 2019; 7: e14227.
 163. Luyckx V.A., Brenner B.M. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2010; 21: 898–910.
 164. Brenner B.M., Chertow G.M. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1994; 23: 171–5.
 165. Zhou P., Guan H., Guo Y. et al. Maternal High-Fat Diet Programs Renal Peroxisomes and Activates NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis in the Rat Fetus. *J Inflamm Res*. 2021; 14: 5095–5110.
 166. Shamseldeen A.M., Ali Eshra M., Ahmed Rashed L. et al. Omega-3 attenuates high fat diet-induced kidney injury of female rats and renal programming of their offsprings. *Arch Physiol Biochem*. 2019; 125: 367–77.
 167. Glastras S.J., Chen H., McGrath R.T. et al. Effect of GLP-1 Receptor Activation on Offspring Kidney Health in a Rat Model of Maternal Obesity. *Sci Rep*. 2016; 6: 23525.
 168. Glastras S.J., Tsang M., Teh R. et al. Maternal Obesity Promotes Diabetic Nephropathy in Rodent Offspring. *Sci Rep*. 2016; 6: 27769.
 169. Yamada-Obara N., Yamagishi S., Taguchi K. et al. Maternal exposure to high-fat and high-fructose diet evokes hypoadiponectinemia and kidney injury in rat offspring. *Clin Exp Nephrol*. 2016; 20: 853–61.
 170. Ley R.E., Bäckhed F., Turnbaugh P. et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102: 11070–5. DOI: 10.1073/pnas.0504978102.
 171. Nguyen L.T., Mak C.H., Chen H. et al. SIRT1 Attenuates Kidney Disorders in Male Offspring Due to Maternal High-Fat Diet. *Nutrients*. 2019; 11: 146.
 172. Jackson C.M., Alexander B.T., Roach L. et al. Exposure to maternal overnutrition and a high-fat diet during early postnatal development increases susceptibility to renal and metabolic injury later in life. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 2012; 302: F774–F783.
 173. Flynn E.R., Alexander B.T., Lee J. et al. High-fat/fructose feeding during prenatal and postnatal development in female rats increases susceptibility to renal and metabolic injury later in life. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 2013; 304: R278–R285.
 174. Preveden T., Scarpellini E., Milić N. et al. Gut microbiota changes and chronic hepatitis C virus infection. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2017; 11: 813–9. DOI: 10.1080/17474124.2017.1343663.
 175. Moore W.E., Holdeman L.V. Human fecal flora: The normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. *Appl. Microbiol*. 1974; 27: 961–79.
 176. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006; 312: 1355–9. DOI: 10.1126/science.1124234.
 177. Armougom F., Henry M., Vialettes B. et al. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients. *PLoS ONE*. 2009; 4: e7125. DOI: 10.1371/journal.pone.0007125.
 178. Nash A.K., Auchtung T.A., Wong M.C. et al. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. *Microbiome*. 2017; 5: 153. DOI: 10.1186/s40168-017-0373-4.
 179. Turnbaugh P.J., Gordon J.I. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J. Physiol*. 2009; 587: 4153–8. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.174136.
 180. De Faria Ghetti F., Oliveira D.G., de Oliveira J.M. et al. Influence of gut microbiota on the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur. J. Nutr*. 2018; 57: 861–76. DOI: 10.1007/s00394-017-1524-x.
 181. Ottman N., Smidt H., de Vos W.M., Belzer C. The function of our microbiota: Who is out there and what do they do? *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2012; 2: 104. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00104.
 182. Sittipo P., Lobionda S., Lee Y.K., Maynard C.L. Intestinal microbiota and the immune system in metabolic diseases. *J. Microbiol*. 2018; 56: 154–62. DOI: 10.1007/s12275-018-7548-y.
 183. Koleva P.T., Kim J.S., Scott J.A. and Kozyrskyj A.L. Microbial programming of health and disease starts during fetal life. *Birth Defects Res. C Embryo Today*. 2015; 105: 265–77. DOI: 10.1002/bdrc.21117.
 184. Escherich T. The intestinal bacteria of the neonate and breast-fed infant. 1885. *Rev. Infect. Dis*. 1989; 11: 352–6. DOI: 10.1093/clinids/11.2.352.
 185. Küstner O. Beitrag zur lehre von der puerperalen infection der neugeborenen. *Archiv. für Gynäkologie*. 1877; 11: 256–63. DOI: 10.1007/BF01845161.
 186. Perez-Munoz M.E., Arrieta M.C., Ramer-Tait A.E. and 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: 48. DOI: 10.1186/s40168-017-0268-4.
 187. Collado M.C., Rautava S., Aakko J. et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct mi-

- icrobial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci. Rep.* 2016; 6: 23129. DOI: 10.1038/srep23129.
188. Wassenaar T.M. and Panigrahi P. Is a foetus developing in a sterile environment? *Lett. Appl. Microbiol.* 2014; 59: 572–9. DOI: 10.1111/lam.12334.
 189. Jimenez E., Marin M.L., Martin R. et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res. Microbiol.* 2008; 159: 187–93. DOI: 10.1016/j.resmic.2007.12.007.
 190. Hu J., Nomura Y., Bashir A. et al. Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. *PLoS One.* 2013; 8: e78257. DOI: 10.1371/journal.pone.0078257.
 191. Zheng J., Xiao X.H., Zhang Q. et al. () Correlation of placental microbiota with fetal macrosomia and clinical characteristics in mothers and newborns. *Oncotarget.* 2017; 8: 82314–25.
 192. Aagaard K., Ma J., Antony K.M. et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6: 237ra265.
 193. Gomez-Arango L.F., Barrett H.L., McIntyre H.D. et al. Contributions of the maternal oral and gut microbiome to placental microbial colonization in overweight and obese pregnant women. *Sci. Rep.* 2017; 7: 2860. DOI: 10.1038/s41598-017-03066-4.
 194. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. In *American Journal of Clinical Nutrition.* 1999; 69(5): 1035S-1045S. June 1999 with 629 Reads.
 195. Hesla H.M., Stenius F., Jäderlund L. et al. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers — the ALADDIN birth cohort. *Microbiol Ecol.* 2014; 90 (3): 791–801.
 196. Yudina Yu.V., Aminova A.I., Prodeus A.P. i dr. Oso-bennosti mikrobioty kishechnika u detey v voz-raste 1–5 let s atopicheskim dermatitom. [Features of the intestinal microbiota in children aged 1–5 years with atopic dermatitis]. *Voprosy detskoy diyetologii.* 2021; 19(2): 5–13. (in Russian).
 197. 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(4): 559–66.
 198. MacIntyre D.A., Chandiramani M., Lee Y.S. et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep.* 2015; 5: 8988.
 199. Jost T., Lacroix C., Braegger C., Chassard C. Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches. *Br J Nutr.* 2013; 110(7): 1253–62.
 200. Soto A., Martín V., Jiménez E. et al. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59(1): 78–88.
 201. Zivkovic A.M., German J.B., Lebrilla C.B., Mills D.A. Human milk glycomiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108(1): 4653–61.
 202. 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): 430–35.
 203. Penders J., Thijs C., Vink C. et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics.* 2006; 118(2): 511–21.
 204. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterology.* 2016; 16: 86.
 205. Panda S., El khader I., Casellas F. et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One.* 2014; 9(4): e95476.
 206. Sonnenburg J.L., Sonnenburg E.D. Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science.* 2019; 366: eaaw9255.
 207. Stark C.M., Susi A., Emerick J., Nylund C.M. Antibiotic and acid-suppression medications during early childhood are associated with obesity. *Gut.* 2019; 68: 62–9.
 208. Kronman M.P., Zaoutis T.E., Haynes K. et al. Antibiotic exposure and IBD development among children: A population-based cohort study. *Pediatrics* 2012; 130: e794–e803.
 209. Langdon A., Crook N., Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome through out development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med.* 2016; 8(1): 39.
 210. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444: 1027–31. DOI: 10.1038/nature05414.
 211. Schwiertz A., Taras D., Schäfer K. et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity.* 2010; 18: 190–5. DOI: 10.1038/oby.2009.167.
 212. Turnbaugh P.J., Quince C., Faith J.J. et al. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107: 7503–8. DOI: 10.1073/pnas.1002355107.
 213. Waldram A., Holmes E., Wang Y. et al. Top-down systems biology modeling of host metabotype-microbiome associations in obese rodents. *J. Proteome Res.* 2009; 8: 2361–75. DOI: 10.1021/pr8009885.
 214. Zhang H., DiBaise J.K., Zuccolo A. et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 2365–70. DOI: 10.1073/pnas.0812600106.

215. Cuevas-Sierra A., Ramos-Lopez O., Riezu-Boj J.I. et al. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Adv. Nutr.* 2019; 10: S17–S30. DOI: 10.1093/advances/nmy078.
216. Hiippala K., Jouhten H., Ronkainen A. et al. The Potential of Gut Commensals in Reinforcing Intestinal Barrier Function and Alleviating Inflammation. *Nutrients.* 2018; 10: 988. DOI: 10.3390/nu10080988.
217. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56: 1761–72. DOI: 10.2337/db06-1491.
218. Xu P., Li M., Zhang J., Zhang T. Correlation of intestinal microbiota with overweight and obesity in Kazakh school children. *BMC Microbiol.* 2012; 12: 283. DOI: 10.1186/1471-2180-12-283.
219. Munukka E., Wiklund P., Pekkala S. et al. Women with and without metabolic disorder differ in their gut microbiota composition. *Obesity.* 2012; 20: 1082–7. DOI: 10.1038/oby.2012.8.
220. Kravtsova K., Prokopieva N.E., Petrenko Yu.V. et al. Gut microbiota of children born to obese mothers. *World of Microbiome, Vienna, 28–30 апреля 2022 года.* Vienna: Kenes group. 2022.
221. Gagliardi A., Totino V., Cacciotti F. et al. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2018; 15: 1679. DOI: 10.3390/ijerph15081679.
222. Zhao Y., He X., Shi X. et al. Association between serum amyloid A and obesity: A meta-analysis and systematic review. *Inflamm. Res.* 2010; 59: 323–34. DOI: 10.1007/s00011-010-0163-y.
223. Payne A.N., Chassard C., Zimmermann M. et al. The metabolic activity of gut microbiota in obese children is increased compared with normal-weight children and exhibits more exhaustive substrate utilization. *Nutr. Diabetes.* 2011; 1: e12. DOI: 10.1038/nutd.2011.8.
224. Alex S., Lichtenstein L., Dijk W. et al. ANGPTL4 is produced by entero-endocrine cells in the human intestinal tract. *Histochem. Cell Biol.* 2014; 141: 383–91. DOI: 10.1007/s00418-013-1157-y.
225. Sanmiguel C., Gupta A., Mayer E.A. Gut Microbiome and Obesity: A Plausible Explanation for Obesity. *Curr. Obes. Rep.* 2015; 4: 250–61. DOI: 10.1007/s13679-015-0152-0.
226. Stephens R.W., Arhire L., Covasa M. Gut Microbiota: From Microorganisms to Metabolic Organ Influencing Obesity. *Obesity.* 2018; 26: 801–9. DOI: 10.1002/oby.22179.
227. Bäckhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101: 15718–23. DOI: 10.1073/pnas.0407076101.
228. Scarpellini E., Cazzato A., Lauritano C. et al. Probiotics: Which and when? *Dig. Dis.* 2008; 26: 175–82. DOI: 10.1159/000116776.
229. Smirnova N.N., Novikova V.P., Kupriyenko N.B. i dr. Vliyaniye mikrobioma reproduktivnogo trakta zhenshchiny na vnutriutrobnoye i postnatal'noye razvitiye rebenka. [Influence of the female reproductive tract microbiome on intrauterine and postnatal development of the child]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2022; 21(6): 107–13. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-107-112. EDN LCUFFM. (in Russian).
230. Duncan S.H., Belenguer A., Holtrop G. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl. Environ. Microbiol.* 2007; 73: 1073–8. DOI: 10.1128/AEM.02340-06.
231. Murphy E.F., Cotter P.D., Healy S. et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: Relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut.* 2010; 59: 1635–42. DOI: 10.1136/gut.2010.215665.
232. Li J.V., Ashrafi H., Bueter M. et al. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk. *Gut.* 2011; 60: 1214–23. DOI: 10.1136/gut.2010.234708.
233. Liou A.P., Paziuk M., Luevano J.M., Jr. et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5: 178ra41. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005687.
234. Hiippala K., Jouhten H., Ronkainen A. et al. The Potential of Gut Commensals in Reinforcing Intestinal Barrier Function and Alleviating Inflammation. *Nutrients.* 2018; 10: 988. DOI: 10.3390/nu10080988.
235. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56: 1761–72. DOI: 10.2337/db06-1491.
236. Lee S., Sung J., Lee J., Ko G. Comparison of the gut microbiotas of healthy adult twins living in South Korea and the United States. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011; 77: 7433–7. DOI: 10.1128/AEM.05490-11.
237. Luoto R., Kalliomäki M., Laitinen K. et al. Initial dietary and microbiological environments deviate in normal-weight compared to overweight children at 10 years of age. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 52: 90–5. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181f3457f.
238. Payne A.N., Chassard C., Banz Y., Lacroix C. The composition and metabolic activity of child gut microbiota demonstrate differential adaptation to varied nutrient loads in an in vitro model of colonic fermentation. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2012; 80: 608–23. DOI: 10.1111/j.1574-6941.2012.01330.x.
239. Gohir W., Whelan F.J., Surette M.G. et al. Pregnancy-related changes in the maternal gut microbiota are dependent upon the mother's periconcep-

- tional diet. *Gut Microbes*. 2015; 6: 310–20. DOI: 10.1080/19490976.2015.1086056.
240. Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K. and Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88: 894–9.
 241. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464: 59–65. DOI: 10.1038/nature08821.
 242. Dietert R.R. and Dietert J.M. The microbiome and sustainable healthcare. *Healthcare (Basel)*. 2015; 3: 100–29. DOI: 10.3390/healthcare3010100.
 243. Zacarías M.F., Collado M.C., Gómez-Gallego C. et al. Pregestational overweight and obesity are associated with differences in gut microbiota composition and systemic inflammation in the third trimester. *PLoS One*. 2018; 13(7): e0200305. DOI: 10.1371/journal.pone.0200305. PMID: 30005082; PMCID: PMC6044541.
 244. Santacruz A., Collado M.C., Garcia-Valdes L. et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br. J. Nutr.* 2010; 104: 83–92. DOI: 10.1017/S0007114510000176.
 245. Soderborg T.K., Clark S.E., Mulligan C.E. et al. The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility. *Nat. Commun.* 2018; 9(1). DOI: 10.1038/s41467-018-06929-0.
 246. Ferrer M., Ruiz A., Lanza F. et al. Microbiota from the distal guts of lean and obese adolescents exhibit partial functional redundancy besides clear differences in community structure. *Environ. Microbiol.* 2013; 15: 211–26. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2012.02845.x.
 247. Bervoets L., Van Hoorenbeeck K., Kortleven I. et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: A cross-sectional study. *Gut Pathog.* 2013; 5: 10. DOI: 10.1186/1757-4749-5-10.
 248. Luoto R., Kalliomäki M., Laitinen K. et al. Initial dietary and microbiological environments deviate in normal-weight compared to overweight children at 10 years of age. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 52: 90–5. DOI: 10.1097/MPG.0b013e-3181f3457f.
 249. Clarke S.F., Murphy E.F., O'Sullivan O. et al. Targeting the microbiota to address diet-induced obesity: A time dependent challenge. *PLoS One*. 2013; 8: e65790. DOI: 10.1371/journal.pone.0065790.
 250. Prokop'yeva N. E., Petrenko Yu.V., Ivanov D.O. i dr. Formirovaniye polostnoy mikrobioty kishechnika u detey pervogo goda zhizni, rozhdennykh ot materey s ozhireniyem. [Formation of cavitory intestinal microbiota in children of the first year of life born to obese mothers]. Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey: Materialy Yubileynogo XXX Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG, Moskva, 14–16 marta 2023 goda. Moskva: Medpraktika-M Publ.; 2023: 41–3. (in Russian).
 251. Martinez I., Lattimer J.M., Hubach K.L. et al. Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements. *Isme J.* 2013; 7: 269–80. DOI: 10.1038/ismej.2012.104.
 252. Vael C., Verhulst S.L., Nelen V. et al. Intestinal microbiota and body mass index during the first three years of life: An observational study. *Gut Pathog.* 2011; 3: 8. DOI: 10.1186/1757-4749-3-8.
 253. Nadal I., Santacruz A., Marcos A. et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int. J. Obes.* 2009; 33: 758–67. DOI: 10.1038/ijo.2008.260.

УДК 57.084.2+579.864.1+612.392.98+57.063.8+616.34-009.74-053.2
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.75.34.002

ПРОБИОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ШТАММОВ *LACTOBACILLUS REUTERI* (*L. REUTERI*)

© Валерия Павловна Новикова, Динара Мафрудиновна Магамедова

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

Контактная информация:

Валерия Павловна Новикова — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующий лабораторией Медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ. E-mail: novikova-vp@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-0992-1709 SPIN 1875-8137

Для цитирования: Новикова В.П., Магамедова Д.М. Пробиотические свойства штаммов *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 3. С. 36–53. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.75.34.002>

Поступила: 07.06.2023

Одобрена: 10.08.2023

Принята к печати: 12.09.2023

Резюме. Статус «пробиотик» присваивается тем микроорганизмам, которые считаются безопасными и соответствуют определенным критериям. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (*L. reuteri*) — хорошо изученная бактерия, способная колонизировать у людей различные участки тела. Штамм, который используется сегодня, *L. reuteri* DSM 17938, недавно переименованный в *Limosilactobacillus reuteri* (*L. reuteri*), является пробиотиком, хорошо идентифицированным по его благотворному влиянию на некоторые желудочно-кишечные заболевания. Пробиотический эффект *L. reuteri* обусловлен целым комплексом особенных свойств. *L. reuteri* способен влиять на биоразнообразие, состав и метаболическую функцию микробиоты кишечника, полости рта и влагалища. Эти эффекты в значительной степени штаммоспецифичны. Основной терапевтической мишенью воздействия *L. reuteri* являются младенческие колики. У младенцев, помимо купирования колик и модуляции кишечной микробиоты, *L. reuteri* способны усиливать барьерную функцию слизистой оболочки, которая необходима для блокирования проникновения внешних антигенов и токсинов. Литературные данные свидетельствуют об эффективности *L. reuteri* при острой водянистой диарее, против *H. pylori* и при других заболеваниях: атопическом дерматите, ожирении, при кариесе, расстройствах аутистического спектра, аутоиммунных заболеваниях, в том числе воспалительных заболеваниях кишечника и системной красной волчанке и др. Безопасность и переносимость *L. reuteri* доказана многочисленными клиническими исследованиями. Существует несколько штаммов *L. reuteri* с различным происхождением, и многие из пробиотических функций *L. reuteri* зависят от штамма. И поэтому в будущем, возможно, может быть выгодно комбинировать различные штаммы *L. reuteri*, чтобы максимизировать их полезные эффекты.

Ключевые слова: пробиотик; *L. reuteri*; *Limosilactobacillus reuteri*; младенческие колики.

PROBIOTIC PROPERTIES OF *LACTOBACILLUS REUTERI* (*L. REUTERI*) STRAINS

© Valeria P. Novikova, Dinara M. Magamedova

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

Contact information:

Valeria P. Novikova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a Course in General Child Care, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, National Research Center. E-mail: novikova-vp@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-0992-1709 SPIN 1875-8137

For citation: Novikova VP, Magamedova DM. Probiotic properties of *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) strains. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(3): 36–53. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.75.34.002>

Received: 07.06.2023

Revised: 10.08.2023

Accepted: 12.09.2023

Abstract. Probiotic status is given to microorganisms that are considered safe and meet certain criteria. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (*L. reuteri*) is a well-studied bacterium that can colonize various parts of the body in humans. The strain in use today, *L. reuteri* DSM 17938, recently renamed *Limosilactobacillus reuteri* (*L. reuteri*), is a probiotic well identified for its beneficial effects on several gastrointestinal diseases. The probiotic effect of

L. reuteri is due to a whole range of special properties. *L. reuteri* is able to influence the biodiversity, composition and metabolic function of the gut, oral and vaginal microbiota. These effects are largely strain-specific. The main therapeutic target of *L. reuteri* is infantile colic. In infants, in addition to relieving colic and modulating the intestinal microbiota, *L. reuteri* is able to enhance the mucosal barrier function, which is necessary to block the entry of external antigens and toxins. Literature data indicate the effectiveness of *L. reuteri* in acute watery diarrhea, against *H. pylori* and other diseases: atopic dermatitis, obesity, caries, autism spectrum disorders, autoimmune diseases, incl. inflammatory bowel disease and systemic lupus erythematosus, etc. The safety and tolerability of *L. reuteri* has been proven by numerous clinical studies. There are several strains of *L. reuteri* with different origins and many of the probiotic functions of *L. reuteri* are strain dependent. Therefore, in the future, it may be advantageous to combine different strains of *L. reuteri* in order to maximize their beneficial effects.

Key words: probiotic; *L. reuteri*; *Limosilactobacillus reuteri*; infant colic.

Lactobacillus reuteri DSM 17938 (*L. reuteri*) — хорошо изученная бактерия, способная колонизировать широкий спектр позвоночных, включая свиней, грызунов и кур. Эволюция адаптировала бактерию к организмам большого количества млекопитающих [1]. У людей *L. reuteri* обнаруживается в различных участках тела, включая желудочно-кишечный тракт, мочевыводящие пути, кожу и грудное молоко [2, 3]. *L. reuteri* была впервые описана в 1962 году как гетероферментативный вид, который растет в атмосферах с ограниченным содержанием кислорода и колонизирует проксимальные отделы желудочно-кишечного тракта людей и животных [17]. Примерно в 1990 году клинически были доказаны пробиотические свойства материнского штамма *L. reuteri* — ATCC 55730 [5]. После удаления генозных плазмид устойчивости к антибиотикам из *Lactobacillus reuteri* ATCC 55 730 был генерирован штамм, который используется сегодня, *L. reuteri* DSM 17938 [6]. Он принадлежит к роду *Lactobacillus*, который включает в себя многие другие грамположительные кислородоустойчивые ферментативные бактерии, такие как *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei* и *L. rhamnosus* [7]. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, недавно переименованный в *Limosilactobacillus reuteri* (*L. reuteri*), является пробиотиком, хорошо идентифицированным по его благотворному влиянию на некоторые желудочно-кишечные заболевания [2, 4, 8–10].

Пробиотический эффект *L. reuteri* обусловлен целым комплексом особых свойств. Благодаря способности образовывать биопленки [4, 11], колонии *L. reuteri* устойчивы к низким значениям pH и солям желчи [12]. Доказано, что *L. reuteri* способен прикрепляться к муцину, кишечному эпителию и к эпителиальным клеткам кишечника у ряда позвоночных [13]. Предполагается, что механизм адгезии обусловлен связыванием поверхностных молекул бактерий со слоем слизи. Белки, связывающие слизь (MUBs), и MUB-подобные белки, кодируемые специфичными для *Lactobacillales* кластерами белков, кодирующих гены, выступают в роли адгези-

нов [14]. Значительное разнообразие MUB среди штаммов *L. reuteri* и различия в количестве MUB на клеточной поверхности коррелируют с их способностью связывать слизь [15]. Специфичная для штамма роль MUB в распознавании элементов слизи и/или их способности стимулировать агрегацию может объяснить вклад MUB в адгезию *L. reuteri*. Факторы, которые опосредуют прикрепление к поверхностям, включают множество крупных поверхностных белков, MUB A, глюкозилтрансферазу A (GtfA) и инулосуказу (Inu) и D-аланиловый эфир [2]. Изучены связи адгезии бактерий к эпителию желудочно-кишечного тракта хозяина и способности бактерий к образованию биопленок. Многочисленные опыты *in vitro* и на разных животных, в том числе безмикробных грызунах, показали, что формирование биопленки штаммов *L. reuteri* зависит от происхождения штаммов-хозяев. Так, образование биопленки *L. reuteri* TMW1.106 связано с молекулами GtfA и Inu [16]; *L. reuteri* 70902 и система secA2-SecY2 являлись ключевыми факторами, регулирующими образование биопленки из *L. reuteri* 100-23 у мышей без микробов [17]; двухкомпонентные системы *bfrKRT* и *cemAKR* связаны с образованием биопленки *L. reuteri* 100-23 [18]; *L. reuteri* RC-14 способен проникать в зрелую биопленку *E. coli* и становиться ее частью [19].

Пробиотический потенциал *L. reuteri* связан также с производством их метаболитов, оказывающих антимикробное и иммуномодулирующее действие [2]. Самым изученным является реутерин, представляющий собой смесь различных форм 3-гидроксипропионового альдегида (3-HPA) [20]. Большинство штаммов *L. reuteri* могут метаболизировать глицерин с образованием реутерина в реакции, зависящей от глицеролдегидратазы и опосредованной коферментом B12 [21, 22]. Некоторые другие бактерии также могут продуцировать 3-HPA [23], но только *L. reuteri* способны секретировать его в значительном количестве, превышающем биоэнергетическую потребность [24]. Важным соединением в антимикробной активности реутерина является

акролеин-цитотоксический электрофил, в который 3-НРА может спонтанно превращаться. Конъюгация гетероциклических аминов также зависит от образования акролеина [25]. Реутерин может ингибировать широкий спектр микроорганизмов, в основном грамотрицательных бактерий, в то время как сами штаммы *L. reuteri* проявляют выраженную устойчивость к реутерину [26].

Некоторые штаммы *L. reuteri*, помимо реутерина, продуцируют и другие антимикробные вещества: молочную кислоту, уксусную кислоту, этанол, реутерициклин [21]. Благодаря синтезу этих веществ, *L. reuteri* эффективен против различных бактериальных инфекций желудочно-кишечного тракта: *Helicobacter pylori*, *E. coli*, *Clostridium difficile* и сальмонеллы [27–30]. Кроме того, за счет метаболитов, имеющих противовирусные свойства, *L. reuteri* эффективен против пневмовирусов, цирковирусов, ротавирусов, вирусов Коксаки и папилломавирусов [31–34]. Имеются сообщения, что *L. reuteri* также останавливает рост и убивает различные виды *Candida* [35].

Некоторые штаммы *L. reuteri* (например, бактерия-комменсал человека *L. reuteri* 6475) превращают аминокислоту L-гистидин в гистамин [36], который подавляет выработку фактора некроза опухоли (TNF) из стимулированных моноцитов человека за счет активации H₂-рецепторов гистамина, увеличения внутриклеточного цАМФ и протеинкиназы A, а также ингибирования передачи сигналов MEK/ERK [37]. Многочисленные экспериментальные работы демонстрируют участие гистамина в подавлении воспаления кишечника у моделей мышиного колита [38, 39].

Катаболиты триптофана *L. reuteri* были признаны лигандами для рецептора арильных углеводородов (AhR). Активируя AhR, *L. reuteri* может стимулировать локальную продукцию IL-22 из врожденных лимфоидных клеток (ILCS) и индуцировать развитие регуляторных CD4⁺CD8a⁺ двойноположительных интраэпителиальных лимфоцитов [50, 51]. Учитывая, что AhR экспрессируется повсеместно, *L. reuteri* и его метаболиты могут влиять на многие другие типы иммунных клеток, помимо ILC и Т-клеток [52].

Обнаружены 4 штамма *L. reuteri* различного происхождения, среди которых наиболее изучены *L. reuteri* CRL1098 и *L. reuteri* JCM1112, которые способны продуцировать различные типы витаминов, в том числе витамин B₁₂ (кобаламин) и B₉ (фолиевая кислота). Витамин B₁₂ жизненно важен для производства реутерина, поскольку для восстановления глицерина до 3 ГПА требуется кофермент, зависящий от B₁₂ [40–42].

L. reuteri также может продуцировать гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) — основной ингибирующий нейротрансмиттер в центральной нервной

системе [57]. Не исключено, что это обуславливает влияние микроорганизма на висцеральную чувствительность [58].

Экзополисахарид (EPS) ЭПС, синтезируемый *L. reuteri*, важен для образования биопленки и прилипания *L. reuteri* к эпителиальным поверхностям [11]. Многочисленные экспериментальные работы на животных показали, что ЭПС способен ингибировать адгезию *E. coli* к эпителиальным клеткам [43, 44], подавлять экспрессию генов провоспалительных цитокинов, которые индуцируются инфекцией *E. coli*, включая IL-1β и IL-6, подавлять связывание энтеротоксигенной *E. coli* с эритроцитами животных [45] и индуцировать Foxp3⁺ регуляторные Т-клетки (Treg) в селезенке [46].

Свойство *L. reuteri* индуцировать Treg в значительной степени зависит от штамма. Описана опосредованная *L. reuteri* ATCC PTA, 6475, *L. reuteri* DSM 17938, *L. reuteri* 100-23, *L. reuteri* ATCC 23272, *L. reuteri* RC-14 индукция клеток Treg при ожирении, некротическом энтероколите, воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), атопическом дерматите, системной красной волчанке, заживлении ран и других состояниях [2]. Кроме воздействия на Treg-клетки, *L. reuteri* может подавлять ответы Th1/Th2 у мышей с дефицитом Treg [47]. Некоторые штаммы *L. reuteri* способны снижать выработку многих провоспалительных цитокинов (MCP-1, TNF, IL-6, TNF, IL-22) [48, 49]. В то же время исследования, посвященные изучению влияния *Lactobacillus reuteri* на уровни свободного секреторного IgA (slgA) в различных тканях (в крови, слюне, грудном молоке), дают противоречивые результаты, что связано, по-видимому, с использованием разных штаммов [53–56].

Иммунная система человека и животных тесно взаимосвязана с кишечной микробиотой [59]. В настоящее время доказано, что нарушения микробиоты могут способствовать развитию заболеваний, а восстановление микробиоты предотвращает или улучшает течение некоторых заболеваний [60]. *L. reuteri* способен влиять на биоразнообразие, состав и метаболическую функцию микробиоты кишечника, полости рта и влагалища. Эти эффекты в значительной степени штаммоспецифичны [18, 61, 62]. На моделях грызунов было продемонстрировано, что *L. reuteri* DSM17938 увеличивает количество типов *Firmicutes* и родов *Lactobacillus* и *Oscilospira* в кишечнике [47], уменьшая при этом мультиорганный воспалительный ответ; *L. reuteri* 6475 приводит к увеличению биоразнообразия микробиоты как в тощей, так и в подвздошной кишке [63]; *L. reuteri* C10-2-1 модулирует разнообразие кишечной микробиоты в подвздошной кишке [53].

Ряд исследователей изучали влияние *L. reuteri* DSM 17938 на кишечную микробиоту младенцев.

В одном исследовании назначение этого штамма детям в возрасте от 2 недель до 4 месяцев, рожденным путем кесарева сечения, снижало количество энтеробактерий и повышало число бифидобактерий, т.е. модулировало развитие кишечной микробиоты в направлении состава микробиоты, обнаруженной у младенцев, родившихся вагинально. В то же время структура кишечной микробиоты новорожденных, рожденных вагинально, оставалась неизменной после приема добавок *L. reuteri*. [62]. В исследовании Savino и соавт. (2015) назначение младенцам того же штамма *L. reuteri* приводило к снижению количества анаэробных грамотрицательных и увеличению количества грамположительных бактерий в кишечной микробиоте, тогда как содержание энтеробактерий и энтерококков было в значительной степени снижено [64]. Различия в результатах двух исследований могут быть связаны с разным возрастом обследуемых, продолжительностью лечения, способом введения и дозировкой.

Штамм *L. reuteri* NCIMB 30242, вводимый в виде капсул с замедленным высвобождением в течение 4 недель, увеличивал соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes* у здоровых взрослых людей [65]. Механизм модуляции кишечной микробиоты у них связывают со способностью этого штамма активировать гидролазу желчных солей и увеличивать содержание в крови циркулирующей желчной кислоты [66]. Модуляция микробиоты кишечника с помощью штамма *L. reuteri* DSM 17938 проводилась также у больных сахарным диабетом 2-го типа и муковисцидозом [2].

Помимо модуляции кишечной микробиоты, *L. reuteri* способны усиливать барьерную функцию слизистой оболочки, которая необходима для блокирования проникновения внешних антигенов и токсинов [67]. На животных моделях продемонстрировано, что *L. reuteri* может уменьшить перемещение бактерий из желудочно-кишечного тракта в брыжеечные лимфатические узлы, повышать экспрессию белков плотного соединения (TJ) в эпителиальных клетках кишечника, что подавляет транслокацию провоспалительных молекул, таких как LPS [68–70]. *L. reuteri* способен снижать проницаемость кишечника у детей с atopическим дерматитом; при этом значительно улучшается клиническая картина заболевания [71].

Помимо влияния на микробиоту кишечника и кишечную проницаемость, *L. reuteri* способны влиять на микробиоту других биотопов. Наиболее изучены эффекты двух штаммов *L. reuteri* — DSM 17938 и РТА 5289 — на микробиоту полости рта: изменения состава микробиоты, уменьшение количества патогенов пародонта в поддесневой микробиоте [72]. Есть исследования, демонстрирующие поло-

жительное влияние *L. reuteri* RC-14 на микробиоту влагалища у женщин в постменопаузе и у пациентов с бактериальным вагинозом [73, 74].

Благодаря выраженному модулирующему воздействию на микробиоту хозяина и иммунные реакции, хорошему профилю безопасности, *L. reuteri* является достойным кандидатом для профилактики и/или лечения различных заболеваний. Терапевтический потенциал различных штаммов *L. reuteri* изучался при различных болезнях, и результаты во многих случаях были многообещающими [2, 60].

Основная терапевтическая мишень воздействия *L. reuteri* — младенческие колики [75]. Колики у младенцев характеризуются беспокойством или неумеренным плачем; они встречаются в 10–30% случаев. Точная причина и эффективное лечение этого состояния остаются неясными [76]. Клиническая эффективность *L. reuteri* DSM 17938 [77–81] и *L. reuteri* ATCC 55730 [86] в виде снижения беспокойства и продолжительности крика была продемонстрирована в большом количестве клинических испытаний. Имеются сообщения, что применение *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 показало положительный лечебный и профилактический эффект исключительно у детей, находящихся на грудном вскармливании (применение в течение 21–28 дней), тогда как при искусственном вскармливании не было получено положительного результата [82, 83]. Возможно, это связано с тем, что *L. reuteri* содержится в грудном молоке большинства женщин [87]. F. Savino и соавт., наряду с клиническим эффектом, отметили увеличение количества лактобацилл и уменьшение *E. coli* в фекальной микробиоте на фоне приема *L. reuteri* [81]. В то же время есть исследования, не подтвердившие влияния *L. reuteri* на микробиоту кишечника [84] и на длительность крика у младенцев [85]. Поскольку большинство клинических исследований были успешны, эксперты считают клиническую эффективность *L. reuteri* DSM 17938 доказанной [88, 89]. Неудача некоторых исследований может быть объяснена различиями в дозировке *L. reuteri*, возрастом младенцев, когда были начаты исследования, или базовой структурой микробиоты испытуемых.

Применение *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 оказалось эффективным для профилактики и лечения срыгиваний у младенцев [77, 90], купирования функциональной абдоминальной боли [91, 92], лечения запоров у детей и взрослых [10], профилактики и лечения диареи [10].

Значительное количество работ посвящено исследованию эффективности *L. reuteri* при констипации. Механизм действия эффективности *L. reuteri* связывают со способностью продуцировать короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), снижать внутрипросветный уровень pH кишечника, а также

способствовать перистальтике толстой кишки, влияя на частоту и скорость ее миоэлектрических клеток [93]. Современные данные свидетельствуют о том, что *L. reuteri* улучшал дефекацию у пациентов (как детей, так и взрослых) с хроническими запорами [8, 9], но не влиял на консистенцию стула [93]. Kubota и соавт. [8] сообщили, что *L. reuteri*, вводимый детям с хроническими запорами, два раза в день в течение четырех недель, вызывал изменения в составе кишечной микробиоты (уменьшение родов *Clostridiales*, таких как *Oscillospira*, *Megasphaera* и *Ruminococcus*), усиливая перистальтику кишечника и уменьшая время транзита стула, со значительными результатами на четвертой неделе. *L. reuteri* улучшил частоту стула, но не консистенцию стула [8]. Cossorullo и соавт. [94] доказали, что *L. reuteri* оказывает положительное влияние на функциональные запоры у младенцев, улучшая частоту дефекаций на 2-й, 4-й и 8-й неделях введения. Indrio и соавт. [77] подчеркнули, что *L. reuteri* уменьшал запор в течение первых трех месяцев жизни. Ряд исследователей сообщают об эффективности применения *L. reuteri* при запорах у взрослых пациентов [9, 95–97]; механизм положительного действия связывают со снижением выработки метана (CH_4) кишечной микробиотой (*Methanobrevibacter smithii*), с модуляцией сывороточных уровней серотонина (5-HT) и нейротрофического фактора мозга (BDNF) этим пробиотическим штаммом, активизацией афферентных сенсорных нервов, влияющих на подвижность кишечника, повышением возбудимости миеэнтерических нейронов за счет действия на пути 5-HT. В то же время в ряде исследований не отмечено положительного действия *L. reuteri* при запорах у детей [98] и взрослых [93], не выявлено значимых изменений микробиоты и ее взаимосвязей с динамикой запоров [98]. По мнению экспертов, для рекомендации включения *L. reuteri* в протоколы терапии запоров необходимы дополнительные исследования для изучения эффективности использования пробиотиков при запорах и механизмов, с помощью которых *L. reuteri* модулирует моторику кишечника с влиянием на запор у детей и взрослых [99–101].

Литературные данные свидетельствуют об эффективности *L. reuteri* при острой водянистой диарее [36, 102–107, 114, 115] и при профилактике новых эпизодов диареи, в том числе после длительного лечения антибиотиками [108, 109]. А.В. Шорникова и соавт. [110, 111] исследовали роль *L. reuteri* при острой водянистой диарее у детей и при ротавирусном гастроэнтерите. В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании, в которое были включены 86 детей в возрасте от 6 до 36 месяцев с ротавирусным энтеритом, доказано, что применение *L. reuteri* сокращает продолжительность

острой водянистой диареи с дозозависимым эффектом. Средняя продолжительность острой водянистой диареи составляла 1,5 дня в группе, принимавшей дозировку *L. reuteri* 10^{10} колониеобразующих единиц (КОЕ), 1,9 дня в группе, принимавшей дозировку 10^7 КОЕ *L. reuteri*, и 2,5 дня в группе, принимавшей плацебо. Ко второму дню лечения *L. reuteri* острая водянистая диарея сохранялась среди 48% тех, кто принимал большую дозировку, 70% тех, кто принимал небольшую дозировку, и 80% тех, кто лечился плацебо. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании [106] продемонстрировано, что добавки с *L. reuteri* в дозе 4×10^8 КОЕ/сут в течение 7 дней сокращают продолжительность острой водянистой диареи у детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет, с максимальным эффектом на второй и третий день, без зарегистрированных побочных эффектов. В других исследованиях [107, 112] обнаружено, что применение 5 капель, содержащих 10^8 КОЕ *L. reuteri*, способно уменьшить продолжительность острой водянистой диареи до 15 ч у детей в возрасте от 3 месяцев до 5 лет. Метаанализ, включивший 1229 детей, получавших *L. reuteri* в дозировке 10^8 КОЕ ежедневно в течение 5–7 дней, продемонстрировал сокращение продолжительности диареи на 1 день с максимальным благотворным эффектом на 2-й день. Хотя проанализированные исследования были неоднородными по продолжительности и дозировке *L. reuteri*, авторы подтвердили благотворное влияние этого пробиотика на лечение и профилактику острой водянистой диареи [113]. Еще один обзор и метаанализ [116] 4 исследований, в которых сравнивали влияние *L. reuteri* в разных дозировках с плацебо или без лечения на продолжительность диареи и объем стула, на течение диареи, на продолжительность диареи не более 7 дней и на продолжительность госпитализации. Отмечено, что *L. reuteri* сокращал продолжительность диареи примерно на 21 ч и длительность госпитализации у детей примерно на 13 ч. Таким образом, большинство авторов полагают, что *L. reuteri* могут быть полезной и безопасной, поддерживающей мерой для лечения и профилактики диареи, уменьшая как ее продолжительность, так и интенсивность симптомов [116].

Штамм *L. reuteri* DSM 17938 успешно применялся у недоношенных детей [117, 118]. Разные авторы выявили снижение у младенцев непереносимости пищи и продолжительности пребывания в больнице, однако в одной из работ отмечено отсутствие влияния на частоту некротического энтероколита (НЭК) [118].

Использование штамма *L. reuteri* DSM 122460 (с 19070-2) в течение 6 недель [119] и штамма *L. reuteri* ATCC 55730 в течение 8 недель [120] было

эффективно при атопическом дерматите. Штамм *L. reuteri* ATCC 55730 у младенцев с семейным аллергическим анамнезом был эффективным для профилактики IgE-ассоциированной экземы, однако не обеспечивал защиты от общего возникновения экземы [121] и не влиял на распространенность астмы, экземы или других аллергических заболеваний в более позднем возрасте [122].

Активно обсуждаются возможности *L. reuteri* в лечении ожирения. В экспериментальных и клинических работах показано, что в зависимости от штамма *L. reuteri* может по-разному влиять на массу тела. Так, ванкомицин-резистентный *L. reuteri* в кишечной микробиоте был определен как предиктор увеличения массы тела во время лечения ванкомицином [123]. Напротив, в рандомизированном, двойном слепом и плацебо-контролируемом клиническом исследовании введение *L. reuteri* JBD301 в течение 12 недель значительно снижало массу тела у взрослых с избыточным весом [124]. Эксперты Европейского педиатрического общества гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) на основании обзора значительного количества исследований заключили, что добавление детской смеси с *L. reuteri* не увеличивает массу тела младенцев [125].

Клиническая эффективность *L. reuteri* против *H. pylori* изучалась в целом ряде исследований. Показано, что адъювантная терапия *L. reuteri* на фоне приема антибиотиков в эрадикационных схемах может улучшить переносимость схем, уменьшить боль в животе, диарею, тошноту, рвоту и вздутие живота, восстанавливая баланс микрофлоры кишечника [30, 126]. Dore и соавт. [127] показали, что *L. reuteri* предотвращает колонизацию *H. pylori* слизистой оболочки кишечника человека, ингибируя связывание *H. pylori* с гликолипидными рецепторами. Кроме того, он увеличивает выработку муцина, рейтерина и антиоксидантных веществ, стабилизирует слизистый барьер и стимулирует иммунитет слизистой оболочки [127, 128] с благотворным влиянием на здоровье при дисбактериозе кишечной микробиоты после использования антибиотиков и антисекреторных методов лечения. Целый ряд авторов отмечают, что за счет вышеописанных свойств *L. reuteri* ускоряет эрадикацию *H. pylori* [129–131].

Проводятся экспериментальные и клинические исследования эффективности *L. reuteri* при кариесе, расстройствах аутистического спектра, аутоиммунных заболеваниях, в т.ч. воспалительных заболеваниях кишечника и системной красной волчанке [2].

В последние несколько десятилетий наблюдается снижение численности *L. reuteri* у людей, вероятно, вызванное современным образом жизни (использование антибиотиков, западная диета,

улучшенная гигиена). Такое снижение совпадает с ростом воспалительных и аутоиммунных заболеваний за тот же период. Хотя в настоящее время доказательств для установления корреляции недостаточно, возможно, увеличение колонизации *L. reuteri* может стать новой и относительно безопасной стратегией против воспалительных заболеваний.

Заключение. Безопасность и переносимость *L. reuteri* доказана многочисленными клиническими исследованиями. Существует несколько штаммов *L. reuteri* с различным происхождением, и многие из пробиотических функций *L. reuteri* зависят от штамма. И поэтому в будущем, возможно, может быть выгодно комбинировать различные штаммы *L. reuteri*, чтобы максимизировать их полезные эффекты.

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. Walter J., Britton R.A., Roos S. Host-microbial symbiosis in the vertebrate gastrointestinal tract and the *Lactobacillus reuteri* paradigm. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2011; 108(Suppl. 1): 4645–52. DOI: 10.1073/pnas.1000099107.
2. Mu Q., Tavella V.J., Luo X.M. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases. Front Microbiol. 2018; 9: 757. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00757.
3. Дедикова О.В., Кучина А.Е., Бережная И.В., Захарова И.Н. *L. reuteri* DSM 17938: От истории открытия штамма до появления доказательных исследований (штаммоспецифичности). Медицинский совет. 2022; 16(12): 44–8.
4. Li F., Li X., Cheng C.C. et al. A phylogenomic analysis of *Limosilactobacillus reuteri* reveals ancient

- and stable evolutionary relationships with rodents and birds and zoonotic transmission to humans. *BMC Biol.* 2023; 21(1): 53. DOI: 10.1186/s12915-023-01541-1.
5. Valeur N., Engel P., Carbajal N. et al. Colonization and Immunomodulation by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the Human Gastrointestinal Tract. *Appl. Environ. Microbiol.* 2004; 70: 1176–81. DOI: 10.1128/AEM.70.2.1176-1181.2004.
6. Rosander A., Connolly E., Roos S. Removal of antibiotic resistance gene-carrying plasmids from *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and characterization of the resulting daughter strain, *L. reuteri* DSM 17938. *Appl. Environ. Microbiol.* 2008; 74: 6032–40. DOI: 10.1128/AEM.00991-08.
7. Duar R.M., Lin X.B., Zheng J. et al. Lifestyles in transition: Evolution and natural history of the genus *Lactobacillus*. *FEMS Microbiol. Rev.* 2017; 41: S27–S48. DOI: 10.1093/femsre/fux030.
8. Kubota M., Ito K., Tomimoto K., et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and Magnesium Oxide in Children with Functional Chronic Constipation: A Double-Blind and Randomized Clinical Trial. *Nutrients.* 2020; 12: 225. DOI: 10.3390/nu12010225.
9. Ojetti V., Petruzzello C., Migneco A. et al. Effect of *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) on methane production in patients affected by functional constipation: A retrospective study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017; 21: 1702–8.
10. Saviano A., Brigida M., Migneco A. et al. *Lactobacillus Reuteri* DSM 17938 (*Limosilactobacillus reuteri*) in Diarrhea and Constipation: Two Sides of the Same Coin? *Medicina (Kaunas).* 2021; 57(7): 643. DOI: 10.3390/medicina57070643.
11. Salas-Jara M.J., Ilabaca A., Vega M., Garcia A. Biofilm forming *Lactobacillus*: new challenges for the development of probiotics. *Microorganisms.* 2016; 4: E35. DOI: 10.3390/microorganisms4030035.
12. Krumbeck J.A., Marsteller N.L., Frese S.A. et al. Characterization of the ecological role of genes mediating acid resistance in *Lactobacillus reuteri* during colonization of the gastrointestinal tract. *Environ. Microbiol.* 2016; 18: 2172–84. DOI: 10.1111/1462-2920.13108.
13. Hou C., Zeng X., Yang F. et al. Study and use of the probiotic *Lactobacillus reuteri* in pigs: A review. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2015; 6: 14. DOI: 10.1186/s40104-015-0014-3.
14. Gunning A.P., Kavanaugh D., Thursby E. et al. Use of atomic force microscopy to study the multi-modular interaction of bacterial adhesins to mucins. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: E1854. DOI: 10.3390/ijms17111854.
15. Mackenzie D.A., Jeffers F., Parker M. L. et al. Strain-specific diversity of mucus-binding proteins in the adhesion and aggregation properties of *Lactobacillus reuteri*. *Microbiology.* 2010; 156(Pt 11): 3368–78. DOI: 10.1099/mic.0.043265-0.
16. Walter J., Schwab C., Loach D.M. et al. Glucosyltransferase A (GtfA) and inulosucrase (Inu) of *Lactobacillus reuteri* TMW1.106 contribute to cell aggregation, in vitro biofilm formation, and colonization of the mouse gastrointestinal tract. *Microbiology.* 2008; 154(Pt 1): 72–80. DOI: 10.1099/mic.0.2007/010637-0.
17. Frese S.A., Mackenzie D.A., Peterson D.A. et al. Molecular characterization of host-specific biofilm formation in a vertebrate gut symbiont. *PLoS Genet.* 2013; 9: e1004057. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004057.
18. Su M.S., Ganzle M.G. Novel two-component regulatory systems play a role in biofilm formation of *Lactobacillus reuteri* rodent isolate 100-23. *Microbiology.* 2014; 160(Pt 4): 795–806. DOI: 10.1099/mic.0.071399-0.
19. McMillan A., Dell M., Zellar M.P. et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2011; 86: 58–64. DOI: 10.1016/j.col-surf.2011.03.016.
20. Talarico T.L., Dobrogosz W.J. Chemical characterization of an antimicrobial substance produced by *Lactobacillus reuteri*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989; 33: 674–9. DOI: 10.1128/AAC.33.5.674.
21. Greifova G., Majekova H., Greif G., Body P., Greifova M., Dubnickova M et al. Analysis of antimicrobial and immunomodulatory substances produced by heterofermentative *Lactobacillus reuteri*. *Folia Microbiol.* 2017; 62: 515–24. DOI: 10.1007/s12223-017-0524-9.
22. Chen G., Chen J. A novel cell modification method used in biotransformation of glycerol to 3-HPA by *Lactobacillus reuteri*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2013; 97: 4325–32. DOI: 10.1007/s00253-013-4723-2.
23. Yang G., Tian J., Li J. Fermentation of 1,3-propanediol by a lactate deficient mutant of *Klebsiella oxytoca* under microaerobic conditions. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2007; 73: 1017–24. DOI: 10.1007/s00253-006-0563-7.
24. Stevens M.J., Vollenweider S., Meile L., Lacroix C. 1,3-Propanediol dehydrogenases in *Lactobacillus reuteri*: impact on central metabolism and 3-hydroxypropionaldehyde production. *Microb. Cell Fact.* 2011; 10: 61. DOI: 10.1186/1475-2859-10-61.
25. Engels C., Schwab C., Zhang J. et al. Acrolein contributes strongly to antimicrobial and heterocyclic amine transformation activities of reuterin. *Sci. Rep.* 2016; 6: 36246. DOI: 10.1038/srep36246.
26. Mishra S.K., Malik R.K., Manju G. et al. Characterization of a reuterin-producing *Lactobacillus reuteri* BPL-36 strain isolated from human infant fecal sample. *Probiotics Antimicrob. Proteins* 2012; 4: 154–61. DOI: 10.1007/s12602-012-9103-1.
27. Abhisingha M., Dumnil J., Pitaksutheepong C. Selection of potential probiotic *Lactobacillus* with

- inhibitory activity against *Salmonella* and fecal coliform bacteria. *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2017. DOI: 10.1007/s12602-017-9304-8.
28. Genis S., Sanchez-Chardi A., Bach A., et al. A combination of lactic acid bacteria regulates *Escherichia coli* infection and inflammation of the bovine endometrium. *J. Dairy Sci.* 2017; 100: 479–92. DOI: 10.3168/jds.2016-11671.
 29. Cherian P.T., Wu X., Yang L. et al. Gastrointestinal localization of metronidazole by a lactobacilli-inspired tetramic acid motif improves treatment outcomes in the hamster model of *Clostridium difficile* infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015; 70: 3061–9. DOI: 10.1093/jac/dkv231.
 30. Ojetti V., Bruno G., Ainora M.E. et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* supplementation on anti-*Helicobacter pylori* levofloxacin-based second-line therapy. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012: 740381. DOI: 10.1155/2012/740381.
 31. Ang L.Y., Too H.K., Tan E.L. et al. Antiviral activity of *Lactobacillus reuteri* Protectis against Cocksackievirus A and Enterovirus 71 infection in human skeletal muscle and colon cell lines. *Virol. J.* 2016; 13: 111. DOI: 10.1186/s12985-016-0567-6.
 32. Karaffova V., Csank T., Mudronova D. et al. Influence of *Lactobacillus reuteri* L26 Biocenol on immune response against porcine circovirus type 2 infection in germ-free mice. *Benef. Microbes*. 2017; 8: 367–78. DOI: 10.3920/BM2016.0114.
 33. Mudronova D., Kiraly J., Revajova V. et al. Influence of *Lactobacillus reuteri* L26 Biocenol on immune response against porcine circovirus type 2 infection in germ-free mice. *Benef. Microbes*. 2017; 8: 367–78. DOI: 10.3920/BM2016.0114.
 34. Piyathilake C.J., Ollberding N.J., Kumar R. et al. Cervical microbiota associated with higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses. *Cancer Prev. Res.* 2016; 9: 357–66. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0350.
 35. Jorgensen M.R., Kragelund C., Jensen P.O. et al. Probiotic *Lactobacillus reuteri* has antifungal effects on oral *Candida* species in vitro. *J. Oral Microbiol.* 2017; 9: 1274582. DOI: 10.1080/20002297.2016.1274582.
 36. Jones S.E., Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiol.* 2009; 9: 35. DOI: 10.1186/1471-2180-9-35.
 37. Greifova G., Majekova H., Greif G. et al. Analysis of antimicrobial and immunomodulatory substances produced by heterofermentative *Lactobacillus reuteri*. *Folia Microbiol.* 2017; 62: 515–24. DOI: 10.1007/s12223-017-0524-9.
 38. Gao C., Major A., Rendon D. et al. Histamine H2 Receptor-Mediated Suppression of Intestinal Inflammation by Probiotic *Lactobacillus reuteri*. *mBio* 2015; 6: e01358-15. DOI: 10.1128/mBio.01358-15.
 39. Thomas C.M., Hong T., van Pijkeren J.P. et al. Histamine derived from probiotic *Lactobacillus reuteri* suppresses TNF via modulation of PKA and ERK signaling. *PLoS One*. 2012 7: e31951. DOI: 10.1371/journal.pone.0031951.
 40. Santos F., Spinler J.K., Saulnier D.M. et al. Functional identification in *Lactobacillus reuteri* of a PoxR-like transcription factor regulating glycerol utilization and vitamin B12 synthesis. *Microb. Cell Fact.* 2011; 10: 55. DOI: 10.1186/1475-2859-10-55.
 41. Gu Q., Zhang C., Song D. et al. Enhancing vitamin B₁₂ content in soy-yogurt by *Lactobacillus reuteri*. *Int. J. Food Microbiol.* 2015; 206: 56–9. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2015.04.033.
 42. Thomas C.M., Saulnier D.M., Spinler J.K. et al. FolC2-mediated folate metabolism contributes to suppression of inflammation by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Microbiologyopen*. 2016; 5: 802–18. DOI: 10.1002/mbo3.371.
 43. Ksonzekova P., Bystricky P., Vlckova S. et al. Exopolysaccharides of *Lactobacillus reuteri*: their influence on adherence of *E. coli* to epithelial cells and inflammatory response. *Carbohydr. Polym.* 2016; 141: 10–9. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.12.037.
 44. Chen X.Y., Woodward A., Zijlstra R.T., Ganzle M.G. Exopolysaccharides synthesized by *Lactobacillus reuteri* protect against enterotoxigenic *Escherichia coli* in piglets. *Appl. Environ. Microbiol.* 2014; 80: 5752–60. DOI: 10.1128/AEM.01782-14.
 45. Wang Y., Ganzle M.G., Schwab C. Exopolysaccharide synthesized by *Lactobacillus reuteri* decreases the ability of enterotoxigenic *Escherichia coli* to bind to porcine erythrocytes. *Appl. Environ. Microbiol.* 2010; 76: 4863–6. DOI: 10.1128/AEM.03137-09.
 46. Sims I.M., Frese S.A., Walter J. et al. Structure and functions of exopolysaccharide produced by gut commensal *Lactobacillus reuteri* 100-23. *ISME J.* 2011; 5: 1115–24. DOI: 10.1038/ismej.2010.201.
 47. He B., Hoang T.K., Wang T. et al. Resetting microbiota by *Lactobacillus reuteri* inhibits T reg deficiency-induced autoimmunity via adenosine A2A receptors. *J. Exp. Med.* 2017; 214: 107–23. DOI: 10.1084/jem.20160961.
 48. Hsieh F.C., Lan C.C., Huang T.Y. et al. Heat-killed and live *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 exhibit similar effects on improving metabolic functions in high-fat diet-induced obese rats. 2016.
 49. Lee J., Yang W., Hostetler A. et al. Characterization of the anti-inflammatory *Lactobacillus reuteri* BM36301 and its probiotic benefits on aged mice. *BMC Microbiol.* 2016; 16: 69. DOI: 10.1186/s12866-016-0686-7.
 50. Zelante T., Iannitti R.G., Cunha C. et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocar-

- bon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity*. 2013; 39: 372–85. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.08.003.
51. Cervantes-Barragan L., Chai J.N., Tianero M.D. et al. Lactobacillus reuteri induces gut intraepithelial CD4+CD8alphaalpha+ T cells. *Science* 2017; 357: 806–10. DOI: 10.1126/science.aah5825.
52. Nguyen N.T., Hanieh H., Nakahama T., Kishimoto T. The roles of aryl hydrocarbon receptor in immune responses. *Int. Immunol.* 2013; 25: 335–43. DOI: 10.1093/intimm/dxt011.
53. Wang P., Li Y., Xiao H. et al. Isolation of lactobacillus reuteri from Peyer's patches and their effects on sIgA production and gut microbiota diversity. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016; 60: 2020–30. DOI: 10.1002/mnfr.201501065.
54. Braathen G., Ingildsen V., Twetman S. et al. Presence of Lactobacillus reuteri in saliva coincide with higher salivary IgA in young adults after intake of probiotic lozenges. *Benef. Microbes.* 2017; 8: 17–22. DOI: 10.3920/BM2016.0081.
55. Bottcher M.F., Abrahamsson T.R., Fredriksson M., et al. Low breast milk TGF-beta2 is induced by Lactobacillus reuteri supplementation and associates with reduced risk of sensitization during infancy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008; 19: 497–504. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2007.00687.x.
56. Jorgensen M.R., Keller M.K., Kragelund C. et al. Lactobacillus reuteri supplements do not affect salivary IgA or cytokine levels in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Acta Odontol. Scand.* 2016; 74: 399–404. DOI: 10.3109/00016357.2016.1169439.
57. Pallin A., Agback P., Jonsson H., Roos S. Evaluation of growth, metabolism and production of potentially bioactive components during fermentation of barley with Lactobacillus reuteri. *Food Microbiol.* 2016; 57: 159–71. DOI: 10.1016/j.fm.2016.02.011.
58. Lai N.Y., Mills K., Chiu I.M. Sensory neuron regulation of gastrointestinal inflammation and bacterial host defence. *J. Intern. Med.* 2017; 282: 5–23. DOI: 10.1111/joim.12591.
59. Богданова Н.М., Пеньков Д.Г., Кравцова К.А., Волкова И.С. Состояние микроэкологии кишечника и активность местного иммунного ответа в возрастном аспекте. *Children's Medicine of the North-West*. 2021; 9(3): 40–53.
60. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. и др. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020; 65(5): 116–25. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125.
61. Galley J.D., Mackos A.R., Varaljay V.A., Bailey M.T. Stressor exposure has prolonged effects on colonic microbial community structure in Citrobacter rodentium-challenged mice. *Sci. Rep.* 2017; 7: 45012. DOI: 10.1038/srep45012.
62. Garcia Rodenas C.L., Lepage M., Ngom-Bru C. et al. Effect of formula containing Lactobacillus reuteri DSM 17938 on fecal microbiota of infants born by cesarean-section. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016; 63: 681–7. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001198.
63. Britton R.A., Irwin R., Quach D. et al. Probiotic L. reuteri treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model. *J. Cell. Physiol.* 2014; 229: 1822–30. DOI: 10.1002/jcp.24636.
64. Savino F., Fornasero S., Ceratto S. et al. Probiotics and gut health in infants: a preliminary case-control observational study about early treatment with Lactobacillus reuteri DSM 17938. *Clin. Chim. Acta.* 2015; 451(Pt A): 82–7. DOI: 10.1016/j.cca.2015.02.027.
65. Martoni C.J., Labbe A., Ganopolsky J.G. et al. Changes in bile acids, FGF-19 and sterol absorption in response to bile salt hydrolase active L. reuteri NCIMB 30242. *Gut Microbes.* 2015; 6: 57–65. DOI: 10.1080/19490976.2015.1005474.
66. Jones M.L., Martoni C.J., Prakash S. Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by Lactobacillus reuteri NCIMB 30242: a randomized controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012; 66: 1234–41. DOI: 10.1038/ejcn.2012.126.
67. Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front. Immunol.* 2017; 8: 598. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00598.
68. Mu Q., Zhang H., Liao X. et al. Control of lupus nephritis by changes of gut microbiota. *Microbiome* 2017; 5: 73. DOI: 10.1186/s40168-017-0300-8.
69. Yang F., Wang A., Zeng X. et al. Lactobacillus reuteri I5007 modulates tight junction protein expression in IPEC-J2 cells with LPS stimulation and in newborn piglets under normal conditions. *BMC Microbiol.* 2015; 15: 32. DOI: 10.1186/s12866-015-0372-1.
70. Wang Z., Wang L., Chen Z. et al. In vitro evaluation of swine-derived Lactobacillus reuteri: probiotic properties and effects on intestinal porcine epithelial cells challenged with enterotoxigenic Escherichia coli K88. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2016; 26: 1018–25. DOI: 10.4014/jmb.1510.10089.
71. De Benedetto A., Rafaels N.M., McGirt L.Y. et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 771.e7–786.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.018.
72. Romani Vestman N., Chen T., Lif Holgersson P. et al. Oral microbiota shift after 12-week supplementation with Lactobacillus reuteri DSM 17938 and PTA 5289; a randomized control trial. *PLoS One.* 2015; 10: e0125812. DOI: 10.1371/journal.pone.0125812.
73. Petricevic L., Unger F.M., Viernstein H., Kiss H. Randomized, double-blind, placebo-controlled study

- of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008; 141: 54–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.06.003.
74. Macklaim J.M., Clemente J.C., Knight R. et al. Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015; 26: 27799. DOI: 10.3402/mehd.v26.27799.
75. Dos Reis Buzzo Zermiani A.P., de Paula Soares ALPP, da Silva Guedes de Moura B.L. et al. Evidence of *Lactobacillus reuteri* to reduce colic in breastfed babies: Systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2021; 63: 102781. DOI: 10.1016/j.ctim.2021.102781.
76. Бельмер С.В., Волюнец Г.В., Горелов А.В. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей рекомендации общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Редакция от 02.02.2022 г. В сборнике: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Под общей редакцией проф. С.В. Бельмера и проф. Л.И. Ильенко. 2022: 192–276.
77. Indrio F., Di Mauro A., Riezzo G. et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014; 168: 228–33. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.4367.
78. Szajewska H., Gyrzczuk E., Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Pediatr.* 2013; 162: 257–62. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.08.004.
79. Mi G.L., Zhao L., Qiao D.D. et al. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2015; 107: 1547–53. DOI: 10.1007/s10482-015-0448-9.
80. Savino F., Ceratto S., Poggi E. et al. Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomised, blinded, controlled trial using *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *Benef. Microbes.* 2015; 6: 245–51. DOI: 10.3920/BM2014.0090.
81. Savino F., Cordisco L., Tarasco V. et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010; 126: e526–e533. DOI: 10.1542/peds.2010-0433.
82. Dryl R., Szajewska H. Probiotics for management of infantile colic: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch. Med. Sci.* 2018; 14(5): 1137–43.
83. Kianifar H., Ahanchian H., Grover Z. et al. Synbiotic in the management of infantile colic: a randomised controlled trial. *J. Paediatr. Child Health.* 2014; 50(10): 801–5.
84. Roos S., Dicksved J., Tarasco V. et al. 454 pyrosequencing analysis on faecal samples from a randomized DBPC trial of colicky infants treated with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *PLoS One.* 2013; 8: e56710. DOI: 10.1371/journal.pone.0056710.
85. Sung V., Hiscock H., Tang M.L. et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ* 2014; 348: g2107. DOI: 10.1136/bmj.g2107.
86. Savino F., Pelle E., Palumeri E. et al. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics.* 2007; 119: e124–e130. DOI: 10.1542/peds.2006-1222.
87. Soto A., Martin V., Jimenez E. et al. *Lactobacilli* and *bifidobacteria* in human breast milk: influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014; 59: 78–88. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000347.
88. Корниенко Е.А., Вегеманс Н.В., Нетребенко О.К. Младенческие кишечные колики: современные представления о механизмах развития и новые возможности терапии. *Вопросы современной педиатрии.* 2010; 5 (33): 176–83.
89. Vandenplas Y., Benninga M., Broekaert I. et al. Functional gastrointestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatr.* 2016; 105(3): 244–52.
90. Garofoli F., Civardi E., Indrio F. et al. The early administration of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 controls regurgitation episodes in full-term breastfed infants. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2014; 65: 646–8. DOI: 10.3109/09637486.2014.898251.
91. Romano C., Ferrau V., Cavataio F. et al. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP). *J. Paediatr. Child Health* 2014; 50: E68–E71. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01797.x.
92. Weizman Z., Abu-Abed J., Binsztok M. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of functional abdominal pain in childhood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Pediatr.* 2016; 174: 160.e1–164.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.04.003.
93. Ojetti V., Ianiro G., Tortora A. et al. The Effect of *Lactobacillus reuteri* Supplementation in Adults with Chronic Functional Constipation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2014; 23: 387–91. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.234.elr.
94. Coccorullo P., Strisciuglio C., Martinelli M. et al. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in Infants with Functional Chronic Constipation: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *J. Pediatr.* 2010; 157: 598–602. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.04.066.

95. Riezzo G., Chimienti G., Orlando A. et al. Effects of long-term administration of *Lactobacillus reuteri* DSM-17938 on circulating levels of 5-HT and BDNF in adults with functional constipation. *Benef. Microbes.* 2019; 10: 137–47. DOI: 10.3920/BM2018.0050.
96. Dimidi E., Scott S.M., Whelan K. Probiotics and constipation: Mechanisms of action, evidence for effectiveness and utilisation by patients and health-care professionals. *Proc. Nutr. Soc.* 2019; 79: 147–57. DOI: 10.1017/S0029665119000934.
97. Dimidi E., Christodoulides S., Scott S.M., Whelan K. Mechanisms of Action of Probiotics and the Gastrointestinal Microbiota on Gut Motility and Constipation. *Adv. Nutr.* 2017; 8: 484–94. DOI: 10.3945/an.116.014407.
98. Jadrešin O., Sila S., Trivić I. et al. Lack of Benefit of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 as an Addition to the Treatment of Functional Constipation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018; 67: 763–6. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002134.
99. Gomes D.O.V.S., Morais M.B. Gut microbiota and the use of probiotics in constipation in children and adolescents: Systematic review. *Rev. Paul. Pediatr.* 2020; 38: e2018123. DOI: 10.1590/1984-0462/2020/38/2018123.
100. Wegh C.A.M., Benninga M.A., Tabbers M.M. Effectiveness of Probiotics in Children with Functional Abdominal Pain Disorders and Functional Constipation: A Systematic Review. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018; 52: S10–S26. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001054.
101. West C.L., Stanisz A.M., Mao Y.-K. et al. Microvesicles from *Lactobacillus reuteri* (DSM-17938) completely reproduce modulation of gut motility by bacteria in mice. *PLoS ONE.* 2020; 15: e0225481. DOI: 10.1371/journal.pone.0225481.
102. Hojsak I. Probiotics in Functional Gastrointestinal Disorders. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1125: 121–37. DOI: 10.1007/5584_2018_321.
103. Jadrešin O., Sila S., Trivić I. et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 is effective in the treatment of functional abdominal pain in children: Results of the double-blind randomized study. *Clin. Nutr.* 2020; 39: 3645–51. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.04.019.
104. Trivić I., Niseteo T., Jadrešin O., Hojsak I. Use of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children — Systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021; 180: 339–51. DOI: 10.1007/s00431-020-03809-y.
105. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I. et al. Use of Probiotics for the Management of Acute Gastroenteritis in Children: An Update. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2020; 71: 261–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002751.
106. Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S. et al. Randomised clinical trial: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea — A double-blind study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36: 363–9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05180.x.
107. Dinleyici E.C., Dalgic N., Guven S. et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 shortens acute infectious diarrhea in a pediatric outpatient setting. *J. Pediatr.* 2015; 91: 392–6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.10.009.
108. Amoroso C., Perillo F., Strati F. et al. The Role of Gut Microbiota Biomodulators on Mucosal Immunity and Intestinal Inflammation. *Cells.* 2020; 9: 1234. DOI: 10.3390/cells9051234.
109. Wilkins T., Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am. Fam. Phys.* 2017; 96: 170–8.
110. Shornikova A.V., Casas I.A., Mykkänen H. et al. Bacteriotherapy with *Lactobacillus reuteri* in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997; 16: 1103–7. DOI: 10.1097/00006454-199712000-00002.
111. Shornikova A.-V., Casas I.A., Isolauri E. et al. *Lactobacillus reuteri* as a Therapeutic Agent in Acute Diarrhea in Young Children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1997; 24: 399–404. DOI: 10.1097/00005176-199704000-00008.
112. Dinleyici E.C., Vandenplas Y., PROBAGE Study Group. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 effectively reduces the duration of acute diarrhoea in hospitalised children. *Acta Paediatr.* 2014; 103: e300–e305. DOI: 10.1111/apa.12617.
113. Urbańska M., Gieruszczak-Białek D., Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016; 43: 1025–34. DOI: 10.1111/apt.13590.
114. Szymański H., Szajewska H. Lack of Efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the Treatment of Acute Gastroenteritis: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2019; 38: e237–e242. DOI: 10.1097/INF.0000000000002355.
115. Margiotta G., Ferretti S., Graglia B. et al. Effect of *Lactobacillus reuteri* LRE02-*Lactobacillus rhamnosus* LR04 combination and gastrointestinal functional disorders in an Emergency Department pediatric population. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021; 25: 3097–3104.
116. Patro-Gołąb B., Szajewska H. Systematic Review with Meta-Analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for Treating Acute Gastroenteritis in Children. An Update. *Nutrients.* 2019; 11: 11. DOI: 10.3390/nu11112762.
117. Rojas M.A., Lozano J.M., Rojas M.X. et al. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. *Pediatrics.* 2012; 130: e1113–e1120. DOI: 10.1542/peds.2011-3584.

118. Oncel M.Y., Sari F.N., Arayici S. et al. Lactobacillus reuteri for the prevention of necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a randomised controlled trial. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2014; 99: F110–F115. DOI: 10.1136/archdis-child-2013-304745.
119. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Nielsen S.D. et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2003; 111(2): 389–95. DOI: 10.1067/mai.2003.389. PMID: 12589361.
120. Miniello V.L., Brunetti L., Tesse R. et al. Lactobacillus reuteri modulates cytokines production in exhaled breath condensate of children with atopic dermatitis. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2010; 50: 573–6. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181bb343f.
121. Abrahamsson T.R., Jakobsson T., Bottcher M.F. et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J. Allergies Clin. Immunol. 2007; 119: 1174–80. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.01.007.
122. Abrahamsson T.R., Jakobsson T., Bjorksten B. et al. No effect of probiotics on respiratory allergies: a seven-year follow-up of a randomized controlled trial in infancy. Pediatr. Allergy Immunol. 2013; 24: 556–61. DOI: 10.1111/pai.12104.
123. Million M., Thuny F., Angelakis E. et al. Lactobacillus reuteri and Escherichia coli in the human gut microbiota may predict weight gain associated with vancomycin treatment. Nutr. Diabetes. 2013; 3: e87. DOI: 10.1038/nutd.2013.28.
124. Chung H.J., Yu J.G., Lee I.A. et al. Intestinal removal of free fatty acids from hosts by Lactobacilli for the treatment of obesity. FEBS Open Bio 2016; 6: 64–76. DOI: 10.1002/2211-5463.12024.
125. Braegger C., Chmielewska A., Decsi T. et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2011; 52: 238–50. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181fb9e80.
126. Dore M.P., Bibbò S., Loria M. et al. Twice-a-day PPI, tetracycline, metronidazole quadruple therapy with Pylera® or Lactobacillus reuteri for treatment naïve or for retreatment of Helicobacter pylori. Two randomized pilot studies. Helicobacter. 2019; 24: e12659. DOI: 10.1111/hel.12659.
127. Dore M.P., Cuccu M., Pes G.M. et al. Lactobacillus reuteri in the treatment of Helicobacter pylori infection. Intern. Emerg. Med. 2014; 9: 649–54. DOI: 10.1007/s11739-013-1013-z.
128. Dore M.P., Goni E., Di Mario F. Is There a Role for Probiotics in Helicobacter pylori Therapy? Gastroenterol. Clin. N. Am. 2015; 44: 565–75. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.05.005.
129. Emara M.H., Elhawari S.A., Yousef S. et al. Emerging Role of Probiotics in the Management of Helicobacter pylori Infection: Histopathologic Perspectives. Helicobacter. 2016; 21: 3–10. DOI: 10.1111/hel.12237.
130. Emara M.H., Mohamed S.Y., Abdel-Aziz H.R. Lactobacillus reuteri in management of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. Ther. Adv. Gastroenterol. 2014; 7: 4–13. DOI: 10.1177/1756283X13503514.
131. Buckley M., Lacey S., Doolan A. et al. The effect of Lactobacillus reuteri supplementation in Helicobacter pylori infection: A placebo-controlled, single-blind study. BMC Nutr. 2018; 4: 48. DOI: 10.1186/s40795-018-0257-4.

REFERENCES

1. Walter J., Britton R.A., Roos S. Host-microbial symbiosis in the vertebrate gastrointestinal tract and the Lactobacillus reuteri paradigm. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2011; 108(Suppl. 1): 4645–52. DOI: 10.1073/pnas.1000099107.
2. Mu Q., Tavella V.J., Luo X.M. Role of Lactobacillus reuteri in Human Health and Diseases. Front Microbiol. 2018; 9: 757. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00757.
3. Dedikova O.V., Kuchina A.Ye., Berezhnaya I.V., Zakharova I.N. L. reuteri DSM 17938: Ot istorii otkrytiya shtamma do poyavleniya dokazatel'nykh issledovaniy (shtammospetsifichnosti). [L. Reuteri DSM 17938: From the history of the opening of the strain to the advent of evidence-based studies (strain)]. Meditsinskiy sovet. 2022; 16(12): 44–8. (In Russian).
4. Li F., Li X., Cheng C.C. et al. A phylogenomic analysis of Limosilactobacillus reuteri reveals ancient and stable evolutionary relationships with rodents and birds and zoonotic transmission to humans. BMC Biol. 2023; 21(1): 53. DOI: 10.1186/s12915-023-01541-1.
5. Valeur N., Engel P., Carbajal N. et al. Colonization and Immunomodulation by Lactobacillus reuteri ATCC 55730 in the Human Gastrointestinal Tract. Appl. Environ. Microbiol. 2004; 70: 1176–81. DOI: 10.1128/AEM.70.2.1176-1181.2004.
6. Rosander A., Connolly E., Roos S. Removal of antibiotic resistance gene-carrying plasmids from Lactobacillus reuteri ATCC 55730 and characterization of the resulting daughter strain, L. reuteri DSM 17938. Appl. Environ. Microbiol. 2008; 74: 6032–40. DOI: 10.1128/AEM.00991-08.
7. Duar R.M., Lin X.B., Zheng J. et al. Lifestyles in transition: Evolution and natural history of the genus Lactobacillus. FEMS Microbiol. Rev. 2017; 41: S27–S48. DOI: 10.1093/femsre/fux030.
8. Kubota M., Ito K., Tomimoto K., et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 and Magnesium Oxide in Children with Functional Chronic Constipation: A Double-Blind and Randomized Clinical Trial. Nutrients. 2020; 12: 225. DOI: 10.3390/nu12010225.

9. Ojetti V., Petruzzello C., Migneco A. et al. Effect of *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) on methane production in patients affected by functional constipation: A retrospective study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017; 21: 1702–8.
10. Saviano A., Brigida M., Migneco A. et al. *Lactobacillus Reuteri* DSM 17938 (*Limosilactobacillus reuteri*) in Diarrhea and Constipation: Two Sides of the Same Coin? *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57(7): 643. DOI: 10.3390/medicina57070643.
11. Salas-Jara M.J., Ilabaca A., Vega M., Garcia A. Biofilm forming *Lactobacillus*: new challenges for the development of probiotics. *Microorganisms*. 2016; 4: E35. DOI: 10.3390/microorganisms4030035.
12. Krumbeck J.A., Marsteller N.L., Frese S.A. et al. Characterization of the ecological role of genes mediating acid resistance in *Lactobacillus reuteri* during colonization of the gastrointestinal tract. *Environ. Microbiol.* 2016; 18: 2172–84. DOI: 10.1111/1462-2920.13108.
13. Hou C., Zeng X., Yang F. et al. Study and use of the probiotic *Lactobacillus reuteri* in pigs: A review. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2015; 6: 14. DOI: 10.1186/s40104-015-0014-3.
14. Gunning A.P., Kavanaugh D., Thursby E. et al. Use of atomic force microscopy to study the multi-modular interaction of bacterial adhesins to mucins. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: E1854. DOI: 10.3390/ijms17111854.
15. Mackenzie D.A., Jeffers F., Parker M. L. et al. Strain-specific diversity of mucus-binding proteins in the adhesion and aggregation properties of *Lactobacillus reuteri*. *Microbiology*. 2010; 156(Pt 11): 3368–78. DOI: 10.1099/mic.0.043265-0.
16. Walter J., Schwab C., Loach D.M., et al. Glucosyltransferase A (GtfA) and inulosucrase (Inu) of *Lactobacillus reuteri* TMW1.106 contribute to cell aggregation, in vitro biofilm formation, and colonization of the mouse gastrointestinal tract. *Microbiology*. 2008; 154(Pt 1): 72–80. DOI: 10.1099/mic.0.2007/010637-0.
17. Frese S.A., Mackenzie D.A., Peterson D.A. et al. Molecular characterization of host-specific biofilm formation in a vertebrate gut symbiont. *PLoS Genet.* 2013; 9: e1004057. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004057.
18. Su M.S., Ganzle M.G. Novel two-component regulatory systems play a role in biofilm formation of *Lactobacillus reuteri* rodent isolate 100-23. *Microbiology*. 2014; 160(Pt 4): 795–806. DOI: 10.1099/mic.0.071399-0.
19. McMillan A., Dell M., Zellar M.P. et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 2011; 86: 58–64. DOI: 10.1016/j.col-surf.2011.03.016.
20. Talarico T.L., Dobrogosz W.J. Chemical characterization of an antimicrobial substance produced by *Lactobacillus reuteri*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989; 33: 674–9. DOI: 10.1128/AAC.33.5.674.
21. Greifova G., Majekova H., Greif G., Body P., Greifova M., Dubnickova M et al. Analysis of antimicrobial and immunomodulatory substances produced by heterofermentative *Lactobacillus reuteri*. *Folia Microbiol.* 2017; 62: 515–24. DOI: 10.1007/s12223-017-0524-9.
22. Chen G., Chen J. A novel cell modification method used in biotransformation of glycerol to 3-HPA by *Lactobacillus reuteri*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2013; 97: 4325–32. DOI: 10.1007/s00253-013-4723-2.
23. Yang G., Tian J., Li J. Fermentation of 1,3-propanediol by a lactate deficient mutant of *Klebsiella oxytoca* under microaerobic conditions. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2007; 73: 1017–24. DOI: 10.1007/s00253-006-0563-7.
24. Stevens M.J., Vollenweider S., Meile L., Lacroix C. 1,3-Propanediol dehydrogenases in *Lactobacillus reuteri*: impact on central metabolism and 3-hydroxypropionaldehyde production. *Microb. Cell Fact.* 2011; 10: 61. DOI: 10.1186/1475-2859-10-61.
25. Engels C., Schwab C., Zhang J. et al. Acrolein contributes strongly to antimicrobial and heterocyclic amine transformation activities of reuterin. *Sci. Rep.* 2016; 6: 36246. DOI: 10.1038/srep36246.
26. Mishra S.K., Malik R.K., Manju G. et al. Characterization of a reuterin-producing *Lactobacillus reuteri* BPL-36 strain isolated from human infant fecal sample. *Probiotics Antimicrob. Proteins* 2012; 4: 154–61. DOI: 10.1007/s12602-012-9103-1.
27. Abhisingha M., Dumnil J., Pitaksutheepong C. Selection of potential probiotic *Lactobacillus* with inhibitory activity against *Salmonella* and fecal coliform bacteria. *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2017. DOI: 10.1007/s12602-017-9304-8.
28. Genis S., Sanchez-Chardi A., Bach A., et al. A combination of lactic acid bacteria regulates *Escherichia coli* infection and inflammation of the bovine endometrium. *J. Dairy Sci.* 2017; 100: 479–92. DOI: 10.3168/jds.2016-11671.
29. Cherian P.T., Wu X., Yang L. et al. Gastrointestinal localization of metronidazole by a lactobacilli-inspired tetramic acid motif improves treatment outcomes in the hamster model of *Clostridium difficile* infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015; 70: 3061–9. DOI: 10.1093/jac/dkv231.
30. Ojetti V., Bruno G., Ainora M.E. et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* supplementation on anti-*Helicobacter pylori* levofloxacin-based second-line therapy. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012: 740381. DOI: 10.1155/2012/740381.
31. Ang L.Y., Too H.K., Tan E.L. et al. Antiviral activity of *Lactobacillus reuteri* Protectis against Cocksackievirus A and Enterovirus 71 infection in human skele-

- tal muscle and colon cell lines. *Viol. J.* 2016; 13: 111. DOI: 10.1186/s12985-016-0567-6.
32. Karaffova V., Csank T., Mudronova D. et al. Influence of *Lactobacillus reuteri* L26 Biocenol on immune response against porcine circovirus type 2 infection in germ-free mice. *Benef. Microbes.* 2017; 8: 367–78. DOI: 10.3920/BM2016.0114.
 33. Mudronova D., Kiraly J., Revajova V. et al. Influence of *Lactobacillus reuteri* L26 Biocenol on immune response against porcine circovirus type 2 infection in germ-free mice. *Benef. Microbes.* 2017; 8: 367–78. DOI: 10.3920/BM2016.0114.
 34. Piyathilake C.J., Ollberding N.J., Kumar R. et al. Cervical microbiota associated with higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses. *Cancer Prev. Res.* 2016; 9: 357–66. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0350.
 35. Jorgensen M.R., Kragelund C., Jensen P.O. et al. Probiotic *Lactobacillus reuteri* has antifungal effects on oral *Candida* species in vitro. *J. Oral Microbiol.* 2017; 9: 1274582. DOI: 10.1080/20002297.2016.1274582.
 36. Jones S.E., Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiol.* 2009; 9: 35. DOI: 10.1186/1471-2180-9-35.
 37. Greifova G., Majekova H., Greif G. et al. Analysis of antimicrobial and immunomodulatory substances produced by heterofermentative *Lactobacillus reuteri*. *Folia Microbiol.* 2017; 62: 515–24. DOI: 10.1007/s12223-017-0524-9.
 38. Gao C., Major A., Rendon D. et al. Histamine H2 Receptor-Mediated Suppression of Intestinal Inflammation by Probiotic *Lactobacillus reuteri*. *mBio* 2015; 6: e01358-15. DOI: 10.1128/mBio.01358-15.
 39. Thomas C.M., Hong T., van Pijkeren J.P. et al. Histamine derived from probiotic *Lactobacillus reuteri* suppresses TNF via modulation of PKA and ERK signaling. *PLoS One.* 2012 7: e31951. DOI: 10.1371/journal.pone.0031951.
 40. Santos F., Spinler J.K., Saulnier D.M. et al. Functional identification in *Lactobacillus reuteri* of a PoxR-like transcription factor regulating glycerol utilization and vitamin B12 synthesis. *Microb. Cell Fact.* 2011; 10: 55. DOI: 10.1186/1475-2859-10-55.
 41. Gu Q., Zhang C., Song D. et al. Enhancing vitamin B₁₂ content in soy-yogurt by *Lactobacillus reuteri*. *Int. J. Food Microbiol.* 2015; 206: 56–9. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2015.04.033.
 42. Thomas C.M., Saulnier D.M., Spinler J.K. et al. FolC2-mediated folate metabolism contributes to suppression of inflammation by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Microbiologyopen.* 2016; 5: 802–18. DOI: 10.1002/mbo3.371.
 43. Ksonzekova P., Bystrycky P., Vlckova S. et al. Exopolysaccharides of *Lactobacillus reuteri*: their influence on adherence of *E. coli* to epithelial cells and inflammatory response. *Carbohydr. Polym.* 2016; 141: 10–9. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.12.037.
 44. Chen X.Y., Woodward A., Zijlstra R.T., Ganzle M.G. Exopolysaccharides synthesized by *Lactobacillus reuteri* protect against enterotoxigenic *Escherichia coli* in piglets. *Appl. Environ. Microbiol.* 2014; 80: 5752–60. DOI: 10.1128/AEM.01782-14.
 45. Wang Y., Ganzle M.G., Schwab C. Exopolysaccharide synthesized by *Lactobacillus reuteri* decreases the ability of enterotoxigenic *Escherichia coli* to bind to porcine erythrocytes. *Appl. Environ. Microbiol.* 2010; 76: 4863–6. DOI: 10.1128/AEM.03137-09.
 46. Sims I.M., Frese S.A., Walter J. et al. Structure and functions of exopolysaccharide produced by gut commensal *Lactobacillus reuteri* 100-23. *ISME J.* 2011; 5: 1115–24. DOI: 10.1038/ismej.2010.201.
 47. He B., Hoang T.K., Wang T. et al. Resetting microbiota by *Lactobacillus reuteri* inhibits T reg deficiency-induced autoimmunity via adenosine A2A receptors. *J. Exp. Med.* 2017; 214: 107–23. DOI: 10.1084/jem.20160961.
 48. Hsieh F.C., Lan C.C., Huang T.Y. et al. Heat-killed and live *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 exhibit similar effects on improving metabolic functions in high-fat diet-induced obese rats. 2016.
 49. Lee J., Yang W., Hostetler A. et al. Characterization of the anti-inflammatory *Lactobacillus reuteri* BM36301 and its probiotic benefits on aged mice. *BMC Microbiol.* 2016; 16: 69. DOI: 10.1186/s12866-016-0686-7.
 50. Zelante T., Iannitti R.G., Cunha C. et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity.* 2013; 39: 372–85. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.08.003.
 51. Cervantes-Barragan L., Chai J.N., Tianero M.D. et al. *Lactobacillus reuteri* induces gut intraepithelial CD4⁺CD8 α alpaalpa⁺ T cells. *Science* 2017: 357: 806–10. DOI: 10.1126/science.aah5825.
 52. Nguyen N.T., Hanieh H., Nakahama T., Kishimoto T. The roles of aryl hydrocarbon receptor in immune responses. *Int. Immunol.* 2013; 25: 335–43. DOI: 10.1093/intimm/dxt011.
 53. Wang P., Li Y., Xiao H. et al. Isolation of *Lactobacillus reuteri* from Peyer's patches and their effects on sIgA production and gut microbiota diversity. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016; 60: 2020–30. DOI: 10.1002/mnfr.201501065.
 54. Braathen G., Ingildsen V., Twetman S. et al. Presence of *Lactobacillus reuteri* in saliva coincide with higher salivary IgA in young adults after intake of probiotic lozenges. *Benef. Microbes.* 2017; 8: 17–22. DOI: 10.3920/BM2016.0081.
 55. Bottcher M.F., Abrahamsson T.R., Fredriksson M., et al. Low breast milk TGF-beta2 is induced by Lac-

- tobacillus reuteri supplementation and associates with reduced risk of sensitization during infancy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008; 19: 497–504. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2007.00687.x.
56. Jorgensen M.R., Keller M.K., Kragelund C. et al. Lactobacillus reuteri supplements do not affect salivary IgA or cytokine levels in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Acta Odontol. Scand.* 2016; 74: 399–404. DOI: 10.3109/00016357.2016.1169439.
 57. Pallin A., Agback P., Jonsson H., Roos S. Evaluation of growth, metabolism and production of potentially bioactive components during fermentation of barley with Lactobacillus reuteri. *Food Microbiol.* 2016; 57: 159–71. DOI: 10.1016/j.fm.2016.02.011.
 58. Lai N.Y., Mills K., Chiu I.M. Sensory neuron regulation of gastrointestinal inflammation and bacterial host defence. *J. Intern. Med.* 2017; 282: 5–23. DOI: 10.1111/joim.12591.
 59. Bogdanova N.M., Pen'kov D.G., Kravtsova K.A., Volkova I.S. Sostoyaniye mikroekologii kishchnika i aktivnost' mestnogo immunnogo otveta v vozrastnom aspekte. [The state of intestinal microecology and the activity of a local immune response in the age aspect]. *Children's Medicine of the North-West.* 2021; 9(3): 40–53. (in Russian).
 60. Karpeyeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I. i dr. Mikrobiota i bolezni cheloveka: vozmozhnosti diyeticheskoy korrektsii. [Microbiota and human diseases: the possibilities of dietary correction]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2020; 65(5): 116–25. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125. (in Russian).
 61. Galley J.D., Mackos A.R., Varaljay V.A., Bailey M.T. Stressor exposure has prolonged effects on colonic microbial community structure in Citrobacter rodentium-challenged mice. *Sci. Rep.* 2017; 7: 45012. DOI: 10.1038/srep45012.
 62. Garcia Rodenas C.L., Lepage M., Ngom-Bru C. et al. Effect of formula containing Lactobacillus reuteri DSM 17938 on fecal microbiota of infants born by cesarean-section. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016; 63: 681–7. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001198.
 63. Britton R.A., Irwin R., Quach D. et al. Probiotic L. reuteri treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model. *J. Cell. Physiol.* 2014; 229: 1822–30. DOI: 10.1002/jcp.24636.
 64. Savino F., Fornasero S., Ceratto S. et al. Probiotics and gut health in infants: a preliminary case-control observational study about early treatment with Lactobacillus reuteri DSM 17938. *Clin. Chim. Acta.* 2015; 451(Pt A): 82–7. DOI: 10.1016/j.cca.2015.02.027.
 65. Martoni C.J., Labbe A., Ganopolsky J.G. et al. Changes in bile acids, FGF-19 and sterol absorption in response to bile salt hydrolase active L. reuteri NCIMB 30242. *Gut Microbes.* 2015; 6: 57–65. DOI: 10.1080/19490976.2015.1005474.
 66. Jones M.L., Martoni C.J., Prakash S. Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by Lactobacillus reuteri NCIMB 30242: a randomized controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012; 66: 1234–41. DOI: 10.1038/ejcn.2012.126.
 67. Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front. Immunol.* 2017; 8: 598. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00598.
 68. Mu Q., Zhang H., Liao X. et al. Control of lupus nephritis by changes of gut microbiota. *Microbiome* 2017; 5: 73. DOI: 10.1186/s40168-017-0300-8.
 69. Yang F., Wang A., Zeng X. et al. Lactobacillus reuteri I5007 modulates tight junction protein expression in IPEC-J2 cells with LPS stimulation and in newborn piglets under normal conditions. *BMC Microbiol.* 2015; 15: 32. DOI: 10.1186/s12866-015-0372-1.
 70. Wang Z., Wang L., Chen Z. et al. In vitro evaluation of swine-derived Lactobacillus reuteri: probiotic properties and effects on intestinal porcine epithelial cells challenged with enterotoxigenic Escherichia coli K88. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2016; 26: 1018–25. DOI: 10.4014/jmb.1510.10089.
 71. De Benedetto A., Rafaels N.M., McGirt L.Y. et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 771.e7–786.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.018.
 72. Romani Vestman N., Chen T., Lif Holgersson P. et al. Oral microbiota shift after 12-week supplementation with Lactobacillus reuteri DSM 17938 and PTA 5289; a randomized control trial. *PLoS One.* 2015; 10: e0125812. DOI: 10.1371/journal.pone.0125812.
 73. Petricevic L., Unger F.M., Viernstein H., Kiss H. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008; 141: 54–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.06.003.
 74. Macklaim J.M., Clemente J.C., Knight R. et al. Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015; 26: 27799. DOI: 10.3402/mehd.v26.27799.
 75. Dos Reis Buzzo Zermiani A.P., de Paula Soares ALPP, da Silva Guedes de Moura B.L. et al. Evidence of Lactobacillus reuteri to reduce colic in breastfed babies: Systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2021; 63: 102781. DOI: 10.1016/j.ctim.2021.102781.
 76. Bel'mer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V. i dr. Funktsional'nyye rasstroystva organov pishchevareniya u detey rekomendatsii obshchestva detskikh gastroenterologov, gepatologov i nutritsiologov. [Functional disorders of the digestive organs in children are recommendations of the Society of Children's

- Gastroenterologists, Hepatologists and Nutriologists]. Redaktsiya ot 02.02.2022 g V sbornike: Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey. Pod obshchey redaktsiyey prof. S.V.Bel'mera i prof. L.I.Ilyenko.2022: 192–276. (in Russian).
77. Indrio F., Di Mauro A., Riezzo G. et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014; 168: 228–33. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.4367.
 78. Szajewska H., Gyrzczuk E., Horvath A. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Pediatr.* 2013; 162: 257–62. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.08.004.
 79. Mi G.L., Zhao L., Qiao D.D. et al. Effectiveness of Lactobacillus reuteri in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2015; 107: 1547–53. DOI: 10.1007/s10482-015-0448-9.
 80. Savino F., Ceratto S., Poggi E. et al. Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomised, blinded, controlled trial using Lactobacillus reuteri DSM 17938. *Benef. Microbes.* 2015; 6: 245–51. DOI: 10.3920/BM2014.0090.
 81. Savino F., Cordisco L., Tarasco V. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010; 126: e526–e533. DOI: 10.1542/peds.2010-0433.
 82. Dryl R., Szajewska H. Probiotics for management of infantile colic: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch. Med. Sci.* 2018; 14(5): 1137–43.
 83. Kianifar H., Ahanchian H., Grover Z. et al. Synbiotic in the management of infantile colic: a randomised controlled trial. *J. Paediatr. Child Health.* 2014; 50(10): 801–5.
 84. Roos S., Dicksved J., Tarasco V. et al. 454 pyrosequencing analysis on faecal samples from a randomized DBPC trial of colicky infants treated with Lactobacillus reuteri DSM 17938. *PLoS One.* 2013; 8: e56710. DOI: 10.1371/journal.pone.0056710.
 85. Sung V., Hiscock H., Tang M.L. et al. Treating infant colic with the probiotic Lactobacillus reuteri: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ* 2014; 348: g2107. DOI: 10.1136/bmj.g2107.
 86. Savino F., Pelle E., Palumeri E. et al. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics.* 2007; 119: e124–e130. DOI: 10.1542/peds.2006-1222.
 87. Soto A., Martin V., Jimenez E. et al. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014; 59: 78–88. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000347.
 88. Korniyenko Ye.A., Vagemans N.V., Netrebenko O.K. Mladencheskiye kishchnyye koliki: sovremennyye predstavleniya o mekhanizmax razvitiya i novyye vozmozhnosti terapii. [Infant intestinal colic: modern ideas about development mechanisms and new opportunities for therapy]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2010; 5 (33): 176–83. (in Russian).
 89. Vandenplas Y., Benninga M., Broekaert I. et al. Functional gastrointestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatr.* 2016; 105(3): 244–52.
 90. Garofoli F., Civardi E., Indrio F. et al. The early administration of Lactobacillus reuteri DSM 17938 controls regurgitation episodes in full-term breastfed infants. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2014; 65: 646–8. DOI: 10.3109/09637486.2014.898251.
 91. Romano C., Ferrau V., Cavataio F. et al. Lactobacillus reuteri in children with functional abdominal pain (FAP). *J. Paediatr. Child Health* 2014; 50: E68–E71. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01797.x.
 92. Weizman Z., Abu-Abed J., Binsztok M. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of functional abdominal pain in childhood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Pediatr.* 2016; 174: 160.e1–164.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.04.003.
 93. Ojetti V., Ianaro G., Tortora A. et al. The Effect of Lactobacillus reuteri Supplementation in Adults with Chronic Functional Constipation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2014; 23: 387–91. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.234.elr.
 94. Coccorullo P., Strisciuglio C., Martinelli M. et al. Lactobacillus reuteri (DSM 17938) in Infants with Functional Chronic Constipation: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *J. Pediatr.* 2010; 157: 598–602. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.04.066.
 95. Riezzo G., Chimienti G., Orlando A. et al. Effects of long-term administration of Lactobacillus reuteri DSM-17938 on circulating levels of 5-HT and BDNF in adults with functional constipation. *Benef. Microbes.* 2019; 10: 137–47. DOI: 10.3920/BM2018.0050.
 96. Dimidi E., Scott S.M., Whelan K. Probiotics and constipation: Mechanisms of action, evidence for effectiveness and utilisation by patients and healthcare professionals. *Proc. Nutr. Soc.* 2019; 79: 147–57. DOI: 10.1017/S0029665119000934.
 97. Dimidi E., Christodoulides S., Scott S.M., Whelan K. Mechanisms of Action of Probiotics and the Gastrointestinal Microbiota on Gut Motility and Con-

- stipation. *Adv. Nutr.* 2017; 8: 484–94. DOI: 10.3945/an.116.014407.
98. Jadrešin O., Sila S., Trivić I. et al. Lack of Benefit of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 as an Addition to the Treatment of Functional Constipation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018; 67: 763–6. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002134.
99. Gomes D.O.V.S., Morais M.B. Gut microbiota and the use of probiotics in constipation in children and adolescents: Systematic review. *Rev. Paul. Pediatr.* 2020; 38: e2018123. DOI: 10.1590/1984-0462/2020/38/2018123.
100. Wegh C.A.M., Benninga M.A., Tabbers M.M. Effectiveness of Probiotics in Children with Functional Abdominal Pain Disorders and Functional Constipation: A Systematic Review. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018; 52: S10–S26. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001054.
101. West C.L., Stanisław A.M., Mao Y.-K. et al. Microvesicles from *Lactobacillus reuteri* (DSM-17938) completely reproduce modulation of gut motility by bacteria in mice. *PLoS ONE*. 2020; 15: e0225481. DOI: 10.1371/journal.pone.0225481.
102. Hojsak I. Probiotics in Functional Gastrointestinal Disorders. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1125: 121–37. DOI: 10.1007/5584_2018_321.
103. Jadrešin O., Sila S., Trivić I. et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 is effective in the treatment of functional abdominal pain in children: Results of the double-blind randomized study. *Clin. Nutr.* 2020; 39: 3645–51. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.04.019.
104. Trivić I., Niseteo T., Jadrešin O., Hojsak I. Use of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children — Systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021; 180: 339–51. DOI: 10.1007/s00431-020-03809-y.
105. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I. et al. Use of Probiotics for the Management of Acute Gastroenteritis in Children: An Update. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2020; 71: 261–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002751.
106. Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S. et al. Randomised clinical trial: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea — A double-blind study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36: 363–9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05180.x.
107. Dinleyici E.C., Dalgic N., Guven S. et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 shortens acute infectious diarrhea in a pediatric outpatient setting. *J. Pediatr.* 2015; 91: 392–6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.10.009.
108. Amoroso C., Perillo F., Strati F. et al. The Role of Gut Microbiota Biomodulators on Mucosal Immunity and Intestinal Inflammation. *Cells*. 2020; 9: 1234. DOI: 10.3390/cells9051234.
109. Wilkins T., Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am. Fam. Phys.* 2017; 96: 170–8.
110. Shornikova A.V., Casas I.A., Mykkänen H. et al. Bacteriotherapy with *Lactobacillus reuteri* in rotavirus gastro-enteritis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997; 16: 1103–7. DOI: 10.1097/00006454-199712000-00002.
111. Shornikova A.-V., Casas I.A., Isolauri E. et al. *Lactobacillus reuteri* as a Therapeutic Agent in Acute Diarrhea in Young Children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1997; 24: 399–404. DOI: 10.1097/00005176-199704000-00008.
112. Dinleyici E.C., Vandenplas Y., PROBAGE Study Group. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 effectively reduces the duration of acute diarrhoea in hospitalised children. *Acta Paediatr.* 2014; 103: e300–e305. DOI: 10.1111/apa.12617.
113. Urbańska M., Gieruszczak-Białek D., Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016; 43: 1025–34. DOI: 10.1111/apt.13590.
114. Szymański H., Szajewska H. Lack of Efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the Treatment of Acute Gastroenteritis: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2019; 38: e237–e242. DOI: 10.1097/INF.0000000000002355.
115. Margiotta G., Ferretti S., Graglia B. et al. Effect of *Lactobacillus reuteri* LRE02-*Lactobacillus rhamnosus* LR04 combination and gastrointestinal functional disorders in an Emergency Department pediatric population. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021; 25: 3097–3104.
116. Patro-Gołąb B., Szajewska H. Systematic Review with Meta-Analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for Treating Acute Gastroenteritis in Children. An Update. *Nutrients*. 2019; 11: 11. DOI: 10.3390/nu1112762.
117. Rojas M.A., Lozano J.M., Rojas M.X. et al. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. *Pediatrics*. 2012; 130: e1113–e1120. DOI: 10.1542/peds.2011-3584.
118. Onel M.Y., Sari F.N., Arayici S. et al. *Lactobacillus reuteri* for the prevention of necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a randomised controlled trial. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2014; 99: F110–F115. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304745.
119. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Nielsen S.D. et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111(2): 389–95. DOI: 10.1067/mai.2003.389. PMID: 12589361.
120. Miniello V.L., Brunetti L., Tesse R., et al. *Lactobacillus reuteri* modulates cytokines production in exhaled

- breath condensate of children with atopic dermatitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 50: 573–6. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181bb343f.
121. Abrahamsson T.R., Jakobsson T., Bottcher M.F. et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 1174–80. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.01.007.
122. Abrahamsson T.R., Jakobsson T., Bjorksten B. et al. No effect of probiotics on respiratory allergies: a seven-year follow-up of a randomized controlled trial in infancy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2013; 24: 556–61. DOI: 10.1111/pai.12104.
123. Million M., Thuny F., Angelakis E. et al. Lactobacillus reuteri and Escherichia coli in the human gut microbiota may predict weight gain associated with vancomycin treatment. *Nutr. Diabetes.* 2013; 3: e87. DOI: 10.1038/nutd.2013.28.
124. Chung H.J., Yu J.G., Lee I.A. et al. Intestinal removal of free fatty acids from hosts by Lactobacilli for the treatment of obesity. *FEBS Open Bio* 2016; 6: 64–76. DOI: 10.1002/2211-5463.12024.
125. Braegger C., Chmielewska A., Decsi T. et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 52: 238–50. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181fb9e80.
126. Dore M.P., Bibbò S., Loria M. et al. Twice-a-day PPI, tetracycline, metronidazole quadruple therapy with Pylera® or Lactobacillus reuteri for treatment naïve or for retreatment of Helicobacter pylori. Two randomized pilot studies. *Helicobacter.* 2019; 24: e12659. DOI: 10.1111/hel.12659.
127. Dore M.P., Cuccu M., Pes G.M. et al. Lactobacillus reuteri in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Intern. Emerg. Med.* 2014; 9: 649–54. DOI: 10.1007/s11739-013-1013-z.
128. Dore M.P., Goni E., Di Mario F. Is There a Role for Probiotics in Helicobacter pylori Therapy? *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2015; 44: 565–75. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.05.005.
129. Emara M.H., Elhawari S.A., Yousef S. et al. Emerging Role of Probiotics in the Management of Helicobacter pylori Infection: Histopathologic Perspectives. *Helicobacter.* 2016; 21: 3–10. DOI: 10.1111/hel.12237.
130. Emara M.H., Mohamed S.Y., Abdel-Aziz H.R. Lactobacillus reuteri in management of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2014; 7: 4–13. DOI: 10.1177/1756283X13503514.
131. Buckley M., Lacey S., Doolan A. et al. The effect of Lactobacillus reuteri supplementation in Helicobacter pylori infection: A placebo-controlled, single-blind study. *BMC Nutr.* 2018; 4: 48. DOI: 10.1186/s40795-018-0257-4.

УДК 616.34-009.11-036.12-02-07-085+616.3-008.14+159.96
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.72.34.003

ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАПОРЫ У МАЛОМОБИЛЬНОГО ПАЦИЕНТА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

© Людмила Алексеевна Фирсова, Валерия Павловна Новикова,
Анна Никитична Завьялова, Алексей Львович Балашов

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

Контактная информация:

Людмила Алексеевна Фирсова — студентка 6 курса педиатрического факультета. E-mail: ludmila.firsova@list.ru
ORCID ID: 0000-0001-5024-1417

Для цитирования: Фирсова Л.А., Новикова В.П., Завьялова А.Н., Балашов А.Л. Хронические запоры у маломобильного пациента неврологического профиля // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 3. С. 54–67. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.72.34.003>

Поступила: 30.05.2023

Одобрена: 05.08.2023

Принята к печати: 12.09.2023

Резюме. Хронические запоры у маломобильных пациентов неврологического профиля являются часто встречающейся проблемой среди детского и взрослого населения. Около 98% маломобильных пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) в Российской Федерации имеют запор, а данные о его распространенности среди детей с иной неврологической патологией на территории нашей страны отсутствуют. Многогранность причин, начиная от нарушения нервной проводимости на разных уровнях, заканчивая психологическим состоянием пациента и его семьи, только доказывает необходимость в более внимательном отношении к данной проблеме и в поиске путей к ее решению. В литературном обзоре представлены результаты современных исследований соотечественников и зарубежных коллег проблемы хронических запоров и нарушения дефекации среди маломобильных пациентов.

Ключевые слова: хронический запор; маломобильный пациент; ДЦП; Spina Bifida.

CHRONIC CONSTIPATION AND DEFECATION DISORDERS IN A NEUROLOGICAL PATIENT WITH LIMITED MOBILITY

© Liudmila A. Firsova, Valeriya P. Novikova, Anna N. Zavyalova, Aleksey L. Balashov

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

Contact information:

Liudmila A. Firsova — 6th year student pediatric faculty. E-mail: ludmila.firsova@list.ru ORCID ID: 0000-0001-5024-1417

For citation: Firsova LA, Novikova VP, Zavyalova AN, Balashov AL. Chronic constipation and defecation disorders in a neurological patient with limited mobility. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(3): 54-67. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.72.34.003>

Received: 30.05.2023

Revised: 05.08.2023

Accepted: 12.09.2023

Abstract. Chronic constipation in neurological patients with limited mobility is a common problem among children and adults. About 98% of patients with limited mobility with cerebral palsy in the Russian Federation have constipation, and there are no data on its prevalence among children with other neurological pathologies in our country. The versatility of causes, ranging from impaired nerve conduction at different levels, ending with the psychological state of the patient and his family, only proves the need for a more attentive attitude to this problem and to find ways to solve it. This literature review presents the results of modern studies of compatriots and foreign colleagues on the problem of chronic constipation and defecation disorders among patients with limited mobility.

Key words: chronic constipation; limited mobility patient; cerebral palsy; Spina Bifida.

Запор — это нарушение функции кишечника, выражающееся в урежении (по сравнению с индивидуальной физиологической нормой) возрастного ритма акта дефекации, его затруднении, систематически недостаточном опорожнении кишечника и/или изменении формы и характера стула [1, 2–4]. Запор имеют около 12% населения всего мира, при этом жители Америки и стран Юго-Восточной Азии страдают им в 2 раза чаще, чем европейцы (17,3 и 8,75% соответственно) [1]. Согласно данным исследований, опубликованных за последнее десятилетие, частота встречаемости запоров у детей составляет от 10 до 25%, при этом существуют лишь единичные данные о распространенности хронических запоров (ХЗ) среди маломобильных пациентов (МП), особенно детского возраста; большая доля приходится на запоры функционального генеза [5, 6]. К МП принято относить пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации, неврологической патологией, заболеваниями мышечной системы, онкологическими заболеваниями, морбидным ожирением, а также с различными травмами и неизлечимыми заболеваниями в терминальной стадии. Установлено, что 98% МП с детским церебральным параличом (ДЦП) имеют ХЗ, а частота его встречаемости среди пациентов онкологического профиля колеблется от 32 до 87% и увеличивается до 90% в случае применения опиатов [7].

При нормальной эвакуации кишечное содержимое растягивает ампулу прямой кишки, раздражая баро- и механорецепторы. По афферентным путям сигнал от них достигает центра произвольного акта дефекации, который расположен в пояснично-крестцовом отделе спинного мозга. Под воздействием нисходящих сигналов происходит расслабление внутреннего сфинктера заднего прохода. В свою очередь, произвольный акт дефекации протекает с участием коры головного мозга: под воздействием эфферентных импульсов расслабляются наружный сфинктер заднего прохода и лобково-прямокишечная мышца [8]. Энтеральная нервная система регулирует ритмичные сокращения прямой кишки, способствуя продвижению каловых масс [9]. Адекватное управление мышцами передней брюшной стенки и диафрагмы таза также способствует правильной и своевременной дефекации за счет повышения внутрибрюшного давления. Нарушение передачи нервного импульса на каждом из уровней может приводить к возникновению нарушений акта дефекации (нейрогенной дисфункции кишечника — НДК) и ХЗ. Хронические запоры и недержание кала часто сосуществуют; иногда имеет место диарея «переполнения» (когда твердый стул, скопившийся выше прямой кишки, пропускает мимо себя только водянистый стул, что

приводит к недержанию жидкого кала) [10]. Термин НДК подразумевает вегетативную и/или соматическую денервацию кишечника. Проблема НДК в педиатрической литературе рассмотрена недостаточно, стандартизированный подход к терапии в отечественных рекомендациях отсутствует.

Причинами нарушений дефекации являются опухоли или органические поражения головного мозга, патология на уровне спинального тракта, инфильтрация крестцовых нервов, нарушение вегетативной иннервации толстой кишки. Причины и проявление НДК у детей и подростков отличаются от взрослых форм. В большинстве случаев детский НДК вызван врожденными проблемами, такими как расщелина позвоночника и ДЦП. Приобретенные формы, вызванные травмой, инфекцией и другими причинами, похожи на клиническую картину у взрослых пациентов [11].

Церебральный паралич определяется как врожденное неврологическое состояние, обусловленное непрогрессирующей травмой (обычно предполагаемой постгипоксической) или пороком развития мозга, происходящим в фетальном или перинатальном периоде [12]. Частота ДЦП составляет около 1,5 на 1000 рождений, что делает его наиболее распространенным неврологическим состоянием, встречающимся в педиатрии. ДЦП охватывает группу нарушений различной степени развития движения и осанки. До 90% детей с ДЦП страдают от запоров и 47% от недержания кала, хотя большинство — в незначительной степени [13]. У пациентов с ДЦП ввиду поражения двигательного пути на разных уровнях возникает мышечный гипертонус, ограничивающий развитие моторной функции, что в некоторых случаях делает сложным и практически невозможным контроль над мышцами брюшного пресса и тазовой диафрагмы. Существуют данные о поражении брыжечного и подслизистого нервных сплетений как координаторов кишечной перистальтики, подконтрольных центральной нервной системе (ЦНС), что также является фактором риска развития запоров у пациентов с ДЦП [14]. Наблюдается прямая зависимость между степенью развития моторных навыков, согласно уровневой классификации GMFCS, и частотой встречаемости запоров у больных [15, 16]. Около половины людей с ДЦП являются умственно неполноценными [17, 18], что влияет на то, какие методы лечения НДК и ХЗ можно у них применять.

При рассеянном склерозе поражения в спинном мозге и гипоталамической области головного мозга будут вызывать проблемы, аналогичные рефлекторному опорожнению кишечника после травмы спинного мозга (табл. 1) [19].

Другим показательным примером нарушения нервной проводимости как причины развития НДК

и ХЗ может служить наличие у ребенка спинномозговой грыжи разных размеров при *Spina Bifida*. В зависимости от содержимого грыжевого мешка различают менингоцеле, менингоградикулоцеле, миеломенингоцеле, миелоцистоцеле. Наиболее часто встречается миеломенингоцеле (ММС), а наиболее редко — миелоцистоцеле [20, 21]. Подавляющее большинство случаев ММС затрагивают поясничный отдел спинного мозга и крестцовые корешки, которые иннервируют мочевой пузырь, дистальную толстую кишку и их соответствующие сфинктеры, поэтому некоторая степень нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и кишечника почти универсальна в этой популяции [22]. Частота уретровезикальной дисфункции в миеломенингоцеле не совсем известна, но большинство исследований показывают, что она очень высока [23]. Точно так же распространена и аноректальная дисфункция. Напротив, при менингоцеле мозговые оболочки выступают через дефект позвоночного канала, но нервные элементы остаются ограниченными в канале, и поэтому, как правило, не повреждаются ни антенатально, ни в постнатальном периоде. При *Spina Bifida occulta* костные поражения не открыты, поэтому в большинстве случаев нет явных признаков неврологического поражения [24]. Дисфункции кишечника, такие как запор и недержание кала, оказывают значительное влияние на качество жизни и благополучие лиц с расщеплением позвоночника, а также их родителей. Ассоциацией *Spina Bifida* в 2019 году был проведен опрос взрослых пациентов, родителей и детей с данным заболеванием на предмет оценки степени влияния дисфункций кишечника, таких как запоры и недержание кала, на качество жизни; половина опрошенных родителей оценили их как самую большую проблему [25–29].

Мышечные дистрофии и митохондриальные расстройства также сопровождаются симптомами дисфункции мочевого пузыря и кишечника. Запоры при X-сцепленной мышечной дистрофии Дюшенна могут быть опасными для жизни, но, как правило, наиболее инвалидизирующим является недержание кала [30, 31]. Причиной запоров у этих пациентов является функциональная аноректальная обструкция [30], измененный транспорт желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и возможные сенсорные нарушения из-за экспрессии изоформы дистрофина DP116 в периферической нервной ткани и аутосомных гомологов DP116 в сенсорных ганглиях [30], а также снижение миоэлектрической медленноволновой активности наряду с уменьшением доступности оксида азота (NO) из-за отсутствия дистрофина, действующего в качестве якоря для NO-синтазы [30]. Потеря взаимодействия альфа-дистрогликан с ламинином из-за дефектного гликозилирования альфа-дистрогликана лежит в основе

группы врожденных мышечных дистрофий, часто связанных с пороками развития мозга, называемыми дистрогликанопатиями [31]. Митохондриальная нейрогастрокишечная энцефаломиопатия часто связана с хронической кишечной псевдообструкцией. Патофизиология, приводящая к нарушению перистальтики и движения кишечного содержимого, связана с нарушением нервно-мышечной координации из-за миопатии (влияющей на сокращение кишечника), нейропатии (влияющей на координацию кишечных рефлексов) или мезенхимопатии (связанной с аномалиями интерстициальных клеток Кахаля). Кроме того, митохондриальные аномалии могут способствовать нарушению гомеостаза кишечной микробиоты, что, в свою очередь, может быть вовлечено в проявление желудочно-кишечной дисмоторики, наблюдаемой при нейрогастрокишечной энцефаломиопатии [32]. При синдроме Вольфрама сахарный диабет и атрофия зрительных нервов дебютируют в первой декаде жизни, остальные симптомы проявляются позже, могут сильно позже — несладким диабетом, нарушениями слуха и, как правило, дисфункцией кишечника и мочевого пузыря [33]. При всех этих мышечных расстройствах мышечные дистрофии и митохондриальная цитопатия, НДК и симптомы недержания мочи могут меняться по мере прогрессирования заболевания.

Приобретенная черепно-мозговая травма (ЧМТ) представляет собой ведущую причину смерти и неврологической инвалидности у детей после младенчества. Сегодня число выживших после ЧМТ увеличивается, и эти пациенты составляют большую часть пациентов отделений нейрореабилитации. Функциональные нарушения (двигательные, поведенческие, образовательные и когнитивные), в том числе ХЗ и НДК распространены и могут сохраняться всю жизнь [34].

Приобретенное повреждение нервов, иннервирующих органы малого таза, в большинстве случаев является ятрогенным, но редко могут возникать и в результате ударной травмы. Любая тазовая операция у младенцев и детей по поводу аноректального порока развития или болезни Гиршпрунга [35, 36], нейробластомы, ганглионевромы, крестцово-копчиковой тератомы теоретически способны повредить тазовые парасимпатические нервы прямой кишки, ануса, мочевого пузыря и гениталий. Кроме того, облучение органов малого таза может вызвать повреждение соседних нервных волокон, что приводит к изменению функции, как и некоторые цитотоксические препараты [36].

Приобретенная травма спинного мозга приводит к различным типам нарушений дефекации: недержанию кала, хроническим запорам или их сочетанию [37]. По данным электромиографии на-

ружного анального сфинктера, 25–33% больных со спинальной травмой имели двусторонние или односторонние аномалии мышечного действия во время дефекации, а 88,5% — дисфункцию тазового дна [38]. Средний ректальный объем для генерации позыва на дефекацию у них также был повышен.

В зависимости от уровня поражения проводящего тракта относительно *conus medullaris* выделяют две модели дисфункции кишечника: супракональное расстройство, или «синдром верхних двигательных нейронов кишечника», или «гиперрефлексический кишечник», или «спастический кишечник», и инфракональное расстройство — «тип нижних двигательных нейронов», или «арефлексический кишечник» [39]. В случае супраконального расстройства происходит повышение тонуса стенки толстой кишки, тазового дна и спастически суженное состояние наружного анального сфинктера, что вызывает задержку стула [39]. При невозможности произвольного расслабления анального сфинктера сигналы между толстой кишкой и мозгом разобщаются: рефлекс, который вызывает опорожнение кишечника, все еще работает, но ребенок может не чувствовать его приближения, что приводит к внезапному незапланированному прохождению стула всякий раз, когда прямая кишка заполнена. Эти расстройства характеризуются высоким анальным тонусом покоя, присутствующим анальным и бульбокавернозным рефлексом. Иная ситуация обстоит в случае арефлексического кишечника: потеря колоректального тонуса и уменьшение амплитуды ректоанального ингибирующего рефлекса приводит к циклической картине ректального наполнения и прогрессирующему растяжению прямой кишки, что в конечном итоге ведет к недержанию кала. В ситуации вялого кишечника наблюдается снижение движения в толстой кишке, уменьшение перистальтики, а анальный сфинктер находится в более расслабленном состоянии, чем обычно. Это может привести к запорам с частым подтеканием стула. Как правило, такие пациенты не имеют вовсе или имеют низкий анальный тонус покоя, у них отсутствует анальный и бульбокавернозный рефлекс [40].

Степень симптомов также зависит от степени травмы: было показано, что тяжелая спинальная травма приводит к наиболее тяжелой форме НДК с потерей контроля над внешним анальным сфинктером [41].

Поперечный миелит является редким иммуноопосредованным заболеванием, приводящим к повреждению спинного мозга [42]. Примерно 20% случаев острого миелита приходится на детей, у которых одним из наиболее распространенных начальных симптомов является боль (60%). Другие

распространенные симптомы у детей включают двигательный дефицит, онемение, атаксическую походку и потерю контроля над кишечником или мочевым пузырем. Запор может быть тяжелым и может сопровождаться выраженным чувством полноты в левом нижнем квадранте. Долгосрочная вегетативная дисфункция сфинктера регистрируется у 22–80% детей [43].

Рассеянный склероз (РС) является наиболее распространенным прогрессирующим неврологическим расстройством у молодых людей со средним возрастом в начале 30 лет и распространенностью 40–220 случаев на 100 000 человек в Европе [44], с аналогичными показателями в Северной Америке [45]. Частота детского начала рассеянного склероза низкая и составляет 0,3–0,9 на 100 000 человек. Распространенность детского РС составляет 5–10% всех случаев РС [46, 47]. Запоры при РС наблюдаются у 31–54% пациентов [48].

Нарушения дефекации описаны у 15% пациентов при синдроме Гийена–Барре [49, 50], при синдроме конского хвоста (повреждение нервных корешков от L₂ до S₄) [51, 52], при пролапсе центрального поясничного диска, опухоли спинного мозга, стенозе позвоночного канала, пороках развития позвоночника и ятрогенных причинах (во время спинальной хирургии или спинальной анестезии) [53].

Описаны и другие редкие детские неврологические заболевания, влияющие на клетки переднего рога двигательных нейронов, которые контролируют добровольную активность скелетных мышц (то есть внешний анальный сфинктер, а не сам кишечник, хотя они также могут косвенно влиять на функцию кишечника из-за ослабленной мускулатуры и неподвижности живота). Они связаны с очень плохим прогнозом, поскольку часто прогрессируют, и в настоящее время нет известного лечения (лечение ограничено симптоматическим облегчением и поддержкой основных жизненно важных функций, таких как дыхание и кормление). К таким заболеваниям относят спинальную мышечную атрофию, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующую мышечную атрофию, прогрессирующий бульбарный паралич и первичный боковой склероз [54], X-сцепленную адренолейкодистрофию [55], болезнь Менкеса [56]. Теоретически любое врожденное или приобретенное заболевание, которое влияет на неврологическое и/или когнитивное развитие и поведение и приводит к ограничению мобильности, также может оказывать вторичное воздействие на кишечник (и мочевой пузырь) ребенка или подростка.

Возможные проблемы с кишечником и связанные с ними неврологические состояния представлены в таблице 1.

Таблица 1. Возможные проблемы с кишечником и связанные с ними неврологические состояния [19]

Table 1. Possible bowel problems and associated neurological conditions [19]

Неврологическая патология	Проблемы с кишечником и мочеиспусканием
Повреждение спинного мозга	• Потеря контроля и ощущения потребности в дефекации. • Недержание мочи и/или запор
<i>Spina Bifida</i>	• Запор. • Недержание стула
Рассеянный склероз	• Запор. • Недержание стула
Инсульт и черепно-мозговая травма	• Утрата осознанного желания дефекации. • Запор. • Недержание мочи
Детский церебральный паралич	Запор
Болезнь Паркинсона	• Запор. • Реже недержание мочи

Немаловажную роль в развитии запоров играет питание МП. Зачастую люди с неврологической патологией имеют сниженный аппетит, получают недостаточное количество пищи и жидкости [57]. Дети, находящиеся на зондовом питании или через гастростому, нуждаются в применении специализированных высококалорийных лечебных смесей, обогащенных пищевыми волокнами [58]. Однако запоры могут возникнуть и при условии соблюдения правильного режима питания, если отсутствует возможность комфортной дефекации или имеется негативный опыт, связанный с ней. Так, твердые каловые массы при прохождении через анальное отверстие могут травмировать его, вызвав боль. Возникает порочный круг: нежелание испытать болезненное ощущение снова заставляет пациента произвольно задерживать стул. Далее, за счет обратного всасывания воды кишкой, каловые массы становятся тверже, что вызывает еще больше негативных эмоций при последующих актах дефекации. Существуют и другие факторы развития ХЗ у МП, например, метаболические нарушения и нарушения всасывания, побочные эффекты от приема некоторых препаратов (опиоидов, препаратов железа, антацидов и т.д.), нарушение микробиоценоза кишки вследствие частого приема антибиотиков и питания с малым количеством клетчатки, а также отсутствие родительского контроля и заинтересованности в вопросе дефекации маломобильного ребенка [59–61].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ХЗ начинается со сбора жалоб, однако их может и не быть в силу разных обстоятельств: незаинтересованности пациента или его представителя, невозможности оценить степень

влияния запоров на качество жизни и т.д. При сборе анамнеза необходимо оценить, оказывает ли основное заболевание, сопутствующая патология у МП или ранее перенесенные заболевания желудочно-кишечного тракта влияние на возникновение запоров. Надлежит выяснить, когда появились трудности в дефекации, связано ли их появление с операциями в области таза или позвоночника, с травмой; какие ощущения испытывает больной на этом фоне (дискомфорт, его локализация, повышенное газообразование, ощущение неполного опорожнения прямой кишки после отхождения стула, боль и другие симптомы, такие как тошнота, рвота, снижение аппетита, признаки дизурии) и как часто отходит стул. Требуется уточнить, имеются ли факторы, улучшающие или ухудшающие ситуацию, например, смена объема еды или питья, прием некоторых медикаментов или изменения в двигательной активности. Особое внимание следует заострить на качестве стула, его цвете, плотности, запахе, количестве и наличии в нем патологических примесей, таких как кровь или слизь. Выясняется, когда был последний стул, испытывает ли больной позывы к дефекации и требуется ли ему натуживаться. Во время беседы врач должен определить степень понимания больным важности устранения запоров, так как некоторых пациентов и их родителей наличие трудностей такого рода может не беспокоить. Внимание следует уделить и социально-бытовым факторам: как пациент и его семья относятся к возникшей проблеме, какое значение больной придает запорам, есть ли личное пространство и комфортная обстановка для дефекации [62]. Вероятно, пациент уже пробовал бороться с запором, поэтому необходимо уточнить, как это происходило и был ли эффект. Может быть произведена

перкуссия на предмет поиска вздутия кишечника, а также пальпация живота и пальцевое ректальное исследование. В процессе обследования больного должно сформироваться мнение о природе запора: функциональной и/или органической [63].

Дополнительным способом диагностики является исследование кишечного транзита с помощью рентгеноконтрастных маркеров [64]. Время толстокишечного транзита может использоваться только в крайне неясных случаях в качестве дифференциального признака между функциональным запором и функциональным недержанием кала без запора.

ЛЕЧЕНИЕ

Подход к лечению запоров у МП разнится в зависимости от патогенетической основы запора. У пациентов с гиперрефлексическим кишечником стимуляция прямой кишки (химически или механически) приводит к эвакуации любого ректального стула. Целью при гиперрефлексическом кишечнике является достижение относительно мягкой консистенции стула для стимулирования эвакуации. У этих пациентов смягчители стула и стимулирующие слабительные средства с механической стимуляцией аноректальной зоны могут обеспечить облегчение стула. Пациентам с арефлексичным кишечником могут потребоваться упражнения для мышц живота и ручная эвакуация стула. У пациентов, имеющих низкий тонус анального сфинктера в состоянии покоя, более сформированный стул может помочь уменьшить эпизоды недержания, поэтому следует избегать чрезмерного использования смягчителей стула и стимулирующих слабительных средств [65]. У пациентов с уровнем поражения при Т6 или выше любое лечение, которое приводит к быстрому опорожнению прямой кишки, несет угрозу ускорения опасной для жизни вегетативной дисрефлексии [66]. Пациенты из группы риска или лица, осуществляющие уход, должны быть осведомлены об этой опасности и проинформированы о соответствующих методах оказания неотложной помощи (нифедипин).

В целом лечение ХЗ у МП должно проводиться этапно, с целью поиска наименее инвазивного вмешательства, которое нормализует консистенцию и частоту стула. Подходы к лечению, предложенные зарубежными исследователями, представлены на рисунке 1. Лечение должно проводиться в течение как минимум двух недель последовательно, прежде чем рассматривать возможность дальнейшего изменения программы.

В первую очередь, требуется провести коррекцию питания: увеличить количество клетчатки или других набухающих агентов в рационе и оптимизировать водный баланс [63, 68, 69]. Для МП с когнитивными нарушениями к диете следует относиться

очень осторожно: вздутие живота и последующие боли, связанные с метеоризмом, вызывают у них крик и неконтролируемое беспокойство. Увеличение двигательной активности и традиционное позиционирование при дефекации также не может быть использовано у МП. Использование технических средств реабилитации (ТСР) для ежедневного позиционирования может улучшить перистальтику кишечника и разрешение запоров на фоне диетотерапии. ТСР подбирают индивидуально ортопеды и/или специалисты по эрготерапии, и могут включать опоры для сидения, опоры для стояния, ходунки с дополнительной фиксацией (поддержкой) тела, в том числе для больных ДЦП [70]. Массаж живота активирует рецепторы кишечного растяжения, что вызывает увеличение сокращения кишечника и прямой кишки, возбуждает волны сокращения прямых мышц живота, уменьшает время транзита толстой кишки, стимулирует парасимпатическую нервную систему, тем самым приводя к увеличению секреции и моторики кишечника и расслаблению сфинктеров в пищеварительном тракте [71]. У худых МП также может наблюдаться прямое механическое воздействие. Массаж живота у детей обычно выполняется, начиная с правой подвздошной области, используя мягкое, сжимающее, разминающее движение в перевернутом направлении «U» вокруг верхней части пупка к левой подвздошной ямке, а затем глубоко в надлобковую область, чтобы помочь переместить газ и стул по ходу толстой кишки к прямой кишке [72].

Анальная/ректальная стимуляция [73] является хорошо зарекомендовавшей себя техникой, используемой у МП с запорами для облегчения эвакуации



Рис. 1. Пирамида рекомендаций по лечению нейрогенной дисфункции кишечника (адаптировано по [67])

Таблица 2. Руководящие принципы по уходу и функции кишечника для людей с расщелиной позвоночника в разные возрастные периоды [77]

Table 2. Guidelines for bowel care and function for people with spina bifida in different age periods [77]

Возрастная группа	Руководящие принципы
0–11 месяцев	1. Контролируйте частоту стула, консистенцию и его количество. 2. Используйте диетическое лечение, в частности грудное вскармливание, если это возможно, так как грудное молоко легче усваивается и обеспечивает лучшее восстановление микробиома после операции. 3. Рассмотрите диетическое лечение (клетчатка и жидкости) перед фармакологическими добавками и/или ректальными стимуляторами (глицериновые суппозитории) для лечения запоров. 4. Используйте барьерные кремы для защиты области промежности по мере необходимости.
1–2 года 11 месяцев	1. Обсудите с родителями обучение туалету и привычкам. 2. Установите цель работы в направлении коррекции недержания стула. 3. Используйте клетчатку, достаточное количество жидкости через рот, физические упражнения и хронобиологический подход (дефекации утром после еды). 4. Рассмотрите назначение пероральных и ректальных вмешательств для борьбы с запорами. 5. Используйте диетическое лечение (клетчатка и жидкости), фармакологические добавки (сеннозид, полиэтиленгликоль) и/или ректальные стимуляторы (глицерин, докузат натрия или бисакодил- суппозитории) для лечения запоров и недержания кала. 6. Используйте барьерные кремы для защиты области промежности по мере необходимости. 7. Обратитесь в клинику <i>Spina Bifida</i> или к специалисту с опытом в области управления кишечником при <i>Spina Bifida</i>.
3–5 года 11 месяцев	1. Обсудите последствия запоров и недержания кишечника (включая неисправность шунтов, инфекции мочевыводящих путей (ИМП), мацерацию кожи, социальную изоляцию). 2. Установите цель лечения и установите программу контроля за работой кишечника, используя приведенные рекомендации. 3. Используйте клетчатку, достаточное количество жидкости через рот, физические упражнения и хронобиологический подход (дефекации утром после еды). 4. Рассмотрите назначение пероральных и ректальных вмешательств для борьбы с запорами. 5. Используйте диетическое лечение (клетчатка и жидкости), фармакологические добавки (сеннозид, полиэтиленгликоль) и/или ректальные стимуляторы (глицерин, докузат натрия или бисакодил-суппозитории) для лечения запоров и недержания кала. 6. Используйте барьерные кремы для защиты области промежности от мацерации по мере необходимости. 7. Обратитесь в клинику <i>Spina Bifida</i> или к специалисту с опытом управления кишечником при <i>Spina Bifida</i>.

кишечника. Лицо, осуществляющее уход за МП, вставляет смазанный палец (в перчатке) в прямую кишку и совершает им вращательные движения, расширяя анальный канал и расслабляя лобковую мышцу, что приводит к уменьшению аноректального угла. Оба эти эффекта приводят к снижению сопротивления прохождению стула, тем самым способствуя опорожнению кишечника [73]. Этот метод стимуляции сильно отличается от ручной эвакуации, где стул извлекается непосредственно пальцем и который, как правило, не подходит в качестве регулярного лечения для ребенка старшего возраста. Неинвазивная стимуляция нервов, такая как чрескожная электрическая стимуляция нервов [74], стимуляция заднего большеберцового нерва [75], в некоторых работах показали эффективность при лечении запоров.

При отсутствии эффекта от диетических изменений могут быть использованы пероральные слабительные средства, направленные на изменение скорости прохождения каловых масс. Однако следует учитывать побочные явления применяемых препаратов: минеральное масло, осмотические слабительные (препараты полиэтиленгликоля, лактулоза) могут усугублять недержание кала. Широкое применение получили стимуляторы кишечной перистальтики, такие как экстракт сенны и бисакодил. Ректально-сигмовидное опорожнение можно проводить с помощью клизмы малого объема, глицериновых свечей. Детям с почечной недостаточностью следует избегать применения клизм с фосфатом натрия [3]. При отсутствии эффекта рекомендовано применение клизмы большого объема, вводимой через конический наконечник или спе-

циальный катетер, что обеспечивает трансанальное орошение [76]. Заключительным этапом является использование антеградной клизмы, которая вводится через коммерчески доступные системы трансанального орошения. Для МП и ухаживающих за ним ежедневные суппозитории удобнее и комфортнее в использовании, чем трансректальные орошения, ведь при постоянном использовании это позволяет избежать калового завала и необходимости «высоких» клизм.

Хирургическое лечение запоров у МП должно быть рассмотрено с учетом всех проблем больного, в том числе общего прогноза, состояния ментальных функций, трофологического статуса, а не только проблем с дефекацией, не устраняемых терапевтическими методами.

Согласительные документы по лечению запоров и нарушений дефекации у МП отсутствуют; только для детей с расщелиной позвоночника разработан стандартизированный подход к управлению дисфункцией кишечника [77]. Руководящие принципы по уходу и функции кишечника для людей с расщелиной позвоночника в разные возрастные периоды представлены в таблице 2. Для более старшего возраста рекомендации те же.

Таким образом, лечение запора и нарушений дефекации у МП детского возраста является сложной задачей и имеет значительные психосоциальные последствия как для пациента, так и для опекунов. Необходимы клинические рекомендации, обеспечивающие активный, систематический и рациональный подход к управлению дисфункцией кишечника, включая недержание кала и запоры. Для преодоления исследовательских барьеров и предоставления инновационных решений необходимы совместные усилия специалистов разного профиля.

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. Минушкин О.Н. Хронический запор (определение, эпидемиология, диагностика): современная медикаментозная терапия. МС. 2015;13. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskiy-zapor-opredelenie-epidemiologiya-diagnostika-sovremennaya-medikamentoznaya-terapiya> (дата обращения: 29.04.2023).
2. Хавкин А.И., Файзуллина Р.А., Бельмер С.В. и др. Диагностика и лечение функциональных запоров у детей (фрагмент Проекта клинических рекомендаций по диагностике и лечению функциональных заболеваний органов пищеварения у детей Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов). Фарматека. 2020; 27(2): 60–8. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.2.60-68>.
3. Мельникова И.Ю., Новикова В.П., Думова Н.Б. Запоры у детей. Руководство. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
4. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
5. Запоры у детей. Под редакцией С.В. Бельмера, А.Ю. Разумовского, А.И. Хавкина, Р.А. Файзуллиной. М.: Медпрактика-М; 2016.
6. Tabbers M.M., Di Lorenzo C., Berger M.Y. et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 58 (2): 258–74.
7. Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися запорами. Клинические протоколы МЗ РК. Казахстан; 2019.
8. Andrews Ch.N., Storr M. Патофизиология хронического запора. Can J Gastroenterol. 2011; 25: 17B–23B.
9. Галейся Е.Н., Лычкова А.Э. Нервная регуляция толстой кишки. ЭиКГ. 2013; 8.
10. Coggrave M. Neurogenic continence. Part 3: Bowel management strategies. Br J Nurs. 2008; 17(15): 962–8. DOI: 10.12968/bjon.2008.17.15.30698.
11. Krogh K., Christensen P., Laurberg S. Colorectal symptoms in patients with neurological diseases. Acta Neurol. Scand. 2001; 103: 335–43. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2001.103006335.x.
12. Richards C.L., Malouin F. Cerebral palsy: Definition, assessment and rehabilitation. Handb. Clin. Neurol.

- 2013; 111: 183–95. DOI: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00018-X.
13. Ozturk M., Oktem F., Kisloglu N., et al. Bladder and bowel control in children with cerebral palsy. *Croat. Med. J.* 2006; 47: 264–70.
14. Камалова А.А., Рахмаева Р.Ф., Малиновская Ю.В. Морфофункциональные особенности органов пищеварения при детском церебральном параличе. *ЭиКГ.* 2020; 1: 173.
15. Erkin G., Culha C., Ozel S. et al. Feeding and gastrointestinal problems in children with cerebral palsy. *Int. J. Rehabil. Res.* 2010; 33(3): 218–24.
16. Афанасьева А.А., Чуйнышена С.А. Физическое развитие, нутритивный статус и гастроэнтерологические проблемы у детей с ДЦП. *Forcipe.* 2019.
17. Von Wendt L., Similä S., Niskanen P., Järvelin M.R. Development of bowel and bladder control in the mentally retarded. *Dev. Med. Child Neurol.* 1990; 32: 515–8. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1990.tb16977.x.
18. Bohmer C.J., Taminiau J.A., Klinkenberg-Knol E.C., Meuwissen S.G. The prevalence of constipation in institutionalized people with intellectual disability. *J. Intellect. Disabil. Res.* 2001; 45: 212–8. DOI: 10.1046/j.1365-2788.2001.00300.x.
19. Pellat G.C. Neurogenic continence. Part 1: pathophysiology and quality of life. *Br J Nurs.* 2008; 17(13): 836–41. DOI: 10.12968/bjon.2008.17.13.30534.
20. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.С. Баранова. М.: МЕДпресс-информ; 2006: 416.
21. Rocque B.G., Hopson B.D., Blount J.P. Caring for the Child with Spina Bifida. *Pediatr Clin North Am.* 2021; 68(4): 915–27. DOI: 10.1016/j.pcl.2021.04.013.
22. Barker E., Saulino M., Caristo A.M. Spina bifida. *RN.* 2002; 65(12): 33–8; quiz 39.
23. Agnarsson U., Warde C., McCarthy G. et al. Anorectal function of children with neurological problems. I: Spina bifida. *Dev Med Child Neurol.* 1993; 35(10): 893–902. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1993.tb11566.x.
24. Nejat F., Radmanesh F., Ansari S. et al. Spina bifida occulta: is it a predictor of underlying spinal cord abnormality in patients with lower urinary tract dysfunction? *J Neurosurg Pediatr.* 2008; 1(2): 114–7. DOI: 10.3171/PED/2008/1/2/114.
25. Sawin K.J., Bellin M.H. Quality of life in individuals with spina bifida: a research update. *Dev Disabil Res Rev.* 2010; 16(1): 47–59. DOI: 10.1002/ddrr.96.
26. Bakaniene I., Prasauskiene A., Vaiciene-Magistris N. Health-related quality of life in children with myelomeningocele: a systematic review of the literature. *Child Care Health Dev.* 2016; 42(5): 625–43. DOI: 10.1111/cch.12367.
27. Choi E.K., Im Y.J., Han S.W. Bowel management and quality of life in children with spina bifida in South Korea. *Gastroenterol Nurs.* 2017; 40(3): 208–15. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000135.
28. Rocque B.G., Ralee'Bishop E., Scogin M.A. et al. Assessing health-related quality of life in children with spina bifida. *J Neurosurg Pediatr.* 2015; 15(2): 144–9. DOI: 10.3171/2014.10.
29. Burns A.S., St-Germain D., Connolly M. et al. Phenomenological study of neurogenic bowel from the perspective of individuals living with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015; 96(1): 49–55. DOI: 10.1016/j.apmr.2014.07.417.
30. Lo Cascio C.M., Goetze O., Latshang T.D. Gastrointestinal Dysfunction in Patients with et al. Duchenne Muscular Dystrophy. *PLoS ONE.* 2016; 11: e0163779. DOI: 10.1371/journal.pone.0163779.
31. Crockett C.D., Bertrand L.A., Cooper C.S. et al. Urologic and gastrointestinal symptoms in the dystroglycanopathies. *Neurology.* 2015; 84: 532–9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001213.
32. Yadak R., Breur M., Bugiani M. Gastrointestinal Dysmotility in MNGIE: From thymidine phosphorylase enzyme deficiency to altered interstitial cells of Cajal. *Orphanet J. Rare Dis.* 2019; 14: 33. DOI: 10.1186/s13023-019-1016-6.
33. Barrett T.G., Scott-Brown M., Seller A. et al. The mitochondrial genome in Wolfram syndrome. *J. Med. Genet.* 2000; 37: 463–6. DOI: 10.1136/jmg.37.6.463.
34. Chiminello R., Mosiello G., Castelli E. Bladder and bowel dysfunctions in children with cerebral palsy and acquired brain injury: Are we able to define incidence and to predict them? *Eur. Urol. Suppl.* 2018; 17: e1179–e1180. DOI: 10.1016/S1569-9056(18)31662-2.
35. Berger M., Heinrich M., Lacher M. et al. Postoperative bladder and rectal function in children with sacro-coccygeal teratoma. *Pediatr. Blood Cancer.* 2011; 56: 397–402. DOI: 10.1002/pbc.22887.
36. Mosiello G., Gatti C., De Gennaro M. et al. Neurovesical dysfunction in children after treating pelvic neoplasms. *BJU Int.* 2003; 92: 289–92. DOI: 10.1046/j.1464-410X.2003.04326.x.
37. Ng C., Prott G., Rutkowski S. et al. Gastrointestinal symptoms in spinal cord injury: Relationships with level of injury and psychologic factors. *Dis. Colon Rectum.* 2005; 48: 1562–8. DOI: 10.1007/s10350-005-0061-5.
38. Silveri M., Salsano L., Pierro M.M. et al. Pediatric spinal cord injury: Approach for urological rehabilitation and treatment. *J. Pediatr. Urol.* 2006; 2: 10–5. DOI: 10.1016/j.jpuro.2005.05.004.
39. Rasmussen M.M., Krogh K., Clemmensen D. et al. Colorectal transport during defecation in subjects with supraconal spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2013; 51(9): 683–7. DOI: 10.1038/sc.2013.58.

40. Valles M., Vidal J., Clave P., Mearin F. Bowel dysfunction in patients with motor complete spinal cord injury: Clinical, neurological, and pathophysiological associations. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 2290–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00729.x.
41. Qi Z., Middleton J.W., Malcolm A. Bowel Dysfunction in Spinal Cord Injury. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2018; 20: 47. DOI: 10.1007/s11894-018-0655-4.
42. Pidcock F.S., Krishnan C., Crawford T.O. et al. Acute transverse myelitis in childhood: Center-based analysis of 47 cases. *Neurology.* 2007; 68: 1474–80. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260609.11357.6f.
43. Wolf V.L., Lupo P.J., Lotze T.E. Pediatric transverse myelitis. *J. Child Neurol.* 2012; 27: 1426–36. DOI: 10.1177/0883073812452916.
44. Kingwell E., Marriott J.J., Jetté N. et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol.* 2013; 13: 128. DOI: 10.1186/1471-2377-13-128.
45. Evans C., Beland S.G., Kulaga S. et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the Americas: a systematic review. *Neuroepidemiology.* 2013; 40(3): 195–210. DOI: 10.1159/000342779.
46. Mah J., Thannhauser J.E. Management of multiple sclerosis in adolescents — current treatment options and related adherence issues. *Adolesc Health Med Ther.* 2010; 1: 31–43. <https://doi.org/10.2147/AHMT.S7594>.
47. Kuntz N.L., Chabas D., Weinstock-Guttman B. et al. Network of US Pediatric Multiple Sclerosis Centers. Treatment of multiple sclerosis in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11(4): 505–20. DOI: 10.1517/14656560903527218.
48. Munteis E., Andreu M., Téllez M.J. et al. Anorectal dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006; 12(2): 215–8. DOI: 10.1191/135248506ms12540a.
49. Sawai S., Sakakibara R., Uchiyama T. et al. Acute motor axonal neuropathy presenting with bowel, bladder, and erectile dysfunction. *J. Neurol.* 2007; 254: 250–2. DOI: 10.1007/s00415-006-0336-3.
50. Zochodne D.W. Autonomic involvement in Guillain-Barre syndrome: A review. *Muscle Nerve.* 1994; 17: 1145–55. DOI: 10.1002/mus.880171004.
51. McCarthy M.J., Aylott C.E., Grevitt M.P., Hegarty J. Cauda equina syndrome: Factors affecting long-term functional and sphincteric outcome. *Spine.* 2007; 32: 207–16. DOI: 10.1097/01.brs.0000251750.20508.84.
52. Podnar S. Bowel dysfunction in patients with cauda equina lesions. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 1112–7. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01423.x.
53. Podnar S. Epidemiology of cauda equina and conus medullaris lesions. *Muscle Nerve.* 2007; 35: 529–31. DOI: 10.1002/mus.20696.
54. McDermott C.J., Shaw P.J. Diagnosis and management of motor neurone disease. *BMJ.* 2008; 336: 658–62. DOI: 10.1136/bmj.39493.511759.BE.
55. Silveri M., De Gennaro M., Gatti C. et al. Voiding dysfunction in x-linked adrenoleukodystrophy: Symptom score and urodynamic findings. *J. Urol.* 2004; 171: 2651–3. DOI: 10.1097/01.ju.0000110885.26017.b0.
56. Kim M.Y., Kim J.H., Cho M.H. et al. Urological Problems in Patients with Menkes Disease. *J. Korean Med. Sci.* 2019; 34: e4. DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e4.
57. Пак Л.А., Макарова С.Г., Фисенко А.П. и др. Опыт организации питания пациентов с детским церебральным параличом в ходе комплексной реабилитации на базе федерального центра. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна.* 2020; 1(2): 100–11. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2020-1-2-100-111>.
58. Афанасьева А.А., Чуйнышена С.А. Оценка физического развития и нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом, госпитализированных в многопрофильный педиатрический стационар. *Forcipe.* 2020. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-fizicheskogo-razvitiya-i-nutritivnogo-statusa-u-detey-s-detskim-tserebralnym-paralichom-gospitalizirovannyh-v> (дата обращения: 19.05.2023).
59. Rendeli C., Paradiso V.F., Bucci V. et al. Gut microbiota and pediatric patients with spina bifida and neurogenic bowel dysfunction. *Childs Nerv Syst.* 2023; 39(3): 633–45. DOI: 10.1007/s00381-022-05688-0.
60. Furuta A., Suzuki Y., Takahashi R. et al. Effects of Transanal Irrigation on Gut Microbiota in Pediatric Patients with Spina Bifida. *J Clin Med.* 2021; 10(2): 224. DOI: 10.3390/jcm10020224.
61. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Кликунова К.А. Юношеская саркопения у пациентов с детским церебральным параличом и предикторы ее развития. *Forcipe.* 2022; S2.
62. Цапина С.Ю. Проблема комплаентности семьи ребенка с ДЦП. *Вестник физиотерапии и курортологии.* 2015; 2 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-komplaentnosti-semi-rebenka-s-dtsp> (дата обращения: 19.05.2023).
63. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. Функциональные запоры. *Медицинская сестра.* 2017; (7): 28–31.
64. Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Практические и клинические аспекты синдрома хронического запора. М.; 2005: 21.
65. Mosiello G., Safder S., Marshall D. et al. Neurogenic Bowel Dysfunction in Children and Adolescents. *J Clin Med.* 2021; 10(8): 1669. DOI: 10.3390/jcm10081669.

66. Kewalramani L.S. Autonomic dysreflexia in traumatic myelopathy. *Am. J. Phys. Med.* 1980; 59: 1–21.
67. Mosiello G., Marshall D., Rolle U. et al. Consensus review of best practice of transanal irrigation in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 64: 343–52. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001483.
68. Коренюк Е.С., Иванченко В.И., Алексеева О.Г. Применение полуэлементных смесей в энтеральном питании детей с тяжелыми неврологическими заболеваниями. 2016; 5 (73): 83–5. DOI: 10.22141/2224-0551.5.1.73.1.2016.78947.
69. Комарова О.Н. Энтеральное питание у детей с хроническими заболеваниями: оптимальный способ доставки. *Медицинский Совет.* 2020; 18: 87–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-87-93>.
70. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 13 февраля 2018 г. № 86н «Об утверждении классификации технических средств реабилитации (изделий) в рамках федерального перечня реабилитационных мероприятий, технических средств реабилитации и услуг, предоставляемых инвалиду, утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2005 г. N 2347-р».
71. Turan N., Aşt T.A. The Effect of Abdominal Massage on Constipation and Quality of Life. *Gastroenterol. Nurs.* 2016; 39: 48–59. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000202.
72. Wald A. Constipation in the primary care setting: Current concepts and misconceptions. *Am. J. Med.* 2006; 119: 736–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.03.025.
73. Shafik A. Recto-colic reflex: Role in the defecation mechanism. *Int. Surg.* 1996; 81: 292–4.
74. Veiga M.L., Lordêlo P., Farias T., Barroso U., Jr. Evaluation of constipation after parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation in children with lower urinary tract dysfunction — A pilot study. *J. Pediatr. Urol.* 2013; 9: 622–6. DOI: 10.1016/j.jpuro.2012.06.006.
75. Menten B.B., Yüksel O., Aydin A. et al. Posterior tibial nerve stimulation for faecal incontinence after partial spinal injury: Preliminary report. *Tech. Coloproctol.* 2007; 11: 115–9. DOI: 10.1007/s10151-007-0340-3.
76. Patel S., Hopson P., Bornstein J., Safder S. Impact of Transanal Irrigation Device in the Management of Children With Fecal Incontinence and Constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020; 71(3): 292–7. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002785.
77. Beierwaltes P., Church P., Gordon T., Ambartsumyan L. Bowel function and care: Guidelines for the care of people with spina bifida. *J Pediatr Rehabil Med.* 2020; 13(4): 491–8. DOI: 10.3233/PRM-200724.

REFERENCES

1. Minushkin O.N. Khronicheskiy zapor (opredeleniye, epidemiologiya, diagnostika): sovremennaya medikamentoznaya terapiya. [Chronic constipation (definition, epidemiology, diagnosis): modern drug therapy]. MS. 2015; 13. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskiy-zapor-opredelenie-epidemiologiya-diagnostika-sovremennaya-medikamentoznaya-terapiya> (data obrashcheniya: 29.04.2023). (in Russian).
2. Khavkin A.I., Fayzullina R.A., Bel'mer S.V. i dr. Diagnostika i lecheniye funktsional'nykh zaporov u detey (fragment Proyekt klinicheskikh rekomendatsiy po diagnostike i lecheniyu funktsional'nykh zabolevaniy organov pishchevareniya u detey Rossiyskogo obshchestva detskikh gastroenterologov, gepatologov i nutritsiologov). [Diagnosis and treatment of functional constipation in children (a fragment of the Draft Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Functional Diseases of the Digestive Organs in Children of the Russian Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists)]. Farmateka. 2020; 27(2): 60–8. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateka.2020.2.60-68>. (in Russian).
3. Mel'nikova I.Yu., Novikova V.P., Dumova N.B. Zapory u detey. [Constipation in children]. Rukovodstvo. 3-ye izd., pererab. i dop. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2020. (in Russian).
4. Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Pechkurov D.V. Funktsional'nyye narusheniya organov pishchevareniya u detey. [Functional disorders of the digestive system in children]. Printsipy diagnostiki i lecheniya (v svete Rimskikh kriteriyev IV). Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2018. (in Russian).
5. Zapory u detey. [Constipation in children]. Pod redaktsiyey S.V. Bel'mera, A.Yu. Razumovskogo, A.I. Khavkina, R.A. Fayzullinoy. Moskva: Medpraktika-M Publ.; 2016. (in Russian).
6. Tabbers M.M., Di Lorenzo C., Berger M.Y. et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58 (2): 258–74.
7. Palliativnaya pomoshch' bol'nym s khronicheskimi progressiruyushchimi zabolevaniyami v inkurabel'noy stadii, soprovozhdayushchimisya zaporami. [Palliative care for patients with chronic progressive diseases in the incurable stage, accompanied by constipation]. Klinicheskiye protokoly MZ RK. Kazakhstan; 2019. (in Russian).
8. Andrews Ch.N., Storr M. Patofiziologiya khronicheskogo zapora. [Pathophysiology of chronic constipation]. *Can J Gastroenterol.* 2011; 25: 17B–23B.
9. Galeysya Ye.N., Lychkova A.E. Nervnaya regulyatsiya tolstoy kishki. [Nervous regulation of the colon]. EiKG. 2013; 8. (in Russian).

10. Coggrave M. Neurogenic continence. Part 3: Bowel management strategies. *Br J Nurs*. 2008; 17(15): 962–8. DOI: 10.12968/bjon.2008.17.15.30698.
11. Krogh K., Christensen P., Laurberg S. Colorectal symptoms in patients with neurological diseases. *Acta Neurol. Scand*. 2001; 103: 335–43. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2001.103006335.x.
12. Richards C.L., Malouin F. Cerebral palsy: Definition, assessment and rehabilitation. *Handb. Clin. Neurol*. 2013; 111: 183–95. DOI: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00018-X.
13. Ozturk M., Oktem F., Kisloglu N., et al. Bladder and bowel control in children with cerebral palsy. *Croat. Med. J*. 2006; 47: 264–70.
14. Kamalova A.A., Rakhmayeva R.F., Malinovskaya Yu.V. Morfofunktsional'nyye osobennosti organov pishchevareniya pri detskom tserebral'nom paraliche. [Morphofunctional features of the digestive organs in children with cerebral palsy]. *EiKG*. 2020; 1: 173. (in Russian).
15. Erkin G., Culha C., Ozel S. et al. Feeding and gastrointestinal problems in children with cerebral palsy. *Int. J. Rehabil. Res*. 2010; 33(3): 218–24.
16. Afanas'yeva A.A., Chuynyshena S.A. Fizicheskoye razvitiye, nutritivnyy status i gastroenterologicheskiye problemy u detey s DTSP. [Physical development, nutritional status and gastroenterological problems in children with cerebral palsy]. *Forcipe*. 2019. (in Russian).
17. Von Wendt L., Similä S., Niskanen P., Järvelin M.R. Development of bowel and bladder control in the mentally retarded. *Dev. Med. Child Neurol*. 1990; 32: 515–8. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1990.tb16977.x.
18. Bohmer C.J., Taminiau J.A., Klinkenberg-Knol E.C., Meuwissen S.G. The prevalence of constipation in institutionalized people with intellectual disability. *J. Intellect. Disabil. Res*. 2001; 45: 212–8. DOI: 10.1046/j.1365-2788.2001.00300.x.
19. Pellat G.C. Neurogenic continence. Part 1: pathophysiology and quality of life. *Br J Nurs*. 2008; 17(13): 836–41. DOI: 10.12968/bjon.2008.17.13.30534.
20. Prenatal'naya diagnostika nasledstvennykh i vrozhdennykh bolezney. [Prenatal diagnosis of hereditary and congenital disease]. *Pod red. E.K. Aylamazyan, V.S. Baranova*. Moskva: MEDpress-inform Publ.; 2006: 416. (in Russian).
21. Rocque B.G., Hopson B.D., Blount J.P. Caring for the Child with Spina Bifida. *Pediatr Clin North Am*. 2021; 68(4): 915–27. DOI: 10.1016/j.pcl.2021.04.013.
22. Barker E., Saulino M., Caristo A.M. Spina bifida. *RN*. 2002; 65(12): 33–8; quiz 39.
23. Agnarsson U., Warde C., McCarthy G. et al. Anorectal function of children with neurological problems. I: Spina bifida. *Dev Med Child Neurol*. 1993; 35(10): 893–902. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1993.tb11566.x.
24. Nejat F., Radmanesh F., Ansari S. et al. Spina bifida occulta: is it a predictor of underlying spinal cord abnormality in patients with lower urinary tract dysfunction? *J Neurosurg Pediatr*. 2008; 1(2): 114–7. DOI: 10.3171/PED/2008/1/2/114.
25. Sawin K.J., Bellin M.H. Quality of life in individuals with spina bifida: a research update. *Dev Disabil Res Rev*. 2010; 16(1): 47–59. DOI: 10.1002/ddrr.96.
26. Bakaniene I., Prasauskiene A., Vaiciene-Magistris N. Health-related quality of life in children with myelomeningocele: a systematic review of the literature. *Child Care Health Dev*. 2016; 42(5): 625–43. DOI: 10.1111/cch.12367.
27. Choi E.K., Im Y.J., Han S.W. Bowel management and quality of life in children with spina bifida in South Korea. *Gastroenterol Nurs*. 2017; 40(3): 208–15. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000135.
28. Rocque B.G., Ralee'Bishop E., Scogin M.A. et al. Assessing health-related quality of life in children with spina bifida. *J Neurosurg Pediatr*. 2015; 15(2): 144–9. DOI: 10.3171/2014.10.
29. Burns A.S., St-Germain D., Connolly M. et al. Phenomenological study of neurogenic bowel from the perspective of individuals living with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015; 96(1): 49–55. DOI: 10.1016/j.apmr.2014.07.417.
30. Lo Cascio C.M., Goetze O., Latshang T.D. Gastrointestinal Dysfunction in Patients with et al. Duchenne Muscular Dystrophy. *PLoS ONE*. 2016; 11: e0163779. DOI: 10.1371/journal.pone.0163779.
31. Crockett C.D., Bertrand L.A., Cooper C.S. et al. Urologic and gastrointestinal symptoms in the dystroglycanopathies. *Neurology*. 2015; 84: 532–9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001213.
32. Yadak R., Breur M., Bugiani M. Gastrointestinal Dysmotility in MNGIE: From thymidine phosphorylase enzyme deficiency to altered interstitial cells of Cajal. *Orphanet J. Rare Dis*. 2019; 14: 33. DOI: 10.1186/s13023-019-1016-6.
33. Barrett T.G., Scott-Brown M., Seller A. et al. The mitochondrial genome in Wolfram syndrome. *J. Med. Genet*. 2000; 37: 463–6. DOI: 10.1136/jmg.37.6.463.
34. Chiminello R., Mosiello G., Castelli E. Bladder and bowel dysfunctions in children with cerebral palsy and acquired brain injury: Are we able to define incidence and to predict them? *Eur. Urol. Suppl*. 2018; 17: e1179–e1180. DOI: 10.1016/S1569-9056(18)31662-2.
35. Berger M., Heinrich M., Lacher M. et al. Postoperative bladder and rectal function in children with sacro-coccygeal teratoma. *Pediatr. Blood Cancer*. 2011; 56: 397–402. DOI: 10.1002/pbc.22887.
36. Mosiello G., Gatti C., De Gennaro M. et al. Neurovesical dysfunction in children after treating pelvic neoplasms. *BJU Int*. 2003; 92: 289–92. DOI: 10.1046/j.1464-410X.2003.04326.x.
37. Ng C., Prott G., Rutkowski S. et al. Gastrointestinal symptoms in spinal cord injury: Relationships with

- level of injury and psychologic factors. *Dis. Colon Rectum*. 2005; 48: 1562–8. DOI: 10.1007/s10350-005-0061-5.
38. Silveri M., Salsano L., Pierro M.M. et al. Pediatric spinal cord injury: Approach for urological rehabilitation and treatment. *J. Pediatr. Urol.* 2006; 2: 10–5. DOI: 10.1016/j.jpuro.2005.05.004.
39. Rasmussen M.M., Krogh K., Clemmensen D. et al. Colorectal transport during defecation in subjects with supraconal spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2013; 51(9): 683–7. DOI: 10.1038/sc.2013.58.
40. Valles M., Vidal J., Clave P., Mearin F. Bowel dysfunction in patients with motor complete spinal cord injury: Clinical, neurological, and pathophysiological associations. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 2290–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00729.x.
41. Qi Z., Middleton J.W., Malcolm A. Bowel Dysfunction in Spinal Cord Injury. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2018; 20: 47. DOI: 10.1007/s11894-018-0655-4.
42. Pidcock F.S., Krishnan C., Crawford T.O. et al. Acute transverse myelitis in childhood: Center-based analysis of 47 cases. *Neurology*. 2007; 68: 1474–80. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260609.11357.6f.
43. Wolf V.L., Lupo P.J., Lotze T.E. Pediatric transverse myelitis. *J. Child Neurol.* 2012; 27: 1426–36. DOI: 10.1177/0883073812452916.
44. Kingwell E., Marriott J.J., Jetté N. et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol.* 2013; 13: 128. DOI: 10.1186/1471-2377-13-128.
45. Evans C., Beland S.G., Kulaga S. et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the Americas: a systematic review. *Neuroepidemiology*. 2013; 40(3): 195–210. DOI: 10.1159/000342779.
46. Mah J., Thannhauser J.E. Management of multiple sclerosis in adolescents — current treatment options and related adherence issues. *Adolesc Health Med Ther.* 2010; 1: 31–43. <https://doi.org/10.2147/AHMT.S7594>.
47. Kuntz N.L., Chabas D., Weinstock-Guttman B. et al. Network of US Pediatric Multiple Sclerosis Centers. Treatment of multiple sclerosis in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11(4): 505–20. DOI: 10.1517/14656560903527218.
48. Munteis E., Andreu M., Téllez M.J. et al. Anorectal dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006; 12(2): 215–8. DOI: 10.1191/135248506ms1254oa.
49. Sawai S., Sakakibara R., Uchiyama T. et al. Acute motor axonal neuropathy presenting with bowel, bladder, and erectile dysfunction. *J. Neurol.* 2007; 254: 250–2. DOI: 10.1007/s00415-006-0336-3.
50. Zochodne D.W. Autonomic involvement in Guillain-Barre syndrome: A review. *Muscle Nerve*. 1994; 17: 1145–55. DOI: 10.1002/mus.880171004.
51. McCarthy M.J., Aylott C.E., Grevitt M.P., Hegarty J. Cauda equina syndrome: Factors affecting long-term functional and sphincteric outcome. *Spine*. 2007; 32: 207–16. DOI: 10.1097/01.brs.0000251750.20508.84.
52. Podnar S. Bowel dysfunction in patients with cauda equina lesions. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 1112–7. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01423.x.
53. Podnar S. Epidemiology of cauda equina and conus medullaris lesions. *Muscle Nerve*. 2007; 35: 529–31. DOI: 10.1002/mus.20696.
54. McDermott C.J., Shaw P.J. Diagnosis and management of motor neurone disease. *BMJ*. 2008; 336: 658–62. DOI: 10.1136/bmj.39493.511759.BE.
55. Silveri M., De Gennaro M., Gatti C. et al. Voiding dysfunction in x-linked adrenoleukodystrophy: Symptom score and urodynamic findings. *J. Urol.* 2004; 171: 2651–3. DOI: 10.1097/01.ju.0000110885.26017.b0.
56. Kim M.Y., Kim J.H., Cho M.H. et al. Urological Problems in Patients with Menkes Disease. *J. Korean Med. Sci.* 2019; 34: e4. DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e4.
57. Pak L.A., Makarova S.G., Fisenko A.P. i dr. Opyt organizatsii pitaniya patsiyentov s detskim tserebral'nym paralichom v khode kompleksnoy reabilitatsii na baze federal'nogo tsentra. [Experience in catering for patients with cerebral palsy in the course of complex rehabilitation on the basis of the federal center]. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana*. 2020; 1(2): 100–11. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2020-1-2-100-111>. (in Russian).
58. Afanas'yeva A.A., Chuynyshena S.A. Otsenka fizicheskogo razvitiya i nutritivnogo statusa u detey s detskim tserebral'nym paralichom, gospitalizirovannykh v mnogoprofil'nyy pediatricheskiy statsionar. [Assessment of physical development and nutritional status in children with cerebral palsy hospitalized in a multidisciplinary pediatric hospital]. *Forcipe*. 2020. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-fizicheskogo-razvitiya-i-nutritivnogo-statusa-u-detey-s-detskim-tserebralnym-paralichom-gospitalizirovannykh-v> (data obrashcheniya: 19.05.2023). (in Russian).
59. Rendeli C., Paradiso V.F., Buccì V. et al. Gut microbiota and pediatric patients with spina bifida and neurogenic bowel dysfunction. *Childs Nerv Syst.* 2023; 39(3): 633–45. DOI: 10.1007/s00381-022-05688-0.
60. Furuta A., Suzuki Y., Takahashi R. et al. Effects of Transanal Irrigation on Gut Microbiota in Pediatric Patients with Spina Bifida. *J Clin Med*. 2021; 10(2): 224. DOI: 10.3390/jcm10020224.
61. Zav'yalova A.N., Novikova V.P., Klikunova K.A. Yunosheskaya sarkopeniya u patsiyentov s detskim tserebral'nym paralichom i prediktory yeye razvitiya. [Juvenile sarcopenia in patients with cerebral palsy and predictors of its development]. *Forcipe*. 2022; S2. (in Russian).

62. Tsapina S.Yu. Problema komplaentnosti sem'i rebenka s DTSP. [The problem of family compliance of a child with cerebral palsy]. Vestnik fizioterapii i kurortologii. 2015; 2 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-komplaentnosti-semi-rebenka-s-dtsp> (data obrashcheniya: 19.05.2023). (in Russian).
63. Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Pechkurov D.V. Funktsional'nyye zapory. [Functional constipation]. Meditsinskaya sestra. 2017; (7): 28–31. (in Russian).
64. Kazyulin A.N., Kucheryavyy Yu.A. Prakticheskiye i klinicheskiye aspekty sindroma khronicheskogo zapora. [Practical and clinical aspects of chronic constipation syndrome]. Moskva; 2005: 21. (in Russian).
65. Mosiello G., Safder S., Marshall D. et al. Neurogenic Bowel Dysfunction in Children and Adolescents. J Clin Med. 2021; 10(8): 1669. DOI: 10.3390/jcm10081669.
66. Kewalramani L.S. Autonomic dysreflexia in traumatic myelopathy. Am. J. Phys. Med. 1980; 59: 1–21.
67. Mosiello G., Marshall D., Rolle U. et al. Consensus review of best practice of transanal irrigation in children. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2017; 64: 343–52. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001483.
68. Korenyuk Ye.S., Ivanchenko V.I., Alekseyeva O.G. Primeneniye poluelementnykh smesey v enteral'nom pitanii detey s tyazhelymi nevrologicheskimi zabolevaniyami. [The use of semi-elemental mixtures in enteral nutrition of children with severe neurological diseases]. 2016; 5 (73): 83–5. DOI: 10.22141/2224-0551.5.1.73.1.2016.78947. (in Russian).
69. Komarova O.N. Enteral'noye pitaniye u detey s khronicheskimi zabolevaniyami: optimal'nyy sposob dostavki. [Enteral nutrition in children with chronic diseases: the optimal method of delivery]. Meditsinskiy Sovet. 2020; 18: 87–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-87-93>. (in Russian).
70. Prikaz Ministerstva truda i sotsial'noy zashchity RF ot 13 fevralya 2018 g. № 86n "Ob utverzhdenii klassifikatsii tekhnicheskikh sredstv reabilitatsii (izdeliy) v ramkakh federal'nogo perechnya reabilitatsionnykh meropriyatiy, tekhnicheskikh sredstv reabilitatsii i uslug, predostavlyayemykh invalidu, utverzhdenogo rasporyazheniyem Pravitel'stva Rossiyskoy Federatsii ot 30 dekabrya 2005 g. N 2347-p" (in Russian).
71. Turan N., Aşt T.A. The Effect of Abdominal Massage on Constipation and Quality of Life. Gastroenterol. Nurs. 2016; 39: 48–59. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000202.
72. Wald A. Constipation in the primary care setting: Current concepts and misconceptions. Am. J. Med. 2006; 119: 736–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.03.025.
73. Shafik A. Recto-colic reflex: Role in the defecation mechanism. Int. Surg. 1996; 81: 292–4.
74. Veiga M.L., Lordêlo P., Farias T., Barroso U., Jr. Evaluation of constipation after parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation in children with lower urinary tract dysfunction — A pilot study. J. Pediatr. Urol. 2013; 9: 622–6. DOI: 10.1016/j.jpuro.2012.06.006.
75. Montes B.B., Yüksel O., Aydin A. et al. Posterior tibial nerve stimulation for faecal incontinence after partial spinal injury: Preliminary report. Tech. Coloproctol. 2007; 11: 115–9. DOI: 10.1007/s10151-007-0340-3.
76. Patel S., Hopson P., Bornstein J., Safder S. Impact of Transanal Irrigation Device in the Management of Children With Fecal Incontinence and Constipation. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020; 71(3): 292–7. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002785.
77. Beierwaltes P., Church P., Gordon T., Ambartsumyan L. Bowel function and care: Guidelines for the care of people with spina bifida. J Pediatr Rehabil Med. 2020; 13(4): 491–8. DOI: 10.3233/PRM-200724.

УДК 616.155.194.8-07-08-091-085-036.12
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.79.81.004

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ В СТРУКТУРЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Наиля Анверовна Халилова, Анна Юрьевна Трапезникова,
Маргарита Дмитриевна Шестакова

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

Контактная информация:

Анна Юрьевна Трапезникова — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми.
E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID ID: 0000-0003-4461-4322

Для цитирования: Халилова Н.А., Трапезникова А.Ю., Шестакова М.Д. Железодефицитная анемия в структуре хронических заболеваний (обзор литературы) // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 3. С. 68–75. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.79.81.004>

Поступила: 05.06.2023

Одобрена: 28.07.2023

Принята к печати: 12.09.2023

Резюме. Железодефицитная анемия — важная проблема современной медицины. Заболевание распространено среди населения во всем мире и сопровождается многие острые и хронические патологические процессы. Своевременная диагностика и лечение данного клинико-гематологического синдрома является важным элементом терапии хронических болезней, поскольку анемия усугубляет течение основного патологического состояния, ухудшая качество жизни пациентов. В данном литературном обзоре рассмотрен ряд хронических заболеваний, сопровождающихся железодефицитной анемией.

Ключевые слова: железодефицитная анемия; хроническое заболевание.

IRON DEFICIENCY ANEMIA IN THE STRUCTURE OF CHRONIC DISEASES (LITERATURE REVIEW)

© Naila A. Khalilova, Anna Yu. Trapeznikova, Margarita D. Shestakova

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

Contact information:

Anna Yu. Trapeznikova — MD, PhD; Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare.
E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID ID: 0000-0003-4461-4322

For citation: Khalilova NA, Trapeznikova AYU, Shestakova MD. Iron deficiency anemia in the structure of chronic diseases (literature review). Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(3): 68-75. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.79.81.004>

Received: 05.06.2023

Revised: 28.07.2023

Accepted: 12.09.2023

Abstract. Iron deficiency anemia is an important problem in modern medicine. The disease is common among the population around the world and accompanies many diseases, especially common against the background of chronic diseases. Timely diagnosis and treatment of this pathology is an important element of the therapy of chronic pathological processes, since anemia aggravates the course of the underlying disease, worsening the quality of life of patients. This literature review considers a number of chronic diseases accompanied by iron deficiency anemia.

Key words: iron deficiency anemia; chronic disease.

ВВЕДЕНИЕ

Железодефицитные состояния (ЖДС) — важная проблема педиатрии. В первую очередь, это обусловлено широкой распространенностью данных состояний среди населения нашей планеты [1, 2]. Железодефицитная анемия (ЖДА) представляет собой медико-социальную проблему в связи с влия-

нием на рост, развитие, когнитивные функции, интеллект и поведенческие реакции детей [3, 4].

Железо — эссенциальный элемент, участвующий во многих биологических процессах, важнейший компонент митохондриальной дыхательной цепи. Оно абсолютно необходимо для функционирования организма [5]. Как элемент, способный

отдавать и принимать электроны, железо играет важную роль в фундаментальных биологических процессах, включая транспорт кислорода и электронов, клеточное дыхание и синтез ДНК [4]. Дефицит железа (даже при отсутствии анемии) усугубляет течение многих хронических болезней и увеличивает риск летальных исходов. Основные органы, регулирующие обмен железа, — печень и почки [6].

Железодефицитная анемия — это приобретенное заболевание, характеризующееся снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и тканевых депо, в результате чего нарушается образование гемоглобина и эритроцитов, развиваются гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях. Заболевание является полиэтиологическим [7]. При данном состоянии прогрессирует гемическая гипоксия с последующим развитием вторичных метаболических расстройств. ЖДА может развиваться у детей с хроническими воспалительными заболеваниями даже без персистентной кровопотери [8–10]. Возникающие в подобных ситуациях анемии принято условно обозначать как анемии при хронических заболеваниях (АХЗ), хотя такое обозначение условно, поскольку анемия может развиваться и при острых воспалениях, в частности при нагноительных процессах (апостематозный нефрит, абсцесс легкого и др.).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 1,62 миллиарда человек, или 24,8% общей численности населения планеты, страдают различными патогенетическими вариантами анемии. В 2008 году был опубликован отчет ВОЗ по результатам анализа распространенности синдрома анемии, с высоким уровнем среди детей дошкольного возраста (76,1%), беременных (69,0%) и небеременных женщин (73,5%). ЖДА составляют 90% всех анемий в детском возрасте и 80% всех анемий у взрослых [11].

Железодефицитная анемия ассоциируется с большим числом хронических патологий:

- 1) аутоиммунные болезни (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, васкулиты, саркоидоз, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) [12–15];
- 2) инфекции (острые: сепсис, пневмония, септический эндокардит, перитонит; хронические: остеомиелит, туберкулез, абсцесс легкого, ВИЧ);
- 3) опухоли [16];
- 4) хроническая сердечная недостаточность (анемия обнаруживается у 17% пациентов со впервые выявленной ХСН и является независимым прогностическим фактором летальности);

- 5) критические больные (реанимационные пациенты);
- 6) эндокринная патология;
- 7) заболевания печени;
- 8) хронические невоспалительные заболевания (тяжелая травма, термические ожоги);
- 9) смешанные заболевания — алкогольный цирроз печени, недостаточность кровообращения, тромбозы, ишемическая болезнь сердца [17, 18].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Выделяют три патофизиологических механизма развития анемии:

- незначительное укорочение продолжительности жизни эритроцитов, обусловленное, как считается, усилением гемофагоцитоза макрофагами, возникает у пациентов с воспалительными заболеваниями;
- эритропоэз нарушается в связи со снижением продукции эритропоэтина (ЭПО) и снижением реакции костного мозга на него;
- метаболизм железа изменяется в связи с увеличением уровня гепсидина, который ингибирует всасывание и рециркуляцию железа, что приводит к секвестрации железа; гепсидин — белок, синтезируемый в печени, — играет важную роль в гомеостазе железа; при воспалении происходит выделение большого количества таких медиаторов, как интерлейкин-6, интерлейкин-13, приводящее, в свою очередь, к увеличению уровня гепсидина; это ведет к блокаде ферропортина, нарушению функций энтероцитов двенадцатиперстной кишки, купферовских клеток печени, макрофагов селезенки; данные изменения влекут за собой снижение абсорбции и рециркуляции железа [19, 20].

ДИАГНОСТИКА

Основой диагностики ЖДА, ассоциированной с хроническим заболеванием, является наличие у пациента длительно текущего заболевания, обычно опухолевой, инфекционно-воспалительной или аутоиммунной природы. В настоящее время разработаны диагностические критерии данной патологии:

- 1) клинические признаки (зависят от заболевания: воспалительное, опухолевое или инфекционное);
 - 2) патология (гипопрлиферативная анемия, нарушение выделения железа из клеток системы мононуклеарных фагоцитов для синтеза гемоглобина, снижение срока жизни эритроцитов);
 - 3) данные лабораторных исследований [21, 22].
- Клинические проявления ЖДА при хронической патологии во многом зависят от самого заболева-

ния, с которым она ассоциирована. Наблюдается прямая связь между степенью ЖДА и тяжестью основного заболевания.

ЖДА при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Безусловно, при поиске причины анемии в первую очередь необходимо исключить заболевания, при которых создаются условия для кровопотери, однако дефицит железа может быть обусловлен нарушением всасывания самого элемента. Всасывание железа осуществляется в двенадцатиперстной и в начальной части тощей кишки и проходит следующие этапы: захват клетками слизистой оболочки (ворсинками) тонкой кишки двухвалентного железа и окисление его в трехвалентное в мембране микроворсинок; перенос железа к собственной оболочке, где оно захватывается трансферрином и быстро переходит в плазму. В связи с этим причиной развития железодефицитной анемии может стать патология тонкой кишки [23–25].

Дебют целиакии может манифестировать анемией, поэтому дети с хронической ЖДА входят в группу риска целиакии и подлежат скринингу. Дефицит железа может наблюдаться как при типичной манифестации целиакии, так и в отсутствие диареи и потери веса. Анемия возникает у 23,75–50% пациентов с целиакией и может быть единственным проявлением болезни [8, 26].

В процессах всасывания железа большая роль принадлежит желудку. Соляная кислота необходима для перехода ионного трехвалентного железа в двухвалентную форму. В связи с этим причиной формирования ЖДА может стать атрофический гастрит. Вторая, наиболее распространенная форма атрофического гастрита ассоциирована с длительным воздействием инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), которая в последние годы рассматривается в качестве пускового фактора в развитии идиопатической анемии [9, 14, 27, 28].

В то же время особенности течения ЖДА у детей с хеликобактерной инфекцией изучены недостаточно. В процессе исследования (67 детей с ЖДА в возрасте 11–15 лет) авторы выяснили, что хеликобактерная инфекция была выявлена у каждого третьего ребенка с анемией. Анемия на фоне хеликобактерной инфекции характеризовалась рефрактерным течением, более низким приростом уровня гемоглобина и эритроцитов по сравнению с детьми с ЖДА без хеликобактерной инфекции. После успешной эрадикации *H. pylori* у детей получена положительная динамика в лечении анемии со значительным приростом уровня гемоглобина [29].

Анемический синдром является частым спутником воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Около двух третей пациентов с ВЗК страдают сопутствующей анемией, что значительно ухудшает каче-

ство их жизни. Этиопатогенез анемии при ВЗК, как правило, носит многокомпонентный характер и не бывает обусловлен какой-то одной изолированной причиной. Анемический синдром при ВЗК представляет собой сочетанный вариант железодефицитной и АХЗ, течение заболевания усугубляется за счет присоединения метаболических расстройств, дефицита витаминов, а также влияния некоторых препаратов для лечения ВЗК [30].

Одной из основных причин ЖДА у детей с ВЗК является гемоколит, распространенность которого в тот или иной период болезни составляет 83–84% при язвенном колите и 22–43% — при болезни Крона. Неадекватная коррекция дефицита железа без учета полного восстановления депо железа может приводить сначала к латентному железодефициту, а затем к рецидиву анемического синдрома. Как результат, снижение поступления железа и повышение его потерь отрицательно сказываются на параметрах обмена железа [31].

ЖДА при избыточной массе тела. ЖДА и дефицит железа при избыточном накоплении жировой ткани выявлены давно, однако механизмы взаимосвязи продолжают активно изучаться. В последние годы предложены 3 главные гипотезы гипоферремии при ожирении. Пищевая гипотеза: дефицит железа — коморбидное состояние при ожирении из-за недостаточного потребления железа с пищей или недостаточного всасывания за счет сопутствующей патологии гастроудоденальной зоны. Гипотеза объема крови: с увеличением массы тела увеличивается объем крови. Гипотеза воспаления: основана на участии системного воспаления в нарушении метаболизма железа при ожирении. Эта гипотеза наиболее убедительна и логично сочетается с данными о низкоактивном воспалении, имеющем место при ожирении [1, 4].

ЖДА при заболеваниях почек. Обмен железа нарушен при любой форме патологии почек. Одним из патогенетических вариантов, относящихся к ЖДА, является нефрогенная анемия, которая закономерно осложняет течение хронической болезни почек [5]. Анемия при данной патологии обычно нормоклеточная, нормохромная и гипопролиферативная.

Ведущую роль в механизмах развития анемии при хронической болезни почек (ХБП) играет снижение продукции эритропоэтина, вырабатываемого почками. Наряду с этим в ее формировании принимают участие и другие факторы: укорочение срока жизни эритроцитов, хроническая кровопотеря, дефицит железа или фолиевой кислоты, вторичный гиперпаратиреоз, хроническое воспаление и прочие. Избыток гепсидина считается главной причиной нарушения гомеостаза железа и анемии при ХБП из-за снижения абсорбции пищевого железа и

мобилизации железа из депо [32]. Наибольшая частота ЖДА регистрируется в случаях снижения клиренса креатинина до 40–60 мл/мин, но иногда и на более ранних стадиях заболевания. Раннее развитие данного варианта анемии наиболее характерно на фоне диабетической нефропатии [33].

Основным возбудителем инфекций мочевыводящих путей в настоящее время остается *Escherichia coli*. Эта группа выделяет ряд токсинов, в том числе липополисахарид (основной компонент мембран грамотрицательных бактерий). Железо — эссенциальный элемент для выживания, размножения и проявления вирулентности микроорганизмов кишечника. Гипоферремия — защитная реакция в ответ на инфекцию и воспаление для уменьшения доступности железа для патогенов. Известно, что липополисахарид активирует Toll-like рецепторы (ТЛР). Активация ТЛР вызывает гипоферремию главным образом за счет повышения уровня гепсидина. Прогрессирование воспалительного процесса при хроническом пиелонефрите сопровождается увеличением доли двухвалентного железа в структуре сидеремии на фоне снижения общей железосвязывающей способности сыворотки и ретикулоцитов и повышения концентрации ферритина [5].

ЖДА при аутоиммунных заболеваниях. Анемия при системных заболеваниях соединительной ткани обусловлена нарушением синтеза эритропоэтина вследствие кровопотери из язв и эрозий ЖКТ, развивающихся при длительном приеме противовоспалительных средств [34]. Ревматоидный артрит сопровождается анемией в 16–65% случаев. Развитию анемии при ревматоидном артрите способствует повышенный уровень воспалительных цитокинов. Примерно у половины больных системной красной волчанкой наблюдается анемия с содержанием гемоглобина менее 100 г/л, она или гипо- или нормохромного типа. Продемонстрирована тесная связь уровня гепсидина с ЖДА у пациентов с ревматоидным артритом (РА): уровень гепсидина у пациентов с РА выше, чем у здоровых людей, у пациентов с РА и анемией уровень гепсидина выше в сравнении с больными с нормальным уровнем гемоглобина, и, наконец, уровень гепсидина у пациентов с РА и ЖДА выше, чем в случаях, когда системное воспаление сочетается с дефицитом железа [35, 36].

ЖДА при эндокринной патологии. Анемия при эндокринных заболеваниях встречается довольно часто. При этом возможно развитие всех морфологических ее вариантов. Так, прямым ингибирующим влиянием на синтез эндогенного эритропоэтина, а также предшественников эритроцитов в костном мозге и продолжительность их жизни оказывает паратиреоидный гормон, что обуславливает наличие анемического синдрома при патологии па-

ращитовидных желез. Гипотиреоз сопровождается анемией у 30–60% пациентов. Как правило, развивается гипохромная анемия, которая обусловлена снижением всасывания железа в тонкой кишке и отсутствием стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на эритропоэз. Анемия при гипопитуитаризме встречается в 32–46% случаев [37]. Причина — новообразования или пубертатное недоразвитие гипофиза, сопровождающиеся дефицитом гормонов щитовидной железы, надпочечников, андрогенов [38]. Сахарный диабет — частая причина ЖДА. Этиология многофакторная: снижение синтеза эритропоэтина (вследствие диабетической нефропатии), низкая усвояемость железа и витаминов, прием лекарственных средств. При сахарном диабете в крови определяется ложно повышенный уровень гематокрита, при кетоацидозе может развиться острый гемолиз [39].

Таким образом, железодефицитная анемия встречается довольно часто, особенно на фоне хронической патологии, зачастую усугубляя клиническое течение основного заболевания. Своевременная диагностика ЖДА может способствовать ускорению диагностического поиска основного заболевания, что, несомненно, ведет к более раннему началу терапии патологии и улучшению прогнозов.

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. Булатова Е.М., Богданова Н.М., Габрусская Т.В. Дефицит железа и его отрицательное влияние на развитие детей раннего возраста. Диетологические возможности постнатальной коррек-

- ции дефицита железа. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2013; 2: 20–5.
2. Орел В.И., Балашов А.Л. Железодефицитная анемия как медико-социальная проблема. В книге: Социальная педиатрия – проблемы, поиски, решения. Материалы научно-практической конференции, посвященной 60-летию со дня рождения профессора Н.Г. Веселова. 2000: 75–6.
 3. Балашов А.Л. Железодефицитная анемия у детей как медико-социальная проблема. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. СПб.; 2003.
 4. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б., Новикова В.П., Хавкин А.И. Обмен железа при ожирении у детей и подростков. Вопросы диетологии. 2021; 11(1): 44–49. DOI: 10.20953/2224-5448-2021-1-44-49.
 5. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б., Новикова В.П., Хавкин А.И. Метаболизм железа и хроническая болезнь почек. Вопросы детской диетологии. 2020; 18(6): 27–34. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-6-27-34.
 6. Богданова Н.М., Булатова Е.М., Габруская Т.В., Верхососова А.В. Дефицит железа и его отрицательное влияние на развитие детей раннего возраста. Диетологические возможности постнатальной коррекции дефицита железа. Лечащий врач. 2011; 8: 38.
 7. МаркдANTE К., КЛИГМАН Р. Основы педиатрии по Нельсону. Перевод с английского Е.В. Кокаревой. 8-е издание. М.: Эксмо; 2021.
 8. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О. и др. Гастроинтестинальные факторы риска развития анемии у детей с целиакией. Педиатр. 2019; 10(5): 5–12.
 9. Гурова М.М. Железодефицитная анемия у детей, ассоциированная с Хеликобактерной инфекцией. Вопросы детской диетологии. 2016; 14(2): 75–6.
 10. Анушенко А.О., Потапов А.С., Цимбалова Е.Г., Гордеева О.Б. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (2): 128–40. doi.org/10.15690/vsp.v15i2.1530.
 11. Национальное гематологическое общество. Клинические рекомендации. Железодефицитная анемия. 2021.
 12. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Ведута О.И. Патогенетические механизмы формирования анемического синдрома у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Медицинский алфавит. 2021; 20: 29–34. doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-29-34.
 13. Gisbert J.P., Gomollon F. Common Misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. Am. J. Gastroenterol. 2008; 103: 1299–1307. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01846.x.
 14. Gurova M.M., Novikova V.P. Peculiarities of iron deficiency anemia associated with Helicobacter pylori infection in children. United European Gastroenterology Journal. 2015; 3 (5S): A321.
 15. Балашов А.Л. Частота и характер поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с железодефицитной анемией. В сборнике: Эколого-социальные вопросы защиты и охраны здоровья молодого поколения на пути в XXI век. Материалы IV Международного конгресса. 1998: 419–21.
 16. Птушкин В.В. Анемия и дефицит железа у онкологических больных. Клиническая онкогематология. 2013; 6(1): 91–6.
 17. Миронова О.Ю., Панферов А.С. Анемия хронических заболеваний: современное состояние проблемы и перспективы. Терапевтический архив. 2022; 94(12): 1349–54. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201984.
 18. Павлова В.Ю., Смольков М.А. Анемия хронических заболеваний. Лечащий Врач. 2021; 3(24): 51–5. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.010.
 19. Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. ОГ. 2016; 1.
 20. Охотникова Е.Н., Поночевная Е.В. Анемия при хронических заболеваниях. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2012; 5/6: 22–4.
 21. World Health Organization. United Nations Children's Fund. United Nations University. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention and Control. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 1998. Report of a Joint WHO/UNICEF/UNU Consultation.
 22. Новикова В.П., Дрыгин А.Н. Пробы на скрытую кровь — скрининговые методы выявления предопухолевых образований и опухолей толстой кишки на ранней стадии развития. Педиатр. 2019; 10(5): 73–8. DOI: 10.17816/PED10573-78.
 23. Murawska N., Fabisiak A., Fichna J. Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Inflamm Bowel Dis. 2016; 22(5): 1198–208. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000648.
 24. Gasche C., Berstad A., Befrits R. et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. Inflamm. Bowel Dis. 2007; 13: 1545–53. DOI: 10.1002/ibd.20285.
 25. Гурова М.М., Новикова В.П., Хмелевская И.Г. Состояние микроэлементного гомеостаза у детей с хроническими гастродуоденитами в различные

- стадии течения заболевания. В сборнике: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей Материалы XIX конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. 2012; 114–5.
26. Бондарчук С.В., Головкин К.П., Овчинников Д.В. Анемия хронических заболеваний как междисциплинарная проблема. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021; 40(2): 55–61. <https://doi.org/10.17816/rmmar81177>.
 27. Новикова В.П. Этиопатогенетические и клинико-морфологические особенности хронического гастрита в разном возрасте. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. СПб.; 2009.
 28. Мельникова И.Ю., Новикова В.П. Эрозивно-язвенное состояние у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005; (1): 72–6.
 29. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. N. Engl. J. Med. 2015; 372: 1832–43. DOI: 10.1056/NEJMr1401038.
 30. Bergamaschi G., Di Sabatino A., Albertini R. et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease: Influence of anti-tumor necrosis factor-treatment. Haematologica. 2010; 95: 199–205. DOI: 10.3324/haematol.2009.009985.
 31. Kulnigg S., Gasche C. Systematic review: Managing anaemia in Crohn's disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2006; 24: 1507–23. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03146.x.
 32. Лехмус Т.Ю., Гермаш Е.И., Лехмус В.И., Халитова Г.Г. Патогенез анемии при хронической болезни почек и методы ее коррекции. Медицинский вестник Башкортостана. 2009; 2.
 33. Tsalamandris T., Macisaac R. Functional erythropoietin deficiency in patients with Type 2 diabetes and anaemia. Diabet Med. 2006; 23: 502–9. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01829.x.
 34. Каратеев А.Е., Макарова М.Н., Назаров В.Е. и др. Поражения органов пищеварения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. СПб.; 2013.
 35. Chen Y., Xu W., Yang H. et al. Serum Levels of Hepcidin in Rheumatoid Arthritis and Its Correlation with Disease Activity and Anemia: A Meta-analysis. Immunol Invest. 2021; 50(2-3): 243–58. DOI: 10.1080/08820139.2020.1742731.
 36. Бугрова О.В., Уварова Е.А. К вопросу об особенностях патогенеза анемического синдрома при системной красной волчанке. Вестник ОГУ. 2004; 2.
 37. Nishioka H., Haraoka J. Hypopituitarism and anemia: effect of replacement therapy with hydrocortisone and/or levothyroxine. J. Endocrinol. Invest. 2005; 28: 28–533. DOI: 10.1007/BF03347241.
 38. Ellegala D.B., Alden T.D., Couture D.E. Anemia, testosterone, and pituitary adenoma in men. J Neurosurg. 2003; 56: 974–7. DOI: 10.3171/jns.2003.98.5.0974.
 39. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. N. Engl. J. Med. 2005; 352(10): 1011–23. DOI: 10.1056/NEJMr041809.

REFERENCES

1. Bulatova E.M., Bogdanova N.M., Gabrusskaya T.V. Defitsit zheleza i ego otritsatel'noe vliyanie na razvitie detey rannego vozrasta. Dietologicheskie vozmozhnosti postnatal'noy korrektsii defitsita zheleza [Iron deficiency and its negative impact on the development of young children. Nutritional possibilities of postnatal correction of iron deficiency]. Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum. 2013; 2: 20–5. (in Russian).
2. Orel V.I., Balashov A.L. Zhelezodefitsitnaya anemiya kak mediko-sotsial'naya problema [Iron deficiency anemia as a medical and social problem]. V knige: Sotsial'naya pediatriya - problemy, poiski, resheniya Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 60-letiyu so dnya rozhdeniya professora N.G. Veselova. 2000: 75–6. (in Russian).
3. Balashov A.L. Zhelezodefitsitnaya anemiya u detey kak mediko-sotsial'naya problema. [Iron deficiency anemia in children as a medical and social problem]. Avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoy stepeni kandidata meditsinskikh nauk. Severo-Zapadnyy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet im. I.I. Mechnikova. Sankt-Peterburg; 2003. (in Russian).
4. Smirnova N.N., Kuprienko N.B., Novikova V.P., Khavkin A.I. Obmen zheleza pri ozhireнии u detey i подростков. [Iron metabolism in obesity in children and adolescents]. Voprosy dietologii. 2021; 11(1): 44–9. DOI: 10.20953/2224-5448-2021-1-44-49. (in Russian).
5. Smirnova N.N., Kuprienko N.B., Novikova V.P., Khavkin A.I. Metabolizm zheleza i khronicheskaya bolezni' почек. [Iron metabolism and chronic kidney disease]. Voprosy detskoy dietologii. 2020; 18(6): 27–34. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-6-27-34. (in Russian).
6. Bogdanova N.M., Bulatova E.M., Gabrusskaya T.V., Verkhososova A.V. Defitsit zheleza i ego otritsatel'noe vliyanie na razvitie detey rannego vozrasta. Dietologicheskie vozmozhnosti postnatal'noy korrektsii defitsita zheleza. [Iron deficiency and its negative impact on the development of young children. Nutritional possibilities of postnatal correction of iron deficiency]. Lechashchiy vrach. 2011; 8: 38. (in Russian).

7. Markdante K., Kligman R. Osnovy pediatrii po Nel'sonu (perevod s angliyskogo E.V. Kokarevoy). [Fundamentals of Nelson Pediatrics]. 8-e izdanie. Moskva: Eksmo; 2021. (in Russian).
8. Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O. i dr. Gastrointestinal'nye faktory riska razvitiya anemii u detey s tseliakiey. [Gastrointestinal risk factors for anemia in children with celiac disease]. *Pediatr.* 2019; 10(5): 5–12. (in Russian).
9. Gurova M.M. Zhelezodefitsitnaya anemiya u detey, assotsiirovannaya s Khelikobakternoy infektsiey. [Iron deficiency anemia in children associated with Helicobacter infection]. *Voprosy detskoy dietologii.* 2016; 14(2): 75–6. (in Russian).
10. Anushenko A.O., Potapov A.S., Tsimbalova E.G., Gordeeva O.B. Anemiya pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh kishechnika u detey. [Anemia in inflammatory bowel disease in children]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2016; 15(2): 128–40. doi.org/10.15690/vsp.v15i2.1530. (in Russian).
11. Natsional'noe gematologicheskoe obshchestvo. Klinicheskie rekomendatsii. Zhelezodefitsitnaya anemiya. [Iron Deficiency Anemia]. 2021. (in Russian).
12. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N., Veduta O.I. Patogeneticheskie mekhanizmy formirovaniya anemicheskogo sindroma u patsientov s vospalitel'nymi zabolevaniyami kishechnika. [Pathogenetic mechanisms of anemic syndrome formation in patients with inflammatory bowel disease]. *Meditinskiy alfavit.* 2021; 20: 29–34. doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-29-34. (in Russian).
13. Gisbert J.P., Gomollon F. Common Misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 1299–1307. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01846.x.
14. Gurova M., Novikova V.P. Peculiarities of iron deficiency anemia associated with Helicobacter pylori infection in children. *United European Gastroenterology Journal.* 2015; 3 (55): A321.
15. Balashov A.L. Chastota i kharakter porazheniya verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u detey s zhelezodefitsitnoy anemiey. [Incidence and pattern of upper gastrointestinal lesions in children with iron deficiency anemia]. V sbornike: Ekologo-sotsial'nye voprosy zashity i okhrany zdorov'ya molodogo pokoleniya na puti v XXI vek Materialy IV Mezhdunarodnogo kongressa. 1998: 419–21. (in Russian).
16. Ptushkin V.V. Anemiya i defitsit zheleza u onkologicheskikh bol'nykh. [Anemia and iron deficiency in cancer patients]. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2013; 6(1): 91–6. (in Russian).
17. Mironova O.Yu., Panferov A.S. Anemiya khronicheskikh zabolevaniy: sovremennoe sostoyanie problemy i perspektivy. [Anemia of chronic diseases: the current state of problems and prospects]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2022; 94(12): 1349–54. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201984. (in Russian).
18. Pavlova V.Yu., Smol'kov M.A. Anemiya khronicheskikh zabolevaniy. [Anemia of chronic diseases]. *Lechashchiy Vrach.* 2021; 3(24): 51–5. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.010. (in Russian).
19. Rukavitsyn O.A. Anemiya khronicheskikh zabolevaniy: otdel'nye aspekty patogeneza i puti korrektsii. [Chronic disease anemia: selected aspects of pathogenesis and treatment pathways]. *OG.* 2016; 1. (in Russian).
20. Okhotnikova E.N., Ponochevnaya E.V. Anemiya pri khronicheskikh zabolevaniyakh. [Anemia in chronic diseases]. *Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya.* 2012; 5/6: 22–4. (in Russian).
21. World Health Organization. United Nations Children's Fund. United Nations University. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention and Control. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 1998. Report of a Joint WHO/UNICEF/UNU Consultation.
22. Novikova V.P., Drygin A.N. Proby na skrytuyu krov' — skringovye metody vyyavleniya predopukholevykh obrazovaniy i opukholey tolstoy kishki na ranney stadii razvitiya. [Latent Blood Samples — Screening Methods for Early Stage Pre-Neoplasms and Colon Tumors]. *Pediatr.* 2019; 10(5): 73–8. DOI: 10.17816/PED10573-78. (in Russian).
23. Murawska N., Fabisiak A., Fichna J. Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22 (5): 1198–208. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000648.
24. Gasche C., Berstad A., Befrits R. et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007; 13: 1545–53. DOI: 10.1002/ibd.20285.
25. Gurova M.M., Novikova V.P., Khmelevskaya I.G. Sos'toyanie mikroelementnogo gomeostaza u detey s khronicheskimi gastroduodenitami v razlichnyye stadii techeniya zabolevaniya. [The state of microelement homeostasis in children with chronic gastroduodenitis at various stages of the disease course]. V sbornike: Aktual'nye problemy abdominal'noy patologii u detey Materialy XIX kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG. 2012: 114–5. (in Russian).
26. Bondarchuk S.V., Golovko K.P., Ovchinnikov D.V. Anemiya khronicheskikh zabolevaniy kak mezhdistsiplinarnaya problema. [Chronic disease anemia as an interdisciplinary problem]. *Izvestiya Rossiyskoy Voenno-meditinskoy akademii.* 2021;

- 40(2): 55–61. <https://doi.org/10.17816/rmmar81177>. (in Russian).
27. Novikova V.P. Etiopatogeneticheskie i kliniko-morfologicheskie osobennosti khronicheskogo gastrita v raznom vozraste. [Etiopathogenetic and clinico-morphological features of chronic gastritis at different ages]. Avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoy stepeni doktora meditsinskikh nauk. Sankt-Peterburgskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya im. I.I. Mechnikova. Sankt-Peterburg; 2009. (in Russian).
28. Mel'nikova I.Yu., Novikova V.P. Erozivno-yazvennoe sostoyanie u detey. [Erosive-ulcer state in children]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2005; 1: 72–6. (in Russian).
29. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. N. Engl. J. Med. 2015; 372: 1832–43. DOI: 10.1056/NEJMr1401038. (in Russian).
30. Bergamaschi G., Di Sabatino A., Albertini R. et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease: Influence of anti-tumor necrosis factor-treatment. Haematologica. 2010; 95: 199–205. DOI: 10.3324/haematol.2009.009985.
31. Kulnigg S., Gasche C. Systematic review: Managing anaemia in Crohn's disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2006; 24: 1507–23. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03146.x.
32. Lekhmus T.Yu., Germash E.I., Lekhmus V.I., Khalitova G.G. Patogeneza anemii pri khronicheskoy bolezni pochek i metody ee korrektsii. [Pathogenesis of anemia in chronic kidney disease and methods for its correction]. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. 2009; 2. (in Russian).
33. Tsalamandris T., Macisaac R. Functional erythropoietin deficiency in patients with Type 2 diabetes and anaemia. Diabet Med. 2006; 23: 502–9. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01829.x.
34. Karateev A.E., Makarova M.N., Nazarov V.E. i dr. Porazheniya organov pishchevareniya, indutsirovannye priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. [Digestive lesions induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs]. Sankt-Peterburg; 2013. (in Russian).
35. Chen Y., Xu W., Yang H. et al. Serum Levels of Hepcidin in Rheumatoid Arthritis and Its Correlation with Disease Activity and Anemia: A Meta-analysis. Immunol Invest. 2021; 50(2-3): 243–58. DOI: 10.1080/08820139.2020.1742731.
36. Bugrova O.V., Uvarova E.A. K voprosu ob osobennostyakh patogeneza anemicheskogo sindroma pri sistemnoy krasnoy volchanke. [To the question of the features of the pathogenesis of anemic syndrome in systemic lupus erythematosus]. Vestnik OGU. 2004; 2. (in Russian).
37. Nishioka H., Haraoka J. Hypopituitarism and anemia: effect of replacement therapy with hydrocortisone and/or levothyroxine. J. Endocrinol. Invest. 2005; 28: 28–533. DOI: 10.1007/BF03347241.
38. Ellegala D.B., Alden T.D., Couture D.E. Anemia, testosterone, and pituitary adenoma in men. J Neurosurg. 2003; 56: 974–7. DOI: 10.3171/jns.2003.98.5.0974.
39. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. N. Engl. J. Med. 2005; 352(10): 1011–23. DOI: 10.1056/NEJMr041809.

УДК 616-056.527-008.6-053.2+613.221+616-08-039.71+371.217.2+613.953.11
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.86.98.005

НУТРИЦИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

© Елена Вячеславовна Павловская¹, Айина Михайловна Лебедева¹,
Татьяна Викторовна Строкова^{1, 2}

¹ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи. 115446, г. Москва, Каширское шоссе, 21

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

Контактная информация:

Елена Вячеславовна Павловская — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии. E-mail: elena_pavlovsky@rambler.ru ORCID ID: 0000-0002-4505-397X

Для цитирования: Павловская Е.В., Лебедева А.М., Строкова Т.В. Нутрициологические подходы к профилактике ожирения у детей // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 3. 76–90. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.86.98.005>

Поступила: 02.06.2023

Одобрена: 07.08.2023

Принята к печати: 12.09.2023

Резюме. Профилактика ожирения у детей является приоритетным способом снижения распространенности ожирения и, следовательно, кардиоваскулярного риска как в детской, так и во взрослой популяции. Профилактические мероприятия направлены на коррекцию образа жизни и включают оптимизацию питания и повышение физической активности. В представленном обзоре проанализирована эффективность современных нутрициологических вмешательств, используемых для профилактики избыточной массы тела и ожирения у детей. Подходы, направленные на питание, наиболее перспективны в возрастном периоде от зачатия до 2 лет. Поощрение грудного вскармливания и снижение содержания белка в рационе ребенка в первые 12–24 месяцев жизни снижают риск ожирения в дальнейшие возрастные периоды. Также рекомендуется избегать введения прикорма до 4-месячного возраста. Начиная с двухлетнего возраста применяют подходы, сочетающие изменения в питании и физической активности. Наибольшей эффективностью обладают вмешательства по профилактике ожирения, проводимые в условиях детских образовательных учреждений, в том числе с участием семьи. Перспективными методами коррекции пищевых стереотипов являются средиземноморская диета, сокращение потребления сладких напитков и повышение потребления фруктов, овощей и продуктов, богатых пищевыми волокнами, что оказывает положительное влияние на различные параметры здоровья.

Ключевые слова: ожирение; дети; профилактика; грудное вскармливание; школьное питание.

NUTRITIONAL APPROACHES TO THE PREVENTION OF OBESITY IN CHILDREN

© Elena V. Pavlovskaya¹, Ayina M. Lebedeva¹, Tatyana V. Strokovaya^{1, 2}

¹ Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety. 115446, Moscow, Kashirskoye shosse, 21

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

Contact information:

Elena V. Pavlovskaya — Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy. E-mail: elena_pavlovsky@rambler.ru ORCID ID: 0000-0002-4505-397X

For citation: Pavlovskaya EV, Lebedeva AM, Strokovaya TV. Nutritional approaches to the prevention of obesity in children. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(3): 76-90. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.86.98.005>

Received: 02.06.2023

Revised: 07.08.2023

Accepted: 12.09.2023

Abstract. Prevention of obesity in children is a priority way to reduce the prevalence of obesity and, consequently, cardiovascular risk, both in the pediatric and adult populations. Preventive measures are aimed at correcting lifestyle and include optimizing nutrition and increasing physical activity. This review analyzes the effectiveness of modern nutritional interventions used to prevent overweight and obesity in children. Nutritional approaches are most promising from conception to 2 years of age. Encouraging breastfeeding and reducing the amount of protein in a child's diet in the first 12–24 months of life reduces the risk of obesity later in life, and avoiding complementary foods until 4 months of age is also recommended. Starting at 2 years of age, approaches that combine changes in diet and physical activity are used. Obesity prevention interventions carried out in children's educational institutions, including with the participation of the family, are most effective. Promising methods for correcting food stereotypes are the Mediterranean diet, reducing the consumption of sugary drinks and increasing the consumption of fruits, vegetables and foods rich in dietary fiber, which has a positive effect on various health parameters.

Key words: obesity; children; prevention; breastfeeding; school meals.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы избыточной массы тела и ожирения у детей продолжает возрастать во всем мире, включая страны не только с высоким, но и с низким уровнем дохода [1, 2]. Хроническое течение заболевания, его сохранение во взрослом периоде жизни и недостаток эффективных методов лечения определяют важность профилактики его возникновения и распространения [2–4].

По данным Н. Jebeille и соавт. (2022), распространенность ожирения в общемировой детской популяции составляет 5,6% среди девочек и 7,8% среди мальчиков в возрасте 5–19 лет [5]. В Российской Федерации, по данным систематического обзора и метаанализа, включившего результаты обследования более 350 000 детей (2022), распространенность ожирения составляет 1,2–25,3% в зависимости от возраста, пола и региона проживания [6].

Избыток массы тела появляется в результате длительно существующего положительного баланса энергии [1]. С риском развития ожирения ассоциировано более 600 генов [7], однако в большинстве случаев ожирение не имеет явной генетической причины, поскольку является результатом взаимодействия множества факторов, нарушающих метаболизм [8]. Предполагается, что более 95% случаев ожирения развиваются вследствие неспособности генетически предрасположенных лиц адаптировать свое поведение к обесогенному действию среды [7]. Обесогенное (англ. obesity — ожирение) окружение, включающее высокую доступность пищи с добавленным сахаром и насыщенными жирами, культурные традиции и социальное поведение пациентов и членов их семей, место проживания, недостаточную доступность спортивных объектов и другие факторы, способствующие повышению потребления и недостаточному расходу энергии, повышает риск развития ожирения через эпигенетические механизмы регуляции в течение всей жизни.

Лечение ожирения является сложной проблемой и в настоящее время не приводит к достаточно эффективным результатам как у взрослых, так и у детей [9, 10]. Профилактика, напротив, представляет собой многообещающую стратегию борьбы с ожирением [11]. Общеизвестно, что профилактика избытка массы тела у детей и подростков — приоритетный способ снижения распространенности ожирения и, следовательно, кардиоваскулярного риска [2, 12, 13]. Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов (2017), наиболее полно освещающим данную проблему, профилактика избыточной массы тела и ожирения у детей должна включать вмешательства, направленные на коррекцию питания, физической активности и образа жизни в целом [14]. С этой целью разработано

большое количество программ по содействию поведенческим изменениям с раннего периода жизни (беременность, грудной и ранний возраст) на протяжении всего детского и подросткового возраста с вовлечением семьи, школы, общества, СМИ и государственных органов [2, 11]. В Российской Федерации в 2022 г. опубликованы созданные ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» методические рекомендации «Ранняя профилактика ожирения у детей», в которых представлены современные подходы к целевой пренатальной и постнатальной оптимизации питания [15]. Разработка и внедрение эффективных стратегий вмешательства и снижение отдаленного негативного действия ожирения на здоровье — важная задача современного медицинского сообщества.

ЦЕЛЬ

Цель обзора — анализ эффективности существующих нутрициологических вмешательств, направленных на профилактику избыточной массы тела и ожирения в детском возрасте.

ПРОФИЛАКТИКА ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ В ПРЕКОНЦЕПЦИОННОМ ПЕРИОДЕ И В ПЕРВЫЕ 1000 ДНЕЙ ЖИЗНИ

Вмешательства до зачатия и в период беременности

Согласно концепции пищевого программирования (метаболического импринтинга), характер питания ребенка определяет особенности его метаболизма в последующие возрастные периоды. Считается, что наиболее значимо питание воздействует на ребенка в течение «первых 1000 дней», начиная с ранних сроков беременности до достижения возраста 24 месяцев. В этот период характер питания может модулировать риск реализации заболеваний при наличии генетической предрасположенности к ним [16].

Доказано, что недостаточное питание во внутриутробном периоде и рождение ребенка с низкой массой или длиной тела являются факторами риска ожирения, артериальной гипертензии и диабета 2-го типа впоследствии. Программирующим влиянием также обладает чрезмерное увеличение массы тела у женщин в период беременности, даже при исходно нормальных показателях индекса массы тела (ИМТ). Наличие ожирения и гестационного диабета у матери — один из наиболее известных факторов риска ожирения у потомства [17]. Этим обусловлена необходимость коррекции питания женщин до беременности.

Данные о вмешательствах в прекоцепционном периоде, направленных на предотвращение неинфекционных заболеваний (НИЗ), включая ожире-

ние у детей и взрослых, являются скудными, в том числе из-за неоднородности определения рамок преконцепционного периода [18]. С.М. Jacob и соавт. в 2019 г. проанализировали влияние различных профилактических подходов в этом периоде на этиологические факторы НИЗ [19]. Так, показано, что использование сбалансированных белково-энергетических продуктов в сочетании с консультированием по вопросам питания и физической активности, особенно у матерей с дефицитом массы тела, позволяет снизить риск рождения детей с низкими длиной и массой тела для гестационного возраста на 21 и 27% соответственно [20]. Более низкий риск развития гестационного диабета выявлен среди женщин с высоким уровнем физической активности [21]. Меньшее увеличение массы тела беременных женщин отмечено в группе вмешательства в виде консультирования по вопросам питания и физической активности по сравнению с контрольной группой [22].

В ряде исследований показано, что рацион питания беременной, избыточный по энергетической ценности и содержанию жиров, повышает риск формирования ожирения у потомства независимо от пищевого статуса женщины [23–28]. Существующие на сегодняшний день нутрициологические вмешательства во время беременности показывают низкую эффективность в снижении распространенности детского ожирения, однако оказывают положительное влияние на материнские и неонатальные факторы риска этого заболевания [29, 30]. Чрезмерное увеличение массы тела реже встречается у беременных, которым рекомендовали соблюдать диету с низким гликемическим индексом (–24%) или проводили консультации по питанию и физической активности (–16%). По данным другого исследования, консультирование беременных женщин по вопросам питания на 46% снижало риск развития гестационного диабета [30].

Вмешательства в возрастной группе 0–2 года

Грудное вскармливание

Грудное вскармливание является одним из наиболее изученных аспектов ранней профилактики детского ожирения. Протективное влияние грудного вскармливания в отношении формирования избытка массы тела подтверждено результатами исследований [31] и заключается в снижении вероятности избыточного увеличения веса в детском и взрослом возрасте на 13% [32]. Влияние продолжительности исключительно грудного вскармливания на риск ожирения не подтверждено [31]. Наиболее вероятно, что непродолжительное грудное вскармливание меньше защищает от ожирения, чем более длительное, независимо от того, является ли оно

исключительным. Недостаточность доказательной базы для однозначных выводов о пользе длительного исключительно грудного вскармливания обусловлена неоднородностью проведенных исследований и отсутствием анализа антропометрических данных детей [33–36]. Кроме того, в проведенных исследованиях не учитывались сопутствующие факторы, способные повлиять на результат.

Характеристики смесей для искусственного вскармливания

Исследования влияния состава смесей, используемых на первом году жизни ребенка, на риск развития ожирения в основном сосредоточены на содержании белка. Применение с рождения смесей с более низким содержанием белка ассоциировано с более низкими массой тела и Z-score массы тела в возрасте 6–12 месяцев, ИМТ в возрасте от 1 до 6 лет и риском ожирения в 6 лет при отсутствии убедительных данных о составе тела [37]. Данная закономерность подтверждена во многих исследованиях, однако отмечена неоднозначность критериев, по которым смеси относили к категориям с низким (1,1–2,1 г/100 мл) и высоким содержанием белка (1,5–3,2 г/100 мл) [38, 39]. Таким образом, снижение содержания белка в смесях для искусственного вскармливания является многообещающим подходом к профилактике ожирения, но требует дальнейшего изучения для оценки эффективности в долгосрочной перспективе [37]. Содержание белка в молочных смесях для детей первого года жизни, рекомендуемое Европейским агентством по безопасности продуктов питания (EFSA), составляет 1,8–2,5 г/100 ккал [40]. Консенсус Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) по составу смесей для детей 1–3 лет (2018) рекомендует придерживаться концентрации белка на уровне нижней части указанного диапазона [41].

Помимо содержания белка в смесях, изучали возможную протективную роль белковых гидролизатов в отношении ожирения у детей. В исследовании в исследовании P. Rzehak и соавт. [42] показано, что у детей, получавших смеси с казеином высокой степени гидролиза, на первом году жизни медленнее увеличивается ИМТ, однако при дальнейшем наблюдении этих детей вплоть до 10-летнего возраста не выявлено различий антропометрических показателей в сравнении с детьми на грудном вскармливании или с получавшими стандартную формулу; также темп увеличения массы тела не зависел от степени гидролиза белка. J.A. Mennella и соавт. продемонстрировали, что использование смесей с содержанием высокогидролизованного белка у детей в возрасте 2,5–7,5 месяцев сопровождается более низкими показателями Z-score мас-

сы тела к росту по сравнению с детьми, получавшими стандартную смесь [43].

Протективный эффект других компонентов молочных смесей (пребиотики, пробиотики, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), соевый белок) в отношении ожирения в настоящее время не доказан [31, 44].

Прикорм

Сроки введения прикорма и потребление белка детьми грудного и раннего возраста являются наиболее изученными управляемыми факторами риска развития ожирения.

В консенсусе ESPGHAN по прикорму сообщается о связи между введением прикорма в возрасте до 4 месяцев и увеличением количества жировой массы, и рекомендовано не начинать прикорм ранее 4 и позже 6 месяцев [45]. В обзоре L. Daniels и соавт., суммирующем результаты 26 исследований, показано, что введение прикорма до 4-месячного возраста повышает риск ожирения у детей [46]. В консенсусе EFSA (2019), напротив, не выявлена значимая связь между сроками введения прикорма и риском ожирения, для европейских детей не определен единый срок введения прикорма, и рекомендовано ориентироваться на индивидуальные особенности детей, особенно в случае недоношенности [47].

Что касается потребления белка, консенсус ESPGHAN [41] предлагает не превышать значения в 15% общего потребления энергии во время прикорма с целью профилактики избыточной массы тела и ожирения.

Вмешательства в отношении родителей

Многочисленные исследования, в которых изучалось влияние семейно-ориентированных мероприятий на антропометрические показатели детей, обладают неоднородными характеристиками и конечными точками, что не позволяет сформулировать общие выводы. В работе K.J. Campbell и соавт. родителям давали рекомендации по питанию детей, физической активности и длительности просмотра телевизора с последующим наблюдением [48]. В возрасте 20 месяцев выявлены положительные эффекты данного подхода в виде низкого уровня потребления детьми сладких продуктов для перекуса и снижения времени просмотра телевизора, однако статистически значимого влияния на ИМТ не обнаружено. В исследовании A. Morandi и соавт. родителям предоставляли информацию о правилах питания детей, включая отзывчивость к сигналам голода и насыщения; несмотря на более высокую частоту грудного вскармливания по требованию в возрасте 3 месяцев, статистически значимого влияния на распространенность ожирения

в 2-летнем возрасте не обнаружено [49]. В работе L.A. Daniels и соавт. [50, 51] вмешательство началось в возрасте 4–6 месяцев и было сосредоточено на здоровом питании и паттернах роста. В возрасте 14 месяцев дети контрольной группы имели более высокий Z-score ИМТ, и матери чаще использовали «неотзывчивые» методы кормления. Однако в возрасте 2 лет, при сохранении межгрупповых различий в практике кормления, не выявлено как значимых различий Z-score ИМТ, так и распространенности избыточной массы тела и ожирения.

В исследовании I.M. Paul и соавт. [52] родителей обучали распознавать сигналы голода и сытости ребенка и другие источники возможного беспокойства, помимо голода; в возрасте 1 года дети группы вмешательства имели значительно более низкий перцентиль массы тела к росту по сравнению с группой контроля. Американская кардиологическая ассоциация в недавней публикации на эту тему [53] упоминает реакцию родителей на сигналы голода и сытости ребенка среди характеристик, способствующих хорошей «саморегуляции питания» и низкому риску ожирения. Подчеркивается необходимость создания родителями структурированной среды, определяющей правила питания, пищевые ограничения, доступность полезной пищи и ролевое моделирование, что требует просветительских мероприятий, направленных на родителей, как части стратегии снижения риска ожирения и кардиометаболического риска на протяжении всей жизни.

ПРОФИЛАКТИКА ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

У детей старше 3 лет бороться с риском ожирения становится сложнее, поскольку особенности пищевого поведения ребенка, семейные стереотипы питания и родительский стиль кормления к этому времени в достаточной степени сформированы.

Пищевой паттерн, направленный на профилактику ожирения у детей, включает в себя достаточное потребление овощей и фруктов, богатых пищевыми волокнами, минимизацию в рационе продуктов фастфуда и напитков с добавленным сахаром. Необходимо также контролировать количество фруктового сока, поскольку превышение рекомендованного количества (180–200 мл в сутки) способствует формированию избытка массы тела [54].

В рамках пропаганды здорового образа жизни рекомендуется не только придерживаться сбалансированного питания, но и формировать и поддерживать полезные пищевые привычки в семье [2, 12, 55]. Суточное количество пищи должно распределяться не более чем на 5 приемов (3 основных и не более 2 перекусов), а потребление пищи в домашних условиях, в отличие от еды вне дома, следует

поощрять [2, 12, 56]. Кроме того, важной рекомендацией для предотвращения избыточной массы тела и ожирения является обеспечение детей ежедневным завтраком [12, 56].

Профилактика ожирения в дошкольном учреждении

Для детей дошкольного возраста эффективны регулярные занятия, посвященные питанию, которые проводятся диетологом или педиатром. Дошкольникам объясняют правила здорового питания и пищевого поведения. Так, еженедельные уроки питания в рамках одного из эффективных вмешательств были сфокусированы на 5 правилах: «пей воду», «ешь фрукты и овощи», «ешь регулярно», «делай правильный выбор» и «выключай гаджет во время еды». Программа также включала повышение физической активности и модификацию окружающего пространства для достаточной подвижности дошкольников. В результате 4-месячного вмешательства в основной группе детей снизилась жировая масса тела при отсутствии влияния на ИМТ [57]. S.N. Bleich и соавт. проанализировали 5 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и 1 экспериментальное исследование, посвященных профилактике избыточной массы тела у детей в форме вмешательств в дошкольном образовательном учреждении [58]. Все пять РКИ включали семью в качестве дополнительного объекта вмешательства. В трех исследованиях получены положительные результаты: два из них включали только коррекцию физической активности [59, 60], в третьем применяли многокомпонентное вмешательство с коррекцией питания [61]. Положительные результаты заключались в снижении ИМТ у детей в возрасте 4–5 лет в первых двух исследованиях, в то время как третье обнаружило менее значительный прирост перцентиля ИМТ и увеличение потребления фруктов и овощей у детей группы вмешательства по сравнению с контрольной группой. В двух других работах по оценке эффективности программы по профилактике ожирения, направленной на дошкольников и ориентированной как на физическую активность, так и на питание, сообщалось об отсутствии различий в результатах между интервенционной и контрольной группами [62, 63]. Z. Zhou и соавт. обнаружили положительное влияние вмешательства в питание у дошкольников с участием семьи и ближайшего окружения на состав тела (снижение жировой и увеличение мышечной массы тела) через 12 месяцев наблюдения без значительных изменений ИМТ и его Z-score [64].

Профилактика ожирения в школе

Школьные вмешательства были направлены в основном на учеников начальных и средних клас-

сов. Для коррекции пищевых стереотипов использовали уменьшение размера порций в школьных столовых, повышение доступности различных фруктов и овощей и интереса к ним, установку фонтанчиков с питьевой водой, исключение продуктов с добавленным сахаром и насыщенными жирами из ассортимента школьных буфетов. На уроках здорового питания, которые проводились для детей и родителей в рамках профилактических программ, рассматривались правила выбора пищи, контроль потребления фастфуда и напитков с добавленным сахаром, важность завтрака для школьников, ограничение еды вне дома. В ряде работ было предусмотрено проведение кулинарных мастер-классов для школьников и их семей. Около половины исследований, проанализированных в систематическом обзоре Y. Wang и соавт., показали статистически значимое положительное влияние нутрициологических вмешательств на ряд характеристик ожирения [65]. Показана более высокая эффективность школьных мероприятий, которые поддерживались в домашних условиях. При использовании программ с вмешательствами по питанию или физической активности только в школе получены умеренные доказательства профилактического эффекта в отношении ожирения. В программах, включавших и школьное, и домашнее окружение, обнаружена неэффективность изолированной коррекции питания и, напротив, высокая эффективность увеличения физической активности. Метаанализ РКИ, изучавших роль школьных вмешательств, показал динамику Z-score ИМТ $-0,05$ (95% ДИ $-0,10, -0,01$) и ИМТ $-0,30$ кг/м² (95% ДИ $-0,45, -0,15$). Большинство результатов обладали умеренным уровнем доказательности [65].

S.N. Bleich и соавт. сообщили, что из 24 РКИ, посвященных профилактике ожирения в условиях школы, 17 обладали статистически значимыми благоприятными эффектами в отношении по меньшей мере одной конечной точки, связанной с ожирением [58]. Большинство эффективных программ сочетали коррекцию питания и физическую активность и включали домашнее окружение в качестве вторичного объекта вмешательства. Различия ИМТ между группами вмешательства и контрольной варьировали от $-0,33$ до $+0,05$ кг/м² при длительности наблюдения от 6 месяцев до 6 лет. Содержание профилактических мероприятий в данных исследованиях включало в различных сочетаниях программы увеличения интенсивности и длительности физической активности, образовательные курсы по питанию и саморегуляции, изменения в окружающей среде.

В систематическом обзоре C.T. Bramante и соавт. проанализированы 33 исследования, направленные на профилактику ожирения у детей и подрост-

ков, 6 из которых проводились в школе [66]. Пять из этих исследований включали вмешательства в пищевую среду, в трех из них получено положительное влияние на ИМТ. Вмешательства с доказанной эффективностью включали программы по обеспечению доступа к питьевой воде в школе [67], улучшение среды внутри- и внешкольного питания [68], а также модификацию ассортимента пищи и напитков, доступных в школьных буфетах [69].

Профилактика ожирения в семье и социальной группе

Y. Wang и соавт. показали, что вмешательства, направленные на изменение питания только в домашних условиях, не были эффективными в отношении исходов, связанных с ожирением [65]. Мероприятия, проводимые на уровне амбулаторного звена здравоохранения, также не были успешными, в то время как вмешательства в рамках школы и общества показали положительный результат в профилактике ожирения (умеренный уровень доказательности).

Вмешательства в форме общественных инициатив показывают противоречивые результаты и обладают низким уровнем доказательности [58, 70]. В Кокрейновском обзоре 2019 г. сообщалось об эффективности мероприятий по борьбе с детским ожирением, проводимых как дома, так и на уровне сообщества [71], что сопровождалось более низкими финансовыми затратами на одного ребенка и более выраженной приверженностью к соблюдению рекомендаций [72]. Подходы, которые изменяют пищевую среду (реклама продуктов, ассортимент вендинговых автоматов в школе, установка питьевых фонтанчиков) и облегчают доступ к физической активности, больше подходят для подростков [2, 71]. Полезны также вмешательства по изменению маркетинга фастфуда и по финансовой поддержке для категорий населения с низким уровнем доходов [55].

РОЛЬ ОТДЕЛЬНЫХ НУТРИЕНТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОЖИРЕНИЯ

Здоровые пищевые привычки, определяющие выбор продуктов и блюд, играют ключевую роль в профилактике избыточной массы тела и ожирения. К наиболее изученным нутриентам в этом отношении относятся жиры, добавленный сахар и пищевые волокна.

Два недавних Кокрейновских обзора были посвящены проблеме потребления жиров и их влияния на массу тела. В когортных исследованиях продемонстрирована тенденция к росту частоты ожирения на фоне увеличения общего потребления жиров [73]. При анализе трех РКИ, проведенных у детей 4–13 лет, сообщается, что образовательные

мероприятия, направленные на снижение количества в пище жиров ($\leq 30\%$ против $>30\%$ от общего потребления энергии) привели к снижению потребления как общих, так и насыщенных жиров, что сопровождалось снижением ИМТ ($-1,5 \text{ кг/м}^2$, 95% ДИ $-2,45, -0,55$; умеренный уровень доказательности). Доказательная база протективного действия ПНЖК в отношении ожирения, основанная на результатах ряда вмешательств, проведенных в возрасте от рождения до первых лет жизни, не является достаточной [31].

Влияние коррекции общего потребления энергии в раннем детстве на физическое развитие в последующие возрастные периоды к настоящему времени не доказано [31].

В руководстве ВОЗ по потреблению сахаров взрослыми и детьми (2015) утверждается, что существуют умеренные доказательства связи между сокращением потребления свободных сахаров и снижением массы тела и слабые доказательства связи между увеличением потребления свободных сахаров и увеличением массы тела [74, 75].

В четырех систематических обзорах сообщается о сокращении потребления напитков с добавленным сахаром в результате нутрициологических вмешательств [31, 55, 66, 76]. Противоречивость результатов изучения долгосрочного влияния потребления сладких напитков в первые годы жизни на избыток массы тела в дальнейшем, вероятно, объясняется действием других пищевых привычек участников исследований [31]. Тем не менее сокращение потребления сладких напитков, вероятно, приведет к позитивному влиянию на проблему ожирения у детей [77, 78]. В недавнем позиционном документе Всемирной федерации международных обществ детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (FISPGHAN) рекомендуется пропагандировать употребление питьевой воды вместо сахаросодержащих напитков с раннего детства [2]. Влияние заменителей сахара на массу тела продолжает обсуждаться, безопасность их для детей к настоящему времени не доказана [79].

Действие пищевых волокон на показатели здоровья проанализировано A.N. Reynolds и соавт. на основании результатов 45 обсервационных исследований, проведенных у детей в возрасте от 1 года до 19 лет. Показано позитивное влияние повышенного потребления клетчатки и продуктов с ее высоким содержанием на массу тела, уровень липидов и глюкозы крови, артериальное давление [80]. Снижение аппетита и абсорбции триглицеридов при дотации пищевых волокон продемонстрировано после однократного их приема в постпрандиальном периоде у детей с ожирением [81]. Что касается потребления фруктов и овощей, С.Т. Bramante и соавт. сообщили о положительных результатах вме-

шательств в школьной среде в 2 из 5 проведенных исследований [66].

Наконец, в ряде рекомендаций для профилактики ожирения предлагается соблюдение средиземноморской диеты [2, 56]. S. Fernández-Barrés и соавт. [82] продемонстрировали положительное влияние средиземноморской диеты во время беременности на окружность живота у детей в возрасте 4 лет при отсутствии влияния на Z-score ИМТ. L. Pereira-da-Silva и соавт. доказали наличие обратной зависимости между соблюдением средиземноморской диеты и риском избытка массы тела у детей [83].

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на гетерогенность проведенных работ и недостаточную длительность наблюдения, многие из нутрициологических вмешательств привели к формированию новых навыков, изменению образа жизни и окружающей среды, что может иметь благоприятные последствия в отношении профилактики ожирения, сохраняющиеся после завершения исследования [84]. В Кокрейновском обзоре T. Brown и соавт. подчеркивается, что поведение, связанное с питанием и физической активностью, усвоенное в детстве, сохраняется в течение всей жизни [71]. Вполне возможно, что небольшие изменения, выявленные в краткосрочной перспективе, могут дать отдаленные преимущества для различных аспектов здоровья, в том числе для профилактики ожирения.

Вмешательства, направленные на родителей в период от зачатия до первых 2 лет жизни, как правило, эффективны с точки зрения изменения поведения, но не всегда оказывают влияние на параметры физического развития или риск ожирения [44, 76]. Вмешательства на уровне семьи являются более эффективными по сравнению с мероприятиями, проводимыми на уровне медицинских учреждений или окружающего детей общества [55].

Наиболее эффективные вмешательства по профилактике избыточной массы тела и ожирения проводятся в условиях детских образовательных учреждений [58, 65, 66], в том числе с участием семьи [58, 65]. Это может объясняться тем фактом, что дети проводят в дошкольных и школьных учреждениях значительную часть суток и часто имеют там более одного приема пищи. Кроме того, школа выполняет задачи воспитания и изменения привычек [72]. Участие семьи также играет важную роль, учитывая влияние, которое семья и домашняя среда оказывают на поведение детей, связанное со здоровьем.

Наиболее перспективными подходами к профилактике ожирения в возрастном периоде от зачатия до 2 лет оказались вмешательства, направленные на питание. Поощрение грудного вскармливания и

снижение содержания белка в молочных смесях и в рационе в целом в первые 12–24 месяцев жизни эффективны для снижения риска избыточной массы тела и ожирения в дальнейшие возрастные периоды [31, 32, 37, 41, 44, 45, 76]. Рекомендуется также избегать введения прикорма до 4-месячного возраста [31, 45]. Начиная с двухлетнего возраста применяют подходы, сочетающие изменения в питании и физической активности [58, 65, 71, 72]. При этом в ряде работ показана эффективность вмешательств, основанных на питании или физической активности в отдельности, в зависимости от возраста детей и контекста применения [58, 65, 66, 71]. Универсальный совет для лиц любого возраста следовать здоровому питанию с акцентом на модель средиземноморской диеты для профилактики избыточной массы тела и ожирения прослеживается во многих проведенных исследованиях [31, 44, 66, 76, 82, 83]. Сокращение потребления сладких напитков, вероятно, также приводит к снижению избыточной массы тела [77–79]. Потребление фруктов, овощей и продуктов, богатых пищевыми волокнами, оказывает положительное влияние на различные параметры здоровья (адекватное чувство сытости, регуляция массы тела, гликемический контроль, уровень липидов крови, модуляция кишечной микробиоты) [80, 83].

Необходимость мультидисциплинарного подхода к профилактике ожирения у детей с целью повышения ее эффективности подтверждена во многих исследованиях. Комиссия ВОЗ по ликвидации детского ожирения полагает, что неэффективность вмешательств по изменению поведения в значительной степени связана с тем, что они направлены только на отдельного человека [85]. Наиболее перспективный подход включает интервенции на уровне отдельного ребенка, семьи, образовательного учреждения, медицинских учреждений, общественных организаций и государственной политики в области здравоохранения [86].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика детского ожирения представляет собой серьезную проблему для научного сообщества. Нутрициологические вмешательства, особенно на ранних этапах развития ребенка, способны предотвратить развитие ожирения в дальнейшие возрастные периоды. Наиболее эффективным представляется длительное комплексное воздействие, сочетающее модификацию питания с повышением физической активности, на уровне образовательного учреждения и семьи. Необходим дальнейший поиск перспективных объектов вмешательства для предупреждения избыточной массы тела и ожирения у детей с акцентом на ранние возрастные периоды. В качестве показателей результативно-

сти интервенций целесообразно использовать не только ИМТ, но и количество жировой и мышечной массы тела и качество жизни. Педиатры, наблюдающие ребенка с рождения, играют ключевую роль в реализации профилактических мероприятий и при наличии риска ожирения должны проводить их в максимально раннем возрасте при активном участии семьи.

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. Lobstein T., Jackson-Leach R., Moodie M.L. et al. Child and adolescent obesity: Part of a bigger picture. *Lancet* 2015; 20: 2510–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61746-3.
2. Koletzko B., Fishbein M., Lee W.S. et al. Prevention of Childhood Obesity: A Position Paper of the Global Federation of International Societies of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (FISPGHAN). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2020; 70: 702–10. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002708.
3. Skinner A.C., Perrin E.M., Moss L.A. et al. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1307–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1502821.
4. Ward Z.J., Long M.W., Resch S.C. et al. Simulation of Growth Trajectories of Childhood Obesity into Adulthood. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 2145–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1703860.
5. Jebeile H., Kelly A.S., O'Malley G. et al. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10(5): 351–65. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00047-X.
6. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций за 15-летний период). *Вопросы практической педиатрии.* 2022; 17(2): 126–35. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135.
7. Morales Camacho W.J., Molina Díaz J.M., Plata Ortiz S. et al. Childhood obesity: Aetiology, comorbidities, and treatment. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019; 35: e3203. DOI: 10.1002/dmrr.3203.
8. Young Lee E., Yoon K.-H. Epidemic obesity in children and adolescents: Risk factors and prevention. *Front. Med.* 2018; 12: 658–66. DOI: 10.1007/s11684-018-0640-1.
9. Lowe C.J., Morton J.B., Reichelt A.C. Adolescent obesity and dietary decision making—a brain-health perspective. *Lancet Child. Adolesc. Health* 2020; 4: 388–96. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30404-3.
10. Cardel M.I., Atkinson M.A., Taveras E.M. et al. Obesity Treatment among Adolescents: A Review of Current Evidence and Future Directions. *JAMA Pediatr.* 2020; 174: 609–17.
11. Heymsfield S.B., Wadden T.A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376: 254–66. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0085.
12. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary report. *Pediatrics* 2011; 128: S213–56. DOI: 10.1542/peds.2009-2107C.
13. Steinberger J., Daniels S.R. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young); American Heart Association Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation.* 2003; 107(10): 1448–53. DOI: 10.1161/01.cir.0000060923.07573.f2.
14. Styne D.M., Arslanian S.A., Connor E.L. et al. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(3): 709–57. DOI: 10.1210/jc.2016-2573.

15. Ранняя профилактика ожирения у детей. Методические рекомендации. М.; 2022.
16. Камалова А.А. Современные подходы к профилактике ожирения у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(6): 43–7. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-43-48.
17. Нетребенко О.К., Украинцев С.Е., Мельникова И.Ю. Ожирение у детей: новые концепции и направления профилактики. Обзор литературы. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16(5): 399–405. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1804.
18. Poston L., Caleyachetty R., Cnattingius S. et al. Preconceptional and maternal obesity: Epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4: 1025–36.
19. Jacob C.M., Newell M.-L., Hanson M. Narrative review of reviews of preconception interventions to prevent an increased risk of obesity and non-communicable diseases in children. *Obes. Rev.* 2019; 20: 5–17. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0.
20. Imdad A., Bhutta Z.A. Maternal Nutrition and Birth Outcomes: Effect of Balanced Protein-Energy Supplementation. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2012; 26(Suppl. 1): 178–90. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2012.01308.x.
21. Tobias D.K., Zhang C., van Dam R.M. et al. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2011; 34: 223–9.
22. Agha M., Agha R.A., Sandell J. Interventions to Reduce and Prevent Obesity in Pre-Conceptual and Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2014; 9: e95132. DOI: 10.2337/dc10-1368.
23. Duque-Guimarães D.E., Ozanne S.E. Nutritional programming of insulin resistance: causes and consequences. *Trends Endocrinol Metab.* 2013; 24(10): 525–35. DOI: 10.1016/j.tem.2013.05.006.
24. Fernandez-Twinn D.S., Ozanne S.E. Early life nutrition and metabolic programming. *Ann NY Acad Sci.* 2010; 1212: 78–96. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05798.x.
25. Langley-Evans D.C., McMullen S. Developmental origins of adult disease. *Med Princ Pract.* 2010; 19(2): 87–98.
26. Innis S.M. Metabolic programming of long-term outcomes due to fatty acid nutrition in early life. *Matern Child Nutr.* 2011; 7 (Suppl 2): 112–23. DOI: 10.1111/j.1740-8709.2011.00318.x.
27. Warner M.J., Ozanne S.E. Mechanisms involved in the developmental programming of adulthood disease. *Biochem J.* 2010; 427(3): 333–47. DOI: 10.1042/BJ20091861.
28. Tamashiro L.K., Moran T.H. Perinatal environment and its influences on metabolic programming of offspring. *Physiol Behav.* 2010; 100(5): 560–6. DOI: 10.1016/j.physbeh.2010.04.008.
29. Blake-Lamb T., Boudreau A.A., Matathia S. et al. Association of the First 1,000 Days Systems-Change Intervention on Maternal Gestational Weight Gain. *Obstet. Gynecol.* 2020; 135: 1047–57. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003752.
30. Grobler L., Visser M., Siegfried N. Healthy Life Trajectories Initiative: Summary of the evidence base for pregnancy-related interventions to prevent overweight and obesity in children. *Obes. Rev.* 2019; 20: 18–30. DOI: 10.1111/obr.12767.
31. Patro-Golab B., Zalewski B.M., Kołodziej M. et al. Nutritional interventions or exposures in infants and children aged up to 3 years and their effects on subsequent risk of overweight, obesity and body fat: A systematic review of systematic reviews. *Obes. Rev.* 2016; 17: 1245–57. DOI: 10.1111/obr.12745.
32. Horta B.L., Loret de Mola C., Victora C.G. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015; 104: 30–7. DOI: 10.1111/apa.13133.
33. Kramer M.S., Chalmers B., Hodnett E.D. et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): A randomized trial in the Republic of Belarus. *JAMA.* 2001; 285: 413–20. DOI: 10.1001/jama.285.4.413.
34. Kramer M.S., Matush L., Vanilovich I. et al. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: Evidence from a large randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86: 1717–21. DOI: 10.1093/ajcn/86.5.1717.
35. Martin R.M., Patel R., Kramer M.S. et al. Effects of promoting longer-term and exclusive breastfeeding on adiposity and insulin-like growth factor-I at age 11.5 years: A randomized trial. *JAMA.* 2013; 309: 1005–13. DOI: 10.1001/jama.2013.167.
36. Albernaz E., Victora C.G., Haisma, H. et al. Lactation counseling increases breast-feeding duration but not breast milk intake as measured by isotopic methods. *J. Nutr.* 2003; 133: 205–10. DOI: 10.1093/jn/133.1.205.
37. Patro-Golab B., Zalewski B.M., Kouwenhoven S.M. et al. Protein Concentration in Milk Formula, Growth, and Later Risk of Obesity: A Systematic Review. *J. Nutr.* 2016; 146: 551–64. DOI: 10.3945/jn.115.223651.
38. Hörnell A., Lagström H., Lande B. et al. Protein intake from 0 to 18 years of age and its relation to health: A systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr. Res.* 2013; 57: 21083. DOI: 10.3402/fnr.v57i0.21083.
39. Abrams S.A., Hawthorne K.M., Pammi M.A. Systematic Review of Controlled Trials of Lower-

- Protein or Energy-Containing Infant Formulas for Use by Healthy Full-Term Infants. *Adv. Nutr.* 2015; 6: 178–88. DOI: 10.3945/an.114.006379.
40. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA J.* 2014; 12: 3760.
 41. Hojsak I., Bronsky J., Campoy C. et al. Young Child Formula: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018; 66: 177–85. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001821.
 42. Rzehak P., Sausenthaler S., Koletzko S. et al. Long-term effects of hydrolyzed protein infant formulas on growth—Extended follow-up to 10 y of age: Results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (Suppl. 6): 1803S–7S. DOI: 10.3945/ajcn.110.000679.
 43. Mennella J.A., Ventura A.K., Beauchamp G.K. Differential growth patterns among healthy infants fed protein hydrolysate or cow-milk formulas. *Pediatrics.* 2011; 127: 110–8. DOI: 10.1542/peds.2010-1675.
 44. Koplin J.J., Kerr J.A., Lodge C. et al. Infant and young child feeding interventions targeting overweight and obesity: A narrative review. *Obes. Rev.* 2019; 20 (Suppl. 1): 31–44. DOI: 10.1111/obr.12798.
 45. Fewtrell M., Bronsky J., Campoy C. et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 64: 119–32. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001454.
 46. Daniels L., Mallan K.M., Fildes A. et al. The timing of solid introduction in an 'obesogenic' environment: A narrative review of the evidence and methodological issues. *Aust. N. Z. J. Public Health.* 2015; 39: 366–73. DOI: 10.1111/1753-6405.12376.
 47. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). Appropriate age range for introduction of complementary feeding into an infant's diet. *EFSA J.* 2019; 17. DOI: 10.2903/j.efs.2019.5780.
 48. Campbell K.J., Lioret S., McNaughton S. et al. A parent-focused intervention to reduce infant obesity risk behaviors: A randomized trial. *Pediatrics.* 2013; 131: 652–60. DOI: 10.1542/peds.2012-2576.
 49. Morandi A., Tommasi M., Soffiati F. et al. Prevention of obesity in toddlers (PROBIT): A randomised clinical trial of responsive feeding promotion from birth to 24 months. *Int. J. Obes.* 2019; 43: 1961–6. DOI: 10.1038/s41366-019-0406-0.
 50. Daniels L.A., Mallan K.M., Battistutta D. et al. Evaluation of an intervention to promote protective infant feeding practices to prevent childhood obesity: Outcomes of the NOURISH RCT at 14 months of age and 6 months post the first of two intervention modules. *Int. J. Obes.* 2012; 36: 1292–8. DOI: 10.1038/ijo.2012.96.
 51. Daniels L.A., Mallan K.M., Nicholson J.M. et al. Outcomes of an early feeding practices intervention to prevent childhood obesity. *Pediatrics.* 2013; 132: e109–18. DOI: 10.1542/peds.2012-2882.
 52. Paul I.M., Savage J.S., Anzman S.L. et al. Preventing obesity during infancy: A pilot study. *Obesity.* 2011; 19: 353–61. DOI: 10.1038/oby.2010.182.
 53. Wood A.C., Blissett J.M., Brunstrom J.M. et al. Caregiver Influences on Eating Behaviors in Young Children: A Scientific Statement from the American Heart Association. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9: e014520. DOI: 10.1161/JAHA.119.014520.
 54. Auerbach B.J., Wolf F.M., Hikida A. et al. Fruit Juice and Change in BMI: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2017; 139(4): e20162454. DOI: 10.1542/peds.2016-2454.
 55. World Health Organization. Guideline: Sugars Intake for Adults and Children, World Health Organization. 2015. Электронный источник: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028> (доступ 10.04.2023 г.).
 56. Pereira-da-Silva L., Rêgo C., Pietrobelli A. The Diet of Preschool Children in the Mediterranean Countries of the European Union: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2016; 13: 572. DOI: 10.3390/ijerph13060572.
 57. Niederer I., Kriemler S., Zahner L. et al. Influence of a lifestyle intervention in preschool children on physiological and psychological parameters (Ballabeina): Study design of a cluster randomized controlled trial. *BMC Public Health.* 2009; 9: 94. DOI: 10.1186/1471-2458-9-94.
 58. Bleich S.N., Vercammen K.A., Zatz L.Y. et al. Interventions to prevent global childhood overweight and obesity: A systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 332–46. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30358-3.
 59. Annesi J.J., Smith A.E., Tennant G.A. Reducing high BMI in African American preschoolers: Effects of a behavior-based physical activity intervention on caloric expenditure. *South. Med. J.* 2013; 106: 456–9. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3182a05bef.
 60. Annesi J.J., Smith A.E., Tennant G.A. Effects of a cognitive-behaviorally based physical activity treatment for 4- and 5-year-old children attending US preschools. *Int. J. Behav. Med.* 2013; 20: 562–6. DOI: 10.1007/s12529-013-9361-7.
 61. Natale R.A., Messiah S.E., Asfour L.S. et al. Obesity Prevention Program in Childcare Centers: Two-Year Follow-Up. *Am. J. Health Promot.* 2017; 31: 502–10. DOI: 10.1177/0890117116661156.
 62. Fitzgibbon M.L., Stolley M.R., Schiffer L. et al. Family-based hip-hop to health: Outcome results. *Obesity.* 2013; 21: 274–83. DOI: 10.1002/oby.20269.

63. Kong A., Buscemi J., Stolley M.R. et al. Hip-Hop to Health Jr. Randomized Effectiveness Trial: 1-Year Follow-up Results. *Am. J. Prev. Med.* 2016; 50: 136–44. DOI: 10.1016/j.amepre.2015.07.008.
64. Zhou Z., Ren H., Yin Z. et al. A policy-driven multifaceted approach for early childhood physical fitness promotion: Impacts on body composition and physical fitness in young Chinese children. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 118. DOI: 10.1186/1471-2431-14-118.
65. Wang Y., Cai L., Wu Y. et al. What childhood obesity prevention programmes work? A systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2015; 16: 547–65. DOI: 10.1111/obr.12277.
66. Bramante C.T., Thornton R.L.J., Bennett W.L. et al. Systematic Review of Natural Experiments for Childhood Obesity Prevention and Control. *Am. J. Prev. Med.* 2019; 56: 147–58. DOI: 10.1016/j.amepre.2018.08.023.
67. Schwartz A.E., Leardo M., Aneja S. et al. Effect of a School-Based Water Intervention on Child Body Mass Index and Obesity. *JAMA Pediatr.* 2016; 170: 220–6. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.3778.
68. Fitzpatrick C., Datta G.D., Henderson M. et al. School food environments associated with adiposity in Canadian children. *Int. J. Obes.* 2017; 41: 1005–10. DOI: 10.1038/ijo.2017.39.
69. Nanney M.S., MacLehose R.F., Kubik M.Y. et al. School Obesity Prevention Policies and Practices in Minnesota and Student Outcomes: A Longitudinal Cohort Study. *Am. J. Prev. Med.* 2016; 51: 656–63. DOI: 10.1016/j.amepre.2016.05.008.
70. Plimier C.C., Hewawitharana S.C., Webb K.L. et al. Community-level obesity prevention is not associated with dieting behaviours and weight dissatisfaction in children: The Healthy Communities Study. *Pediatr. Obes.* 2020; 15: e12594. DOI: 10.1111/ijpo.12594.
71. Brown T., Moore T.H.M., Hooper L. et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. DOI: 10.1002/14651858.CD001871.pub4.
72. Salam R.A., Padhani Z.A., Das J.K. et al. Effects of Lifestyle Modification Interventions to Prevent and Manage Child and Adolescent Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020; 12: 2208. DOI: 10.3390/nu12082208.
73. Blake-Lamb T.L., Locks L.M., Perkins M.E. et al. Interventions for Childhood Obesity in the First 1000 Days. A Systematic Review. *Am. J. Prev. Med.* 2016; 50: 780–9.
74. Naude C.E., Visser M.E., Nguyen K.A. et al. Effects of total fat intake on bodyweight in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. DOI: 10.1002/14651858.CD012960.
75. Павловская Е.В. Влияние избыточного потребления сахара на здоровье детей. Вопросы практической педиатрии. 2017; 12(6): 65–9. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-6-65-69.
76. Redsell S.A., Edmonds B., Swift J.A. et al. Systematic review of randomized controlled trials of interventions that aim to reduce the risk, either directly or indirectly, of overweight and obesity in infancy and early childhood. *Matern. Child Nutr.* 2016; 12: 24–38. DOI: 10.1111/mcn.12184.
77. Heyman M.B., Abrams S.A., Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; Committee on Nutrition. Fruit Juice in Infants, Children, and Adolescents: Current Recommendations. *Pediatrics.* 2017; 139: e20170967. DOI: 10.1542/peds.2017-0967.
78. Fidler Mis N., Braegger C., Bronsky J. et al. Sugar in Infants, Children and Adolescents: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 65: 681–96. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001733.
79. Baker-Smith C.M., de Ferranti S.D., Cochran W.J., Committee on Nutrition, Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. The Use of Nonnutritive Sweeteners in Children. *Pediatrics.* 2019; 144: e20192765. DOI: 10.1542/peds.2019-2765.
80. Reynolds A.N., Diep Pham H.T., Montez J. et al. Dietary fibre intake in childhood or adolescence and subsequent health outcomes: A systematic review of prospective observational studies. *Diabetes Obes. Metab.* 2020; 22: 2460–7. DOI: 10.1111/dom.14176.
81. Fornari E., Morandi A., Piona C. et al. Policaptil Gel Retard Intake Reduces Postprandial Triglycerides, Ghrelin and Appetite in Obese Children: A Clinical Trial. *Nutrients.* 2020; 12: 214. DOI: 10.3390/nu12010214.
82. Valerio G., Maffei C., Saggese G. et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: Consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital. J. Pediatr.* 2018; 44: 88. DOI: 10.1186/s13052-018-0525-6.
83. Fernández-Barrés S., Romaguera D., Valvi D. et al. Mediterranean dietary pattern in pregnant women and offspring risk of overweight and abdominal obesity in early childhood: The INMA birth cohort study. *Pediatr. Obes.* 2016; 11: 491–9. DOI: 10.1111/ijpo.12092.
84. Fornari E., Brusati M., Maffei C. Nutritional Strategies for Childhood Obesity Prevention. *Life.* 2021; 11: 532. DOI: 10.3390/life11060532.
85. World Health Organization. Consideration of the Evidence on Childhood Obesity for the Commission on Ending Childhood Obesity: Report

of the Ad Hoc Working Group on Science and Evidence for Ending Childhood Obesity, Geneva, Switzerland. World Health Organization. 2016. Электронный источник: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206549> (доступ: 10.04.2023).

86. Pereira A.R., Oliveira A. Dietary Interventions to Prevent Childhood Obesity: A Literature Review. *Nutrients*. 2021; 13: 3447. <https://doi.org/10.3390/nu13103447>.

REFERENCES

1. Lobstein T., Jackson-Leach R., Moodie M.L. et al. Child and adolescent obesity: Part of a bigger picture. *Lancet* 2015; 20: 2510–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61746-3.
2. Koletzko B., Fishbein M., Lee W.S. et al. Prevention of Childhood Obesity: A Position Paper of the Global Federation of International Societies of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (FISPGHAN). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2020; 70: 702–10. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002708.
3. Skinner A.C., Perrin E.M., Moss L.A. et al. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1307–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1502821.
4. Ward Z.J., Long M.W., Resch S.C. et al. Simulation of Growth Trajectories of Childhood Obesity into Adulthood. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 2145–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1703860.
5. Jebeile H., Kelly A.S., O'Malley G. et al. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10(5): 351–65. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00047-X.
6. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Khavkin A.I. K vo-
prosu ob epidemiologii ozhireniya u detey i po-
drostkov (sistematicheskij obzor i meta-analiz
nauchnykh publikatsiy za 15-letniy period). [To the
issue of epidemiology of obesity in children and
adolescents (systematic review and meta-analysis
of scientific publications for the 15-year period)].
Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2022; 17(2): 126–35.
DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135. (in Rus-
sian).
7. Morales Camacho W.J., Molina Díaz J.M., Plata Or-
tiz S. et al. Childhood obesity: Aetiology, comor-
bidities, and treatment. *Diabetes Metab. Res. Rev.*
2019; 35: e3203. DOI: 10.1002/dmrr.3203.
8. Young Lee E., Yoon K.-H. Epidemic obesity in chil-
dren and adolescents: Risk factors and prevention.
Front. Med. 2018; 12: 658–66. DOI: 10.1007/s11684-
018-0640-1.
9. Lowe C.J., Morton J.B., Reichelt A.C. Adolescent
obesity and dietary decision making—a brain-health
perspective. *Lancet Child. Adolesc. Health* 2020; 4:
388–96. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30404-3.
10. Cardel M.I., Atkinson M.A., Taveras E.M. et al. Obesi-
ty Treatment among Adolescents: A Review of Cur-
rent Evidence and Future Directions. *JAMA Pediatr.*
2020; 174: 609–17.
11. Heymsfield S.B., Wadden T.A. Mechanisms, Patho-
physiology, and Management of Obesity. *N. Engl.
J. Med.* 2017; 376: 254–66. DOI: 10.1001/jamapediat-
rics.2020.0085.
12. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardio-
vascular Health and Risk Reduction in Children
and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood
Institute. Expert panel on integrated guidelines for
cardiovascular health and risk reduction in children
and adolescents: Summary report. *Pediatrics* 2011;
128: S213–56. DOI: 10.1542/peds.2009-2107C.
13. Steinberger J., Daniels S.R. American Heart Associ-
ation Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in
the Young Committee (Council on Cardiovascular
Disease in the Young); American Heart Association
Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical
Activity, and Metabolism). Obesity, insulin resis-
tance, diabetes, and cardiovascular risk in children:
an American Heart Association scientific statement
from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesi-
ty in the Young Committee (Council on Cardiovas-
cular Disease in the Young) and the Diabetes Com-
mittee (Council on Nutrition, Physical Activity, and
Metabolism). *Circulation*. 2003; 107(10): 1448–53.
DOI: 10.1161/01.cir.0000060923.07573.f2.
14. Styne D.M., Arslanian S.A., Connor E.L. et al. Pedi-
atric Obesity-Assessment, Treatment, and Preven-
tion: An Endocrine Society Clinical Practice Guide-
line. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(3): 709–57.
DOI: 10.1210/jc.2016-2573.
15. Rannyaya profilaktika ozhireniya u detey. [Early
prevention of obesity in children] *Metodicheskiye
rekommendatsii*. Moskva; 2022. (in Russian).
16. Kamalova A.A. Sovremennyye podkhody k pro-
filaktike ozhireniya u detey. [Modern approaches
to the prevention of obesity in children]. *Rossiyskiy
vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016; 61(6): 43–7.
DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-43-48. (in Rus-
sian).
17. Netrebenko O.K., Ukrantsev S.Ye., Mel'nikova I.Yu.
Ozhireniye u detey: novyye kontseptsii i naprav-
leniya profilaktiki. [Obesity in children: new con-
cepts and directions of prevention]. *Obzor lite-
ratury. Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2017; 16(5):
399–405. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1804. (in Russian).
18. Poston L., Caleyachetty R., Cnattingius S. et al. Pre-
conceptional and maternal obesity: Epidemiology
and health consequences. *Lancet Diabetes Endo-
crinol.* 2016; 4: 1025–36.
19. Jacob C.M., Newell M.-L., Hanson M. Narrative re-
view of reviews of preconception interventions to
prevent an increased risk of obesity and non-com-

- municable diseases in children. *Obes. Rev.* 2019; 20: 5–17. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0.
20. Imdad A., Bhutta Z.A. Maternal Nutrition and Birth Outcomes: Effect of Balanced Protein-Energy Supplementation. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2012; 26(Suppl. 1): 178–90. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2012.01308.x.
21. Tobias D.K., Zhang C., van Dam R.M. et al. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2011; 34: 223–9.
22. Agha M., Agha R.A., Sandell J. Interventions to Reduce and Prevent Obesity in Pre-Conceptual and Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2014; 9: e95132. DOI: 10.2337/dc10-1368.
23. Duque-Guimarães D.E., Ozanne S.E. Nutritional programming of insulin resistance: causes and consequences. *Trends Endocrinol Metab.* 2013; 24(10): 525–35. DOI: 10.1016/j.tem.2013.05.006.
24. Fernandez-Twinn D.S., Ozanne S.E. Early life nutrition and metabolic programming. *Ann NY Acad Sci.* 2010; 1212: 78–96. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05798.x.
25. Langley-Evans D.C., McMullen S. Developmental origins of adult disease. *Med Princ Pract.* 2010; 19(2): 87–98.
26. Innis S.M. Metabolic programming of long-term outcomes due to fatty acid nutrition in early life. *Matern Child Nutr.* 2011; 7 (Suppl 2): 112–23. DOI: 10.1111/j.1740-8709.2011.00318.x.
27. Warner M.J., Ozanne S.E. Mechanisms involved in the developmental programming of adulthood disease. *Biochem J.* 2010; 427(3): 333–47. DOI: 10.1042/BJ20091861.
28. Tamashiro L.K., Moran T.H. Perinatal environment and its influences on metabolic programming of offspring. *Physiol Behav.* 2010; 100(5): 560–6. DOI: 10.1016/j.physbeh.2010.04.008.
29. Blake-Lamb T., Boudreau A.A., Matathia S. et al. Association of the First 1,000 Days Systems-Change Intervention on Maternal Gestational Weight Gain. *Obstet. Gynecol.* 2020; 135: 1047–57. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003752.
30. Grobler L., Visser M., Siegfried N. Healthy Life Trajectories Initiative: Summary of the evidence base for pregnancy-related interventions to prevent overweight and obesity in children. *Obes. Rev.* 2019; 20: 18–30. DOI: 10.1111/obr.12767.
31. Patro-Golab B., Zalewski B.M., Kołodziej M. et al. Nutritional interventions or exposures in infants and children aged up to 3 years and their effects on subsequent risk of overweight, obesity and body fat: A systematic review of systematic reviews. *Obes. Rev.* 2016; 17: 1245–57. DOI: 10.1111/obr.12745.
32. Horta B.L., Loret de Mola C., Victora C.G. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015; 104: 30–7. DOI: 10.1111/apa.13133.
33. Kramer M.S., Chalmers B., Hodnett E.D. et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): A randomized trial in the Republic of Belarus. *JAMA.* 2001; 285: 413–20. DOI: 10.1001/jama.285.4.413.
34. Kramer M.S., Matush L., Vanilovich I. et al. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: Evidence from a large randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86: 1717–21. DOI: 10.1093/ajcn/86.5.1717.
35. Martin R.M., Patel R., Kramer M.S. et al. Effects of promoting longer-term and exclusive breastfeeding on adiposity and insulin-like growth factor-I at age 11.5 years: A randomized trial. *JAMA.* 2013; 309: 1005–13. DOI: 10.1001/jama.2013.167.
36. Albernaz E., Victora C.G., Haisma, H. et al. Lactation counseling increases breast-feeding duration but not breast milk intake as measured by isotopic methods. *J. Nutr.* 2003; 133: 205–10. DOI: 10.1093/jn/133.1.205.
37. Patro-Golab B., Zalewski B.M., Kouwenhoven S.M. et al. Protein Concentration in Milk Formula, Growth, and Later Risk of Obesity: A Systematic Review. *J. Nutr.* 2016; 146: 551–64. DOI: 10.3945/jn.115.223651.
38. Hörnell A., Lagström H., Lande B. et al. Protein intake from 0 to 18 years of age and its relation to health: A systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr. Res.* 2013; 57: 21083. DOI: 10.3402/fnr.v57i0.21083.
39. Abrams S.A., Hawthorne K.M., Pammi M.A. Systematic Review of Controlled Trials of Lower-Protein or Energy-Containing Infant Formulas for Use by Healthy Full-Term Infants. *Adv. Nutr.* 2015; 6: 178–88. DOI: 10.3945/an.114.006379.
40. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA J.* 2014; 12: 3760.
41. Hojsak I., Bronsky J., Campoy C. et al. Young Child Formula: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018; 66: 177–85. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001821.
42. Rzehak P., Sausenthaler S., Koletzko S. et al. Long-term effects of hydrolyzed protein infant formulas on growth—Extended follow-up to 10 y of age: Results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (Suppl. 6): 1803S–7S. DOI: 10.3945/ajcn.110.000679.
43. Mennella J.A., Ventura A.K., Beauchamp G.K. Differential growth patterns among healthy infants fed

- protein hydrolysate or cow-milk formulas. *Pediatrics*. 2011; 127: 110–8. DOI: 10.1542/peds.2010-1675.
44. Koplin J.J., Kerr J.A., Lodge C. et al. Infant and young child feeding interventions targeting overweight and obesity: A narrative review. *Obes. Rev.* 2019; 20 (Suppl. 1): 31–44. DOI: 10.1111/obr.12798.
 45. Fewtrell M., Bronsky J., Campoy C. et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 64: 119–32. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001454.
 46. Daniels L., Mallan K.M., Fildes A. et al. The timing of solid introduction in an 'obesogenic' environment: A narrative review of the evidence and methodological issues. *Aust. N. Z. J. Public Health.* 2015; 39: 366–73. DOI: 10.1111/1753-6405.12376.
 47. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). Appropriate age range for introduction of complementary feeding into an infant's diet. *EFSA J.* 2019; 17. DOI: 10.2903/j.efsa.2019.5780.
 48. Campbell K.J., Lioret S., McNaughton S. et al. A parent-focused intervention to reduce infant obesity risk behaviors: A randomized trial. *Pediatrics*. 2013; 131: 652–60. DOI: 10.1542/peds.2012-2576.
 49. Morandi A., Tommasi M., Soffiati F. et al. Prevention of obesity in toddlers (PROBIT): A randomised clinical trial of responsive feeding promotion from birth to 24 months. *Int. J. Obes.* 2019; 43: 1961–6. DOI: 10.1038/s41366-019-0406-0.
 50. Daniels L.A., Mallan K.M., Battistutta D. et al. Evaluation of an intervention to promote protective infant feeding practices to prevent childhood obesity: Outcomes of the NOURISH RCT at 14 months of age and 6 months post the first of two intervention modules. *Int. J. Obes.* 2012; 36: 1292–8. DOI: 10.1038/ijo.2012.96.
 51. Daniels L.A., Mallan K.M., Nicholson J.M. et al. Outcomes of an early feeding practices intervention to prevent childhood obesity. *Pediatrics*. 2013; 132: e109–18. DOI: 10.1542/peds.2012-2882.
 52. Paul I.M., Savage J.S., Anzman S.L. et al. Preventing obesity during infancy: A pilot study. *Obesity*. 2011; 19: 353–61. DOI: 10.1038/oby.2010.182.
 53. Wood A.C., Blissett J.M., Brunstrom J.M. et al. Caregiver Influences on Eating Behaviors in Young Children: A Scientific Statement from the American Heart Association. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9: e014520. DOI: 10.1161/JAHA.119.014520.
 54. Auerbach B.J., Wolf F.M., Hikida A. et al. Fruit Juice and Change in BMI: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2017; 139(4): e20162454. DOI: 10.1542/peds.2016-2454.
 55. World Health Organization. Guideline: Sugars Intake for Adults and Children, World Health Organization. 2015. Electronic resource: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028> (access 10.04.2023).
 56. Pereira-da-Silva L., Rêgo C., Pietrobelli A. The Diet of Preschool Children in the Mediterranean Countries of the European Union: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2016; 13: 572. DOI: 10.3390/ijerph13060572.
 57. Niederer I., Kriemler S., Zahner L. et al. Influence of a lifestyle intervention in preschool children on physiological and psychological parameters (Ballabeina): Study design of a cluster randomized controlled trial. *BMC Public Health.* 2009; 9: 94. DOI: 10.1186/1471-2458-9-94.
 58. Bleich S.N., Vercammen K.A., Zatz L.Y. et al. Interventions to prevent global childhood overweight and obesity: A systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 332–46. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30358-3.
 59. Annesi J.J., Smith A.E., Tennant G.A. Reducing high BMI in African American preschoolers: Effects of a behavior-based physical activity intervention on caloric expenditure. *South. Med. J.* 2013; 106: 456–9. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3182a05bef.
 60. Annesi J.J., Smith A.E., Tennant G.A. Effects of a cognitive-behaviorally based physical activity treatment for 4- and 5-year-old children attending US preschools. *Int. J. Behav. Med.* 2013; 20: 562–6. DOI: 10.1007/s12529-013-9361-7.
 61. Natale R.A., Messiah S.E., Asfour L.S. et al. Obesity Prevention Program in Childcare Centers: Two-Year Follow-Up. *Am. J. Health Promot.* 2017; 31: 502–10. DOI: 10.1177/0890117116661156.
 62. Fitzgibbon M.L., Stolley M.R., Schiffer L. et al. Family-based hip-hop to health: Outcome results. *Obesity*. 2013; 21: 274–83. DOI: 10.1002/oby.20269.
 63. Kong A., Buscemi J., Stolley M.R. et al. Hip-Hop to Health Jr. Randomized Effectiveness Trial: 1-Year Follow-up Results. *Am. J. Prev. Med.* 2016; 50: 136–44. DOI: 10.1016/j.amepre.2015.07.008.
 64. Zhou Z., Ren H., Yin Z. et al. A policy-driven multifaceted approach for early childhood physical fitness promotion: Impacts on body composition and physical fitness in young Chinese children. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 118. DOI: 10.1186/1471-2431-14-118.
 65. Wang Y., Cai L., Wu Y. et al. What childhood obesity prevention programmes work? A systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2015; 16: 547–65. DOI: 10.1111/obr.12277.
 66. Bramante C.T., Thornton R.L.J., Bennett W.L. et al. Systematic Review of Natural Experiments for Childhood Obesity Prevention and Control. *Am. J. Prev. Med.* 2019; 56: 147–58. DOI: 10.1016/j.amepre.2018.08.023.
 67. Schwartz A.E., Leardo M., Aneja S. et al. Effect of a School-Based Water Intervention on Child Body

- Mass Index and Obesity. *JAMA Pediatr.* 2016; 170: 220–6. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.3778.
68. Fitzpatrick C., Datta G.D., Henderson M. et al. School food environments associated with adiposity in Canadian children. *Int. J. Obes.* 2017; 41: 1005–10. DOI: 10.1038/ijo.2017.39.
69. Nannery M.S., MacLehose R.F., Kubik M.Y. et al. School Obesity Prevention Policies and Practices in Minnesota and Student Outcomes: A Longitudinal Cohort Study. *Am. J. Prev. Med.* 2016; 51: 656–63. DOI: 10.1016/j.amepre.2016.05.008.
70. Plimier C.C., Hewawitharana S.C., Webb K.L. et al. Community-level obesity prevention is not associated with dieting behaviours and weight dissatisfaction in children: The Healthy Communities Study. *Pediatr. Obes.* 2020; 15: e12594. DOI: 10.1111/ijpo.12594.
71. Brown T., Moore T.H.M., Hooper L. et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. DOI: 10.1002/14651858.CD001871.pub4.
72. Salam R.A., Padhani Z.A., Das J.K. et al. Effects of Lifestyle Modification Interventions to Prevent and Manage Child and Adolescent Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020; 12: 2208. DOI: 10.3390/nu12082208.
73. Blake-Lamb T.L., Locks L.M., Perkins M.E. et al. Interventions for Childhood Obesity in the First 1000 Days. A Systematic Review. *Am. J. Prev. Med.* 2016; 50: 780–9.
74. Naude C.E., Visser M.E., Nguyen K.A. et al. Effects of total fat intake on bodyweight in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. DOI: 10.1002/14651858.CD012960.
75. Pavlovskaya Ye.V. Vliyaniye izbytochnogo potrebleniya sakhara na zdorov'ye detey. [The effect of excess consumption of sugar on children's health]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2017; 12(6): 65–9. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-6-65-69. (in Russian).
76. Redsell S.A., Edmonds B., Swift J.A. et al. Systematic review of randomized controlled trials of interventions that aim to reduce the risk, either directly or indirectly, of overweight and obesity in infancy and early childhood. *Matern. Child Nutr.* 2016; 12: 24–38. DOI: 10.1111/mcn.12184.
77. Heyman M.B., Abrams S.A., Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; Committee on Nutrition. Fruit Juice in Infants, Children, and Adolescents: Current Recommendations. *Pediatrics.* 2017; 139: e20170967. DOI: 10.1542/peds.2017-0967.
78. Fidler Mis N., Braegger C., Bronsky J. et al. Sugar in Infants, Children and Adolescents: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 65: 681–96. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001733.
79. Baker-Smith C.M., de Ferranti S.D., Cochran W.J., Committee on Nutrition, Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. The Use of Nonnutritive Sweeteners in Children. *Pediatrics.* 2019; 144: e20192765. DOI: 10.1542/peds.2019-2765.
80. Reynolds A.N., Diep Pham H.T., Montez J. et al. Dietary fibre intake in childhood or adolescence and subsequent health outcomes: A systematic review of prospective observational studies. *Diabetes Obes. Metab.* 2020; 22: 2460–7. DOI: 10.1111/dom.14176.
81. Fornari E., Morandi A., Piona C. et al. Policaptil Gel Retard Intake Reduces Postprandial Triglycerides, Ghrelin and Appetite in Obese Children: A Clinical Trial. *Nutrients.* 2020; 12: 214. DOI: 10.3390/nu12010214.
82. Valerio G., Maffei C., Saggese G. et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: Consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital. J. Pediatr.* 2018; 44: 88. DOI: 10.1186/s13052-018-0525-6.
83. Fernández-Barrés S., Romaguera D., Valvi D. et al. Mediterranean dietary pattern in pregnant women and offspring risk of overweight and abdominal obesity in early childhood: The INMA birth cohort study. *Pediatr. Obes.* 2016; 11: 491–9. DOI: 10.1111/ijpo.12092.
84. Fornari E., Brusati M., Maffei C. Nutritional Strategies for Childhood Obesity Prevention. *Life.* 2021; 11: 532. DOI: 10.3390/life11060532.
85. World Health Organization. Consideration of the Evidence on Childhood Obesity for the Commission on Ending Childhood Obesity: Report of the Ad Hoc Working Group on Science and Evidence for Ending Childhood Obesity, Geneva, Switzerland. World Health Organization. 2016. Electronic resource: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206549> (access 10.04.2023).
86. Pereira A.R., Oliveira A. Dietary Interventions to Prevent Childhood Obesity: A Literature Review. *Nutrients.* 2021; 13: 3447. <https://doi.org/10.3390/nu13103447>.

УДК 616.34-008.87/.89+615.038+615.283+615.331+616.348/.351-006.6-085
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.96.49.006

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ЛЯМБЛИОЗА

© Алексей Рустемович Бахвалов, Маргарита Дмитриевна Шестакова

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

Контактная информация:

Алексей Рустемович Бахвалов — аспирант кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми.

E-mail: bakhvaleksej@yandex.ru ORCID ID: 0009-0001-7700-1007

Для цитирования: Бахвалов А.Р., Шестакова М.Д. Адьювантная терапия лямблиоза // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 3. С. 91–96. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.96.49.006>

Поступила: 25.05.2023

Одобрена: 27.07.2023

Принята к печати: 12.09.2023

Резюме. Лямблиоз остается актуальной проблемой в России по причине близости к эндемичным очагам, недостаточного контроля заболеваемости, особенно среди взрослого населения, и низкого уровня гигиенической грамотности среди подростков. Прогрессирование заболевания приводит к широкому симптомокомплексу, отягощает течение коморбидной патологии и провоцирует развитие функциональных расстройств. Используемая патогенетическая терапия позволяет добиться полной элиминации возбудителя. В данной статье приводятся сведения о применении адьювантной терапии, которая позволяет уменьшить сроки лечения и снизить количество остаточных явлений.

Ключевые слова: лямблиоз, протозойная инфекция; кишечная микробиота; антибактериальная терапия; пробиотики; адьювантная терапия.

ADJUVANT THERAPY FOR GIARDIASIS

© Aleksey R. Bakhvalov, Margarita D. Shestakova

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

Contact information:

Aleksey R. Bakhvalov — post-graduate student of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a course of general child care. E-mail: bakhvaleksej@yandex.ru ORCID: 0009-0001-7700-1007

For citation: Bakhvalov AR, Shestakova MD. Adjuvant therapy for giardiasis. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(3): 91–96. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.96.49.006>

Received: 25.05.2023

Revised: 27.07.2023

Accepted: 12.09.2023

Abstract. Giardiasis remains an urgent problem in Russia due to its proximity to endemic foci, insufficient control of the incidence, especially among the adult population, and the low level of hygiene literacy among adolescents. The progression of the disease leads to a wide symptom complex, aggravates the course of comorbid pathology and provokes the development of functional disorders. Used pathogenetic therapy allows to achieve complete elimination of the pathogen. This article provides information on the use of adjuvant therapy, which can reduce the duration of treatment and reduce the number of residual effects.

Key words: giardiasis; protozoal infection; intestinal microbiota; antibiotic therapy; probiotics; adjuvant therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Лямблиоз (в зарубежных источниках — жиардиаз) является самым распространенным протозойным заболеванием человека в мире. Несмотря на то что некоторыми научными источниками данное заболевание относится к разряду «забытых тропических болезней», по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), численность населения, зараженного лямблиями, составляет 10–20%

[1, 2]. Так, в Ленинградской области за период 2017–2021 гг. зафиксировано 1924 случая заболевания, из которых 1513 случаев (79%) приходилось на детей [3].

Возбудитель лямблиоза *Giardia intestinalis* (*Giardia lamblia*) — жгутиковое простейшее; заражение происходит после попадания цист в желудочно-кишечный тракт. Источником служит больной человек — в 1 г фекалий находится до 250 тысяч

цист, а инокуляционная доза составляет всего 10–100 цист. Цисты устойчивы во внешней среде, свободно преодолевают желудочный барьер и под действием дуоденального содержимого в тонкой кишке переходят в стадию трофозоитов, питаясь продуктами мембранного пищеварения. Завершается цикл спонтанным переходом лямблий в форму цист и выходом их с фекалиями [4]. Клинические рекомендации Минздрава и протоколы лечения лямблиоза в России отсутствуют. В литературе обсуждаются различные варианты: от монотерапии антипаразитарными средствами [5–8] до длительной трехэтапной комплексной терапии [9–12]. Использование адъювантной терапии связано с растущей устойчивостью паразита к антипротозойным препаратам [13–16] и низкой эффективностью монотерапии [17, 18].

ЦЕЛЬ

Анализ научных исследований, оценивающих эффективность комплексной терапии лямблиоза в сравнении с монотерапией антипротозойными препаратами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для поиска источников зарубежной и отечественной литературы были использованы базы данных Cyberleninka, UpToDate, PubMed, Medscape, PLOS и e-library. Использовались следующие ключевые слова: лямблиоз, протозойная инфекция, кишечная микробиота, антибактериальная терапия, пробиотики, энтеросорбенты, иммуномодуляторы, гепатопротекторы, адъювантная терапия. Проанализировано 34 источника.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Классический отечественный подход к терапии лямблиоза, изложенный в ряде практических руководств для врачей, требует поэтапного и комплексного лечения, сводящегося к трем последовательным действиям: устранение факторов, способствующих «неспособности к процветанию» — собственно антипаразитарная терапия — постэрадикационная поддержка организма [4, 19–21]. Однако доказательных исследований по эффективности данного подхода нами не найдено; рекомендации основаны на эмпирическом подходе. Опубликованы результаты единственного исследования, в котором сравнивалась эффективность терапии лямблиоза у дошкольников только антипаразитарным средством (А), антипаразитарным средством в сочетании с пребиотиком с сорбционными свойствами (А+С), антипаразитарным средством в сочетании с пребиотиком с сорбционными свойствами и желчегонным препаратом (А+С+Ж) и антипаразитарным средством в сочета-

нии с пребиотиком с сорбционными свойствами, желчегонным препаратом и гепатопротектором (А+С+Ж+Г) [22, 23]. Авторы сообщают, что эффективность эрадикации лямблий не зависела от применяемой схемы лечения, но при использовании комбинированных схем (особенно А+С+Ж) быстрее нормализовывался стул, исчезали боли в животе, тошнота и также отмечалась нормализация состояния вегетативной нервной системы по данным кардиоинтервалографии [22, 23].

В связи с доказательством роли кишечного микробиоценоза в патогенезе лямблиоза [24–27] наиболее широко изучаемым методом лечения в настоящее время является комбинация антипротозойных средств с пробиотиками. В недавней публикации [28] сообщается, что постоянно поддерживаемый нормальный состав кишечной микробиоты защищает от различных микроорганизмов и простейших; предполагается, что помимо непосредственного воздействия на кишечный эпителий (восстановление слизистого барьера, увеличение количества эпителиальных и бокаловидных клеток), пробиотики могут разрушать клеточную архитектуру паразитов и модулировать иммунный ответ. В сравнительном исследовании [29] показано, что в сравнении с монотерапией использование комплексного лечения (в качестве пробиотика использовался *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745) значительно повысило эффективность терапии за счет значительного улучшения микробиоты кишечника. Ретроспективное когортное исследование противоямблиозных препаратов и их комбинации с пробиотиками, проведенное отечественными учеными, свидетельствует о недостаточной клинической эффективности эрадикационной терапии исключительно противоямблиозными препаратами, снижении продолжительности симптомов лямблиоза и частоты постлямблиозных осложнений при использовании в качестве адъювантной терапии пробиотика [30]. Аналогичные данные получены Е.А. Корниенко в 2008 году [18]. Стоит отметить, что в исследованиях с использованием экспериментальной модели лямблиоза показано, что пробиотики в качестве монотерапии также обладают противоямблиозным действием, что делает их полезными при лечении резистентных форм паразитарной инвазии [31].

Влияние энтеросорбентов в терапии лямблиоза изучено меньше. В зарубежных источниках подобные исследования не приводятся, в отечественной литературе имеются единичные публикации, доказывающие эффективность энтеросорбентов, в том числе БАДов, в комплексной терапии лямблиоза [32, 33]. В одном из исследований оценена эффективность энтеросорбента Зостерин-Ультра при комплексной терапии у детей с лямблиозом. Было обследовано 60 детей в возрасте от 3 до

17 лет с лямблиозом. Пациенты были распределены на 3 группы: первая — 20 детей, с включением в комплексное лечение Зостерина-Ультра 30% на фоне лечения албендазолом; вторая — 20 детей, с включением в комплексное лечение Зостерина-Ультра 60% на фоне лечения албендазолом; третья (группа сравнения) — 20 детей, лечение только албендазолом. У всех детей, получавших лечение с включением в комплексную терапию Зостерина-Ультра, в сравнении с монотерапией, значительно чаще был полностью купирован болевой синдром и астенические жалобы. Максимальный процент эрадикации лямблий наблюдался при адъювантной терапии Зостерином-Ультра 60% на фоне лечения албендазолом. Включение энтеросорбентов в схему терапии приводило к полному купированию метеоризма и флаттуленции, а также нормализации аппетита. На основании полученных данных авторы рекомендуют включать Зостерин-Ультра в комплексное лечение лямблиоза у детей [33].

Единичные публикации рекомендуют включать в схему лечения лямблиоза витаминно-минеральные добавки [34], однако исследования, подтверждающие эффективность такого подхода, отсутствуют. Также отсутствуют данные об эффективности гепатопротекторов, иммуномодуляторов, антигистаминных препаратов при лямблиозе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие у лямблий резистентности к противолямблиозным препаратам требует новых подходов к терапии. Изучение комплексной терапии остается предметом подробных исследований; необходимо больше рандомизированных испытаний для скорейшего включения комплексной терапии в национальные программы и клинические рекомендации.

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. Новикова В.П., Бехтерева М.К. Лямблиоз. Руководство для врачей. Сер. SMART. М.; 2023: 95.
2. Захарова И.Н., Авдюхина Т.И., Бережная И.В. и др. Диагностика и лечение лямблиоза у детей. Учебн. пособие. Под ред. проф. И.Н. Захаровой; ГБОУ ДПО РМАПО «Российская медицинская академия последиplomного образования». М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2015.
3. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ленинградской области; Федеральное статистическое наблюдение, Форма № 2. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях. Раздел 2. Паразитарные заболевания. 2017–2021 гг.
4. Новикова В.П., Калинина Е.Ю., Шабалов А.М., Осмаловская Е.А. Лямблиоз. Учебное пособие для врачей. СПб.; 2010: 89.
5. Gardner T.B., Hill D.R. Treatment of giardiasis. Clin Microbiol Rev. 2001; 14(1): 114–28. DOI: 10.1128/CMR.14.1.114-128.2001.
6. Ordóñez-Mena J.M., McCarthy N.D., Fanshawe T.R. Comparative efficacy of drugs for treating giardiasis: a systematic update of the literature and network meta-analysis of randomized clinical trials. J Antimicrob Chemother 2018; 73: 596.
7. Бельмер С.В., Новикова В.П. Лямблиоз у детей: принципы базисной терапии (на основании рабочего протокола диагностики и лечения лямблиоза у детей 2013 г.) РМЖ. 2013; 21(24): 1201–5.
8. Бехтерева М.К., Луппова Н.Е., Корниенко Е.А. и др. Рабочий протокол диагностики и лечения лямблиоза у детей. Вопросы детской диетологии. 2013; 11(6): 72–7.
9. Мишкина Т.В., Ревнова М.О., Ткаченко М.А., Шестакова М.Д. Паразитозы у детей. Учебное пособие. СПбГПМУ. 2015: 12.
10. Ревнова М.О., Гайдук И.М., Мишкина Т.В. и др. Гельминтозы и паразитозы у детей. Сер. Библиотека педиатрического университета. Блокнот старшекурсника. СПб.; 2021.
11. Белова А.А., Новикова В.П., Шноль Е.В., Уразгалиева И.А. Оценка эффективности комплексного лечения лямблиоза у детей. В сборнике: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы Юбилейного XXX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. 2023: 145–7.
12. Новикова В.П., Белова А.А. Лямблиоз у детей. Актуальные проблемы лечения. Children's Medicine of the North-West. 2022; 10 (1): 49–61.

13. Lalle M. Giardiasis in the post genomic era: treatment, drug resistance and novel therapeutic perspectives. *Infect Disord Drug Targets*. 2010; 10: 283.
14. Requena-Méndez A., Goñi P., Rubio E. et al. The Use of Quinacrine in Nitroimidazole-resistant Giardia Duodenalis: An Old Drug for an Emerging Problem. *J Infect Dis*. 2017; 215: 946.
15. Neumayr A., Schunk M., Theunissen C. et al. Efficacy and Tolerability of Quinacrine Monotherapy and Albendazole Plus Chloroquine Combination Therapy in Nitroimidazole-Refractory Giardiasis: A TropNet Study. *Clin Infect Dis*. 2021; 73: 1517.
16. Nash T.E., Ohl C.A., Thomas E. et al. Treatment of patients with refractory giardiasis. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 22.
17. Корниенко Е., Минина С., Фаина С., Лобода Т. Клиника, диагностика и лечение лямблиоза у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2009; 6(4): 40–6.
18. Корниенко Е.А., Дроздова С.Н., Калинина Н.М., Чиненова Л.В. Современное течение лямблиоза у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2008; 6(2): 6–10.
19. Торопова Н.П., Сафронова Н.А., Синявская О.А. и др. Дерматозы и паразитарные болезни у детей и подростков (аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики). *Практическое пособие для врачей*. Екатеринбург. 2004: 18–32.
20. Бандурина Т.Ю., Кнорринг Г.Ю. Проблемы диагностики и лечения лямблиоза у детей. *TerraMedica*. 2003; 4: 23–7.
21. Бельмер С.В., Бехтерева М.К., Калинина Е.Ю. и др. Лямблиоз. Учебное пособие для врачей. 2-е издание, исправленное и дополненное. СПб.; 2014: 80.
22. Осмаловская Е.А., Шабалов А.М., Леонова И.А. и др. Коррекция нарушений вегетативного статуса у детей дошкольного возраста при лямблиозе. В сборнике: *Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения. Материалы Российского форума*. 2010: 161–4.
23. Осмаловская Е.А., Новикова В.П., Хомич М.М., Шабалов А.М. Возможности коррекции нарушений вегетативного статуса у детей дошкольного возраста при лямблиозе. *Вестник современной клинической медицины*. 2010; (S1): 135–6.
24. Fekete E., Allain T., Siddiq A. et al. Giardia spp. and the Gut Microbiota: Dangerous Liaisons. *Front Microbiol*. 2021; 12(11): 618106. DOI: 10.3389/fmicb.2020.618106.
25. Fink M.Y., Singer S.M. The intersection of immune responses, microbiota, and pathogenesis in giardiasis. *Trends Parasitol*. 2017; 33: 901–13. DOI: 10.1016/j.pt.2017.08.001.
26. Новикова В.П., Цех О.М., Гурьева В.А., Уразгайева И.А. Динамика показателей масс-спектрометрии микробных маркеров крови при лечении лямблиоза у детей. В сборнике: *Воронцовские чтения. Санкт-Петербург-2012. Материалы V Региональной Научно-практической конференции*. 2012: 157–8.
27. Новикова В.П., Цех О.М., Гурьева В.А. и др. Динамика состояния микрофлоры тонкой кишки у детей на фоне лечения лямблиоза. В сборнике: *Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы XIX конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ*. 2012: 282–3.
28. Dashti N., Zarebavani M. Probiotics in the management of Giardia duodenalis: an update on potential mechanisms and outcomes. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2021; 394(9): 1869–78. DOI: 10.1007/s00210-021-02124-z.
29. Pryshliak O.Y., Protsyk A.L., Semaniv M.V. et al. Effect of probiotics on the intestinal microbiota of patients with giardiasis and ascariasis. *J Med Life*. 2022; 15(10): 1278–82. DOI: 10.25122/jml-2022-0191.
30. Кимирилова О.Г., Харченко Г.А. Результаты лечения лямблиоза у детей с применением противолямблиозных препаратов и их комбинации с пробиотиками: ретроспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17(4): 301–6. <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i4.1923>.
31. Ribeiro MRS., Oliveira D.R., Caliar M.V. et al. Saccharomyces boulardii as therapeutic alternative in experimental giardiasis. *J Appl Microbiol*. 2021; 131(1): 460–9. DOI: 10.1111/jam.14941.
32. Данилова Е.И., Трусова О.Ю., Головачёва Е.И. и др. Эффективность применения энтеросорбентов в терапии лямблиоза у детей. *Доктор.Ру*. 2016; 6(123): 32–7.
33. Новикова В.П., Листопадова А.П., Блинов А.Е. Эффективность энтеросорбции в комплексном лечении лямблиоза у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2020; 15(5): 93–101. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-93-101.
34. Ершова И.Б., Мочалова А.А., Осипова Т.Ф., Петренко О.В. Усовершенствование терапии лямблиоза. *Актуальная инфектология*. 2015; 3: 49–54.

REFERENCES

1. Novikova V.P., Bekhtereva M.K. Lyamblioz. [Lambliosis]. *Rukovodstvo dlya vrachey. Ser. SMART*. Moskva; 2023: 95. (in Russian).
2. Zakharova I.N., Avdyukhina T.I., Berezhnaya I.V. i dr. Diagnostika i lecheniye lyambliozu u detey. [Diagnosis and treatment of giardiasis in children]. *Uchebn.posobiye. Pod red. prof. I.N. Zakharovoy; GBOU DPO RMAPO «Rossiyskaya meditsinskaya*

- akademiya poslediplomnogo obrazovaniya». Moskva: GBOU DPO RMAPO Publ.; 2015. (in Russian).
3. Upravleniye Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka po Leningradskoy oblasti; Federal'noye statisticheskoye nablyudeniye, Forma № 2. Svedeniya ob infektsionnykh i parazitarnykh zabolivaniyakh. [Information on infectious and parasitic diseases]. Razdel 2. Parazitarnyye zabolivaniya. 2017–2021 gg. (in Russian).
 4. Novikova V.P., Kalinina Ye.Yu., Shabalov A.M., Osmalovskaya Ye.A. Lyamblioz. [Lambliosis]. Uchebnoye posobiye dlya vrachey. Sant-Peterburg; 2010: 89. (in Russian).
 5. Gardner T.B., Hill D.R. Treatment of giardiasis. Clin Microbiol Rev. 2001; 14(1): 114–28. DOI: 10.1128/CMR.14.1.114-128.2001.
 6. Ordóñez-Mena J.M., McCarthy N.D., Fanshawe T.R. Comparative efficacy of drugs for treating giardiasis: a systematic update of the literature and network meta-analysis of randomized clinical trials. J Antimicrob Chemother 2018; 73: 596.
 7. Bel'mer S.V., Novikova V.P. Lyamblioz u detey: printsiy bazisnoy terapii (na osnovanii rabochego protokola diagnostiki i lecheniya lyamblioza u detey 2013 g.) [Lambliosis in children: the principles of basic therapy (based on the working protocol for the diagnosis and treatment of lambliosis in children in 2013) breast cancer]. RMZH. 2013; 21(24): 1201–5. (in Russian).
 8. Bekhtereva M.K., Luppova N.Ye., Korniyenko Ye.A. i dr. Rabochiy protokol diagnostiki i lecheniya lyamblioza u detey. [Working protocol of diagnosis and treatment of lambliosis in children]. Voprosy detskoy diyetologii. 2013; 11(6): 72–7. (in Russian).
 9. Mishkina T.V., Revnova M.O., Tkachenko M.A., Shestakova M.D. Parazitozы u detey. [Parasitosis in children]. Uchebnoye posobiye. SPbGPMU Publ. 2015: 12. (in Russian).
 10. Revnova M.O., Gayduk I.M., Mishkina T.V. i dr. Gel'mintozy i parazitozы u detey. [Helminthosis and parasitosis in children]. Ser. Biblioteka pediatricheskogo universiteta. Bloknot starshekursnika. Sant-Peterburg; 2021. (in Russian).
 11. Belova A.A., Novikova V.P., Shnol' Ye.V., Urazgaliyeva I.A. Otsenka effektivnosti kompleksnogo lecheniya lyamblioza u detey. [Assessment of the effectiveness of complex treatment of lambliosis in children]. V sbornike: Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey. Materialy Yubileynogo XXX Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG. 2023: 145–7. (in Russian).
 12. Novikova V.P., Belova A.A. Lyamblioz u detey. Aktual'nyye problemy lecheniya. [Lambliosis in children. Actual treatment problems]. Children's Medicine of the North-West. 2022; 10 (1): 49–61. (in Russian).
 13. Lalle M. Giardiasis in the post genomic era: treatment, drug resistance and novel therapeutic perspectives. Infect Disord Drug Targets. 2010; 10: 283.
 14. Requena-Méndez A., Goñi P., Rubio E. et al. The Use of Quinacrine in Nitroimidazole-resistant Giardia Duodenalis: An Old Drug for an Emerging Problem. J Infect Dis. 2017; 215: 946.
 15. Neumayr A., Schunk M., Theunissen C. et al. Efficacy and Tolerability of Quinacrine Monotherapy and Albendazole Plus Chloroquine Combination Therapy in Nitroimidazole-Refractory Giardiasis: A TropNet Study. Clin Infect Dis. 2021; 73: 1517.
 16. Nash T.E., Ohl C.A., Thomas E. et al. Treatment of patients with refractory giardiasis. Clin Infect Dis. 2001; 33: 22.
 17. Korniyenko Ye., Minina S., Fadina S., Loboda T. Klinika, diagnostika i lecheniye lyamblioza u detey. [Clinic, diagnosis and treatment of giardiasis in children]. Pediatricheskaya farmakologiya. 2009; 6(4): 40–6. (in Russian).
 18. Korniyenko Ye.A., Drozdova S.N., Kalinina N.M., Chinenova L.V. Sovremennoye techeniye lyamblioza u detey. [The modern course of lambliosis in children]. Voprosy detskoy diyetologii. 2008; 6(2): 6–10. (in Russian).
 19. Toropova N.P., Safronova N.A., Sinyavskaya O.A. dr. Dermatozy i parazitarnyye bolezni u detey i podrostkov (aspekty patogeneza, kliniki, diagnostiki, lecheniya i profilaktiki). [Dermatoses and parasitic diseases in children and adolescents (aspects of pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment and prevention)]. Prakticheskoye posobiye dlya vrachey. Yekaterinburg. 2004: 18–32. (in Russian).
 20. Bandurina T.Yu., Knorring G.Yu. Problemy diagnostiki i lecheniya lyamblioza u detey. [Problems of diagnosis and treatment of lambliosis in children]. TerraMedica. 2003; 4: 23–7. (in Russian).
 21. Bel'mer S.V., Bekhtereva M.K., Kalinina Ye.Yu. i dr. Lyamblioz. [Lambliosis]. Uchebnoye posobiye dlya vrachey. 2-ye izdaniye, ispravlennoye i dopolnennoye. Sant-Peterburg; 2014: 80. (in Russian).
 22. Osmalovskaya Ye.A., Shabalov A.M., Leonova I.A. i dr. Korrektsiya narusheniy vegetativnogo statusa u detey doshkol'nogo vozrasta pri lyamblioze. [Correction of violations of vegetative status in preschool children with giardiasis]. V sbornike: Pediatriya Sankt-Peterburga: opyt, innovatsii, dostizheniya. Materialy Rossiyskogo foruma. 2010: 161–4. (in Russian).
 23. Osmalovskaya Ye.A., Novikova V.P., Khomich M.M., Shabalov A.M. Vozmozhnosti korrektsii narusheniy vegetativnogo statusa u detey doshkol'nogo vozrasta pri lyamblioze. [The possibility of correction of violations of vegetative status in preschool children].

- dren with giardiasis]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2010; (S1): 135–6. (in Russian).
24. Fekete E., Allain T., Siddiq A. et al. Giardia spp. and the Gut Microbiota: Dangerous Liaisons. *Front Microbiol*. 2021; 12(11): 618106. DOI: 10.3389/fmicb.2020.618106.
25. Fink M.Y., Singer S.M. The intersection of immune responses, microbiota, and pathogenesis in giardiasis. *Trends Parasitol*. 2017; 33: 901–13. DOI: 10.1016/j.pt.2017.08.001.
26. Novikova V.P., Tsekh O.M., Gur'yeva V.A., Urazgaliyeva I.A. Dinamika pokazateley mass-spektrometrii mikrobnnykh markerov krovi pri lechenii lyamblioza u detey. [The dynamics of indicators of mass spectrometry of microbial blood markers in the treatment of lambliosis in children]. V sbornike: Vorontsovskiy chteniya. Sankt-Peterburg-2012. Materialy V Regional'noy Nauchno-prakticheskoy konferentsii. 2012: 157–8. (in Russian).
27. Novikova V.P., Tsekh O.M., Gur'yeva V.A. i dr. Dinamika sostoyaniya mikroflory tonkoy kishki u detey na fone lecheniya lyamblioza. [The dynamics of the state of the microflora of the small intestine in children against the background of the treatment of lambliosis]. V sbornike: Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey. Materialy XIX kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG. 2012: 282–3. (in Russian).
28. Dashti N., Zarebavani M. Probiotics in the management of Giardia duodenalis: an update on potential mechanisms and outcomes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2021; 394(9): 1869–78. DOI: 10.1007/s00210-021-02124-z.
29. Pryshliak O.Y., Protsyk A.L., Semaniv M.V. et al. Effect of probiotics on the intestinal microbiota of patients with giardiasis and ascariasis. *J Med Life*. 2022; 15(10): 1278–82. DOI: 10.25122/jml-2022-0191.
30. Kimirilova O.G., Kharchenko G.A. Rezul'taty lecheniya giardiaza u detey s primeneniym protivo-lyamblioznykh preparatov i ikh kombinatsii s probiotikami: retrospektivnoye kogortnoye issledovaniye. [The results of the treatment of giardiasis in children with the use of anti-lambrosia drugs and their combinations with probiotics: retrospective cohort examination]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2018; 17(4): 301–6. <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i4.1923>. (in Russian).
31. Ribeiro MRS., Oliveira D.R., Caliri M.V. et al. Saccharomyces boulardii as therapeutic alternative in experimental giardiasis. *J Appl Microbiol*. 2021; 131(1): 460–9. DOI: 10.1111/jam.14941.
32. Danilova Ye.I., Trusova O.Yu., Golovachova Ye.I. i dr. Effektivnost' primeneniya enterosorbentov v terapii lyamblioza u detey. [The effectiveness of the use of enterosorbents in the treatment of lambliosis in children]. *Doktor.Ru*. 2016; 6(123): 32–7. (in Russian).
33. Novikova V.P., Listopadova A.P., Blinov A.Ye. Effektivnost' enterosorbtsii v kompleksnom lechenii lyamblioza u detey. [The effectiveness of enterosorption in the complex treatment of giardiasis in children]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2020; 15(5): 93–101. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-93-101 (in Russian).
34. Yershova I.B., Mochalova A.A., Osipova T.F., Petrenko O.V. Uovershenstvovaniye terapii lyamblioza. [Improvement of therapy of lambliosis]. *Aktual'naya infektologiya*. 2015; 3: 49–54. (in Russian)..

УДК 616.24-002.1-06-07+577.112.083+575.116.12+575.174.015.3

DOI: 10.56871/CmN-W.2023.34.39.007

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА

© Юлия Максимовна Баканова, Карина Вахитовна Гульмамедова,
Анна Юрьевна Трапезникова

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

Контактная информация:

Анна Юрьевна Трапезникова — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми.

E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID ID: 0000-0003-4461-4322

Для цитирования: Баканова Ю.М., Гульмамедова К.В., Трапезникова А.Ю. Особенности клинической картины и диагностики муковисцидоза // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 3. С. 97–109. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.34.39.007>

Поступила: 29.05.2023

Одобрена: 01.08.2023

Принята к печати: 12.09.2023

Резюме. Муковисцидоз, или кистозный фиброз, — распространенное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена *CFTR*, ответственного за синтез, сохранение структуры и функции белка CFTR. Муковисцидоз проявляется, в первую очередь, патологией со стороны желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы. Недостаток функции белка при данной патологии приводит к повышению вязкости секрета экзокринных желез, обтурации органов и нарушению их функций, как следствие возникают стеаторея, мальабсорбция, сахарный диабет, нарушение метаболизма, задержка физического развития и хронический бронхолегочный процесс. В данной статье будут рассмотрены основные аспекты особенностей клинического течения и диагностики данного заболевания.

Ключевые слова: муковисцидоз; диагностика.

FEATURES OF CLINICAL PRESENTATION AND DIAGNOSIS OF CYSTIC FIBROSIS

© Yulia M. Bakanova, Karina V. Gulmamedova, Anna Yu. Trapeznikova

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

Contact information:

Anna Yu. Trapeznikova — MD, PhD; Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare.

E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID ID: 0000-0003-4461-4322

For citation: Bakanova YuM, Gulmamedova KV, Trapeznikova AYU. Features of clinical presentation and diagnosis of cystic fibrosis. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(3): 97–109. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.34.39.007>

Received: 29.05.2023

Revised: 01.08.2023

Accepted: 12.09.2023

Abstract. Cystic fibrosis is a common hereditary disease caused by a mutation of the *CFTR* gene responsible for the synthesis, preservation of the structure and function of the CFTR protein, manifested primarily by pathology of the gastrointestinal tract and respiratory system. The lack of protein function in cystic fibrosis leads to an increase in the viscosity of the secretion of exocrine glands, obturation of organs and disruption of their functions. As a result, it causes steatorrhea, malabsorption, diabetes mellitus, metabolic disorders, with developmental delay and chronic bronchopulmonary process. This article will consider the main aspects of the clinical course and diagnosis of this disease.

Key words: cystic fibrosis; diagnostics.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз, — распространенное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена *CFTR* (cystic fibrosis

transmembrane regulator), ответственного за синтез, сохранение структуры и функции белка CFTR [1, 2].

Еще совсем недавно больные с МВ умирали в раннем детском возрасте или даже на первом году

жизни от пневмонии и истощения, обусловленного мальабсорбцией. Теперь же МВ из «фатального» перешел в разряд хронических заболеваний с популяцией взрослых пациентов, превысившей 25% в 2019 году. Интенсивные исследования гена *CFTR*, белка CFTR и его функции способствовали развитию новых возможностей персонализированного подхода к фармакотерапии пациентов с МВ, направленной на восстановление структуры и функции белка CFTR.

Согласно «Регистру пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации» в 2020 году средний возраст пациентов составил $13,7 \pm 9,7$ года. Самый старший пациент в отчетном году наблюдался в г. Санкт-Петербурге. Его возраст — 63,1 года, возраст самого младшего пациента — 3 недели. Доля взрослых пациентов (≥ 18 лет) — 26,5%. Среди пациентов с МВ незначительно преобладали мужчины и составили 52,0%, женщины — 48,0%. По неонатальному скринингу диагноз был установлен 52,3% пациентам [3].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Муковисцидоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу, ответственный ген локализован на длинном плече хромосомы 7, он кодирует мембраноассоциированный белок CFTR, который представляет собой циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) — управляемый канал движения хлоридов, регулирующий транспорт хлоридов, натрия и бикарбонатов через эпителиальные мембраны клеток дыхательных путей, слюнных, потовых желез, поджелудочной железы, кишечника.

В зависимости от влияния на функцию белка CFTR все варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* подразделяют на 7 основных классов [4, 5]. Известно, что один и тот же вариант может вызвать несколько видов нарушения структуры или функции белка, и не для всех вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* определен класс.

Мутации гена *CFTR* нарушают не только транспорт, но и секрецию ионов хлора. При затруднении их прохождения через клеточную мембрану увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что вызывает изменение электролитного состава и дегидратацию секрета желез внешней секреции. В результате выделяемый секрет становится чрезмерно густым и вязким. Недостаток функции белка при МВ приводит к нарушению работы хлоридного канала, расположенного в апикальной части клеток экзокринных желез. В результате этого дефекта анионы хлора задерживаются в клетке, усиливают абсорбцию катионов натрия и воды. Потеря воды из просветов экзокринных желез ведет

к повышению вязкости их секрета, обтурации органов и нарушению их функций [6, 7].

В легких происходит обезвоживание секрета бронхов; он становится более вязким, нарушается клиренс слизи на поверхности реснитчатого эпителия. На этом фоне может присоединяться бактериальная инфекция; ведущую роль играют следующие виды микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, мультирезистентные штаммы *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*. Спектр микроорганизмов, связанных с инфекциями дыхательных путей при МВ, продолжает расширяться, и исследования микробиома легких у данной категории пациентов демонстрируют сложный синергизм между культивируемыми и некультивируемыми микроорганизмами [8]. Особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом является то, что данная инфекция в 2/3 случаев вызывается не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов [9].

Хроническое инфицирование дыхательных путей патогенными микроорганизмами вызывает морфологические изменения бронхиального дерева и интерстиция легких; типичные изменения при МВ — бронхо- и бронхиолоэктазы, очаги интерстициального фиброза, кистозные изменения, буллезная эмфизема и ателектазы сегментов. Хронический аспергиллез легких представляет собой медленно прогрессирующий деструктивный процесс в легких, обусловленный грибами *Aspergillus* spp., в ранее существовавших бронхоэктазах. Развитию аспергиллеза легких у пациентов с МВ способствуют нарушение мукоцилиарного клиренса и иммунного ответа, а также продолжительная антибактериальная и глюкокортикостероидная терапия [10, 11].

В поджелудочной железе довольно рано происходят обтурация протоков вязким секретом и кистозно-фиброзное перерождение ее паренхимы, что способствует аутолизу ткани железы с формированием типичного фиброзно-кавернозного панкреатита, явлений стеатореи, мальабсорбции и сопутствующей недостаточности жирорастворимых витаминов А, D, Е, К, приводящей к отставанию в физическом развитии. В результате поражения островков Лангерганса развивается эндокринная недостаточность поджелудочной железы, что ведет к формированию сахарного диабета.

Патологические изменения в печени характеризуются закупоркой внутрипеченочных протоков, сопровождающейся воспалительной инфильтрацией, разрастанием междольковой соединительной ткани с формированием мелкоузлового билиарного цирроза печени. У пациентов наблюдается жировой гепатоз, гипоплазия желчного пузыря, часто с образованием камней [12].

В настоящее время Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Международной ассоциацией муковисцидоза, Европейской ассоциацией муковисцидоза принята следующая классификация:

1. Классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (смешанная или легочно-кишечная форма заболевания), E84.8.
2. Классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (преимущественно легочная форма заболевания), E84.0.
3. Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз (CRMS/CFSPID), E84.9.
4. Заболевания, ассоциированные с геном *CFTR*: изолированная обструктивная азооспермия; хронический панкреатит; диссеминированные бронхоэктазы.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ МУКОВИСЦИДОЗА

Благодаря развитию современных технологий в настоящее время появилась возможность выделить признаки, по которым может быть заподозрен муковисцидоз еще внутриутробно и в периоде новорожденности: наличие гиперэхогенного кишечника по данным ультразвукового исследования (УЗИ), наличие мекониального илеуса у новорожденного, а также наличие затяжной неонатальной желтухи и витамин К-зависимых геморрагических состояний.

Клиническая картина муковисцидоза имеет свои особенности. Так, при данной патологии с раннего возраста могут наблюдаться навязчивый коклюшеподобный кашель, часто рецидивирующие респираторные инфекции с явлениями бронхитов, пневмоний, свистящее дыхание, одышка, кашель с выделением гнойной мокроты, в том числе вне периодов обострения, влажные разнокалиберные хрипы разной локализации в зависимости от распространенности процесса.

Одним из синдромов, который может наблюдаться у детей с рождения при МВ, является мекониальный илеус, характеризующийся проявлением обтурационной кишечной непроходимости, которая в данном случае обусловлена механическими причинами — облитерацией просвета плотной мекониальной пробкой [13]. Мекониальный илеус диагностируется у 15–20% новорожденных с муковисцидозом. По данным регистра пациентов с муковисцидозом Российской Федерации, доля больных муковисцидозом, перенесших мекониальный илеус при рождении, в группе детей первого года жизни составила 22,1%, что отражает его реальную распространенность [14].

Для пациентов с МВ характерны задержка прибавки массы тела, частый, обильный, с примесью

жира и зловонным запахом стул, повышенный аппетит, эпизоды выпадения прямой кишки, задержка стула с клиническими проявлениями частичной или полной кишечной непроходимости (так называемый синдром дистальной интестинальной обструкции). В раннем возрасте отмечаются также эпизоды проявлений синдрома потери солей (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия) в виде потери массы тела, срыгивания, рвоты, вялости, отказа от еды. Вследствие потери электролитов с потовой жидкостью, особенно в условиях усиленного потоотделения (лихорадка, жаркая погода), через желудочно-кишечный тракт, недостаточного поступления солей с пищей и водой может развиваться псевдо-Барттер-синдром (ПБС). Синдром манифестирует преимущественно на первом году жизни у пациентов с МВ и является жизнеугрожающим состоянием, поэтому рассматривается с точки зрения тяжелого и опасного осложнения муковисцидоза, требующего в определенных случаях экстренного вмешательства. ПБС может быть первым симптомом МВ. Клинические проявления данного синдрома разнообразны: от задержки физического развития до острого состояния, протекающего с отказом от еды и питья, вялостью, срыгиваниями и рвотой, признаками дегидратации. Часто данный синдром ошибочно принимается за острую кишечную инфекцию, патологию почек, адреногенитальный синдром [8].

Одними из проявлений муковисцидоза являются муковисцидоз-ассоциированные заболевания печени (cystic fibrosis-associated liver disease — CFLD), включающие в себя многообразие нозологий в виде билиарного цирроза печени с/без синдрома внутрипеченочной портальной гипертензии, персистирующего повышения уровней печеночных ферментов, фиброза, стеатоза, желчнокаменной болезни [15, 16]. Встречаемость муковисцидоз-ассоциированной гепатобилиарной патологии во всем мире составляет примерно 37,9%, причем 2,5% летальных исходов отмечается именно по причине декомпенсации заболеваний печени [17]. Цирроз печени с портальной гипертензией в Российской Федерации в 2017 г. зафиксирован у 4,5% пациентов, без портальной гипертензии — у 2,3%, цирроз печени (гипертензия неизвестна) — у 0,7% больных и поражение печени без цирроза — у 15,9%. У 1,5% пациентов поражение печени является первым клиническим симптомом МВ. Именно поэтому в диагностический алгоритм при циррозе печени неясной этиологии рекомендуется включать потовый тест для его исключения [15, 16]. Поражение печени, как и многие другие фенотипические проявления МВ, зависит не только и не столько от генетического дефекта и типа мутации *CFTR*, но и от действия генов-модификаторов, находящихся вне локуса *CFTR*.

С возрастом у пациентов с МВ нередко развивается и эндокринная недостаточность поджелудочной железы — муковисцидоз-зависимый сахарный диабет (МЗСД), который, как правило, протекает бессимптомно и может долгое время оставаться недиагностированным. При этом известно, что уже за 2–4 года до манифестации диабета ухудшаются показатели нутритивного статуса и дыхательной функции. Комбинация МВ и диабета оказывает негативное влияние на продолжительность жизни [18].

У большинства пациентов мужского пола снижена фертильность. В большинстве случаев фертильность женщин, больных муковисцидозом, сохранена. Однако в определенных случаях возможно бесплодие, обусловленное ановуляторным менструальным циклом и вторичной аменореей вследствие белково-энергетической недостаточности. Наиболее частой причиной снижения фертильности у пациентов с нормальным овуляторным циклом является изменение водного и электролитного состава цервикальной слизи в связи с большим количеством CFTR в цилиндрическом эпителии шейки матки. В результате цервикальный секрет становится слишком вязким, что снижает способность к оплодотворению [19, 20].

При МВ нередко встречается остеопороз, который у пациентов всегда носит вторичный характер. К причинам его развития при МВ относят хронический микробно-воспалительный процесс, дефицит витаминов D и K, низкое потребление кальция, низкую физическую активность, сахарный диабет на фоне МВ, гипоксию и гиперкапнию, дефицит костной массы и нарушение микроархитектоники кости вследствие недостаточного набора пика костной массы в период активного роста и избыточной костной потери у взрослых. Частота остеопороза при МВ в детском и подростковом возрасте составляет от 20 до 50% и увеличивается после 18 лет жизни (50–75%) [21].

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛ) у пациентов с МВ протекает хронически с периодическими обострениями. Основными клиническими признаками обострения АБЛ являются: неконтролируемое течение МВ, приступы удушья, кашель с мокротой, содержащей коричневые или черные включения и слизистые пробки, бронхообструктивный синдром и/или возникновение эозинофильных инфильтратов, боли в грудной клетке, рефрактерное к применению антибактериальных препаратов повышение температуры тела, а также снижение дыхательной функции [22].

Продолжительность аспергиллеза легких более 3 месяцев может свидетельствовать о развитии хронической формы заболевания (хронический аспергиллез легких (ХАЛ)), которая проявляется продуктивным кашлем, одышкой и кровохаркан-

ьем, прогрессирующим снижением легочной функции, а также синдромом интоксикации. ХАЛ часто принимают за обострение МВ, обусловленное бактериальным возбудителем, и назначают неэффективную в этих случаях терапию антибактериальными препаратами резерва [10, 11, 22].

Муковисцидоз у взрослых можно разделить на две группы: больные с типичной формой заболевания, заболевшие в раннем детстве и дожившие до взрослого возраста; больные с атипичной формой заболевания, с поздней манифестацией. 1-я группа характеризуется низким нутритивным статусом, непрерывно рецидивирующим течением инфекционно-воспалительного процесса в легких на фоне выраженных стойких изменений бронхиальной стенки, сформированных массивных бронхиоло- и бронхоэктазов, распространенного пневмофиброза, обструктивной и буллезной эмфиземы. Дыхательные пути этих пациентов значительно чаще инфицированы грамотрицательной микрофлорой: встречаются цирротические изменения, пансинуситы, кровохарканье, сахарный диабет (20%) и другие легочные и внелегочные осложнения [23].

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА

Диагноз МВ подтверждается при наличии одного или более характерных фенотипических его проявлений в сочетании с доказательствами нарушения функции CFTR, такими как выявление клинически значимых мутаций гена *CFTR* при генотипировании или увеличение уровня хлоридов в секрете потовых желез пациента. Для решения проблем диагностики МВ были разработаны критерии, согласно которым обязательным для МВ является наличие характерного клинического синдрома плюс доказательство какого-либо нарушения функции хлорного канала одним из методов.

В настоящее время существуют несколько вариантов диагностических критериев МВ, которыми пользуются специалисты [6, 8].

Наиболее распространено использование диагностических критериев, утвержденных Европейскими стандартами и национальным консенсусом, при которых необходимо наличие у пациента двух составляющих:

- 1) положительный результат потового теста и/или две мутации *CFTR*;
- 2) неонатальная гипертрипсиногемия или характерные клинические проявления (диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры, экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия) [6, 24].

При диагностике обтурационной кишечной непроходимости (в том числе меконияльного илеуса) в периоде новорожденности следует обратить внимание на наличие признаков внутриутробной перфорации тонкой кишки или перенесенного внутриутробного энтероколита (внутриутробное формирование спаек, перитонит), а также на нарушение проходимости толстой кишки при нормальном формировании ее нервного аппарата. Описанные заболевания относятся к поздним фетопатиям, поэтому возможные проявления могут быть визуализированы в III триместре. При наличии у ребенка еще внутриутробно признаков гиперэхогенного кишечника по данным УЗИ целесообразно выполнение ДНК-диагностики муковисцидоза с целью выявления наиболее частых мутаций. После рождения ребенок будет находиться в группе риска по возможному развитию меконияльного илеуса и кишечной непроходимости.

После рождения необходима диагностика кишечной непроходимости и осложнений в соответствии с клинической практикой пациентов с меконияльным илеусом, обязательна консультация специалиста по муковисцидозу, проведение потовой пробы, ДНК-диагностики. При невозможности проведения потовой пробы должна быть выполнена ДНК-диагностика [24].

Псевдо-Барттер-синдром диагностируется на основании наличия у ребенка установленного диагноза «муковисцидоз», характерной клинической картины и биохимических изменений: гипонатриемии, гипокалиемии, гипохлоремии, метаболического алкалоза [8].

Диагностика аспергиллеза при МВ сложна и нередко запаздывает, поскольку многие диагностические критерии пересекаются с типичными проявлениями основного заболевания. Для постановки диагноза необходимо комплексное специализированное обследование. Согласно консенсусу Фонда муковисцидоза (2003), к диагностическим критериям АБЛ относятся [25]:

- ухудшение течения муковисцидоза: кашель с мокротой, содержащей слизистые пробки, одышка, приступы удушья, снижение ЖЕЛ (жизненной емкости легких), ОФВ₁ (объема форсированного выдоха за 1 с), острое или персистирующее ухудшение состояния, не связанное с другими причинами;
- уровень общего IgE >500 ед/мл;
- наличие специфических *Aspergillus* IgE или положительная кожная проба с антигеном *Aspergillus*;
- наличие специфических *Aspergillus* IgG;
- изменения на рентгенограмме или КТ [25–27].

При диагностике цирроза печени у пациентов с муковисцидозом следует обращать внимание на

наличие следующих симптомов: повышение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы в течение более чем 6 месяцев при исключении других причин [28, 29]; пальпаторное увеличение размеров печени и селезенки [29]; удлинение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме [29, 30]; наличие характерной УЗ-картины (неоднородная эхогенность паренхимы, тяжесть, закругление печеночного края, прорастание соединительной ткани в ворота печени), выявление избыточной свободной жидкости в брюшной полости как признак асцита [31, 32]; обеднение венозного кровотока и формирование признаков портальной гипертензии по данным ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДГ) сосудов печени; наличие признаков формирования фиброза/цирроза по данным непрямой эластометрии печени с оценкой степени фиброза по морфологической классификации METAVIR (Meta-Analysis of Histological Data in Viral Hepatitis) [33]; выявление варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) и желудка при проведении диагностической фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС). Тяжесть и степень компенсации МВ-ассоциированного цирроза печени в клинической практике проводится по классификации Чайлда–Пью [34].

Диагностическими критериями муковисцидоз-зависимого сахарного диабета являются наличие гипергликемии натощак (уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л), или «диабетический» уровень глюкозы крови в ходе стандартного глюкозотолерантного теста (при уровне глюкозы плазмы натощак <7,0 ммоль/л и глюкозы плазмы через 2 ч в ходе орального глюкозотолерантного теста $\geq 11,1$ ммоль/л) или постпрандиальная гипергликемия, определяемая непрерывным мониторингом глюкозы при отсутствии симптомов [35].

Диагностика остеопороза у пациентов с МВ включает оценку клинической картины, рентгеноденситометрию, лабораторные методы исследования.

Диагноз остеопороза при МВ ставится при наличии одного и более компрессионных переломов тел позвонков, которые не связаны с высокоэнергетической травмой или локальным заболеванием, приводящим к изменению минеральной плотности костной ткани (МПК), или при наличии клинически значимого анамнеза переломов и МПК по z-критерию ≤ -2 SD (стандартные отклонения) [36].

Для диагностики муковисцидоза всем новорожденным в РФ проводится неонатальный скрининг на МВ, так как раннее выявление и своевременное начало терапии позволяют предупредить развитие тяжелых осложнений, улучшают показатели физического развития, замедляют темпы снижения

функции легких, снижают потребность в госпитализации [6, 8, 24]. Протокол скрининга включает три обязательных этапа: исследование уровня иммунореактивного трипсина (ИРТ) и потовая проба. На первом этапе в крови новорожденных (4–5-й день у доношенных, 7–8-й день у недоношенных) определяется уровень ИРТ в высушенной капле крови. Взятие образцов крови осуществляется в соответствии с приказом № 185 от 22 марта 2006 г. «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». На втором этапе при превышении порогового уровня ИРТ (cut-off >99,5 центиля) проводится ре-тест на 21–28-й день жизни. На третьем этапе при положительном ре-тесте проводится потовая проба. На четвертом этапе при пограничном результате потовой пробы — дополнительные методы обследования, включая ДНК-диагностику, определение разности кишечных потенциалов. Позитивная потовая проба расценивается как положительный результат скрининга, и пациента направляют в центр муковисцидоза (либо профильное отделение). Дети с меконияльным илеусом, независимо от уровня ИРТ, нуждаются в проведении потовой пробы из-за возможного у них ложноотрицательного результата. Оптимальные сроки установки диагноза и начала наблюдения пациента, выявленного по программе неонатального скрининга, — первые 2 месяца жизни [8, 24].

Потовая проба является «золотым стандартом» диагностики муковисцидоза. Для установления диагноза необходимо получить как минимум 2 положительных результата. Потовая проба может быть проведена ребенку в возрасте 48 часов с массой тела не менее 2 кг [6, 8, 24].

В Российской Федерации используют две методики потового теста.

1. Классический прямой метод определения электролитного состава пота (хлора или натрия) методом пилокарпинового электрофореза по Гибсону и Куку (1959). Норма — до 30 ммоль/л, пограничные значения — 30–59 ммоль/л, положительный результат — 60 ммоль/л и выше (при навеске пота не менее 100 мг). Показатели хлоридов выше 150 ммоль/л должны быть подвергнуты сомнению [6–8].
2. При внедрении массового скрининга новорожденных широкое распространение получил метод проведения потовой пробы путем определения проводимости пота с помощью специальных потовых анализаторов, который коррелирует с определением уровня хлоридов и позволяет получить адекватный результат при количестве пота в образце 3–10 мкл. При определении проводимости положительным результатом для муковисцидоза считается показатель выше 80 ммоль/л;

пограничным значением — 50–80 ммоль/л; нормальным — до 50 ммоль/л. Показатели проводимости выше 170 ммоль/л должны быть подвергнуты сомнению. Время сбора пота не должно превышать 30 мин, минимально допустимое количество пота — 75–100 мг (15 мкл в коллекторе Macroduct), скорость потоотделения должна быть не менее 1 г/м² в минуту [24]. Обязательным является предварительное тщательное очищение кожи пациента [8].

Причины пограничных результатов потовой пробы возможны следующие: индивидуальные особенности у людей без муковисцидоза, особенно у взрослых; неправильная подготовка к пробе; носительство «мягких» мутаций при муковисцидозе [24]. В этом случае рекомендуется использование разных методов определения хлоридов пота, проведение повторных исследований, выполнение расширенного ДНК-анализа (секвенирование гена) и расширенного клинико-лабораторного и инструментального обследования (выполнение копрологического исследования, определение активности панкреатической эластазы-1 в кале, электролитов в биохимическом анализе крови, посевов мокроты/мазка с задней стенки глотки, рентгенографии органов грудной клетки, пазух носа, спермограммы), выполнение метода определения разности назальных потенциалов или измерение электрического тока в биоптате кишки, отражающие нарушение функции хлорного канала.

В качестве дополнительного теста пациентам с подозрением на муковисцидоз, особенно в сомнительных случаях (при пограничных значениях потового теста, при невыраженной симптоматике и/или при неполных классических проявлениях болезни) может быть рекомендовано проведение исследования разности кишечных потенциалов [6–8].

Проведение молекулярно-генетического исследования для идентификации мутаций гена *CFTR* рекомендовано по следующим показаниям: новорожденным с положительным ИРТ и положительными или пограничными значениями потовой пробы, меконияльным илеусом; людям с пограничными значениями потовой пробы; пациентам с клиническими проявлениями классического или моносимптомного МВ; при *CFTR*-ассоциированных заболеваниях (панкреатит, врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока / обструктивная азооспермия); родственникам пациентов с МВ (для определения статуса носительства по желанию); женщинам после рождения первого ребенка с муковисцидозом, а также во время последующих беременностей при наличии ребенка с муковисцидозом; внутриутробно ребенку на 10–12-й неделе гестации при подозрении на МВ (при наличии сибса с МВ) или обнаружении гиперэхогенного кишечника

при УЗ-обследовании; донорам гамет и эмбрионов в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), внутриматочной инсеминации; супружеским парам с высоким генетическим риском МВ, желающим пройти ЭКО (преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ)), на МВ для предотвращения рождения ребенка с МВ (при отсутствии противопоказаний и ограничений) [8, 24].

Клиническую значимость обнаруженных генетических вариантов следует устанавливать с учетом рекомендаций Консенсуса, постоянно обновляемых баз данных.

Стратегия молекулярно-генетической диагностики МВ включает несколько этапов.

1. На первом этапе проводится поиск вариантов мутаций, наиболее частых в популяции, к которой принадлежит обследуемый [8].
2. На втором этапе проводят расширенный поиск более редких вариантов, используя секвенирование по Сэнгеру или высокопроизводительное секвенирование генома (MPS/NGS). Анализ включает исследование всей кодирующей последовательности гена *CFTR* (27 экзонов), областей экзон-интронных соединений, 5'- и 3'-некодирующих областей (до 200–300 нуклеотидов), а также, желательно, глубоких интронных областей, где расположены варианты с доказанной патогенностью.
3. Третий этап — обычными сканирующими методами, в том числе секвенированием, можно выявить нарушения последовательности гена, незначительные по протяженности: нуклеотидные замены, небольшие делеции/инсерции. Перестройки, охватывающие несколько экзонов/интронов, такими методами не выявляются. Рекомендуется использовать следующие технологии: MLPA (мультиплексную лигазную зондовую амплификацию) либо QFMP (количественную флуоресцентную мультиплексную ПЦР) [24, 37].

Согласно данным Европейского консенсуса по МВ, проведение расширенного молекулярного исследования гена *CFTR* позволяет выявить патогенный вариант в 98% случаев. Это может быть связано либо с тем, что использованные методы не позволили проанализировать регионы гена, где располагаются патогенные генетические варианты, либо с явлением родо-родительской дисомии, либо с фенотипическими МВ [24].

ПРОЧИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПРОВОДИМЫЕ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ И В ПРОЦЕССЕ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Всем пациентам с МВ показано проведение клинического анализа крови с целью ориентировоч-

ной оценки воспалительного процесса, контроля влияния проводимой терапии на показатели крови и в комплексной оценке нутритивного статуса [8, 38]. Рекомендовано также проведение клинического анализа мочи всем пациентам с МВ при первичной диагностике и динамическом наблюдении с целью своевременного выявления поражения почек.

Рекомендуется проведение лабораторных тестов для определения степени панкреатической недостаточности всем пациентам с подозрением на МВ и пациентам с МВ (определение активности панкреатической эластазы-1 в кале), степени коррекции панкреатической недостаточности — копрологическое исследование с определением нейтрального жира в кале [6, 8, 24].

Всем пациентам с МВ (или с подозрением на МВ) показано проведение микробиологического исследования мокроты (индуцированной мокроты или трахеального аспирата), или, в исключительных ситуациях (для младенцев), орофарингеального мазка и/или жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) для идентификации патогена/патогенов и определения чувствительности выделенной микрофлоры [6–8, 24].

Исследование проводится при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения, в том числе для контроля эффективности терапии, не реже 1 раза в 3 месяца, по показаниям — чаще. Проводится также контрольное исследование через 10–14 дней после курса антимикробной терапии с целью оценки эффективности проведения эрадикации при первичном высеве *P. aeruginosa* и другой грамотрицательной антибиотикорезистентной флоры.

При хронической грамотрицательной антибиотикорезистентной флоре пациентов с МВ в период проведения эрадикационной терапии рекомендуется ежемесячно направлять на микробиологическое обследование с целью оценки эффективности элиминации возбудителей; направлять детей до 5 лет на диагностику микробной флоры, полученной с помощью глубокого мазка из зева. Для детей старше 5–6-летнего возраста и взрослых приоритетным целесообразно считать анализ мокроты.

Необходимо рассмотреть проведение лабораторных исследований для диагностики аллергического бронхолегочного аспергиллеза: уровень общего иммуноглобулина Е (IgE), специфические IgE и IgG к *Aspergillus fumigatus*. При подозрении на ХАЛ рекомендованы те же исследования и определение галактоманна (метаболита *Aspergillus fumigatus*) в крови (определение метаболитов грибов) [6, 8, 10, 24, 25].

Пациентам с МВ с подозрением на АБЛ для исключения/подтверждения микогенной сенсibilизации показано проведение кожной пробы с антигеном *Aspergillus* (накожные исследования реакции на аллергены) [25].

Всем пациентам с МВ рекомендовано проведение биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, определение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, амилазы, липазы в крови, исследование уровня холестерина, триглицеридов, натрия, калия, хлоридов, общего билирубина, свободного и связанного билирубина, С-реактивного белка в крови) ежегодно, по показаниям — чаще). Исследование проводится с целью контроля состояния печени, функции поджелудочной железы, электролитного обмена и хронического воспаления согласно показаниям [8, 38].

Исследование кислотно-основного состояния крови, уровней натрия и калия необходимо проводить при подозрении на ПБС у пациентов с МВ и при контроле терапии ПБС [8, 30].

Всем пациентам при первичной диагностике МВ и при наличии цирроза печени рекомендовано выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) 1 раз в 3–6 месяцев с целью контроля белково-синтетической функции печени и своевременного предотвращения геморрагических осложнений [24].

Всем пациентам с МВ 1 раз в 6 месяцев с целью контроля эндокринной функции поджелудочной железы, своевременной диагностики МЗСД необходимо исследовать уровень глюкозы в крови. В качестве скрининга для своевременной диагностики МЗСД рекомендовано рассмотреть проведение орального глюкозотолерантного теста с нагрузкой глюкозой 1,75 г глюкозы/кг (не более 75 г; точки контроля — натощак, через 60 мин, через 120 мин) всем детям старше 10 лет (по показаниям — раньше) ежегодно в период клинической стабильности. Использование гликированного гемоглобина (HbA1c) в качестве скрининг-теста не является обязательным в связи с недостаточной информативностью для пациентов с МВ по этим показаниям [35].

Для комплексной диагностики остеопороза и диагностики патологии почек пациентам с МВ рекомендуется определение уровня общего и ионизированного кальция, фосфора крови, креатинина сыворотки крови и клиренса креатинина (расчет по формуле Кокрофта–Голта), щелочной фосфатазы сыворотки крови [8].

Всем пациентам мужского пола в возрасте старше 15 лет с МВ необходимо рассмотреть вопрос о проведении спермограммы и молекулярно-генетического (анализ гена *CFTR*, если не был ранее выполнен) исследования с целью определения прогноза и тактики решения вопроса репродукции. С целью диагностики гипогонадизма всем пациентам мужского пола в возрасте старше 15 лет с МВ необходимо определять уровень общего тестосте-

рона и стероидсвязывающего глобулина в сыворотке крови [39, 40].

Рекомендуется проведение рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки пациентам с подозрением на МВ и пациентам с МВ с целью определения характера и объема поражения легочной ткани [6, 8, 24].

Рентгенография может выявить такие признаки, как деформация и усиление легочного рисунка, пневмофиброз, перибронхиальная инфильтрация, консолидация (ателектазы), бронхоэктазы, буллы, проявления бронхиальной обструкции (локальные участки вздутия легочной ткани, увеличение ретростерального пространства, уплощение диафрагмы), а также кифоз, утолщение бронхиальных стенок, слизистые пробки. До настоящего времени в разных центрах, курирующих пациентов с МВ, в том числе зарубежных, для динамического наблюдения чаще используется рентгенография, в ряде центров — КТ [24], которая в настоящее время является основным методом диагностики изменений в легких при МВ.

В качестве уточняющего метода для снижения лучевой нагрузки при многократном контроле воспалительного процесса пациентам с МВ рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов грудной клетки. До 7 лет — в условиях седации, после — на свободном дыхании [41].

Рекомендуется проведение КТ около-носовых пазух (ОНП) (конусно-лучевая или мультиспиральная) или МРТ ОНП при первичной оценке патологического процесса в околоносовых пазухах и при подготовке к каждому ринохирургическому вмешательству [41]. Детям не рекомендуется выполнение КТ ОНП без клинических показаний (с целью динамического наблюдения), так как это в значительной мере увеличивает суммарную лучевую нагрузку (в связи с необходимостью периодического выполнения КТ органов грудной клетки).

При подозрении на МВ и у пациентов с МВ рекомендовано исследовать функцию внешнего дыхания: спирометрия — в среднем каждые 3 месяца (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, при необходимости — дополнительно исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов), бодиплетизмография — по показаниям, в среднем — ежегодно с целью определения и динамического контроля легочной функции, определения обратимости обструкции при ее наличии (при отсутствии возрастных или иных противопоказаний) [6, 8, 24]. Исследование функции внешнего дыхания (спирометрия) возможно у детей с 5–6 лет в том случае, если пациент может выполнить маневр форсированного выдоха, диагностическая ценность иссле-

дования у детей младше 5 лет ниже. Спирометрия позволяет косвенно оценить легочные объемы, бодиплетизмографию проводят для более точной оценки легочных объемов по показаниям.

При каждой госпитализации всем пациентам с подозрением на МВ и всем пациентам с МВ рекомендовано проведение пульсоксиметрии и/или исследование газового состава крови, по показаниям (обострение хронического бронхолегочного процесса, наличие дыхательной недостаточности, требующей оксигенотерапии) — чаще [8].

Всем пациентам с подозрением на МВ и пациентам с МВ рекомендовано проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости и печени. Особое внимание следует уделять структуре поджелудочной железы, определять тип кровотока в печени с целью выявления изменений, характерных для данного заболевания, и их динамики. Рекомендовано также проведение фиброэластометрии печени (эластометрия печени) всем пациентам с МВ с целью оценки степени выраженности фиброза по шкале METAVIR [8, 24].

Всем пациентам мужского пола в возрасте старше 15 лет с МВ необходимо выполнять урологическое/андрологическое обследование с проведением УЗИ половых органов для выявления структурных и морфологических изменений.

Рекомендовано регулярное периодическое эхокардиографическое исследование (эхокардиография, ЭхоКГ) с доплеровским анализом (измерение градиента давления на легочной артерии) у пациентов с МВ, так как при этой патологии, особенно при распространенном поражении, возможно развитие легочной гипертензии и формирование легочного сердца [8].

Рекомендовано проведение электрокардиографии пациентам с МВ при ПБС с целью контроля влияния электролитных нарушений на сердечную деятельность, перед началом терапии ингибиторами протонной помпы, препаратами против нетуберкулезных микобактериальных инфекций (НТМБ), при длительном применении азитромицина по другим показаниям, на фоне терапии высокими дозами селективных β_2 -адреномиметиков (2 недели) с целью оценки интервала Q–T [30].

Трахеобронхоскопия пациентам с МВ рекомендована в случаях необходимости проведения дополнительного микробиологического исследования жидкости БАЛ, с санационной целью при попытке расправить ателектаз доли легкого в случае неэффективности консервативной терапии [6, 8, 10].

Эндоскопия полости носа пациентам с МВ рекомендуется по показаниям: при необходимости оценки выраженности хронического риносинусита, степени назального полипоза, уточнения показаний к ринохирургическому лечению, оценки

результатов эндоназальных эндоскопических хирургических вмешательств.

ЭГДС (эзофагогастродуоденоскопию) рекомендуется проводить всем пациентам с МВ с циррозом печени для контроля ВРВП 1 раз в 6–12 месяцев, при подозрении на гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, эрозивно-язвенные поражения, воспалительные заболевания слизистой оболочки пищевода и желудка [8].

Ректороманоскопия с биопсией рекомендуется по показаниям пациентам с подозрением на МВ для проведения измерения разности кишечных потенциалов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам с муковисцидозом необходимо активное диспансерное наблюдение и непрерывное лечение. Улучшение прогноза при данном заболевании тесно связано с ранней и адекватной диагностикой, поэтому важно учитывать не только объективное состояние пациента, но и следует обращать внимание на данные о клинической картине, проводимой диагностике и лечении. В ведении пациентов с МВ необходимо использовать мультидисциплинарный подход и совместное наблюдение пациента специалистами разных профилей ввиду поражения многих органов и систем при данном заболевании и необходимости комплексной терапии.

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. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Рославцева Е.А. Обзор национального консенсуса «Му-

- ковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» для диетологов и гастроэнтерологов. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(1). С. 58–74.
2. López-Valdez J.A., Aguilar-Alonso L.A., Gándara-Quezada V. et al. Cystic fibrosis: current concepts. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2021;78(6). P. 584–596. DOI: 10.24875/BMHIM.20000372.
 3. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. / Под редакцией Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой и др. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2022. С. 68.
 4. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020;109(5). P. 893–899. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.15155>.
 5. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front Pharmacol.* 2016;7. P.275. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00275>.
 6. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2014. С. 672.
 7. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):680–689. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1160oe>.
 8. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» / под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова. М.: ООО «Компания БОРГЕС»; 2016. С. 205.
 9. Demco C.A., Stern R.C., Doershuk C.F. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: incidence and prevalence. *Pediatr Pulmonol.* 1998;25(5):304–308. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-0496\(199805\)25:53.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-0496(199805)25:53.0.co;2-i).
 10. Denning D.W., Cadranell J., Beigelman-Aubry C. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for 188 diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016;47(1):45–68. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00583-2015>.
 11. Kosmidis C., Denning D.W. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax.* 2015;70(3):270–277. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206291>.
 12. Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю. и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2010. № 1. С. 15–20.
 13. Burke M.S., Ragi J.M., Karamanoukian H.L. et al. New strategies in the non-operative management of meconium ileus. *J Pediatr Surg.* 2002;37(5):760–764. DOI: <https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.32272>.
 14. Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Амелина Е.Л. и др. Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61. № 6. С. 77–81. DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-6-77-81>.
 15. Debray D., Narkewicz M.R., Bodewes F.A. et al. Cystic Fibrosis-related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(4):443–448. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001676>.
 16. Ciucă I.M., Pop L., Tămaş L. et al. Cystic fibrosis liver disease—from diagnosis to risk factors. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(1). P. 91–95.
 17. Klotter V., Gunchick C., Siemers E. et al. Assessment of pathologic increase in liver stiffness enables earlier diagnosis of CFLD: Results from a prospective longitudinal cohort study. *PloS One.* 2017;12(6):e0178784. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178784>.
 18. Terliesner N., Vogel M., Steighardt A. et al. Cystic fibrosis related-diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(8):815–821. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0005>.
 19. Edenborough FP. Women with cystic fibrosis and their potential for reproduction. *Thorax.* 2001;56(8):649–655. DOI: <https://doi.org/10.1136/thorax.56.8.649>.
 20. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шугинин И.О. Муковисцидоз и беременность: клинико-генетические, функциональные и микробиологические характеристики пациенток. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014. Т. 93. № 4. С. 38–43.
 21. Aris R.M., Merkel P.A., Bachrach L.K. et al. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1888–1896. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1629>.
 22. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение: руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Фармтек; 2017. С. 272.
 23. Орлов А. В., Симонова О. И., Рославцева Е. А., Шадрин Д.И. Муковисцидоз (клиническая картина, диагностика, лечение, реабилитация, диспансеризация): учебное пособие для врачей. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014. С. 160.
 24. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):P.153–178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>.
 25. Stevens D.A., Moss R.B., Kurup V.P. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis — state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis.* 2003;37(Suppl 3). P.S225–S264. DOI: <https://doi.org/10.1086/376525>.

26. Liu J.C., Modha D.E., Gaillard E.A. What is the clinical significance of filamentous fungi positive sputum cultures in patients with cystic fibrosis? *J Cyst Fibros.* 2013;12(3). P.187–193. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.02.003>.
27. Geller D.E., Kaplowitz H., Light M.J., Colin A.A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, Investigators, and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. *Chest.* 1999;116(3). P.639–646. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.116.3.639>.
28. Zolin A., Orenti A., van Rens J. et al. ECFS Patient Registry. Annual Data Report (2017 data). Version 1.2019. Available online: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/workinggroups/ecfs-patient-registry/ECFSR_Report2017_v1.3.pdf. Accessed on April 17, 2022.
29. Leung D.H., Narkewicz M.R. Cystic Fibrosis-related cirrhosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16(Suppl 2). P.50–S61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.07.002>.
30. Pseudo-Bartter's syndrome. In: Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital; 2020. Vol. 8. P. 173–174.
31. Akata D., Akhan O. Liver manifestations of cystic fibrosis. *Eur J Radiol.* 2007;61(1).P.11–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.11.008>.
32. Williams S.M., Goodman R., Thomson A. et al. Ultrasound evaluation of liver disease in cystic fibrosis as part of an annual assessment clinic: a 9-year review. *Clin Radiol.* 2002;57(5).P.365–370. DOI: <https://doi.org/10.1053/crad.2001.0861>.
33. Mueller-Abt P.R., Frawley K.J., Greer R.M. et al. Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease. *J Cyst Fibros.* 2008;7(3).P.215–221. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.08.001>.
34. Durand F., Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol.* 2005;42(Suppl 1).P.100–S107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.11.015>.
35. Moran A., Brunzell C., Cohen R.C. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2010;33(12). P.2697–2708. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc10-1768>.
36. Gordon C.M., Leonard M.B., Zemel B.S. 2013 Pediatric Position Development Conference: Executive Summary and Reflections. *J Clin Densitom.* 2014;17(2).P.219–224. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2014.01.007>.
37. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Rehm, the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5).P.405–424. DOI: <http://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
38. Turck D., Braegger C.P., Colombo C. et al. ESPEN-ESPGHANECS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016;35(3).P.557–577. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.004>.
39. Leifke E., Friemert M., Heilmann M. et al. Sex steroid and body composition in men with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(5).P.551–557. DOI: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480551>.
40. Blackman S.M., Tangpricha V. Endocrine Disorders in Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am.* 2016;63(4).P.699–708. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.04.009>.
41. Kang S.H., Dalcin P.T.R., Piltcher O.B., Migliavacca R.O. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol.* 2015;41(1).P.65–76. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000100009>.
42. Исаков Ю.Ф., Дронова А.Ф. Детская хирургия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 328–331.

REFERENCES

1. Kondrat'eva E.I., Kashirskaya N.Yu., Roslavtseva E.A. Obzor natsional'nogo konsensusa «Mukovistsidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya» dlya dietologov i gastroenterologov [Review of national consensus "Mukovistsidoz: definition, diagnostic criteria, therapy" for nutritionists and gastroenterologists]. *Voprosy detskoy dietologii.* 2018; 16(1). S. 58–74. (in Russian).
2. López-Valdez J.A., Aguilar-Alonso L.A., Gándara-Quezada V. et al. Cystic fibrosis: current concepts. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2021;78(6). R. 584–596. DOI: 10.24875/BMHIM.20000372.
3. Registr patsientov s mukovistsidozom v Rossiyskoy Federatsii [Register of cystic fibrosis patients in the Russian Federation]. 2020 god. /Pod redaktsiey E.I. Kondrat'evoy, S.A. Krasovskogo, M.A. Starinovoy i dr. M.: MEDPRAKTIKA-M, 2022. S. 68. (in Russian).
4. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020;109(5). P. 893–899. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.15155>.
5. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front Pharmacol.* 2016;7. S. 275. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00275>.
6. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. Mukovistsidoz [Cystic fibrosis]. M.: MEDPRAKTIKA-M; 2014. S. 672. (in Russian).

7. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):680–689. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1160oe>.
8. Natsional'nyy konsensus «Mukovistsidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya» [National Consensus Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, Therapy] / pod red. E.I. Kondrat'evoy, N.Yu. Kashirskoy, N.I. Kapranova. M.: OOO «Kompaniya BORGES»; 2016. S. 205. (in Russian).
9. Demco C.A., Stern R.C., Doershuk C.F. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: incidence and prevalence. *Pediatr Pulmonol.* 1998;25(5):304–308. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-0496\(199805\)25:53.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-0496(199805)25:53.0.co;2-i).
10. Denning D.W., Cadranell J., Beigelman-Aubry C. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for 188 diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016;47(1):45–68. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00583-2015>.
11. Kosmidis C., Denning D.W. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax.* 2015;70(3):270–277. DOI: <https://doi.org/10.1136/thorax-jnl-2014-206291>.
12. Shaginyan I.A., Kapranov N.I., Chernukha M.Yu. i dr. Mikrobnyy peyzazh nizhnikh dykhatel'nykh putey u razlichnykh vozrastnykh grupp detey, bol'nykh mukovistsidozom [Microbic landscape of the lower airways at various age groups of children, patients mukovistsidozy]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2010. № 1. S. 15–20. (in Russian).
13. Burke M.S., Ragi J.M., Karamanoukian H.L. et al. New strategies in thenon-operative management of meconium ileus. *J Pediatr Surg.* 2002;37(5):760–764. DOI: <https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.32272>.
14. Kondrat'eva E.I., Sherman V.D., Amelina E.L. i dr. Kliniko-geneticheskaya kharakteristika i iskhody mekonievogo ileusa pri mukovistsidoze [Clinical genetic characteristics and outcomes of meconium ileus in cystic fibrosis]. *Rossiyskiy vestnik perinatalogii i pediatrii.* 2016. T. 61. № 6. S. 77–81. DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-6-77-81>. (in Russian).
15. Debray D., Narkewicz M.R., Bodewes F.A. et al. Cystic Fibrosis-related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(4):443–448. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001676>.
16. Ciucă I.M., Pop L., Tămaş L. et al. Cystic fibrosis liver disease-from diagnosis to risk factors. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(1). R.91–95.
17. Klotter V., Gunchick C., Siemers E. et al. Assessment of pathologic increase in liver stiffness enables earlier diagnosis of CFLD: Results from a prospective longitudinal cohort study. *PloS One.* 2017;12(6):e0178784. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178784>.
18. Terliesner N., Vogel M., Steighardt A. et al. Cystic fibrosis related-diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(8):815–821. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0005>.
19. Edenborough FP. Women with cystic fibrosis and their potential for reproduction. *Thorax.* 2001;56(8):649–655. DOI: <https://doi.org/10.1136/thorax.56.8.649>.
20. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Shuginin I.O. Mukovistsidoz i beremennost': kliniko-geneticheskie, funktsional'nye i mikrobiologicheskie kharakteristiki patsientok [Mukovistsidoz and pregnancy: kliniko-genetic, functional and microbiological characteristics of patients]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2014. T. 93. № 4. S. 38–43. (in Russian).
21. Aris R.M., Merkel P.A., Bachrach L.K. et al. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1888–1896. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1629>.
22. Klimko N.N. Mikozy: diagnostika i lechenie: rukovodstvo dlya vrachey [Mycoses: diagnostics and treatment: the management for doctors]. 3-e izd., pererab. i dop. M.: Farmtek; 2017. S.272. (in Russian).
23. Orlov A.V., Simonova O.I., Roslavtseva E.A., Shadrin D.I. Mukovistsidoz (klinicheskaya kartina, diagnostika, lechenie, reabilitatsiya, dispanserizatsiya): uchebnoe posobie dlya vrachey [Mukovistsidoz (clinical picture, diagnostics, treatment, rehabilitation, medical examination): manual for doctors]. SPb.: Izd-vo SZGMU im. I. I. Mechnikova, 2014. S.160. (in Russian).
24. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2). P. 153–178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>.
25. Stevens D.A., Moss R.B., Kurup V.P. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis — state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis.* 2003;37(Suppl 3). R.S225–S264. DOI: <https://doi.org/10.1086/376525>.
26. Liu J.C., Modha D.E., Gaillard E.A. What is the clinical significance of filamentous fungi positive sputum cultures in patients with cystic fibrosis? *J Cyst Fibros.* 2013;12(3). P. 187–193. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.02.003>.
27. Geller D.E., Kaplowitz H., Light M.J., Colin A.A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, Investigators, and Coordinators of the Epidemiologic

- Study of Cystic Fibrosis. *Chest*. 1999;116(3). P. 639–646. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.116.3.639>.
28. Zolin A., Orenti A., van Rens J. et al. ECFS Patient Registry. Annual Data Report (2017 data). Version 1.2019. Available online: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2017_v1.3.pdf. Accessed on April 17, 2022.
 29. Leung D.H., Narkewicz M.R. Cystic Fibrosis-related cirrhosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16(Suppl 2). P. 50–S61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.07.002>.
 30. Pseudo-Bartter's syndrome. In: *Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis*. Royal Brompton Hospital; 2020. Vol.8. P. 173–174.
 31. Akata D., Akhan O. Liver manifestations of cystic fibrosis. *Eur J Radiol*. 2007;61(1). P. 11–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.11.008>.
 32. Williams S.M., Goodman R., Thomson A. et al. Ultrasound evaluation of liver disease in cystic fibrosis as part of an annual assessment clinic: a 9-year review. *Clin Radiol*. 2002;57(5). P. 365–370. DOI: <https://doi.org/10.1053/crad.2001.0861>.
 33. Mueller-Abt P.R., Frawley K.J., Greer R.M. et al. Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease. *J Cyst Fibros*. 2008;7(3). P. 215–221. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.08.001>.
 34. Durand F., Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol*. 2005;42(Suppl 1). P. 100–S107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.11.015>.
 35. Moran A., Brunzell C., Cohen R.C. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2010;33(12). P. 2697–2708. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc10-1768>.
 36. Gordon C.M., Leonard M.B., Zemel B.S. 2013 Pediatric Position Development Conference: Executive Summary and Reflections. *J Clin Densitom*. 2014;17(2). P. 219–224. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2014.01.007>.
 37. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5). P. 405–424. DOI: <http://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
 38. Turck D., Braegger C.P., Colombo C. et al. ESPEN-ESPGHANECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35(3). P. 557–577. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.004>.
 39. Leifke E., Friemert M., Heilmann M. et al. Sex steroid and body composition in men with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(5). P. 551–557. DOI: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480551>.
 40. Blackman S.M., Tangpricha V. Endocrine Disorders in Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am*. 2016;63(4). P. 699–708. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.04.009>.
 41. Kang S.H., Dalcin P.T.R., Piltcher O.B., Migliavacca R.O. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol*. 2015;41(1). P. 65–76. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000100009>.
 42. Isakov Yu.F., Dronova A.F. Detskaya khirurgiya: natsional'noe rukovodstvo [Children's surgery: national leaders]. M.: GEOTAR-Media; 2009. S. 328–331. (in Russian).

УДК 616.34-022-036.111-008.87-053.3+579.253.4+578.81+579.8+615.33+616.9-07
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.90.13.008

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, У ДЕТЕЙ

© Наталья Васильевна Гончар^{1, 2}, Алена Константиновна Коперсак²,
Ирина Владимировна Раздьяконова², Елена Игоревна Ермоленко³,
Степан Григорьевич Григорьев^{2, 4}, Алина Михайловна Москалюк²,
Сабина Абузарова¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 1911015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

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

³ Институт экспериментальной медицины. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

⁴ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

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., Коперсак А.К., Раздьяконова И.В., Ермоленко Е.И., Григорьев С.Г., Москалюк А.М., Абузарова С.

Клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, у детей // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 3. С. 110–119. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.90.13.008>

Поступила: 06.06.2023

Одобрена: 21.07.2023

Принята к печати: 12.09.2023

Резюме. Цель работы — изучить клинико-лабораторные особенности кишечных инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, в сочетании с вирусами и другими энтеробактериями для оптимизации их диагностики, прогнозирования и терапии у детей раннего возраста. Пациенты и методы. В отделении кишечных инфекций ДНКЦИБ ФМБА России в период 2019–2021 гг. наблюдали 65 детей раннего возраста, находившихся на стационарном лечении по поводу ОКИ, вызванных *K. pneumoniae*. В зависимости от этиологических форм заболевания пациенты образовали 4 группы: моноинфекция *K. pneumoniae* — группа «Кр» (n=29); сочетание *K. pneumoniae* с кишечными вирусами — группа «Кр+В» (n=14); сочетание *K. pneumoniae* с условно-патогенными бактериями (УПЭ) — группа «Кр+УПЭ» (n=14); сочетание *K. pneumoniae* с кишечными вирусами и УПЭ — группа «Кр+В+УПЭ» (n=8). У всех детей оценивали клинико-лабораторные данные. Степень дисбиоза кишечника дополнительно к общепринятым критериям характеризовали по содержанию атипичной *E. coli* в фекалиях (lg КОЕ/г). Этиологическую диагностику ОКИ выполняли при помощи бактериологического метода и полимеразной цепной реакции. При статистической обработке определяли средние значения показателей, среднюю частоту отклонений показателей от нормы ($M \pm \sigma$; $P \pm \sigma$), выявляли различия в группах с помощью t-критерия и критерия χ^2 Пирсона; считали их достоверными при $p < 0,05$. Использовали методы дисперсионного и дискриминантного анализа. Результаты. Выявлен более высокий возраст детей в группах «Кр+В» и «Кр+В+УПЭ». Ассоциация *K. pneumoniae* с вирусами в этих группах сопровождалась увеличением частоты диареи ($p < 0,05$). Частота тромбоцитоза и моноцитоза отличалась в группах детей ($p < 0,05$) и была максимальной в группах «Кр+УПЭ» и «Кр+В» соответственно. Содержание атипичной *E. coli* в фекалиях в группе «Кр» было ниже, чем в группе «Кр+УПЭ» ($p < 0,05$). Длительность стационарного лечения была больше в группах «Кр» и «Кр+В+УПЭ». В дискриминантную модель вошли признаки: возраст детей ($p = 0,0015$); жалобы на вялость ($p = 0,02$); жалобы на рвоту ($p = 0,08$); количество тромбоцитов в гемограмме ($p = 0,006$); амилорея в копрограмме ($p = 0,0008$); pH кала ($p = 0,12$); длительность стационарного лечения ($p = 0,004$); сочетание *K. pneumoniae* с УПЭ ($p < 0,00001$). Общая диагностическая значимость модели составила 89,2%. Заключение. С помощью дискриминантного анализа установлено, что особенности клинико-лабораторных признаков ОКИ, вызванных *K. pneumoniae*, у детей раннего возраста в большей степени определяются сочетанием *K. pneumoniae* с УПЭ, чем сочетанием с вирусами.

Ключевые слова: кишечные инфекции; дети, ранний возраст; *Klebsiella pneumoniae*; кишечные вирусы; условно-патогенные энтеробактерии; клинико-лабораторные особенности; диагностика.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS CAUSED BY KLEBSIELLA PNEUMONIAE IN CHILDREN

© Natalya V. Gonchar^{1,2}, Alena K. Kopersak², Irina V. Razd'yakonova², Elena I. Ermolenko³, Stepan G. Grigor'ev^{2,4}, Alina M. Moskalyuk², Sabina Abuzarova¹

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 Institute of Experimental Medicine. Academician Pavlov st., 12, Saint Petersburg, Russian Federation, 197376

⁴ Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademichan Lebedeva St., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

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 ID: 0000-0002-5938-2934

For citation: Gonchar NV, Kopersak AK, Razd'yakonova IV, Ermolenko EI, Grigor'ev SG, Moskalyuk AM, Abuzarova S. Clinical and laboratory features of acute intestinal infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in children. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(3): 110-119. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.90.13.008>

Received: 06.06.2023

Revised: 21.07.2023

Accepted: 12.09.2023

Abstract. The aim of the work is to study the clinical and laboratory features of intestinal infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in combination with viruses and other enterobacteria to optimize their diagnosis, prognosis and therapy in young children. *Patients and methods.* In the department of intestinal infections of the Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA of Russia in the period 2019–2021, 65 young children who were on inpatient treatment for AI caused by *K. pneumoniae* were observed. Depending on the etiological forms of the disease, the patients formed 4 groups: *K. pneumoniae* monoinfection — group "Kp" (n=29); combination of *K. pneumoniae* with intestinal viruses — group "Kp+V" (n=14); combination of *K. pneumoniae* with opportunistic enterobacteria (OEB) — group "Kp+OB" (n=14); combination of *K. pneumoniae* with intestinal viruses and OEB — group "Kp+V+OEB" (n=8). Clinical and laboratory data were evaluated in all children. The degree of intestinal dysbiosis, in addition to the generally accepted criteria, was characterized by the content of atypical *E. coli* in feces (lg CFU/g). Etiological diagnosis of AI was performed using the bacteriological method and polymerase chain reaction. During statistical processing, the average values of indicators, the average frequency of deviations of indicators from the norm ($M \pm \sigma$; $P \pm \sigma$) were determined, differences in groups were revealed using the t-test and Pearson's criterion χ^2 ; they were considered reliable at $p < 0.05$. Methods of variance and discriminant analysis were used. *Results.* The higher age of children in the groups "Kp+V" and "Kp+V+OEB" was revealed. The association of *K. pneumoniae* with viruses in these groups was accompanied by an increase in the frequency of diarrhea ($p < 0.05$). The frequency of thrombocytosis and monocytosis differed in the groups of children ($p < 0.05$) and was maximal in the groups "Kp+OEB" and "Kp+V", respectively. The content of atypical *E. coli* in faeces in the "Kp" group was lower than in the "Kp+OEB" group ($p < 0.05$). The duration of inpatient treatment was longer in the "Kp" and "Kp+V+OEB" groups. The discriminant model included the following signs: age of children ($p = 0.0015$); complaints of lethargy ($p = 0.02$); complaints of vomiting ($p = 0.08$); platelet count in the hemogram ($p = 0.006$); amylorrhea in the coprogram ($p = 0.0008$); stool pH ($p = 0.12$); duration inpatient treatment ($p = 0.004$); combination of *K. pneumoniae* with OEB ($p < 0.00001$). The overall diagnostic significance of the model was 89.2%. *Conclusion.* Using discriminant analysis, it was found that the features of clinical and laboratory signs of acute intestinal infections caused by *K. pneumoniae* in young children are more determined by the combination of *K. pneumoniae* with opportunistic enterobacteria than by the combination with viruses.

Key words: intestinal infections; children; early age; *Klebsiella pneumoniae*; intestinal viruses; opportunistic enterobacteria; clinical and laboratory features; diagnostics.

ВВЕДЕНИЕ

В этиологической структуре заболеваемости детей России острыми кишечными инфекциями (ОКИ) в последние годы сохраняется значение условно-патогенных возбудителей, среди которых ведущая

роль принадлежит *Klebsiella pneumoniae* [1, 2]. Вниманию к изучению ОКИ клебсиеллезной этиологии было привлечено их тяжестью и склонностью к поражению детей ранней возрастной группы. Возрастание частоты клебсиеллеза, схожесть местных

изменений желудочно-кишечного тракта с другими кишечными инфекциями делает значимым изучение данной патологии, особенно актуальной при появлении карбопенемрезистентных штаммов клебсиелл [3].

При установлении клебсиеллезной природы ОКИ заболевание чаще диагностируется как моноинфекция [4, 5]. Основную часть госпитализированных пациентов с данной патологией составляют дети раннего возраста с несформированной микробиотой кишечника и незрелой иммунной системой, имеющие аномалии конституции, дефицитные состояния, дефекты вскармливания, которые снижают неспецифическую резистентность организма и предрасполагают к манифестации ОКИ [6–9].

При изучении эпидемиологии ОКИ описаны сочетания клебсиеллезной инфекции с другими условно-патогенными представителями семейства *Enterobacteriaceae* (условно-патогенными энтеробактериями — УПЭ), а также сочетания УПЭ с респираторными вирусами у детей раннего возраста [10]. На фоне увеличения сочетанных инфекций [11] вопрос об ОКИ, обусловленных сочетанием условно-патогенных возбудителей с кишечными вирусами у детей, не решен однозначно [12]. Сведения о резистентности *K. pneumoniae* внебольничного происхождения к антибиотикам и бактериофагам при кишечных инфекциях у детей раннего возраста немногочисленны [13]. Клинико-лабораторные особенности внебольничных ОКИ, обусловленных клебсиеллами и другими возбудителями бактериальной и вирусной природы, остаются малоизученными.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, в сочетании с вирусами и другими энтеробактериями для оптимизации их диагностики, прогнозирования и терапии у детей раннего возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В отделении кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России в период 2019–2021 гг. наблюдали 65 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, находившихся на стационарном лечении по поводу ОКИ, ассоциированных с *K. pneumoniae*. Формирование выборки проводилось с учетом диагностики ОКИ моно- и сочетанной этиологии, ассоциированной с *K. pneumoniae*. Пациенты образовали четыре группы: группа «Кр» (n=29) — моноинфекция *K. pneumoniae*; группа «Кр+В» (n=14) — сочетанная форма ОКИ, вызванная *K. pneumoniae* и кишечными вирусами; группа «Кр+УПЭ» (n=14) — сочетанная

форма ОКИ, вызванная *K. pneumoniae* и другими УПЭ; группа «Кр+В+УПЭ» (n=8) — сочетанная форма ОКИ, вызванная *K. pneumoniae*, кишечными вирусами и УПЭ.

Этиологическую значимость *K. pneumoniae* и УПЭ в генезе ОКИ устанавливали при условии обнаружения их в фекалиях бактериологическим методом в концентрации не менее 5 lg КОЕ/г и отсутствии выделения других бактериальных патогенов по данным бактериологического исследования фекалий, а также по результатам исследования фекалий методом ПЦР с применением набора реагентов «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL», предназначенного для молекулярно-генетической диагностики бактериальных (шигелл, сальмонелл, иерсиний, кампилобактерий, диареегенных эшерихий) и вирусных (ротавирусы, норовирусы, энтеровирусы, астровирусы, аденовирусы) возбудителей, и в некоторых случаях — по данным серологической диагностики в реакции непрямой гемагглютинации [14].

О выраженности дисбиоза кишечника косвенно судили по выделению атипичной *E. coli* из фекалий в количестве не менее 5 lg КОЕ/г.

У всех пациентов оценивали жалобы (вялость, лихорадка, рвота, диарея), анамнез болезни (длительность догоспитального этапа болезни, проводимое лечение) и жизни (пищевая аллергия, атопический дерматит, перенесенные заболевания, прививочный анамнез), объективный статус, результаты клинических анализов крови и мочи, биохимических анализов крови (АЛТ, С-реактивный белок, глюкоза, мочевины, электролиты), данные копрограммы. Тяжесть экзикоза у детей с ОКИ оценивали с учетом клинических рекомендаций.

Определяли чувствительность *K. pneumoniae* к антибактериальным препаратам (ампициллину/сульбактаму, цефтриаксону, гентамицину, налидиксовой кислоте, нитрофурантоину, триметоприму/сульфаметоксазолу) дискодиффузионным методом на агаре Мюллер–Хинтон с использованием стандартных дисков ATCC-штаммов 700603. Изучали чувствительность *K. pneumoniae* к бактериофагам («Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный» и «Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный» АО «НПО «Микроген», г. Уфа). Литическую активность бактериофагов оценивали методом «стерильного пятна» согласно МР 3.5.1.0101-15.

Лечение детей с ОКИ проводилось согласно клиническим рекомендациям Минздрава России. Результаты лечения детей в группах оценивали по длительности госпитализации и исходам (выздоровление, улучшение).

Полученные данные обрабатывали статистически, определяли средние значения параметрических показателей и среднюю частоту отклонений показателей от нормы ($M \pm \sigma$; $P \pm \sigma$, %), устанавливали

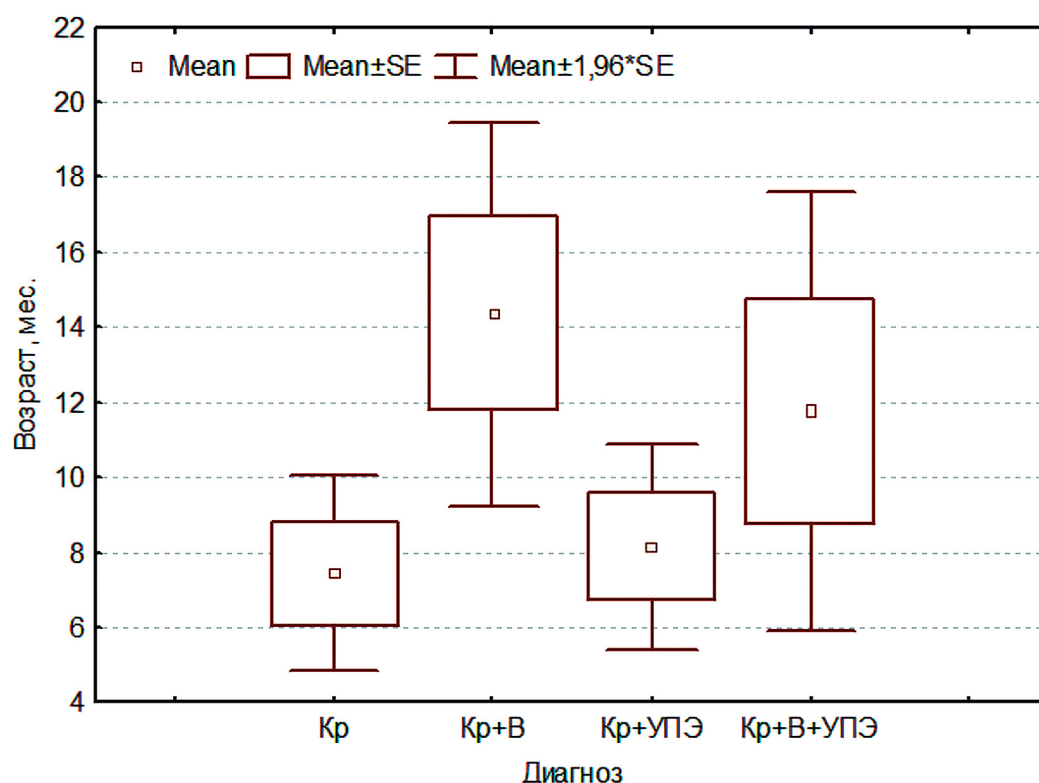


Рис. 1. Средние значения возраста детей в группах (число месяцев)

Fig. 1. Average values of the age of children in groups (number of months)

различия между группами пациентов с помощью t-критерия Стьюдента и критерия χ^2 Пирсона, метода дисперсионного анализа, считали их достоверными при $p < 0,05$. Использовали метод дискриминантного анализа для доказательства возможности разделения групп детей с ОКИ моно- и сочетанной этиологии, ассоциированной с *K. pneumoniae*, путем определения признаков детерминант, значительно влияющих на отнесение конкретного больного к одной из четырех групп, вычисления коэффициентов для выявленных признаков и последующего решения дискриминантных функций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Половой состав детей, вошедших в выборку, отличался небольшим доминированием мальчиков в группах «Кр+В» и «Кр+УПЭ» (48,3%; 64,3%; 57,1%; 37,5%; $\chi^2=1,82$; $p=0,61$). (Здесь приводятся и далее в скобках будут приводиться данные групп в следующем порядке: «Кр», «Кр+В», «Кр+УПЭ», «Кр+В+УПЭ».) Возрастной состав характеризовался относительно высокой долей детей первого года жизни в группах «Кр» и «Кр+УПЭ» (79,3%; 50%; 85,7%; 62,5%; $\chi^2=0,83$; $p=0,12$) (рис. 1), что согласуется с увеличением контактов с вирусными инфекционными агентами у детей старше 1 года при посещении детских организованных коллективов [15]. Сравнение средних

значений возраста детей выявило различия между группами «Кр» и «Кр+В» ($7,4 \pm 7,3$ и $14,4 \pm 9,7$ мес; $p=0,007$) и группами «Кр+В» и «Кр+УПЭ» ($14,4 \pm 9,7$ и $8,1 \pm 5,3$ мес; $p=0,036$) (рис. 1).

У детей в группе «Кр+В» ротавирус выявили в 50% случаев, норовирус — в 35,7%, энтеровирус — в 7,15%, сочетание ротавируса с норовирусом — в 7,15%. У детей в группе «Кр+В+УПЭ» ротавирус выявляли в 25% случаев, норовирус — в 50%, аденовирус — в 12,5%, сочетание ротавируса с норовирусом — в 12,5%.

Частота выделения различных УПЭ в фекалиях в высоких титрах у детей в группах «Кр+УПЭ» и «Кр+В+УПЭ» убывала в ряду: *S. aureus* (45,8%); *P. mirabilis* (20,8%); *Enterobacter* (12,5%); *C. freundii* (8,3%); *H. alvei* (4,2%); *A. baumani* (4,2%); *P. aeruginosa* (4,2%).

На момент поступления в стационар эксикоз 1-й степени тяжести имел место у большей части детей во всех группах (65,5%; 78,6%; 57,1%; 62,5%; $\chi^2=3,88$; $p=0,69$), эксикоз 2-й степени — у 6,9% детей группы «Кр» и 14,3% детей группы «Кр+УПЭ». Сочетание ОКИ с острой респираторной инфекцией диагностировано у детей во всех группах (37,9%; 28,6%; 21,4%; 33,3%; $\chi^2=1,42$; $p=0,70$), из них с поражением нижних дыхательных путей в 10,3%; 14,4%; 7,1%; 12,5% случаев ($\chi^2=0,40$; $p=0,94$). Фебрильные

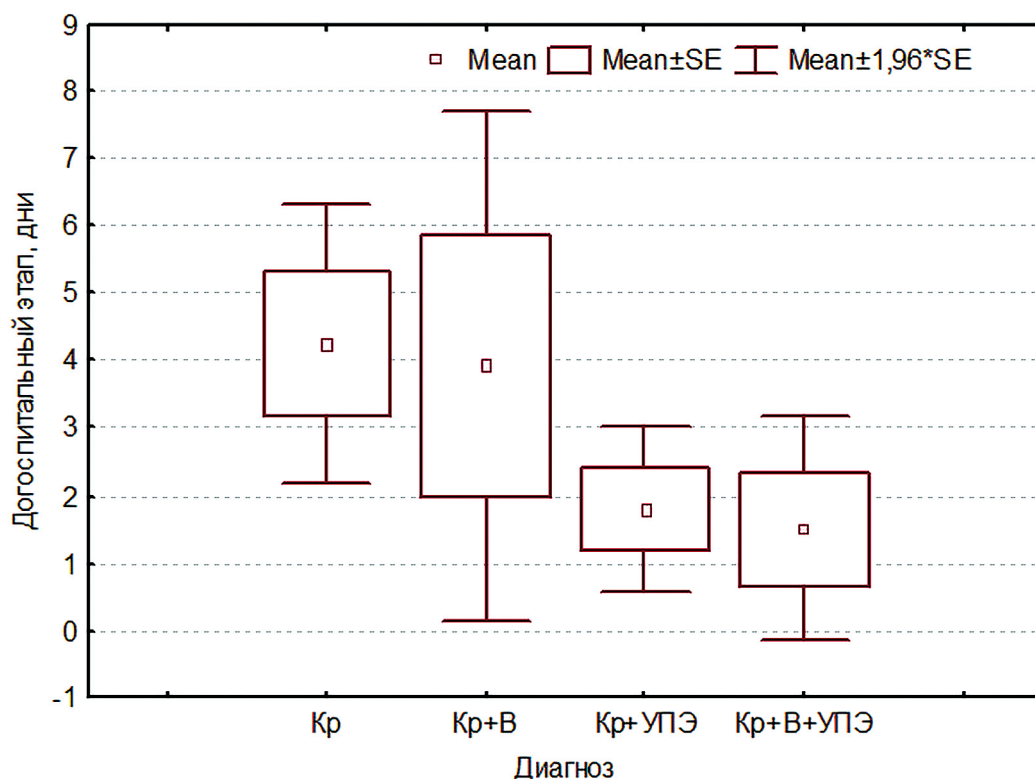


Рис. 2. Средняя длительность догоспитального этапа лечения детей в группах (число дней)

Fig. 2. The average duration of the prehospital stage of treatment of children in groups (number of days)

судороги отмечены у детей в группах «Кр», «Кр+В», «Кр+УПЭ» (3,4%; 7,1%; 7,1%; $\chi^2=8,40$; $p=0,49$). Инфекция мочевыводящих путей диагностирована у небольшой части детей во всех группах (6,9%; 7,1%; 7,1%; 12,5%; $\chi^2=8,40$; $p=0,49$). Атопический дерматит был выявлен у детей в группах «Кр», «Кр+В», «Кр+В+УПЭ» (20,7%; 7,1%; 25%; $\chi^2=4,75$; $p=0,19$).

Длительность догоспитального этапа была несколько более высокой у детей в группах «Кр» и «Кр+В» (4,2±5,7 дней; 3,9±7,2 дней), чем в группах «Кр+УПЭ» и «Кр+В+УПЭ» (1,8±2,3 дней; 1,5±2,4 дней) ($p > 0,05$) (рис. 2). Лечение нифуроксазидом в этот период практически одинаково часто получали дети во всех группах: 6,9%; 14,3%; 7,1%; 25%; $\chi^2=2,51$; $p=0,47$; лечение антибиотиками получали 13,8% детей в группе «Кр», 7,1% детей в группе «Кр+В» и 7,1% детей в группе «Кр+УПЭ» ($\chi^2=1,68$; $p=0,64$).

Частота диареи в группах детей была высокой — 79,3%; 100%; 71,4%; 100% ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-4} < 0,05$), частота рвоты — ниже 44,8%; 71,4%; 50%; 87,5% ($\chi^2=6,0$; $p=0,099$). Частота лихорадки в группах детей (41,4%; 64,3%; 50%; 75%) и вялости (24,1%; 50%; 64,3%; 37,5%) достоверно не отличались ($\chi^2=4,0$; $p=0,27$ и $\chi^2=2,92$; $p=0,40$).

Воспалительные изменения в клиническом анализе крови проявлялись лейкоцитозом у детей в

группах «Кр» и «Кр+В+УПЭ» (13,8%; 37,5%; $\chi^2=11,66$; $p=0,07$), лейкопенией у детей в группах «Кр», «Кр+В», «Кр+УПЭ» (20,7%; 14,3%; 28,6%; $\chi^2=11,66$; $p=0,07$), тромбоцитозом — более часто у детей групп «Кр» и «Кр+УПЭ» (37,9%, 21,4%, 57,1%, 7,5%; $\chi^2=12,8$; $p=0,046$), моноцитозом — значительно чаще у детей групп «Кр+В» и «Кр+УПЭ» (6,9%, 42,9%, 28,6%, 12,5%; $\chi^2=8,61$; $p=0,034$). Повышение СОЭ относительно чаще отмечалось у детей групп «Кр» и «Кр+В+УПЭ» (20,7%; 7,1%; 7,1%; 37,5%; $\chi^2=8,42$; $p=0,21$).

Повышение С-реактивного белка в крови чаще имело место в группах «Кр», «Кр+В», «Кр+В+УПЭ» (20,7%; 21,4%; 7,1%; 37,5%; $\chi^2=3,0$; $p=0,39$). Повышение уровня аланинаминотрансферазы — показатель реактивных изменений в печени при ОКИ — несколько чаще отмечали в группах «Кр+УПЭ» и «Кр+В+УПЭ» (6,9%; 7,1%; 21,4%; 50%; $\chi^2=2,3$; $p=0,51$), повышение мочевины также выявляли несколько чаще в группах «Кр+УПЭ», «Кр+В+УПЭ» (44,8%; 42,9%; 50%; 50%; $\chi^2=0,2$; $p=0,97$). Электролитные нарушения с повышением уровня калия в крови, возникающие при обезвоживании, несколько реже выявляли в группе «Кр» (3,4%; 14,3%; 14,3%; 12,5%; $\chi^2=2,1$; $p=0,55$).

Выявлены различия частоты снижения удельного веса мочи у детей в группах (44,8±14,4%;

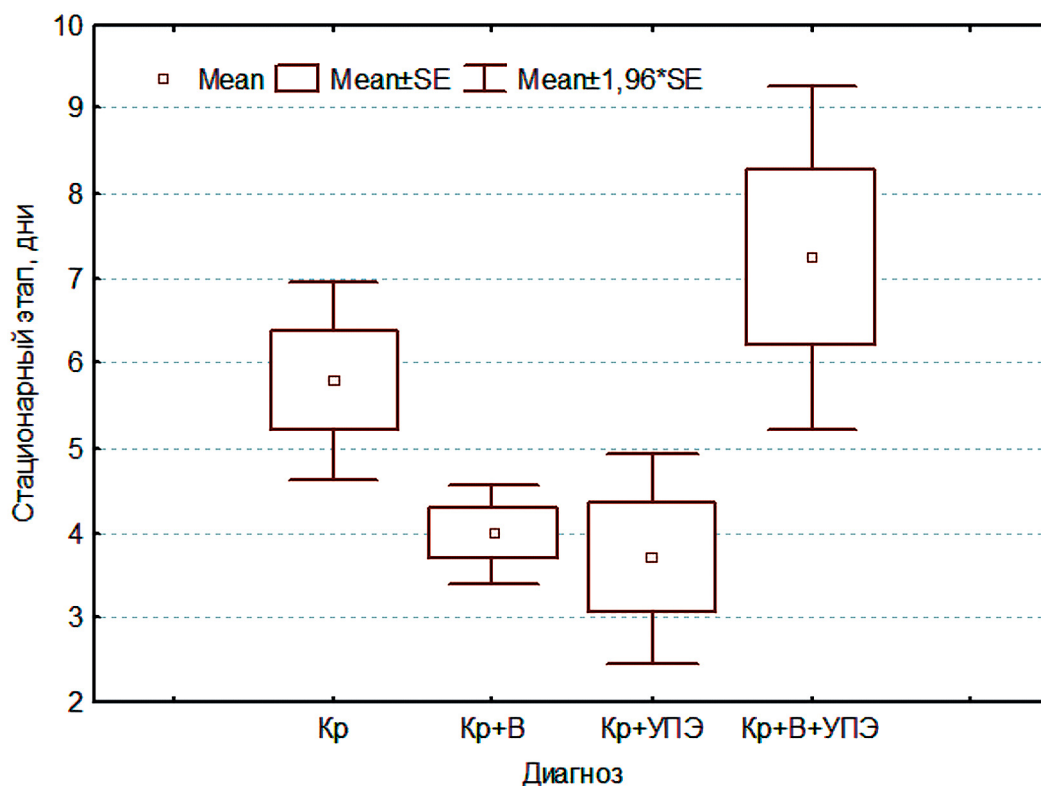


Рис. 3. Средняя длительность стационарного лечения детей в группах (число дней)

Fig. 3. Average duration of inpatient treatment of children in groups (number of days)

42,9±22,1%; 64,3±16,9%; 0%; $\chi^2=15,1$; $p=0,19$; $p_{\text{«Кр»} - \text{«Кр+В+УПЭ»}} < 0,01$; $p_{\text{«Кр+УПЭ»} - \text{«Кр+В+УПЭ»}} < 0,01$), что объяснялось различием в концентрационной способности почек, поскольку возраст детей в группах «Кр» и «Кр+УПЭ» был меньше, чем в группах «Кр+В» и «Кр+В+УПЭ» (рис. 1). Отмечена разница в частоте обнаружения кетоновых тел в моче (10,3%; 28,6%; 7,1%; 37,5%; $\chi^2=19,4$; $p=0,080$), свидетельствующих о более частом ацидозе у детей группы «Кр+В» и «Кр+В+УПЭ», у которых в сочетанной этиологии ОКИ участвовали кишечные вирусы. Повышенное количество лейкоцитов в моче несколько чаще наблюдали у детей группы «Кр» и «Кр+В+УПЭ» (41,4%; 21,4%; 21,4%; 62,5%; $\chi^2=5,4$; $p=0,14$).

Изменения копрограммы характеризовались относительно более частым снижением pH кала у детей групп «Кр», «Кр+В», «Кр+УПЭ» (69%; 78,6%; 92,9%; 50%; $\chi^2=6,86$; $p=0,33$), обусловленным бродильной диспепсией с нарушением всасывания в тонкой кишке. При этом амилорею наблюдали в группах «Кр» (17,2% случаев) и «Кр+УПЭ» (14,3% случаев), как и стеаторею 2-го типа — в 6,9 и 7,1% случаев соответственно. Колитический синдром в копрограмме с обнаружением большого количества лейкоцитов (58,6%; 28,6%; 35,7%; 25%; $\chi^2=5,4$; $p=0,14$) и обилия слизи (69%; 35,7%; 50%; 37,5%; $\chi^2=5,46$; $p=0,14$) наблюдали во всех группах детей.

Выделение атипичной *E. coli* из фекалий в высоком титре отмечали у подавляющего большинства детей всех групп (65,5%; 71,4%; 78,6%; 75%; $\chi^2=0,87$; $p=0,83$), при этом средний уровень титра атипичной *E. coli* в фекалиях в группе «Кр» был ниже, чем в группе «Кр+УПЭ» ($4,7 \pm 1,9$ и $5,8 \pm 0,4$; $t=-2,1$; $p < 0,05$), что подтверждало более выраженные нарушения микробиоценоза кишечника при ОКИ, вызванной сочетанием *K. pneumoniae* с УПЭ, чем при моноинфекции *K. pneumoniae*.

Множественную антибиотикорезистентность *K. pneumoniae* (к трем и более препаратам) выявляли только у детей группы «Кр» ($6,9 \pm 4,7\%$) и «Кр+В» ($14,3 \pm 9,7\%$) ($p > 0,05$). Резистентность *K. pneumoniae* к бактериофагам отмечали во всех группах детей (48,3%; 21,4%; 42,3%; 62,5%; $\chi^2=11,3$; $p=0,51$).

Длительность стационарного лечения детей была максимальной в группах «Кр» и «Кр+В+УПЭ», ($5,8 \pm 3,2$ дней; $4,0 \pm 1,1$ дней; $3,7 \pm 2,4$ дней; $7,3 \pm 2,9$ дней; $p_{\text{«Кр»} - \text{«Кр+В»}} = 0,04$; $p_{\text{«Кр»} - \text{«Кр+УПЭ»}} = 0,02$; $p_{\text{«Кр+В»} - \text{«Кр+В+УПЭ»}} = 0,008$; $p_{\text{«Кр+УПЭ»} - \text{«Кр+В+УПЭ»}} = 0,004$) (рис. 3). Основная масса детей в группах была выписана из стационара «с улучшением» (75,9%; 85,7%; 100%; 75%; $\chi^2=4,4$; $p=0,22$).

Учитывая наличие как сходства, так и различия клинико-лабораторных проявлений у детей в группах был использован дискриминантный анализ

Таблица 1. Комплекс клинико-лабораторных признаков дискриминантной модели дифференциальной диагностики ОКИ, ассоциированной с *K. pneumoniae*, коды и коэффициенты выявленных признаков

Table 1. Complex of clinical and laboratory signs of discriminant model of differential diagnosis of intestinal infections associated with *K. pneumoniae*, codes and coefficients of detected signs

Наименование признаков / Name of signs	Коды / Codes	Коэффициенты признаков линейных дискриминантных функций (ЛДФ) / Feature coefficients of linear discriminant functions (LDF)			
		ЛДФ ₁ / LDF ₁	ЛДФ ₂ / LDF ₂	ЛДФ ₃ / LDF ₃	ЛДФ ₄ / LDF ₄
Возраст детей / Age of children	X ₁	0,23	0,38	0,69	0,73
Жалобы на вялость / Complaints of lethargy	X ₂	-0,12	2,54	-3,59	-1,93
Жалобы на рвоту / Vomiting complaints	X ₃	3,00	4,08	0,37	3,37
Количество тромбоцитов в крови / The number of platelets in the blood	X ₄	1,77	0,82	5,13	4,17
Амилорея в копрограмме / Amylorrhea in the coprogram	X ₅	3,39	-3,33	3,64	0,42
рН кала / Fecal pH	X ₆	3,47	4,77	-0,09	0,59
Длительность стационарного лечения / Duration of inpatient treatment	X ₇	1,18	0,85	0,68	1,29
Сочетание <i>K. pneumoniae</i> с другими условно-патогенными бактериями / Combination of <i>K. pneumoniae</i> with other opportunistic bacteria	X ₈	-0,92	-1,10	48,20	43,27
Константа		-8,24	-10,78	-30,95	-32,99

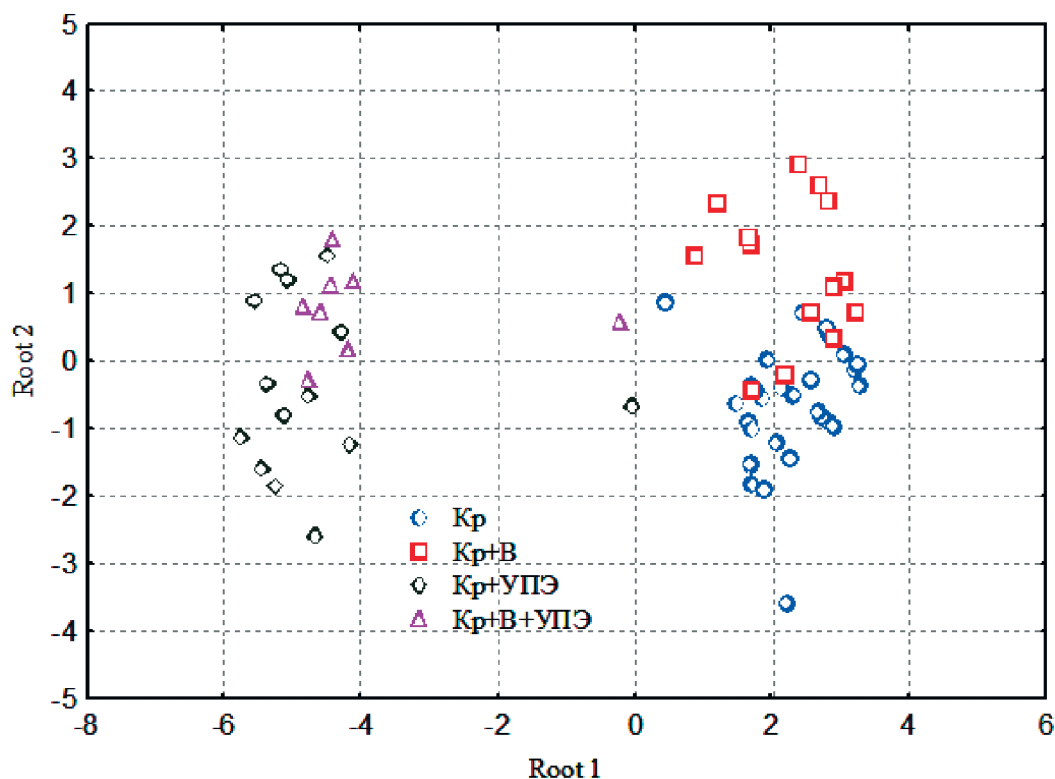


Рис. 4. Положение объектов четырех групп в координатах первой и второй канонических ЛДФ

Fig. 4. The position of the objects of the four groups in the coordinates of the first and second canonical LDF

для доказательства возможности разделения ОКИ моно- и сочетанной этиологии, ассоциированной с *K. pneumoniae*. Проведено пошаговое выделение информативных признаков и создана модель дифференциальной диагностики ОКИ, ассоциированной с *K. pneumoniae*. В дискриминантную модель вошли следующие взаимосвязанные признаки: возраст детей (число месяцев жизни; $p=0,0015$); жалобы на вялость (0 — нет, 1 — есть; $p=0,02$); жалобы на рвоту (0 — нет, 1 — есть; $p=0,08$); количество тромбоцитов в крови (0 — норма, 1 — понижены, 2 — повышены; $p=0,006$); амилорея в копрограмме (0 — нет, 1 — есть; $p=0,0008$); pH кала (0 — норма, 1 — понижение, 2 — повышение; $p=0,12$); длительность стационарного лечения (число дней; $p=0,004$); сочетание *K. pneumoniae* с другими УПЭ (0 — нет, 1 — есть; $p < 0,00001$).

Решающие правила диагностики выражали в виде линейных дискриминантных функций (ЛДФ): ЛДФ₁ (моноинфекция *K. pneumoniae* — «Кр»), ЛДФ₂ (сочетанная форма ОКИ, вызванная *K. pneumoniae* и кишечными вирусами — «Кр+В»), ЛДФ₃ (сочетанная форма ОКИ, вызванная *K. pneumoniae* и другими УПЭ — «Кр+УПЭ»), ЛДФ₄ (сочетанная форма ОКИ, вызванная *K. pneumoniae*, кишечными вирусами и УПЭ — «Кр+В+УПЭ»). Комплекс клинико-лабораторных признаков, значимо влияющих на отнесение конкретного больного к одной из четырех групп, коды и коэффициенты признаков приведены в таблице 1.

Решение ЛДФ выполняли по следующим формулам:

$$\text{ЛДФ}_1 = -8,24 + 0,23X_1 - 0,12X_2 + 3,00X_3 + 1,77X_4 + 3,39X_5 + 3,47X_6 + 1,18X_7 - 0,92X_8,$$

$$\text{ЛДФ}_2 = -10,78 + 0,38X_1 + 2,54X_2 + 4,08X_3 + 0,82X_4 - 3,33X_5 + 4,77X_6 + 0,85X_7 - 1,10X_8,$$

$$\text{ЛДФ}_3 = -30,95 + 0,69X_1 - 3,59X_2 + 0,37X_3 + 5,14X_4 + 3,64X_5 - 0,09X_6 + 0,68X_7 + 48,20X_8,$$

$$\text{ЛДФ}_4 = -32,99 + 0,73X_1 - 1,93X_2 + 3,37X_3 + 4,17X_4 + 0,42X_5 + 0,59X_6 + 1,29X_7 + 43,27X_8,$$

где X_1 – X_8 соответствуют числовым значениям признаков. Больного относят к той группе, для которой ЛДФ примет максимальное значение.

Чувствительность созданной модели в отношении детей группы «Кр» составила 96,6%, группы «Кр+В» — 78,6%, группы «Кр+УПЭ» — 92,9%, группы «Кр+В+УПЭ» — 75%. Общая диагностическая значимость модели была высокой — 89,2%.

Положение объектов четырех групп в координатах первой и второй канонических ЛДФ (с уровнем значимости $p < 0,001$) представлены на рисунке 4, из которого видно, что выраженность клинико-лабораторных признаков ОКИ, ассоциированных с

K. pneumoniae, у детей до трех лет в большей степени определяется сочетанием *K. pneumoniae* с другими УПЭ, чем сочетанием *K. pneumoniae* с кишечными вирусами.

Менее высокая точность диагностики дискриминантной модели для групп «Кр+В» и «Кр+В+УПЭ», представляющих вирусно-бактериальные варианты ОКИ, объясняется значительным перекрытием клинико-лабораторных признаков у детей групп «Кр» и «Кр+В», а также групп «Кр+УПЭ» и «Кр+В+УПЭ», что показывает, как проявления болезни в сравниваемых парах групп зависели от общих бактериальных патогенов, которыми в группах «Кр» и «Кр+В» была *K. pneumoniae*, в группах «Кр+УПЭ» и «Кр+В+УПЭ» — *K. pneumoniae* в сочетании с УПЭ. Иначе говоря, особенности характера и выраженности клинико-лабораторных признаков ОКИ в сравниваемых парах групп, очевидно, объяснялись различиями в глубине дисбиоза кишечника.

В данной статье описаны кишечные инфекции, не связанные с гипервирулентными клебсиеллами [16], однако среди популяции внебольничных клебсиелл могут появиться более опасные по факторам патогенности и чувствительности к фагам и антибиотикам, что может стать причиной возникновения серьезных осложнений. Внебольничные штаммы клебсиелл — возбудителей ОКИ у детей раннего возраста, не обладающие высокой патогенностью и выраженной антибиотикорезистентностью, заслуживают пристального внимания еще и по причине их частого сочетания с другими инфекционными агентами, в том числе с представителями микробиоценоза кишечника, усиливающими вероятность неблагоприятного исхода заболевания.

Манифестация кишечных инфекций, обусловленных *K. pneumoniae* и другими УПЭ, у детей раннего возраста, очевидно, происходит при увеличении их представительства в составе микробиоты кишечника и сопровождается отчетливыми клинико-лабораторными проявлениями воспалительного характера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования позволили определить особенности клинико-лабораторных признаков моно- и сочетанных кишечных инфекций, ассоциированных с *K. pneumoniae*, у детей раннего возраста, а также показать, что характер и выраженность этих признаков в большей степени определяет сочетание *K. pneumoniae* с другими условно-патогенными энтеробактериями, чем сочетание *K. pneumoniae* с кишечными вирусами, то есть подтвердить связь признаков данных кишечных инфекций с тяжестью дисбиоза кишечника, имеющего существенное значение

в снижении неспецифической резистентности организма.

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. Пронько Н.В., Красько Ю.П. Клинико-эпидемиологические особенности клебсиеллезной инфекции у детей на современном этапе. Актуальна інфектологія. 2019; 7(3): 155–9.
2. Мурзабаева Р.Т., Мавзютов А.Р., Валишин Д.А. Клинико-иммунологические параллели при острых кишечных инфекциях, вызванных условно-патогенными энтеробактериями. Инфекционные болезни. 2018; 16(4): 79–85.
3. Wiener-Well Y., Rudensky B., Yinnon A.M. et al. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. J Hosp Infect. 2010; 74(4): 344–9. DOI: 10.1016/j.jhin.2009.07.022.
4. Мустаева Г.Б. Особенности течения клебсиеллезной инфекции по данным Самаркандской областной клинической больницы. Вестник науки и образования. 2020; 18-2(96): 81–5.
5. Афтаева Л.Н., Мельников В.Л., Ондрикова Е.А., Ондриков Н.А. Этиология острых кишечных инфекций у детей. Современная медицина: актуальные вопросы. 2017; 4(56): 28–33.
6. Кузьменко С.А., Брусина Е.Б. Медицинские технологии, влияющие на инфицирование детей бактериями рода *Klebsiella*, профилактика инфицирования. Chronos. 2020; 8(46): 39–43.
7. Мазанкова Л.Н. Микродисбиоз и эндогенные инфекции. ГЕОТАР-Медиа; 2018.
8. Мурзабаева Р.Т., Дубровская Д.Н., Кулуев Б.Р., Мавзютов А.Р. Генетические маркеры патогенности клинических штаммов условно-патогенных энтеробактерий и тяжесть течения вызванных ими острых кишечных инфекций у взрослых. Международный академический вестник. 2016; 2(14): 17–21.
9. Рыбак Т.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика кишечной инфекции клебсиеллезной этиологии у детей. В кн.: Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения А.З. Нечипоренко. Гродно; 2016: 184–5.
10. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Клинико-эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными энтеробактериями у детей раннего возраста. Лечащий Врач. 2021; 4(24): 37–41.
11. Гончар Н.В., Раздьяконова И.В., Скрипченко Н.В., Григорьев С.Г. Особенности этиологии и эпидемиологии сочетанных острых кишечных инфекций у детей. Журнал инфектологии. 2020; 12(2): 113–8.
12. Тхакушинова Н.Х., Горелов А.В. Повторные острые кишечные инфекции ротавирусной этиологии у детей: особенности течения, факторы риска, условия развития и исходы. Инфекционные болезни. 2017; 15(1): 29–34.
13. Шамина О.В., Самойлова Е.А., Новикова И.Е., Лазарева А.В. *Klebsiella pneumoniae*: микробиологическая характеристика, антибиотикорезистентность и вирулентность. Российский педиатрический журнал. 2020; 23(3): 191–7.
14. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.3108-13 «Профилактика острых кишечных инфекций». Приложение. Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 05.12.2017 г. № 149.
15. Каннер Е.В., Печкуров Д.В., Горелов А.В. Эпидемиологическая характеристика острых инфекций с сочетанным поражением дыхательной и пищеварительной систем у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2019; 2: 24–30.
16. Агеев В.А., Агеев И.В., Сидоренко С.В. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae*. Инфекция и иммунитет. 2022; 12(3): 450–60. DOI: org/10.15789/2220-7619-COM-1825.

REFERENCES

1. Pron'ko N.V., Kras'ko Yu.P. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti klebsiell'noy infektsii u detey 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).
2. Murzabayeva R.T., Mavzyutov A.R., Valishin D.A. Kliniko-immunologicheskiye paralleli pri ostrykh kishechnykh infektsiyakh, vyzvannykh uslovno-patogennymi enterobakteriyami [Clinical and immunological parallels in acute intestinal infections caused by opportunistic enterobacteri]. Infektsionnyye bolezni. 2018; 16(4): 79–85. (in Russian).
3. Wiener-Well Y., Rudensky B., Yinnon A.M. et al. Carriage rate of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in hospitalised patients during a national outbreak. J Hosp Infect. 2010; 74(4): 344–9. DOI: 10.1016/j.jhin.2009.07.022.
4. Mustayeva G.B. Osobennosti techeniya klebsiellyechnoy infektsii po dannym Samarkandskoy oblastnoy klinicheskoy bol'nitsy. [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).
5. Aftayeva L.N., Mel'nikov V.L., Ondrikova Ye.A., Ondrikov N.A. Etiologiya ostrykh kishechnykh infektsiy u detey. [Etiology of acute intestinal infections in children]. Sovremennaya meditsina: aktual'nyye voprosy. 2017; 4(56): 28–33. (in Russian).
6. Kuz'menko S.A., Brusina Ye.B. Meditsinskiye tekhnologii, vliyayushchiye na infitsirovaniye detey bakteriyami roda Klebsiella, profilaktika infitsirovaniya. [Medical technologies affecting the infection of children with bacteria of the genus Klebsiella, prevention of infection]. Chronos. 2020; 8(46): 39–43. (in Russian).
7. Mazankova L.N. Mikrodisbioz i endogennyye infektsii. [Microdisbiosis and endogenous infections]. GEOTAR-Media Publ.; 2018. (in Russian).
8. Murzabayeva R.T., Dubrovskaya D.N., Kuluyev B.R., Mavzyutov A.R. Geneticheskiye markery patogenosti klinicheskikh shtammov uslovno-patogennykh enterobakteriy i tyazhest' techeniya vyzvannykh imi ostrykh kishechnykh infektsiy u vzroslykh. [Genetic markers of pathogenicity of clinical strains of opportunistic enterobacteria and the severity of acute intestinal infections caused by them in adults]. Mezhdunarodnyy akademicheskiy vestnik. 2016; 2(14): 17–21. (in Russian).
9. Rybak T.G. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika kishechnoy infektsii klebsiellyechnoy etiologii u detey. [Clinical and epidemiological characteristics of intestinal infection of Klebsiella etiology in children]. V kn.: Sbornik materialov konferentsii studentov i molodykh uchenykh, posvyashchennoy 100-letiyu so dnya rozhdeniya A.Z. Nechiporenko. Grodno; 2016: 184–5. (in Russian).
10. Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Kliniko-epidemiologicheskiye osobennosti ostrykh kishechnykh infektsiy, vyzvannykh uslovno-patogennymi enterobakteriyami u detey rannego vozrasta. [Clinical and epidemiological features of acute intestinal infections caused by opportunistic enterobacteria in young children]. Lechashchiy Vrach. 2021; 4(24): 37–41. (in Russian).
11. Gonchar N.V., Razd'yakonova I.V., Skripchenko N.V., Grigor'yev S.G. Osobennosti etiologii i epidemiologii sochetannykh ostrykh kishechnykh infektsiy u detey. [Features of the etiology and epidemiology of combined acute intestinal infections in children]. Zhurnal infektologii. 2020; 12(2): 113–8. (in Russian).
12. Tkhakushinova N.Kh., Gorelov A.V. Povtornyie ostrye kishechnyye infektsii rotavirusnoy etiologii u detey: osobennosti techeniya, faktory riska, usloviya razvitiya i iskhody. [Recurrent acute intestinal infections of rotavirus etiology in children: course features, risk factors, developmental conditions and outcomes. infectious diseases]. Infektsionnyye bolezni. 2017; 15(1): 29–34. (in Russian).
13. Shamina O.V., Samoylova Ye.A., Novikova I.Ye., Lazareva A.V. Klebsiella pneumoniae: mikrobiologicheskaya kharakteristika, antibiotikorezistentnost' i virulentnost'. [Klebsiella pneumoniae: microbiological characterization, antibiotic resistance and virulence]. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2020; 23(3): 191–7. (in Russian).
14. Sanitarno-epidemiologicheskiye pravila SP 3.1.1.3108-13 «Profilaktika ostrykh kishechnykh infektsiy». [“Prevention of acute intestinal infections”]. Prilozheniye. Utverzhdeny postanovleniyem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossiyskoy Federatsii ot 05.12.2017 r. № 149. (in Russian).
15. Kanner Ye.V., Pechkurov D.V., Gorelov A.V. Epidemiologicheskaya kharakteristika ostrykh infektsiy s sochetannym porazheniyem dykhatel'noy i pishchevaritel'noy sistem u detey. [Epidemiological characteristics of acute infections with combined lesions of the respiratory and digestive systems in children]. Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni. 2019; 2: 24–30.
16. Ageyevets V.A., Ageyevets I.V., Sidorenko S.V. Konvergentsiya mnozhestvennoy rezistentnosti i gipervirulentnosti u Klebsiella pneumoniae. Infektsiya i immunitet. [Convergence of multiple resistance and hypervirulence in Klebsiella pneumoniae]. 2022; 12(3): 450–60. DOI.org/10.15789/2220-7619-COM-1825.

УДК 616.521-022.7+616.34+576.8+616-002.198
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.30.11.009

РОЛЬ ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА В ГЕНЕЗЕ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЫ У ДЕТЕЙ

© Софья Анатольевна Сергеева, Ольга Константиновна Минеева,
Анна Андреевна Артыкова, Елена Семеновна Большакова,
Анастасия Павловна Листопадава

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

Контактная информация:

Софья Анатольевна Сергеева — ординатор кафедры пропедевтики детских болезней. E-mail: Sofya.bsk@gmail.com
ORCID ID: 0009-0006-0052-5589

Для цитирования: Сергеева С.А., Минеева О.К., Артыкова А.А., Большакова Е.С., Листопадава А.П. Роль дисбактериоза кишечника в генезе микробной экземы у детей // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 3. С. 120–124. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.30.11.009>

Поступила: 09.06.2023

Одобрена: 14.08.2023

Принята к печати: 12.09.2023

Резюме. В последнее время отмечается увеличение заболеваемости экземой в мире. До 40% всех кожных заболеваний приходится на данную патологию. Большой удельный вес среди различных видов экзем составляет микробная экзема, имеющая тенденцию к более тяжелому течению с частыми, продолжительными рецидивами, значительным распространением патологического процесса и характеризующаяся резистентностью к общепринятым методам лечения. Имеющиеся данные о важном патогенетическом значении в развитии и течении экземы патологии желудочно-кишечного тракта недостаточно изучены, и часто на практике им не придается большого значения. Цель данной работы — анализ нарушений микробиоты кишечника у детей до 6 лет, страдающих микробной экземой. Производилось сравнение лабораторных показателей анализа кала с контрольной группой, которую составили пациенты со склеродермией. Для выявления различий между двумя группами использовался точный критерий Фишера. Установлено достоверное увеличение частоты дисбиотических нарушений в группе детей с микробной экземой, в частности выявление кандидоза, что требует включения в диагностический поиск соответствующих лабораторных исследований для подбора рациональной терапии.

Ключевые слова: микробная экзема; дисбактериоз кишечника; микробная сенсibilизация.

THE ROLE OF INTESTINAL DYSBACTERIOSIS IN THE GENESIS OF MICROBIAL ECZEMA IN CHILDREN

© Sofya A. Sergeeva, Olga K. Mineeva, Anna A. Artykova,
Elena S. Bolshakova, Anastasia P. Listopadova

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

Contact information:

Sofya A. Sergeeva — Resident of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases. E-mail: Sofya.bsk@gmail.com
ORCID ID: 0009-0006-0052-5589

For citation: Sergeeva SA, Mineeva OK, Artykova AA, Bolshakova ES, Listopadova AP. The role of intestinal dysbacteriosis in the genesis of microbial eczema in children. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(3): 120-124. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.30.11.009>

Received: 09.06.2023

Revised: 14.08.2023

Accepted: 12.09.2023

Abstract. Recently there has been an increase in the incidence of eczema in the world. Up to 40% of all skin diseases are due to this pathology. A large proportion among various types of eczema is microbial eczema, which tends to be more severe with frequent, progressive relapses, a significant spread of the pathological process and is characterized by resistance to conventional methods of treatment. The available data on the important pathogenetic significance in the development and course of eczema of the pathology of the gastrointestinal tract are not well understood and often in practice they are not given much importance. The aim of this work

was to analyze individual intestinal microbiota in children under 6 years of age suffering from microbial eczema. Comparison of laboratory indicators of stool analysis was made with the control group, consisted of patients with scleroderma. For various different between local games popular Fisher's exact criterion. An increase in the frequency of dysbiotic groups among children with microbial eczema was revealed, in particular, the detection of candidiasis, which requires the inclusion of relevant studies in the diagnostic search for the select the right therapy.

Key words: microbial eczema; intestinal dysbacteriosis; microbial sensitization.

ВВЕДЕНИЕ

Экзема (от греч. *ekzeo* — вскипаю) — хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание кожи, формирующееся под влиянием экзогенных и эндогенных триггерных факторов, характеризующееся появлением полиморфной сыпи [9]. Заболевание протекает с зудом, нарушением сна и ухудшением качества жизни. В последнее время отмечается увеличение заболеваемости экземой в мире. До 40% всех кожных заболеваний приходится на данную патологию. Чаще болеют городские жители (60–65%) [10, 16]. Экзема появляется в любом возрасте, может иметь острое, подострое или хроническое течение [17].

Микробная экзема (МЭ) является одной из клинических форм экземы. Это полиэтиологическое заболевание, развивающееся в результате взаимодействия наследственных (полигенное мультифакториальное наследование с выраженной экспрессивностью и пенетрантностью генов), метаболических, нейроэндокринных, вегетативно-сосудистых, инфекционно-аллергических и внешних факторов [16]. В последние годы МЭ приобрела тенденцию к более тяжелому течению с частыми, продолжительными рецидивами, значительным распространением патологического процесса и характеризуется резистентностью к общепринятым методам лечения [2]. Клинически в острой стадии МЭ проявляется асимметрично расположенными очагами отечной гиперемии с четкими границами различной локализации, центральная часть покрыта гнойными и серозными корками, после снятия которых обнажается эрозивная поверхность с мокнутием в виде «колодцев». Возможно появление вторичных очагов (экзематидов) на обширных участках кожного покрова [16]. К клиническим разновидностям МЭ, встречающимся у детей, относят нумулярную (монетовидную) и паратравматическую. При соскобах с очагов поражения кожи у больных экземой в 80% случаев выявляется *S. aureus*, в 14% — *S. haemolyticus*, в 40,7% — дрожжи рода *Candida* [3, 7, 8, 11, 15]. В патогенезе заболевания ведущая роль отводится бактериальной сенсибилизации, которой способствуют как непосредственно микробные аллергены, так и формирующиеся под влиянием бактериальной и грибковой флоры аутоантигены кожи [11].

Важное патогенетическое значение в развитии и дальнейшем течении экземы, особенно у детей, имеет патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной сферы [4–6, 14, 17, 18], сопровождающаяся ферментопатиями, дискинезиями, дисбиозом кишечника, приводящим к нарушению мембранного пищеварения и синдрому мальабсорбции, что в свою очередь создает дополнительную антигенную стимуляцию организма. Вопреки распространенному мнению, микрофлора кишечника влияет не только на обмен веществ организма в целом, но и на формирование кожной микробиоты. Установлено, что у пациентов с МЭ имеется выраженный дисбиоз кожи как в очагах, так и на непораженной коже [7, 12, 16]. На этом фоне микрофлора трансформируется в более патогенную, что способствует хронизации дерматозов [12]. Обнаружена непосредственная связь состояния кишечного биоценоза с течением аллергических заболеваний кожи. В частности, установлено увеличение частоты высева *S. aureus*, а также тесная взаимосвязь между его пролиферацией на коже и кишечнике у больных острой формой МЭ, снижение представителей аутохтонной флоры кишечника (бифидо- и лактобактерий) при хроническом течении [12]. Доказано также, что включение в терапию пробиотических препаратов приводит к достоверно более быстрому разрешению клинических симптомов, снижению частоты обострений и рецидивов заболевания [1, 12, 18]. Однако стандарты оказания медицинской помощи не включают в себя применение препаратов для коррекции дисбиоза [13].

Остается не вполне ясным, предшествуют ли изменения состава микробиома кишечника развитию МЭ или изменения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) носят вторичный характер. Наиболее вероятным является предположение о существовании так называемого «порочного круга» во взаимосвязи аллергических заболеваний и патологий со стороны ЖКТ [4–6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести анализ нарушений микробиоты кишечника у детей с микробной экземой и оценить ее влияние на основное заболевание.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование построено на сравнительном анализе лабораторных данных, характеризующих состояние микробиоты кишечника двух групп пациентов, находившихся на обследовании и лечении в кожно-венерологическом отделении клиники СПбГПМУ за период с 2011 по 2023 г. в возрасте до 6 лет. Первую группу составили дети (n=12) со средним возрастом 3 года 5 месяцев, которым на основании жалоб, клинико-anamnestических данных диагностирована МЭ. В контрольную группу были включены дети с локализованной склеродермией (n=12) со средним возрастом 4 года 8 месяцев. Всем обследуемым были проведены анализ кала на условно-патогенную флору и/или анализ кала на дисбактериоз. Статистический анализ данных проводился с использованием программы Excel. Различия долей для независимых переменных оценивали по точному критерию Фишера. Статистически значимым для показателей считали критерий достоверности при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ выявленных отклонений в микробиоте кишечника в двух группах детей представлен в таблице 1.

Дисбактериоз кишечника за счет пролиферации патогенных или условно-патогенных бактерий и/или грибов рода *Candida* при анализе кала детей с МЭ был выявлен в 83% случаев, что в 2 раза чаще, чем у больных склеродермией (42%). В частности, значимо чаще обнаруживалась пролиферация грибов рода *Candida* (в 58% случаев против 8% соответственно). Другим важным патогеном, встречавшимся чаще у детей первой группы, был *Staphylococcus aureus* (33% против 8%), однако различие в двух группах оказалось статистически не значимым. Из реже встречающихся патогенов в группе детей, больных МЭ, были выявлены *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* гемолитическая. Провести сравнительный анализ нарушений нормальной аутохтонной микробиоты, в том числе бифидо- и лактобактерий, не удалось, поскольку подробный анализ

кала на дисбактериоз был проведен не всем исследуемым. Однако снижение лакто- и/или бифидобактерий было выявлено в 100% случаев при выполнении данного анализа у детей с МЭ, чего не наблюдалось во второй группе.

Полученные результаты подтверждают наличие дисбиотических сдвигов в кишечнике у больных МЭ и их прямую взаимосвязь с заболеванием, что позволяет говорить о нарушении микробиоценоза кишечника как об одном из звеньев патогенеза. При этом выявленная нами этиологическая структура патогенов качественно не отличается от таковой в ранее проведенных исследованиях, однако наибольший удельный вес составила *Candida*, а не кокковая флора. Следует отметить, что видовой состав может отличаться в зависимости от региона проживания и возрастной группы больных.

ВЫВОДЫ

Дисбиотические нарушения в кишечнике являются важной составляющей патогенеза МЭ. Изменения в микробиоценозе кишечника у детей, больных МЭ, до 6 лет характеризуются увеличением численности различной патогенной флоры, чаще всего определяются грибы рода *Candida*. Являясь полиэтиологическим, заболевание требует комплексного подхода, в том числе диагностики и коррекции дисбактериоза кишечника.

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.

Таблица 1. Патологические отклонения в микробиоценозе кишечника в основной и контрольной группах детей

Выявленные патологические отклонения в микробиоценозе кишечника	Дети с микробной экземой, n=12	Контрольная группа, n=12	Достоверность различий, p
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	7*	1	0,01
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	1	0,14
Пролиферация патогенных или условно-патогенных бактерий и/или грибов рода <i>Candida</i>	10*	5	0,04

* Статистически значимые различия.

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. Васильева Е.А. Пробиотики в комплексной терапии атопического дерматита и экземы. Современные проблемы науки и образования. 2023; 2: 74. DOI: 10.17513/spno.32497.
2. Думченко В.В., Орлов М.А., Дорфман И.П. Основные принципы фармакотерапии экземы. РМЖ (Русский медицинский журнал). 2015; 19: 1171.
3. Жданова А.И. Этиологическая структура микробных экзем. Материалы конференции. Международный журнал экспериментального образования. 2010; 7: 27–8.
4. Замятина Ю.Е., Листопадова А.П., Блинов А.Е. и др. Проницаемость кишечной стенки у детей с НР-ассоциированным хроническим гастритом и атопическим дерматитом зависит от наличия пищевой аллергии. Forcipe. 2022; 5(S2): 209–10.
5. Замятина Ю.Е., Новикова В.П., Мельникова И.Ю. Атопический дерматит и заболевания желудочно-кишечного тракта. Медицина: теория и практика. 2020; 5(1): 40–9.
6. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. и др. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. Вопросы диетологии. 2020; 10(4): 45–53. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125.
7. Листопадова А.П., Кастрикина А.А., Корнева А.А., Завьялова А.Н. и др. Особенности микробиома у детей с атопическим дерматитом в разные возрастные периоды. Медицина: теория и практика. 2023; 8(1): 47–53. DOI: 10.56871/MTP.2023.59.10.006.
8. Невская Е.В., Петровский А.Н., Замятина Ю.Е. и др. Гистологическая оценка слизистой оболочки пищевода у детей с хроническим гастритом и сопутствующим атопическим дерматитом. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Сборник трудов. 2018: 287–91.
9. Микробиота кожи в норме и при патологии. Под ред. Н.И. Потатуриной-Нестеровой, О.Е. Фаловой, И.С. Немовой, Н.И. Онищенко. Ульяновск: УлГТУ; 2014.
10. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Клинические рекомендации «Экзема». М.; 2021.
11. Пономарева Ж.В. Особенности течения и терапии микробной экземы у жителей Архангельской области. Дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. М.; 2007.
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2021 г. № 1161н «Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при экземе».
13. Салаякаева А.Д., Койбагарова А.А. Влияние соматической патологии на развитие и течение микробной экземы. Тенденции развития науки и образования. 2022; 82-4: 34–7. DOI: 10.18411/trnio-02-2022-144.
14. Силина Л.В., Шварц Н.Е. Микробиом кожи при микробной экземе. Клиническая дерматология и венерология. 2019; 18(1): 49–55. DOI: 10.17116/klinderma20191801149.
15. Тлиш М.М., Попандопуло Е.К. Этиопатогенетические аспекты развития микробной экземы (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2018; 14 (4): 651–6.13
16. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016: 616–28.
17. Хисматуллина З.Р., Мустафина Г.Р., Абдрахимова Н.А. Современные аспекты лечения больных с распространенными формами микробной экземы. Южно-Уральский медицинский журнал. 2016; 4: 13–5.
18. Чуприкова Т.В. Патогенетическое лечение истинной экземы, ассоциированной с патологией гепатобилиарной системы. Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии: сборник научных трудов региональной конференции дерматовенерологов и косметологов, посвященной памяти профессора В.И. Прохоренкова, Красноярск, 18 ноября 2016 года. Красноярск: Класс Плюс; 2016: 242–4.

REFERENCES

1. Vasil'eva E.A. Probiotiki v kompleksnoj terapii atopicheskogo dermatita i jekzemy. [Probiotics in complex therapy of atopic dermatitis and eczema]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2023; 2: 74. DOI: 10.17513/spno.32497. (in Russian).
2. Dumchenko V.V., Orlov M.A., Dorfman I.P. Osnovnye principy farmakoterapii jekzemy. [Basic principles of pharmacotherapy for eczema]. RMZh (Russkij medicinskij zhurnal). 2015; 19: 1171. (in Russian).

3. Zhdanova A.I. Jetiologicheskaja struktura mikrobnih jekezem. [Etiological structure of microbial eczema]. Materialy konferencii. Mezhdunarodnyj zhurnal jeksperimental'nogo obrazovanija. 2010; 7: 27–8. (in Russian).
4. Zamjatina Ju.E., Listopadova A.P., Blinov A.E. i dr. Pronicaemost' kishechnoj stenki u detej s NR-associirovannym hronicheskim gastritom i atopicheskim dermatitom zavisit ot nalichija pishhevoj allergii. [Intestinal wall permeability in children with HP-associated chronic gastritis and atopic dermatitis depends on the presence of food allergy]. Forcipe. 2022; 5(S2): 209–10. (in Russian).
5. Zamjatina Ju.E., Novikova V.P., Mel'nikova I.Ju. Atopicheskiy dermatit i zabojevanija zheludochno-kishechnogo trakta. [Atopic dermatitis and diseases of the gastrointestinal tract]. Medicina: teorija i praktika. 2020; 5(1): 40–9. (in Russian).
6. Karpeeva Ju.S., Novikova V.P., Havkin A.I. i dr. Mikrobiota i bolezni cheloveka: vozmozhnosti diyeticheskoj korektsii. [Microbiota and human diseases: dietary correction]. Voprosy dietologii. 2020; 10(4): 45–53. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125. (in Russian).
7. Listopadova A.P., Kastrikin A.A., Korneva A.A., Zav'jalova A.N. i dr. Osobennosti mikrobioma u detej s atopicheskim dermatitom v raznye vozrastnye periody. [Microbiome features in children with atopic dermatitis in different age periods]. Medicina: teorija i praktika. 2023; 8(1): 47–53. DOI: 10.56871/MTP.2023.59.10.006. (in Russian).
8. Nevskaya Ye.V., Petrovskiy A.N., Zamyatina Yu.Ye. i dr. Gistologicheskaya otsenka slizistoy obolochki pishchevoda u detej s khronicheskim gastritom i soputstvuyushchim atopicheskim dermatitom. [Histological assessment of the mucous membrane of the esophagus in children with chronic gastritis and related atopic dermatitis]. V sbornike: Pishhevaya neperenosimost' u detej. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii. Sbornik trudov. 2018: 287–91. (in Russian).
9. Mikrobiota kozhi v norme i pri patologii. [Skin microbiota in normal and pathological conditions]. Pod red. N.I. Potaturkinoj-Nesterovoj, O.E. Falovoj, I.S. Nemovoj, N.I. Onishhenko. Ul'janovsk: UIGTU Publ.; 2014. (in Russian).
10. Obshherossijskaja obshhestvennaja organizacija "Rossijskoe obshhestvo dermatovenerologov i kosmetologov". Klinicheskie rekomendacii "Jekzema". Moskva; 2021. (in Russian).
11. Ponomareva Zh.V. Osobennosti techenija i terapii mikrobnih jekezem u zhitel'ej Arhangel'skoj oblasti. [Features of the course and treatment of microbial eczema in residents of the Arkhangelsk region]. Dis. na soiskanie uchenoj stepeni kand. med. nauk. Moskva; 2007. (in Russian).
12. Prikaz Ministerstva zdravoooshranenija RF ot 20 dekabnja 2021 g. № 1161n "Ob utverzhdenii standartov medicinskoj pomoshhi detjam pri jekzeme". (in Russian).
13. Saljakoeva A. D. Kojbagarova A.A. Vlijanie somaticheskoi patologii na razvitie i techenie mikrobnih jekezem. [The influence of somatic pathology on the development and course of microbial eczema]. Tendencii razvitija nauki i obrazovanija. 2022; 82(4): 34–7. DOI: 10.18411/trnio-02-2022-144. (in Russian).
14. Silina L.V., Shvarc N.E. Mikrobiom kozhi pri mikrobnih jekzeme. [Skin microbiome in case of microbial eczema]. Klinicheskaja dermatologija i venerologija. 2019; 18(1): 49–55. DOI: 10.17116/klin-derma20191801149. (in Russian).
15. Tlish M.M., Popandopulo E.K. Jetiopatogeneticheskie aspekty razvitija mikrobnih jekezem (obzor). [Etiopathogenetic aspects of the development of microbial eczema]. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2018; 14(4): 651–6. (in Russian).
16. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Dermatovenerologija 2015: Bolezni kozhi. Infekcii, peredavaemye polovym putem. 5-e izd., pererab. i dop. Moskva: Delovoj jekspress; 2016: 616–28. (in Russian).
17. Hismatullina Z.R., Mustafina G.R., Abdrahimova N.A. Sovremennyye aspekty lechenija bol'nyh s rasprostranennymi formami mikrobnih jekezem. [Modern aspects of the treatment of patients with common forms of microbial eczema]. Juzhno-Ural'skij medicinskij zhurnal. 2016; 4: 13–5. (in Russian).
18. Chuprikova T.V. Patogeneticheskoe lechenie istinnoj jekezem, asociirovannoj s patologiej gepatobiliarnoj sistemy. [Pathogenetic treatment of true eczema associated with pathology of the hepatobiliary system]. Aktual'nye voprosy dermatovenerologii i kosmetologii: sbornik nauchnyh trudov regional'noj konferencii dermatovenerologov i kosmetologov, posvjashhjonnoj pamjati professora V.I. Prohorenkova, Krasnojarsk, 18 nojabnja 2016 goda. Krasnojarsk: Klass Pljus Publ.; 2016: 242–4. (in Russian).

УДК 616-002.5-053.2-091+613.86+615.851+616-085

DOI: 10.56871/CmN-W.2023.11.42.010

ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ РОДИТЕЛЕЙ К СПЕЦИФИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

© Виктория Алексеевна Ходоренко, Юлия Анатольевна Яровая,
Марина Эдуардовна Лозовская, Екатерина Владимировна Максеменюк,
Екатерина Вячеславовна Зубкова

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

Контактная информация:

Виктория Алексеевна Ходоренко — ординатор кафедры фтизиатрии. E-mail: viktoria.gliznutsa@gmail.com

ORCID ID: 0009-0000-4879-2607

Для цитирования: Ходоренко В.А., Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Максеменюк Е.В., Зубкова Е.В. Оценка приверженности родителей к специфическому лечению детей, больных туберкулезом // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 3.

С. 125–130. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.11.42.010>

Поступила: 08.06.2023

Одобрена: 04.08.2023

Принята к печати: 12.09.2023

Резюме. Одним из ведущих факторов, влияющих на исход туберкулеза, является отношение пациентов к длительной комбинированной терапии. Детская приверженность к противотуберкулезному лечению — проблема, которая не представлена в отечественных и иностранных источниках. Дети, болеющие туберкулезом, не могут в полной мере оценить важность приверженности к терапии. Целью исследования было оценить уровень приверженности родителей к противотуберкулезному лечению их детей. На базе туберкулезного отделения СПб ГБУЗ ДИБ № 3 проведен анализ 30 историй болезни детей в возрасте 2–13 лет с установленной туберкулезной инфекцией, требующей осуществления противотуберкулезного лечения не менее 6 месяцев. Родителям пациентов проведено анонимное анкетирование, включающее четыре блока сведений: данные об осведомленности о туберкулезной инфекции, знания о предупреждении заболевания туберкулезом, определение осознанности отношения родителей к проведению противотуберкулезного лечения, а также их личное отношение к болеющим туберкулезом лицам и к своим детям. У родителей детей с туберкулезной инфекцией был выявлен недостаточный уровень основных знаний о туберкулезе (30,0%), о мерах предупреждения туберкулеза (30,0%), необходимости следования длительному комплексному противотуберкулезному лечению (37,5%), в ряде случаев присутствовало личное опасение родителей за свое здоровье (13,3%). Своевременное изучение факторов, ведущих к низкой приверженности родителей к лечению их детей, позволит данные факторы корректировать путем проведения социально-просветительской работы и индивидуальных консультаций, при необходимости — оказания психологической помощи.

Ключевые слова: туберкулез; дети; родители; противотуберкулезная терапия; приверженность к лечению.

ASSESSMENT OF PARENTS' COMMITMENT TO SPECIFIC TREATMENT OF CHILDREN WITH TUBERCULOSIS

© Viktoria A. Khodorenko, Yuliya A. Yarovaya, Marina E. Lozovskaya,
Ekaterina V. Maksemenyuk, Ekaterina V. Zubkova

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

Contact information:

Viktoria A. Khodorenko — ordinator of phthisiology department. E-mail: viktoria.gliznutsa@gmail.com

ORCID 0009-0000-4879-2607

For citation: Khodorenko VA, Yarovaya YuA, Lozovskaya ME, Maksemenyuk EV, Zubkova EV. Assessment of parents' commitment to specific treatment of children with tuberculosis. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(3): 125-130.

DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.11.42.010>

Received: 08.06.2023

Revised: 04.08.2023

Accepted: 12.09.2023

Abstract. One of the leading factors influencing the outcome of tuberculosis is the attitude of patients to long-term combination therapy. Children's adherence to TB treatment is a problem that is not presented in domestic and foreign sources. Children with tuberculosis cannot fully appreciate the importance of adherence to therapy. The aim of the study was to assess the level of commitment of parents to anti-tuberculosis treatment of their children. On the basis of the tuberculosis department of St. Petersburg GBUZ DIB No. 3, an analysis of 30 case histories of children aged 2–13 years with an established tuberculosis infection requiring anti-tuberculosis treatment for at least 6 months was carried out. An anonymous questionnaire was conducted for the parents of patients, which included four blocks of information: data on awareness of tuberculosis infection, knowledge about the prevention of tuberculosis, determination of awareness of parents' attitude to anti-tuberculosis treatment, as well as their personal attitude to people with tuberculosis and to their children. Parents of children with tuberculosis infections revealed an insufficient level of basic knowledge about tuberculosis (30.0%), about tuberculosis prevention measures (30.0%), the need to follow long-term comprehensive anti-tuberculosis treatment (37.5%), in some cases parents' personal fear for their health (13.3%). A timely study of the factors leading to low adherence of parents to the treatment of their children will allow them to be corrected in a timely manner by conducting social and educational work and individual consultations, if necessary, providing psychological assistance.

Key words: tuberculosis; children; parents; tuberculosis therapy; adherence to treatment.

Туберкулез — социально значимое заболевание, сохраняющее опасность и в наше время. Ежегодно в мире туберкулезом заболевают более 10 миллионов человек, умирают более 1 миллиона человек [1]. Дети составляют 5–11% числа заболевших туберкулезом, необходимость их длительного лечения представляет собой особую психологическую и медико-социальную проблему [2–5].

Впервые термин «приверженность к лечению» был определен специальным докладом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2003 году [6]. Согласно определению ВОЗ, приверженность к лечению — это степень соответствия поведения человека в отношении приема лекарственных средств, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни согласно рекомендациям врача.

Приверженность к лечению больных туберкулезом, их отношение к длительной комбинированной терапии — важнейший фактор, определяющий исход процесса [7]. В настоящее время низкая приверженность к лечению признана доказанным фактором, снижающим эффективность терапии, увеличивающим риск развития осложнений, вторичной лекарственной устойчивости. Все это затрудняет достижение клинического излечения, ведет к ухудшению прогноза заболевания и качества жизни, а также повышает затраты на лечение [8, 9]. Определяющим направлением в повышении приверженности к лечению у взрослых больных является коррекция неблагоприятных социальных факторов при комплексном лечении и реабилитации пациентов [10, 11]. Приверженность к противотуберкулезному лечению детей — проблема, которая мало представлена в научной литературе. Очевидно, что в силу психосоциальной незрелости дети не могут в полной мере оценить важность при-

верженности к терапии [12]. Именно поэтому основной задачей родителей является помощь детям в осознании значения лечения и следовании ему. Однако сами родители, особенно из социально неблагополучных семей, не всегда имеют адекватное отношение к диагностике, профилактическим мероприятиям и необходимой терапии. Дети из таких семей наиболее уязвимы, так как нередко родители не считают целесообразным придерживаться режима лечения и комплекса назначений врача.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить уровень приверженности родителей к противотуберкулезному лечению их детей для выработки рекомендаций по ее повышению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 30 историй болезни детей в возрасте от 2 до 13 лет, с установленной туберкулезной инфекцией и проходящих лечение на базе туберкулезного отделения СПб ГБУЗ ДИБ № 3. Всем детям проведено углубленное фтизиатрическое обследование, включающее анализ данных эпидемического анамнеза; результатов специфической иммунодиагностики (пробы Манту с 2ТЕ, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), по показаниям — тестов *in vitro*: квантиферонового теста (QuantIFERON®) или теста TB-FERON); лучевые методы, включая мультиспиральную компьютерную томографию и лабораторные исследования. Пациентам было назначено противотуберкулезное лечение длительностью от 6 до 12 месяцев и более. Родителям наблюдаемых детей было проведено анонимное анкетирование, включающее четыре блока сведений.

Первый блок анкеты характеризовал уровень осведомленности о туберкулезной инфекции в целом

и был направлен на анализ знаний об опасности туберкулеза, путях заражения, методах диагностики и факторах, влияющих на течение заболевания. Первый блок включал 4 вопроса, по 4 варианта ответа.

Второй блок анкеты (5 вопросов) выявлял наличие знаний о предупреждении заболевания туберкулезом. В него входили вопросы о необходимости вакцинации, иммунодиагностики и регулярного прохождения флюорографического исследования.

Третий блок анкеты (7 вопросов) определял отношение родителей непосредственно к проведению противотуберкулезного лечения. Он включал вопросы о необходимости проведения длительного, комбинированного лечения туберкулеза, возможности проходить лечение на базе санатория, а также вопросы по соблюдению санитарно-гигиенического режима.

Четвертый блок (4 вопроса) определял личное отношение к болеющим туберкулезом лицам и к своим детям. Таким образом, в целом анкета содержала 20 вопросов.

Все родители дали добровольное информированное согласие на анкетирование.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерной программы STATISTICA 6.1. Данные представлены как среднее арифметическое $\pm$ стандартная ошибка среднего арифметического. Для определения достоверности различий использовался t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство обследованных пациентов были вакцинированы против туберкулеза (90,0% детей),

не вакцинированных было только двое детей, из них у одного родители отказались от проведения прививки БЦЖ, у второго были противопоказания. Туберкулезный контакт был установлен у 50,0% детей, причем 40,0% выявленных контактов были длительными: семейными либо родственными. По результатам фтизиатрической диагностики были установлены следующие варианты туберкулезной инфекции: активные формы туберкулеза органов дыхания (туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и первичный туберкулезный комплекс) диагностированы у 56,6% (17 детей), им назначено проведение основного курса химиотерапии длительностью 6–12 месяцев; у остальных детей — впервые выявленные остаточные посттуберкулезные изменения и латентная туберкулезная инфекция — у 43,4% (13 детей), им был показан превентивный курс химиотерапии длительностью 6 месяцев.

Результаты ответов на первый блок вопросов (осведомленность о туберкулезной инфекции) выявили, что имеют представления об эпидемической опасности туберкулеза 86,6%, о путях распространения инфекции — 40,0%, о клинических признаках заболевания — 76,6%, о возможности излечения — 30,0% родителей (рис. 1).

Обращало внимание, что лишь 19,0% опрошенных признали факт наличия семейного или родственного контакта, в то время как установлен данный вид контакта с больным туберкулезом был у 40,0% пациентов.

Анализ данных второго блока анкеты (наличие знаний о предупреждении заболевания туберкулезом) определил, что признавали эффективность вакцинации против туберкулеза 31,3% респондентов,

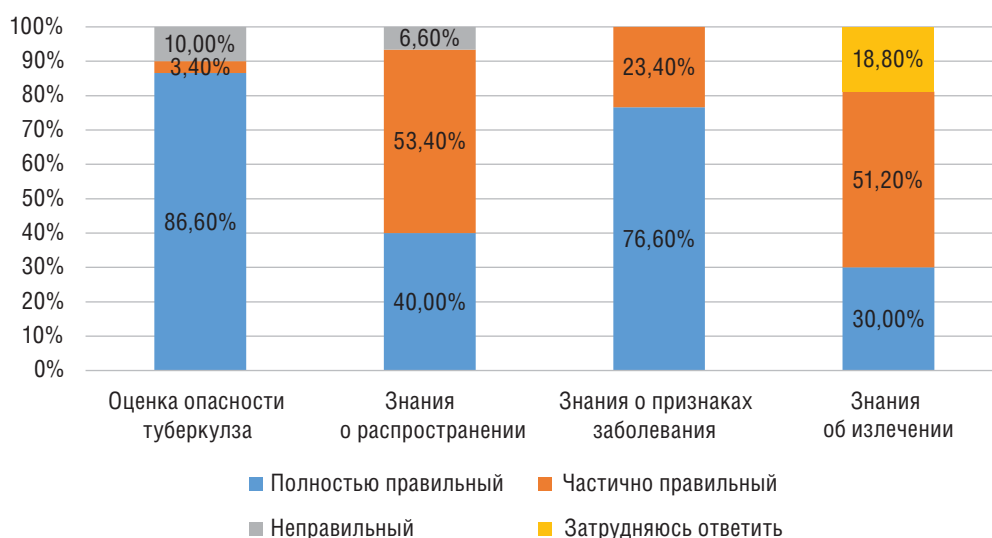


Рис. 1. Оценка основных знаний родителей детей с туберкулезной инфекцией об опасности, распространении, признаках и возможности лечения туберкулеза

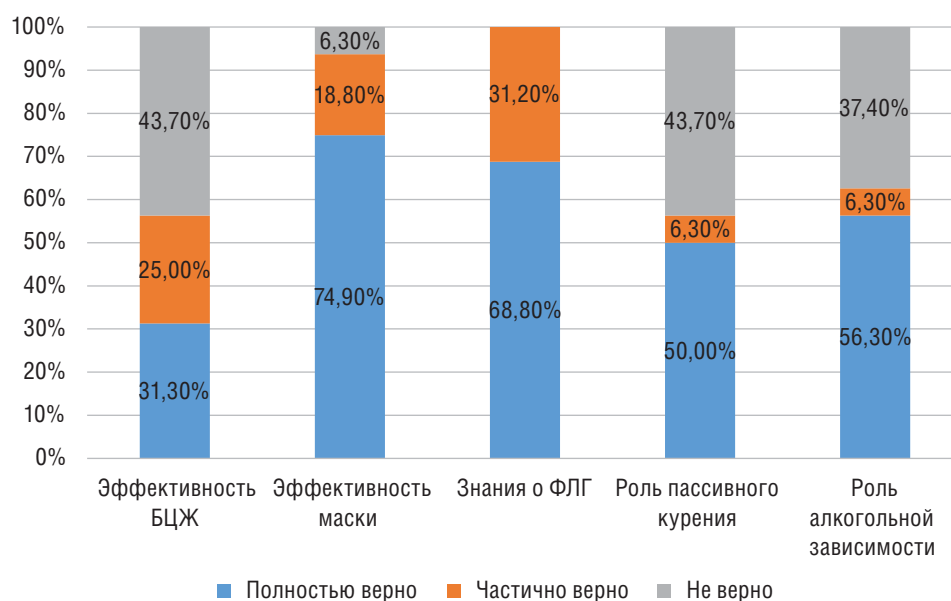


Рис. 2. Знания родителей пациентов о мерах предупреждения туберкулеза. БЦЖ — бацилла Кальметта–Герена; ФЛГ — флюорография



Рис. 3. Оценка необходимости проведения комплексного противотуберкулезного лечения. ОКЛ — основной курс лечения

при этом эффективность ношения маски отмечали чаще — в 74,9% случаев ($p < 0,05$) (рис. 2).

Важность для предупреждения туберкулеза регулярного прохождения флюорографического обследования осознавали 68,8% родителей. Признавали вред пассивного курения для своего ребенка 50%, алкогольной зависимости родителей — 56,3% респондентов.

Данные третьего блока вопросов (признания необходимости комплексной противотуберкулезной терапии) выявили следующее: согласие с непрерывностью проведения лечения выразили 43,8%, с длительностью терапии — 37,5% родителей (рис. 3) Понимали необходимость комплексности лечения только 31,3% респондентов. Согласны были под-

держивать санитарно-гигиенический режим 25,0% опрошенных.

Анализ личного отношения родителей показал, что большинство родителей (86,7%) понимают, что формы заболевания детей не опасны для них, поскольку дети редко выделяют микобактерии во внешнюю среду, и не переживают за свое здоровье, только 13,3% выразили опасение по поводу своего заражения от ребенка.

После суммирования данных всех четырех блоков анкетирования были получены следующие результаты: полностью правильные представления о туберкулезе имели 30% респондентов, о мерах предупреждения заболевания — также 30,0%, соблюдать необходимые условия и режим противо-

туберкулезной терапии безупречно готовы были только 23,3% родителей.

ВЫВОДЫ

1. У родителей детей с туберкулезной инфекцией, требующей проведения длительной противотуберкулезной терапии, выявлен недостаточный уровень основных знаний о туберкулезе (30,0%), о мерах предупреждения заболевания туберкулезом (30,0%), необходимости следования длительному комплексному противотуберкулезному лечению (23,3%), высказано опасение родителей за свое здоровье (13,3%).

2. Проблемы приверженности к противотуберкулезной терапии детей с туберкулезной инфекцией обусловлены недостаточной осведомленностью родителей о туберкулезе, о возможности его своевременного предупреждения, необходимостью проведения длительного комплексного лечения для достижения клинического излечения, следовательно, и нежеланием выполнять рекомендации по режиму и комплексному лечению.

3. Своевременное изучение причин, ведущих к низкой приверженности родителей к лечению их детей, позволит уменьшать влияние этих факторов путем проведения социально-просветительной работы и индивидуальных консультаций, при необходимости — оказания психологической помощи.

4. К работе по повышению санитарной грамотности родителей могут быть привлечены волонтеры, особенно из числа студентов, клинических ординаторов, что может без дополнительных материальных вложений повысить приверженность родителей и детей к противотуберкулезным мероприятиям.

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. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
2. Лозовская М.Э., Васильева Е.Б., Ключкова Л.В. и др. Раннее выявление и профилактика туберкулеза в практике врача-педиатра. Учебно-методическое пособие для студентов VI курса педиатрического факультета. Сер. Библиотека педиатрического университета. СПб.; 2022: 68.
3. Лозовская М.Э., Ключкова Л.В., Васильева Е.Б., Яровая Ю.А. Туберкулез у детей раннего возраста в современных условиях. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2018; 3: 77–8.
4. Лозовская М.Э., Васильева Е.Б., Ключкова Л.В. и др. Туберкулез. Учебное пособие. СПб.: СПб ГПМУ; 2017.
5. Яровая Ю.А. Социально-эпидемическая характеристика детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции. Туберкулез и болезни легких. 2011; 5 (88): 25.
6. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva, WHO. 2003; 211.
7. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. и др. Управление лечением на основе приверженности: Алгоритмы рекомендаций для пациентов. Междисциплинарные рекомендации. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020; 15(4): 461–8.
8. Белостоцкий А.В., Касаева Т.Ч., Кузьмина Н.В., Нелидова Н.В. Проблема приверженности больных туберкулезом к лечению. Туберкулез и болезни легких. 2015; 4:4–9.
9. Пьянзова Т.В., Вежнина Н.Н. Мероприятия по повышению приверженности лечению больных туберкулезом в Российской Федерации. Медицина в Кузбассе. 2014; 3(13): 5–10.
10. Шерстнева Т.В., Скорняков С.Н., Подгаева В.А. и др. Пути формирования приверженности лечения больных туберкулезом. Уральский медицинский журнал. 2015; 8(131): 112–6.
11. Рыжков С.И., Глебова О.А., Шовкун Л.А. Факторы, влияющие на приверженность к лечению боль-

ных туберкулезом. Главный врач Юга России. 2017; 2(54): 72–4.

12. Батышева Т.Т., Быкова О.В., Виноградов А.В. Приверженность семьи и к лечению ребенка с неврологической патологией. Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. 2012; 112(7-2): 56–63.

REFERENCES

1. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
2. Lozovskaya M.E., Vasil'eva E.B., Klochkova L.V. i dr. Раннее выявление и профилактика туберкулеза в практике врача-педиатра. [Early detection and prevention of tuberculosis in the practice of a pediatrician]. Uchebno-metodicheskoe posobie dlya studentov VI kursa pедиатричeskogo fakul'teta. Ser. Biblioteka pедиатричeskogo universiteta. Sankt-Peterburg; 2022: 68. (in Russian).
3. Lozovskaya M.E., Klochkova L.V., Vasil'eva E.B., Yarovaya Yu.A. Туберкулез у детей раннего возраста в современных условиях. Туберкулез и социально-значимые заболевания. [Tuberculosis in young children in modern conditions. Tuberculosis and socially significant diseases]. 2018; 3: 77–8. (in Russian).
4. Lozovskaya M.E., Vasil'eva E.B., Klochkova L.V. i dr. Туберкулез. Учебное пособие. Sankt-Peterburg: SPbGPMU; 2017. (in Russian).
5. Yarovaya Yu.A. Социально-эпидемиологическая характеристика детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции. Туберкулез и болезни легких. [Socio-epidemic characteristics of children with various manifestations of tuberculosis infection. Tuberculosis and lung diseases]. 2011; 5(88): 25. (in Russian).
6. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva, WHO. 2003; 211.
7. Nikolaev N.A., Martynov A.I., Skirdenko Yu. P. i dr. Управление лечением на основе приверженности: Алгоритмы рекомендаций для пациентов. [Commitment-based treatment management: Recommendation algorithms for patients]. Mezhdisciplinarnye rekomendacii. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. 2020; 15(4): 461–8. (in Russian).
8. Belostockij A.V., Kasaeva T.Ch., Kuz'mina N.V., Nelidova N.V. Проблема приверженности больных туберкулезом к лечению. Туберкулез и болезни легких. [The problem of adherence of tuberculosis patients to treatment. Tuberculosis and lung diseases]. 2015; 4: 4–9. (in Russian).
9. P'yanzova T.V., Vezhnina N.N. Мероприятия по повышению приверженности лечению больных туберкулезом в Российской Федерации. [Measures to increase adherence to the treatment of tuberculosis patients in the Russian Federation]. Medicina v Kuzbasse. 2014; 3 (13): 5–10. (in Russian).
10. Sherstneva T.V., Skorniyakov S.N., Podgaeva V.A. i dr. Пути формирования приверженности лечению больных туберкулезом. [Ways of forming adherence to the treatment of tuberculosis patients]. Ural'skij medicinskij zhurnal. 2015; 8(131): 112–6. (in Russian).
11. Ryzhkov S.I., Glebova O.A., Shovkun L.A. Факторы, влияющие на приверженность к лечению больных туберкулезом. [Factors influencing adherence to treatment of tuberculosis patients]. Glavnyj vrach Yuga Rossii. 2017; 2 54): 72–4. (in Russian).
12. Batysheva T.T., Bykova O.V., Vinogradov A.V. Приверженность семьи и к лечению ребенка с неврологической патологией. [Commitment of the family and to the treatment of a child with neurological pathology]. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im.S.S.Korsakova. 2012; 112(7-2): 56–63. (in Russian).

УДК 616-039.42+616.831-009.12+616-079.4

DOI: 10.56871/CmN-W.2023.73.94.011

СИНДРОМ АЙКАРДИ–ГУТЬЕРА У ПАЦИЕНТА С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

© Алина Булатовна Айметдинова, Анна Никитична Завьялова, Милена Николаевна Яковлева, Ольга Викторовна Любимова

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

Контактная информация:

Анна Никитична Завьялова — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, доцент кафедры общей медицинской практики, врач-диетолог Клиники СПбГПМУ. E-mail: anzavjalova@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-9532-9698 SPIN: 3817-8267

Для цитирования: Айметдинова А.Б., Завьялова А.Н., Яковлева М.Н., Любимова О.В. Синдром Айкарди–Гутьера у пациента с детским церебральным параличом // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 3. С. 131–138. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.73.94.011>

Поступила: 15.06.2023

Одобрена: 17.08.2023

Принята к печати: 12.09.2023

Резюме. Редкие наследственные заболевания и их симптоматика являются необычными для врачей, особенно если заболевание гетерогенно, и это представляет серьезную медицинскую проблему. В мире существует около 7000 различных редких заболеваний, из них 80% — генетически детерминированы. Появляется все больше вновь обнаруженных орфанных болезней. Приблизительно 50% пациентов, страдающих редкими заболеваниями, — это дети, что обуславливает важность изучения данных болезней в педиатрической науке. На примере клинического случая рассмотрены проявления синдрома Айкарди–Гутьера у ребенка 17 лет, госпитализированного в клинику СПбГПМУ с основным диагнозом: нефротический синдром при диффузном мембранозном гломерулонефрите. Отражены основные данные анамнеза и клинико-лабораторного обследования. Представлено описание мутаций, приводящих к возникновению синдрома Айкарди–Гутьера, а также формы данного заболевания. Особое внимание отведено дифференциальной диагностике синдрома Айкарди–Гутьера с другими клинически схожими нозологическими формами.

Ключевые слова: редкие (орфанные) заболевания; синдром Айкарди–Гутьера; AGS; дети.

AICARDI–GUTIER SYNDROME IN A PATIENT WITH CEREBRAL PALSY

© Alina B. Aimetdinova, Anna N. Zavyalova, Milena N. Yakovleva, Olga V. Lyubimova

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

Contact information:

Anna N. Zavyalova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics Of Childhood Diseases, Department of General Medical Practice. E-mail: anzavjalova@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-9532-9698 SPIN: 3817-8267

For citation: Aimetdinova AB, Zavyalova AN, Yakovleva MN, Lyubimova OV. Aikardi–Goutieres syndrome in a patient with cerebral palsy. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(3): 131–138. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.73.94.011>

Received: 15.06.2023

Revised: 17.08.2023

Accepted: 12.09.2023

Abstract. Rare genetic diseases and their symptoms are unusual for doctors, especially if the disease is heterogeneous, and this poses a serious medical problem. There are about 7000 different rare diseases in the world, 80% of them are genetically determined, and more and more newly discovered ones are appearing. Approximately 50% of patients suffering from rare diseases are children, which determines the importance of studying these diseases in pediatric science. On the example of a clinical case, the manifestations of the Aicardi–Goutieres syndrome in a 17-year-old child admitted to the St. Petersburg State Pediatric Medical University clinic with the main diagnosis: nephrotic syndrome with diffuse membranous glomerulonephritis are considered. The main data of history and clinical and laboratory examination are reflected. The description of mutations leading to the emergence of Aicardi–Goutieres syndrome, as well as the forms of this disease, is presented. Special attention is paid to the differential diagnosis of Aicardi–Goutieres syndrome with other clinically similar nosological forms.

Key words: rare (orphan) diseases; Aicardi–Goutieres syndrome; AGS; children.

ВВЕДЕНИЕ

Редкие болезни сравнительно недавно начали привлекать внимание врачей. Из 7000 нозологических форм 80% редких заболеваний являются генетически детерминированными, а 50% страдающих данными заболеваниями — пациенты детского возраста [1]. Около 30% детей с редкими заболеваниями не доживают до 5 лет [10].

Если болезнь имеет распространенность 10 случаев на 100 тыс. населения — она относится к орфанным болезням. Все орфанные болезни имеют хроническое пожизненное течение и часто прогрессирующий характер [6]. За 2018–2020 гг. произошло увеличение общего количества больных за счет практически всех нозологических форм орфанных болезней [13, 14]. По сравнению с 2019 г. в 2021 г. бюджет на орфанные заболевания в Санкт-Петербурге увеличился. Количество пациентов с отдельной нозологической формой — идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, выше среднего в 2 раза [13]. Ввиду неуклонного роста редких врожденных патологий необходимо обеспечить защиту детей от тяжелых последствий таких болезней.

В Российской Федерации разработаны нормативно-правовые акты, регламентирующие оказание помощи пациентам, страдающим редкими заболеваниями [9]. В частности, в указе Президента Российской Федерации от 1 июня 2012 г. № 761 «О национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы» подчеркивается важность создания федерального регистра детей с редкими заболеваниями и организации адресного финансирования таких детей за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета согласно этому регистру [8]. Существует также ведомственная программа «Совершенствование системы организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения граждан, страдающих заболеваниями, включенными в перечень жизнеугрожающих и хронических заболеваний», показателями которой в разделе «педиатрия» являются: снижение смертности и инвалидности детей до 18 лет, страдающих данными заболеваниями, увеличение продолжительности и улучшение качества их жизни. Важным документом является Поручение Президента Российской Федерации В.В. Путина от 16 января 2014 г. № Пр-78 «О концепции оказания ранней помощи детям с генетическими отклонениями» [12].

Редкие заболевания характеризуются неспецифической симптоматикой, манифестацией признаков в разных возрастных периодах, прогрессирующим характером, а также требуют тщательной дифференциальной диагностики с клинически схожими патологиями. Эти факторы обуславливают затруднение постановки диагноза и могут привести к несвоевременному оказанию медицинской

помощи. Вопросы лекарственного обеспечения пациентов, страдающих орфанными заболеваниями, очень сложны из-за высокой стоимости необходимой терапии и ограниченности бюджетных средств. Отсутствие необходимой терапии приводит к сокращению продолжительности жизни пациентов, а в ряде случаев — к смерти [11]. Сложная диагностика, отсутствие единой комплексной стратегии оказания медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями, тяжелые последствия заболеваний без своевременного лечения определяют актуальность изучения редких заболеваний в настоящее время. Решением данной проблемы может служить неонатальный скрининг на орфанные заболевания.

С целью иллюстрации значимости изучения редких заболеваний представим случай синдрома Айкарди–Гутьера (код по МКБ-10 G31.8), который относится к орфанным заболеваниям на основании Перечня орфанных заболеваний Минздрава России [7] у ребенка возраста 17 лет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С целью обследования и определения тактики дальнейшего ведения в плановом порядке в отделение клиники СПбГПМУ был госпитализирован юноша с периодической протеинурией в течение 10 лет (с 2013 г.). При поступлении установили предварительный диагноз: нефротический синдром при диффузном мембранозном гломерулонефрите.

Ребенок-инвалид (ДЦП, спастическая диплегия, сгибательные контрактуры в коленных суставах), состоит на диспансерном учете у невролога в связи с синдромом Айкарди–Гутьера, который наследуется по аутосомно-доминантному типу. У ребенка спастический тетрапарез с преимущественным поражением нижних конечностей, гиперкинетический синдром, когнитивные расстройства, психоvegetативный синдром с цереброваскулярными нарушениями, мигреноподобные головные боли. В качестве терапии гиперкинетического синдрома получает миорелаксант центрального действия (тизанидин или сирдалуд). Ортопедом был диагностирован кифосколиоз, контрактуры суставов нижних конечностей, вальгусная деформация левой стопы, каво-вальгусная деформация правой, деформация первых пальцев кистей и стоп, ротационное смещение С₁. В связи с диагностированным эндокринологом субклиническим гипотиреозом получает L-тироксин. Страдает миопией, астигматизмом, носовыми кровотечениями. У пациента вторичная артериальная гипертензия 2-й степени, при динамическом наблюдении отмечаются эпизоды повышения давления до 170/90 мм рт.ст. Хронический тонзиллит. Детские инфекции отрицает, туберкулезный анамнез отрицательный, травмы отрицает.

Из анамнеза, собранного со слов бабушки и по представленной медицинской документации, известно: у матери ребенка с 4 лет спастический парапарез, интеллектуально сохранна, у отца ДЦП. Ребенок от первой беременности, первых срочных родов путем кесарева сечения, масса тела при рождении 2450 г, рост 47 см, из родильного дома выписан на 7-е сутки, вскармливание искусственное. В первые дни жизни отмечены гиперкинезы в нижних конечностях, ползал с 8 мес, сидел с 8–9 мес, ходить начал с 1 г 2 мес. В возрасте 1 г 4 мес проявились фебрильные клонико-тонические судороги, были купированы самостоятельно. С этого момента отмечено быстрое прогрессирование спастичности нижних конечностей, формирование парапареза, регресс неврологических навыков. Дважды повторялись фебрильные судороги, после которых произошла утрата наработанных навыков. Дальнейший темп развития: с 2,5 лет переворачивается, ползает с 3 лет, сидит с 4 лет, ходит с поддержкой с 4 лет. С 2010 г. в анализах крови постоянно высокие цифры СОЭ. В 2013 г. впервые выявлена протеинурия. В 2014 г. проходил оперативное лечение в НИДОИ им. Турнера — теномиотомия приводящих мышц с отсечением сухожильной части *m. iliopsoas*, удлинение сгибателей голени с двух сторон. Артродез таранно-ладьевидного сустава справа. В связи с появлением лихорадки, протеинурии, повышением СОЭ переведен в профильное отделение СПбГПМУ. На УЗИ было выявлено расширение лоханки почки слева, без признаков пузырно-мочеточникового рефлюкса. Выявлена протеинурия без нарушения функции почек. В дальнейшем сохранялось повышение СОЭ, протеинурия в анализах мочи постоянно, максимально до 5 г/сут. В 2017 г. выполнено МРТ головного мозга — низкое стояние миндалин мозжечка. При контроле МРТ головного мозга в 2021 г. выявлены кальцинаты размером до 5 мм в проекции базальных ядер в веществе обеих лобных долей. Определяются расширенные периваскулярные пространства в проекции базальных ядер. По результатам генетического исследования на блок «нейродегенеративные заболевания» выявлен вариант с неизвестным клиническим значением с.2636A>G ген IFIH1 в гетерозиготном состоянии. У матери ребенка выявлен тот же генетический вариант в гетерозиготном состоянии. Ребенок проконсультирован генетиком: была исключена болезнь Штрюмпеля, а также синдром Синглтона–Мертена 1-го типа, ассоциированный с мутациями в данном гене, но клиническая картина не соответствовала данному заболеванию. С учетом генетического варианта, данных клинической картины, МРТ головного мозга данный случай может соответствовать диагнозу «синдром Айкарди–Гутьера 7-го типа», повышения α -интерферона не выявлено.

Объективный статус. Состояние по заболеванию средней тяжести за счет неврологических проявлений ДЦП. Контактен, на вопросы отвечает. Самочувствие удовлетворительное. Вынужденное положение в кровати, самостоятельно садится, поворачивает себя в кровати с опорой на руки. Жалоб на момент осмотра нет. Кожные покровы чистые, обычной окраски, инфекционной сыпи нет. Периферические отеки отсутствуют. Видимые слизистые оболочки чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Зев не гиперемирован. Носовое дыхание свободное. Дыхание везикулярное, проводится по всем полям, патологические дыхательные шумы, хрипы отсутствуют. Пульс на периферических артериях удовлетворительный по всем характеристикам. Тоны сердца ясные, ритмичные, звучные, выслушиваются над всей поверхностью сердца, соотношение тонов правильное, дополнительные мышечные тоны отсутствуют, расщепления и раздвоения тонов во 2-й и в 3-й точке аускультации нет, экстракардиальные шумы не выслушиваются. Температура — 36,6 °C. ЧСС — 80 уд./мин. Артериальное давление — 130/90 мм рт.ст. Живот при пальпации равномерно принимает участие в акте дыхания, мягкий, безболезненный во всех отделах. Границы печени в норме. Селезенка не пальпируется.

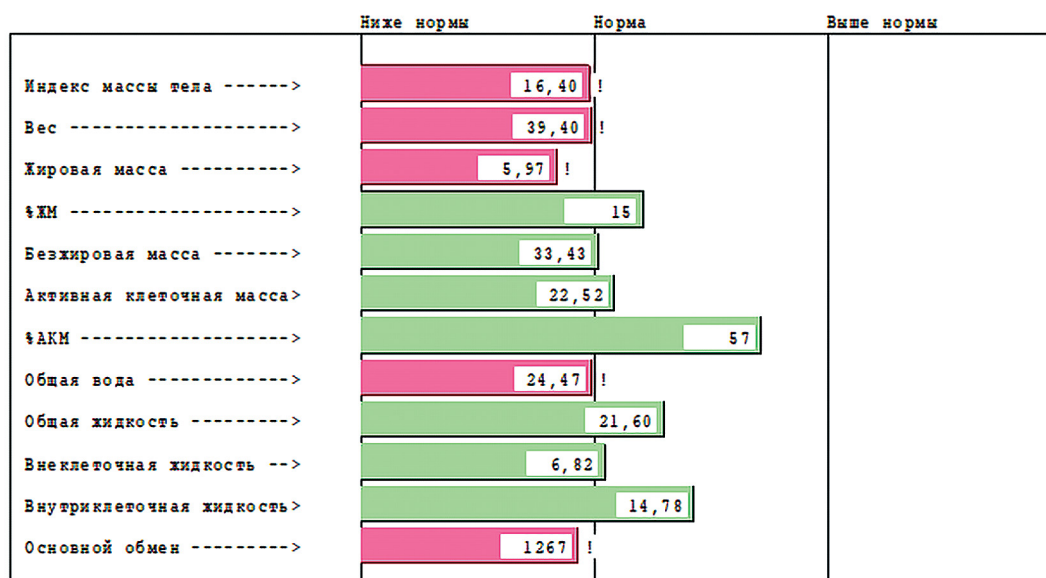
Поколачивание по пояснице отрицательно с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное, диуретических явлений нет. Диурез достаточный. Стул регулярный, оформленный. Суставной статус: все суставы не горячие, над суставами первых пальцев и пястно-фаланговых суставов вторых пальцев обеих рук пальпируются мягкие узелки, объем движений в суставах не ограничен. Нижние конечности в вынужденном положении, коленные суставы выпрямлены, голеностопные суставы в положении подошвенного сгибания.

Оценено физическое развитие пациента с учетом двигательной активности и диагностированного ДЦП GMFCS III, а также компонентный состав тела методом биоимпедансометрии (рис. 1).

С учетом семейного анамнеза, клинической картины, данных МРТ, генетического исследования пациенту была назначена коагулограмма с волчаночным антикоагулянтом с целью исключения моногенных вариантов системной красной волчанки.

По итогам обследования пациента врачом-диетологом выявлена белково-энергетическая недостаточность легкой степени на коррекции смесью (+500 ккал). На протяжении 6 лет ребенок получал дотации смесью Модулен IBD в объеме 500 мл дробно в день. Масса тела 39,4 кг, рост 155 см (расчетным методом по голени), ИМТ=16,40, что ниже нормального.

Антитела к вирусу герпеса, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр не обнаружены. IgE общий



ПОКАЗАТЕЛЬ	Должны	% долж.	Измерен.	% измер.	Отклон.	%от долж
ИМТ (кг/м ²)	18,53		16,40			
Вес (кг)	44,51	100,00	39,40	100,00	-5,11	-11,48
ЖМ (кг)	7,50		5,97		-1,53	-20,43
%ЖМ (%)	17		15			
БЖМ (кг)	37,01	83,15	33,43	84,85	-3,58	-9,67
АКМ (кг)	24,55		22,52		-2,03	-8,29
%АКМ (%)	55		57			
ОВ (л)	27,39	61,53	24,47	62,11	-2,91	-10,64
ОЖ (л)	22,51		21,60		-0,90	-4,02
ОВнек.Ж. (л)	7,50		6,82		-0,68	-9,09
ОВнук.Ж. (л)	15,00		14,78		-0,22	-1,49
ОО (ккал)	1481		1267		-215	-14,50

Рис. 1. Данные компонентного состава тела

повышен. Антифосфолипидные антитела не обнаружены. Повышения уровня α -интерферона не выявлено. Динамика показателей лабораторного обследования пациента представлена в таблице 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Айкарди-Гутьера — редкое генетическое заболевание. В мире описано около 400 случаев синдрома. В литературе упоминаются различные названия заболевания: синдром Айкарди-Гутьера(а), Айкарди-Гутьерес(а), Экарди-Гутьер. В статье приводится название Айкарди-Гутьера. Синдром Айкарди-Гутьера (AGS) — это генетически детерминированная интерферопатия, моногенная воспалительная энцефалопатия, вызываемая мутациями в любом из девяти генов (*TREX1*, *RNASEH2A/B/C*, *SAMHD1*, *ADAR1*, *IFIH1*, *LSM11* и *RNU7-1*), кодирующих белки, участвующие в метаболизме и обнаружении нуклеиновых кислот [15]. Заболевание характеризуется неспецифичными клиническими проявлениями. Большинство пациентов, страдающих синдромом Айкарди-Гутьера, имеют неврологические нарушения различной сте-

пени: от спастического парапареза с относительно сохраненными когнитивными функциями до тетрапареза и тяжелой умственной отсталости [2]. У 75% пациентов развивается эпилепсия, в половине случаев резистентная к терапии с преобладанием тонико-клонических судорог [4]. Интерферопатия связана с ранней неврологической инвалидизацией и системным воспалением. Учитывая, что каждый подтип AGS имеет общие характеристики, возникают случаи различной тяжести течения и последующих осложнений. Однако независимо от конкретного варианта все формы синдрома приводят к повышению уровня α -интерферона [16]. Из-за этой неоднородности важно полностью охарактеризовать траекторию развития синдрома [3]. Формы с началом заболевания в неонатальном периоде протекают клинически более тяжело, чем формы с дебютом после первых месяцев жизни ребенка, и связаны с высокой смертностью (до 34% на первом году жизни). Если дебют заболевания произошел после первых месяцев жизни ребенка, такие пациенты отличаются большей продолжительностью жизни и лучшим интеллектуальным потенциалом, а

Таблица 1. Динамика показателей лабораторного обследования пациента

Table 1. Indicators of laboratory observation of the patient

Параметр / Parameter	Референтный интервал	Даты проведения исследования		
		30.08.2022	05.09.2022	09.09.2022
Лабораторные показатели крови				
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	4–9 ×10 ⁹ /л	6.40		11.90
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,2–5,6×10 ¹² /л	5,02		5,02
Гемоглобин, г/л	117–166 г/л	151		149
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	150–400 ×10 ⁹ /л	198,00		289,00
Микроальбумин, мг/л	(0,0–30,0)	500		
Микроальбумин/креатинин, мг/л	(0,00–2,50)	71,40		
Фибриноген (Клаусс), г/л	(2,00–4,00)	5,08	3,16	
Волчаночный антикоагулянт подтв.	(0,90–1,20)		0,98	
Холестерин, ммоль/л	(3,60–5,18)		5,59	6,93
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	(0,00–2.60)	4,39		
Альбумин, %	(55,8–66,1)		48,4	
Альфа 2, %	(7,1–11,8)		18,3	
Альбумин, г/л	(34,80–48,10)		29,04	
Альфа 2, г/л	(6,10–8,40)		10,98	
Глюкоза, ммоль/л	(3,33–5,55)		7,94	3,86
Антистрептолизин-О, МЕ/мл	(166,00–250,00)		<50	
Мочевая кислота, ммоль/л	(0,21–0,42)		0,53	
IgE общий (R), МЕ/мл	(0,00–110,00)		999,95	
Лабораторные показатели мочи				
Белок, г/л		6,50	7,60	
Удельный вес, г/мл		1,012	1,017	1,015
Цвет		Светло-желтый	Светло-желтый	Светло-желтый
Эритроциты, кл/мкл		4,00	10,00	4,00
Цилиндры гиалиновые, кл/мкл			3,00	

также более низкой смертностью (8%). По данным литературы, пациенты с поздней формой умирают в течение 10 лет жизни [4], однако пациент клиники СПбГПМУ был госпитализирован в возрасте 17 лет 6 мес.

Часто заболевание диагностируется как внутриутробные или перинатальные вирусные инфекции. В случае, если внутриутробная инфекция исключена, необходимо провести диагностику врожденных генетических синдромов [4]. Синдром Айкарди–Гутьера проявляется прогрессирующей энцефалопатией с дебютом в раннем детском возрасте, сопровождается гепатоспленомегалией с повышением уровня трансаминаз, тромбоцитопенией, кальцификацией базальных ганглиев, лимфоцитозом, лейкодистрофией, повышением уровня

α -интерферона в спинномозговой жидкости в отсутствие данных о наличии вирусной инфекции [4]. Среди гематологических нарушений при AGS выделяют нейтропению, анемию и тромбоцитопению, тяжелые случаи среди которых выявлялись при применении барицитиниба [16]. Пациенты с AGS имеют более высокий риск развития аутоиммунных заболеваний, в том числе системной красной волчанки [4]. Ребенок в представленном клиническом случае поступил с диагнозом: нефротический синдром при диффузном мембранозном гломерулонефрите. В современной литературе встречается описание поражения почек при синдроме Айкарди–Гутьера: у пациента 19 лет лабораторный анализ показал тяжелую почечную недостаточность (креатинин 2,85 мг/дл, СКФ 30 мл/мин) с артери-

альной гипертензией. Через 1 месяц оказания паллиативной помощи он умер. Гистопатологический анализ почки выявил фибриновые тромбы и пролиферацию интимы, признаки тромботической микроангиопатии [18].

Патогенез заболевания: α -интерферон, источником которого являются астроциты, вызывает микроангиопатию (микроинфаркты в неокортексе и в коре мозжечка), кальцификацию базальных ганглиев и периваскулярного пространства мелких сосудов, лейкодистрофию (диффузную неоднородную демиелинизацию с астроцитозом). В основе таких повреждений лежит лимфоцитарный васкулит с фибриноидным некрозом и микротромбообразованием. Уровень α -интерферона в ликворе повышается при дебюте заболевания и может нормализоваться в процессе развития и стабилизации болезни, как и произошло у пациента в описанном клиническом случае.

Диагностика данного синдрома представляет сложности, так как начало заболевания и клиническое течение напоминают внутриутробные инфекции, наследственные болезни обмена веществ, эпилепсию, поэтому истинная распространенность заболевания неизвестна. Критериями диагноза синдрома являются: раннее появление сыпи, напоминающей обморожение, появление кальцинатов в ЦНС, лейкодистрофия, задержка развития, дистония, положительные аутоиммунные антитела, повышение уровня α -интерферона без подтвержденной инфекции. Внимание привлекают также пациенты с системной красной волчанкой атипичного проявления, не восприимчивые к обычным методам лечения [17]. Необходимо длительное наблюдение в динамике, применение методов нейровизуализации и генетическое исследование [4]. Требуется оценка функции жизненно важных органов.

Лечение носит симптоматический характер. Прогноз напрямую зависит от возраста дебюта симптомов заболевания, тяжести пороков развития, выраженности клинических симптомов и сопутствующих осложнений [5]. Терапия включает противосудорожные препараты, физиотерапию, лечение сопутствующих инфекций, адекватное по калорийности питание, эндокринологический и офтальмологический мониторинг, исключение переохлаждения. Применение гормональной терапии и высоких доз иммуноглобулина не показали эффективности, однако при введении кортикостероидов отмечалось снижение уровня α -интерферона [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие наследственных интерферопатий, к которым относится орфанное заболевание «синдром Айкарди–Гутьера», на примере представленного клинического случая приводит нас к понима-

нию системного влияния избыточной экспрессии интерферона на организм, убеждает в необходимости длительного наблюдения таких пациентов, тщательной диагностики синдрома и симптоматического лечения, прогноз которого зависит от возраста дебюта заболевания, его тяжести и выраженности симптомов.

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. <https://globalgenes.org/rare-disease-facts/> (дата обращения 03.10.2022).
2. Stephenson J.B.P. Aicardi–Goutieres syndrome (AGS). European Journal of Paediatric Neurology. 2008; 12(5): 355–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18343173/>
3. Adang L. et al. Developmental outcomes of Aicardi Goutières syndrome. Journal of child neurology. 2020; 35(1): 7–16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Adang+L%2C+Gavazzi+F%2C+De+Simone+M%2C+Fazzi+E%2C+Galli+J%2C+Koh+J%2C+Kramer-Golinkoff+J%2C+De+Giorgis+V%2C+Orcesi+S%2C+Peer+K%2C+Ulrick+N%2C+Woidill+S%2C+Shults+J%2C+Vanderver+A.+Developmental+Outcomes+of+Aicardi+Goutières+Syndrome>

4. Брюханова Н.О., Жилина С.С., Айвазян С.О. и др. Синдром Айкарди–Гутьерес у детей с идиопатической эпилепсией. Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ. Москва: Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы Департамента здравоохранения г. Москвы; ФГБНУ Медико-генетический научный центр, Москва.
5. Гамисония А.М. Синдром Айкарди–Гутьер. [Электронный ресурс]. ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2022. URL: https://www.genokarta.ru/disease/Sindrom_Ajkardi-Guter. (дата обращения: 12.11.2022).
6. Витковская И.П., Печатникова Н.Л., Петрайкина Е.Е., Колтунов И.Е. Раннее выявление врожденных и наследственных заболеваний (неонатальный скрининг, селективный скрининг). Опыт региона и перспективы развития. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 26(1(1)): 62–6.
7. Перечень редких (орфанных) заболеваний. Минздрав России; 2022. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/514/original/Перечень_редких_%28орфанных%29_заболеваний_от_31_марта_2022_года.pdf?1648813026 (дата обращения 18.11.2022).
8. Указ Президента РФ от 01.06.2012 № 761 «О Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы» https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_130516/ (дата обращения 18.11.2022).
9. Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации» (ред.от 11.06.2022, с изм. От 13.07.2022) http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения 18.11.2022).
10. Angelis A., Tordrup D., Kanavos P. Socio-economic burden of rare diseases: a systematic review of cost of illness evidence. Health Policy. 2015; 119 (7): 964–79.
11. Александрова О.Ю., Соколов А.А., Комаров И.А. Проблемы лекарственного обеспечения пациентов, страдающих редкими заболеваниями, при использовании средств системы обязательного медицинского страхования. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2019; 7-8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-lekarstvennogo-obespecheniya-patsientov-stradayushih-redkimi-zabolevaniyami-pri-ispolzovanii-sredstv-sistemy-obязательного-медицинского-страхования> (дата обращения: 18.11.2022).
12. Резолюция IV Всероссийского форума по орфанным заболеваниям (в режиме онлайн-конференции, 28 февраля — 1 марта 2022 г.) <https://forum-vsp.ru/media/mktnnpqgq/rezolyuciyaivversoisskogoforumapoorfannymzabolevaniyam.pdf>.
13. Ежегодный бюллетень экспертного совета по редким (орфанным) заболеваниям комитет Государственной Думы по охране здоровья Государственная Дума Федерального Собрания Российской Федерации http://www.komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/Byulleten_po_redkim_zabolevaniyam_2021.pdf (дата обращения 18.11.2022).
14. Васильева Т.П., Зинченко Р.А., Комаров И.А. и др. Распространенность и вопросы диагностики редких (орфанных) заболеваний среди детского населения Российской Федерации. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (4): 229–37.
15. Giordano A.M.S. et al. DNA damage contributes to neurotoxic inflammation in Aicardi-Goutières syndrome astrocytes. Journal of Experimental Medicine. 2022; 219(4) <https://rupress.org/jem/article/219/4/e20211121/213058/DNA-damage-contributes-to-neurotoxic-inflammation>.
16. Adang L.A. et al. Hematologic abnormalities in Aicardi Goutières Syndrome. Molecular Genetics and Metabolism. 2022; 136(4): 324–9. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1096719222003390>.
17. Wang W. et al. Analysis of clinical characteristics of children with Aicardi-Goutières syndrome in China. World Journal of Pediatrics. 2022; 1–8. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12519-022-00545-1>.
18. Naesens L. et al. Mutations in RNU7-1 Weaken Secondary RNA Structure, Induce MCP-1 and CXCL10 in CSF, and Result in Aicardi-Goutières Syndrome with Severe End-Organ Involvement. Journal of clinical immunology. 2022; 1–13. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10875-022-01209-5>.

REFERENCES

1. <https://globalgenes.org/rare-disease-facts/> (data obrashcheniya 03.10.2022).
2. Stephenson J.B.P. Aicardi–Goutieres syndrome (AGS). European Journal of Paediatric Neurology. 2008; 12(5): 355–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18343173>.
3. Adang L. et al. Developmental outcomes of Aicardi Goutières syndrome. Journal of child neurology. 2020; 35(1): 7–16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Adang+L%2C+Gavazzi+F%2C+De+Simone+M%2C+Fazzi+E%2C+Galli+J%2C+Koh+J%2C+Kramer-Golinkoff+J%2C+De+Giorgis+V%2C+Orcesi+S%2C+Peer+K%2C+Ulrick+N%2C+Woidill+S%2C+Shults+J%2C+Vanderver+A.+Developmental+Outcomes+of+Aicardi+Goutières+Syndrome>.

4. Bryukhanova N.O., Zhilina S.S., Ayvazyan S.O. i dr. Sindrom Aykardi–Gut'yeres u detey s idiopati-cheskoy epilepsiyey. [Aicardi-Gutierrez syndrome in children with idiopathic epilepsy]. Rossiyskiy na-tsional'nyy meditsinskiy universitet im. N.I. Pirogo-va Minzdrava RF. Moskva: Nauchno-prakticheskiy tsentr meditsinskoy pomoshchi detyam s porokami razvitiya cherepno-litsevoy oblasti i vrozhdennymi zabolevaniyami nervnoy sistemy Departamenta zdravookhraneniya g. Moskvy; FGBNU Mediko-ge-neticheskiy nauchnyy tsentr, Moskva. (in Russian).
5. Gamisoniya A.M. Sindrom Aykardi–Gut'yer. [Ai-cardi-Gutier syndrome]. [Elektronnyy resurs]. GENOKARTA Geneticheskaya entsiklopediya. 2022. URL: https://www.genokarta.ru/disease/Sindrom_Ajkardi-Guter. (data obrashcheniya: 12.11.2022) (in Russian).
6. Vitkovskaya I.P., Pechatnikova N.L., Petryayki-na Ye.Ye., Koltunov I.Ye. Ranneye vyyavleniye vrozhdennykh i nasledstvennykh zabolevaniy (neonatal'nyy skringing, selektivnyy skringing). [Early detection of congenital and hereditary diseases (neonatal screening, selective screening)]. Opyt regiona i perspektivy razvitiya. RMZH. Meditsin-skoye obozreniye. 2018; 26(1(I)): 62–6. (in Russian).
7. Perechen' redkikh (orfannykh) zabolevaniy. Min-zdrav Rossii; 2022. [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/514/original/Perechen' Redkikh%28 orfannykh%29 zabo-levaniy_ot_31_marta_2022_goda.pdf?1648813026](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/514/original/Perechen'_Redkikh%28%20orfannykh%29%20zabolevaniy_ot_31_marta_2022_goda.pdf?1648813026) (data obrashcheniya 18.11.2022) (in Russian).
8. Ukaz Prezidenta RF ot 01.06.2012 № 761 «O Na-tsional'noy strategii deystviy v interesakh detey na 2012–2017 gody». [“On the National Strategy for Action in the Interests of Children for 2012-2017”]. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_130516/ (data obrashcheniya 18.11.2022) (in Russian).
9. Federal'nyy zakon Rossiyskoy Federatsii ot 21.11.2011 №323-FZ «Ob okhrane zdorov'ya grazh-dan v Rossiyskoy Federatsii» [“On the protection of the health of citizens in the Russian Feder-ation”] (red.ot 11.06.2022, s izm. ot 13.07.2022) http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (data obrashcheniya 18.11.2022) (in Russian).
10. Angelis A., Tordrup D., Kanavos P. Socio-economic burden of rare diseases: a systematic review of cost of illness evidence. Health Policy. 2015; 119 (7): 964–79.
11. Aleksandrova O.Yu., Sokolov A.A., Komarov I.A. Problemy lekarstvennogo obespecheniya pa-tsiyentov, stradayushchikh redkimi zabolevaniyami, pri ispol'zovanii sredstv sistemy obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya. Problemy stan-dartizatsii v zdravookhraneni. [Problems of drug provision of patients suffering from rare diseases when using the funds of the compulsory health insurance system. Problems of standardization in health care]. 2019; 7-8. URL: [https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-lekarstvennogo-obespech-eniya-patsientov-stradayuschih-redkimi-zabo-levaniyami-pri-ispolzovanii-sredstv-sistemy](https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-lekarstvennogo-obespecheniya-patsientov-stradayushchikh-redkimi-zabo-levaniyami-pri-ispolzovanii-sredstv-sistemy) (data obrashcheniya: 18.11.2022) (in Russian).
12. Rezolyutsiya IV Vserossiyskogo foruma po orfan-nym zabolevaniyam (v rezhime onlayn-konferentsii, 28 fevralya – 1 marta 2022 g.) <https://forum-vsp.ru/media/mktnnpgq/rezolyuciyaivvserossiiskogoforu-mapoorfannymzabolevaniyam.pdf> (in Russian).
13. Yezhegodnyy byulleten' ekspertnogo soveta po redkim (orfannym) zabolevaniyam komitet Go-sudarstvennoy Dumy po okhrane zdorov'ya Go-sudarstvennaya Duma Federal'nogo Sobraniya Rossiyskoy Federatsii http://www.komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/Byulleten_po_red-kim_zabolevaniyam_2021.pdf (data obrashche-niya 18.11.2022) (in Russian).
14. Vasil'yeva T.P., Zinchenko R.A., Komarov I.A. i dr. Rasprostranennost' i voprosy diagnostiki redkikh (orfannykh) zabolevaniy sredi detskogo naseleni-ya Rossiyskoy Federatsii. [Prevalence and issues of diagnosis of rare (orphan) diseases among the chil-dren's population of the Russian Federation]. Pedi-atriya im. G.N. Speranskogo. 2020; 99 (4): 229–37. (in Russian).
15. Giordano A.M.S. et al. DNA damage contributes to neurotoxic inflammation in Aicardi-Goutières syndrome astrocytes. Journal of Experimental Medicine. 2022; 219(4) [https://rupress.org/jem/ar-ticle/219/4/e20211121/213058/DNA-damage-con-tributes-to-neurotoxic-inflammation](https://rupress.org/jem/article/219/4/e20211121/213058/DNA-damage-con-tributes-to-neurotoxic-inflammation).
16. Adang L.A. et al. Hematologic abnormalities in Aicardi Goutières Syndrome. Molecular Gene-tics and Metabolism. 2022; 136(4): 324–9. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1096719222003390>.
17. Wang W. et al. Analysis of clinical characteristics of children with Aicardi-Goutières syndrome in China. World Journal of Pediatrics. 2022; 1–8. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12519-022-00545-1>.
18. Naesens L. et al. Mutations in RNU7-1 Weaken Se-condary RNA Structure, Induce MCP-1 and CXCL10 in CSF, and Result in Aicardi-Goutières Syndrome with Severe End-Organ Involvement. Journal of clinical immunology. 2022; 1–13. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10875-022-01209-5>.

УДК 616.132-002-06+616-008.2-073.96-092
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.80.74.012

БОЛЕЗНЬ ТАКАЯСУ У ПОДРОСТКА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И КОММЕНТАРИЙ

© Елена Валериановна Серикова¹, Иван Сергеевич Коваценок²,
Наталья Николаевна Смирнова², Елена Ивановна Жестянникова²,
Ольга Николаевна Цыганова¹

¹ Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса.
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 8

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактная информация:

Наталья Николаевна Смирнова — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова.
E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-0581-7285

Для цитирования: Серикова Е.В., Коваценок И.С., Смирнова Н.Н., Жестянникова Е.И., Цыганова О.Н. Болезнь Такаясу у подростка. Клиническое наблюдение и комментарий // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 3. С. 139–144. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.80.74.012>

Поступила: 09.06.2023

Одобрена: 02.08.2023

Принята к печати: 12.09.2023

Резюме. Неспецифический аортоартериит (НАА), или болезнь Такаясу, — редкая патология, относящаяся к васкулитам крупных сосудов. Его характерной особенностью является ослабление и асимметрия пульса. Диагностика НАА затруднена из-за неспецифических проявлений в дебюте заболевания, чрезвычайно широкого круга дифференциальной диагностики и недостаточной осведомленности врачей первичного звена. Особенности НАА у детей изучены недостаточно. В статье приводится клиническое наблюдение девочки 14 лет с доказанной в соответствии с международными критериями болезнью Такаясу.

Ключевые слова: неспецифический аортоартериит; болезнь Такаясу; дети; асимметрия пульса.

DISEASE TAKAYASUS IN A TEENAGER. CLINICAL OBSERVATION AND COMMENT

© Elena V. Serikova¹, Ivan S. Kovatsenko², Natalia N. Smirnova², Elena I. Zhestyannikova²,
Olga N. Tsyganova¹

¹ Children's City Multidisciplinary Clinical Center for High Medical Technologies named after K.A. Rauhfus. Ligovsky pr., 8, Saint Petersburg, 191036

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo st., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Contact information:

Natalia Nikolaevna Smirnova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics of the First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-0581-7285

For citation: Serikova EV, Kovatsenko IS, Smirnova NN, Zhestyannikova EI, Tsyganova ON. Disease Takayasu in a teenager. Clinical observation and comment. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(3): 139–144. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.80.74.012>

Received: 09.06.2023

Revised: 02.08.2023

Accepted: 12.09.2023

Abstract. Nonspecific aortoarteritis (NAA), or Takayasu disease, is a rare pathology related to large vascular vasculitis. Its characteristic feature is the weakening and asymmetry of the pulse. Diagnosis of NAA is difficult due to nonspecific manifestations in the onset of the disease, an extremely wide range of differential diagnostics and insufficient awareness of primary care physicians. The features of NAA in children have not been sufficiently studied. The article provides a clinical observation of a 14-year-old girl with Takayasu disease proven in accordance with international criteria.

Key words: nonspecific aortoarteritis; Takayasu disease; children; pulse asymmetry.

ВВЕДЕНИЕ

Неспецифический аортоартериит (НАА), или болезнь Такаюсу, — редкая патология, относящаяся к васкулитам, преимущественно поражающим крупные артерии — дугу аорты, ее ветви, реже нисходящую аорту. НАА наряду с гигантским клеточным артериитом (ГКА) относится к васкулитам крупных сосудов (ВКС). В то время, как ГКА — наиболее распространенный первичный васкулит у взрослых, болезнь Такаюсу встречается с частотой от 1,2 до 6,3 случаев на 1 миллион населения. НАА был впервые описан в 1908 г. как серия сосудистых нарушений сетчатки японским офтальмологом Микито Такаюсу [1]. Связь этой патологии с отсутствующим или ослабленным пульсом на периферических сосудах привела к термину «болезнь без пульса» [2]. В литературе используются синонимы: артериит Такаюсу, болезнь Такаюсу, болезнь отсутствия пульса (код по МКБ-10: M31) [3]. Ранние описания заболевания включали лиц японского происхождения, однако в настоящее время НАА встречается во всем мире. Классификация НАА предложена в 1994 г. (Takayasu Conference, 1994) и основана на преимущественной локализации поражений сосудов [4]. Выделяют 5 типов:

- I тип — дуга аорты и отходящие от нее артерии;
- IIa тип — восходящий отдел, дуга аорты и ее ветви;
- IIb тип — восходящий отдел, дуга аорты и ее ветви, нисходящий грудной отдел;
- III тип — нисходящий грудной, брюшной отделы аорты и (или) почечная артерии;
- IV тип — брюшной отдел аорты и (или) почечные артерии;
- V тип — смешанный вариант типов IIb и IV.

У детей распространенность и клинические особенности изучены недостаточно. Известно, что манифестация заболевания у большей части пациентов приходится на ранний подростковый период. Быстрая диагностика и раннее лечение являются ключом к хорошим результатам для пациентов, однако диагноз НАА является проблемой и, как правило, запаздывает, поскольку клинические проявления неспецифичны, круг дифференциальной диагностики весьма широк, а оценка активности заболевания затруднена.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО АОРТОАРТЕРИИТА

В Японии, где болезнь Такаюсу была впервые описана, она ежегодно выявляется с частотой 1–2 случая на миллион человек. В Европе годовая заболеваемость колеблется от 0,4 до 3,4 на миллион. Возраст начала обычно составляет от 10 до 40 лет и является основной эпидемиологической особенностью, которая отличает НАА от ГКА, хотя

НАА с поздним началом стал встречаться чаще [5]. В Европе 80–90% НАА приходится на женский пол; в Китае, Индии, Японии, Таиланде соотношение женщины:мужчины варьирует от 3:1 до 4:1 [6, 7]. Примечательно, что характер заболевания может различаться в зависимости от возраста пациента в дебюте заболевания, а также между мужчинами и женщинами. В отечественной литературе наибольшее число наблюдений детей с болезнью Такаюсу (51 ребенок) представлено московскими педиатрами [8]. По их данным, соотношение частоты НАА между мальчиками и девочками до 7 лет практически одинаковое: 1:1,25; в группе детей старше 7 лет значительно преобладали девочки — 1:7,4. Наиболее частые симптомы — недомогание (90%) и лихорадка (67,3%). Примечательно, что отсутствие или ослабление пульса авторы отметили только в 35% случаев.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез ВКС изучался в основном в отношении ГКА как более частой патологии, однако основные звенья распространяются и на НАА. В физиологических условиях стенки средних и крупных артерий защищены от воспаления и аутоиммунной реакции иммунной толерантностью. ВКС характеризуется потерей иммунной толерантности, что ведет к запуску каскада провоспалительных медиаторов и к прогрессирующему повреждению тканей. В начале заболевания васкулит трудно заметить и количественно определить. Образование аневризмы и прогрессирующая артериальная окклюзия происходят спустя десятилетия после дебюта. В течение последних нескольких лет выявлена роль тучных клеток в патогенезе поражений НАА. В серии экспериментов *in vitro* и *in vivo* с использованием сыворотки и ткани аорты как от здоровых индивидуумов, так и от пациентов с НАА тучные клетки были ответственны за повышенную проницаемость стенок сосудов, неоваскуляризацию и фиброз; эти клетки представляют потенциальную терапевтическую мишень [9]. Воспаление сосудов при ВКС часто сочетается с экстравазальным системным воспалением. Этот системный воспалительный ответ проявляется анемией, тромбоцитозом, нарушениями функции печени и повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровней С-реактивного белка (СРБ) в крови, с клиническими симптомами лихорадки, недомогания и миалгии. Системное воспаление связано с изменением числа циркулирующих В-клеток и увеличением их способности продуцировать интерлейкин-6 (ИЛ-6). Идентификация аутоантигенов эндотелиальных клеток у пациентов с НАА предполагает аутоиммунные реакции сосудов [10].

Приводим собственное наблюдение случая болезни Такаюсу у подростка 14 лет

Девочка М., 14 лет, поступила в клинику экстренно с диагнозом «внебольничная пневмония». Из анамнеза заболевания известно, что за 3 месяца до госпитализации появились боли в левом подреберье, которые усиливались в положении лежа и на глубине вдоха. Начало болей не удалось связать ни с каким-либо заболеванием, ни с травмой, ни со стрессом. В поликлинике по месту жительства неоднократно осматривалась педиатром и неврологом; была диагностирована межреберная невралгия, по поводу чего получала симптоматическую терапию НПВС и физиотерапевтическое лечение, однако болевой синдром в динамике сохранялся. При повторном осмотре диагностировано неврозоподобное состояние, лечение также без эффекта. Ввиду сохраняющихся жалоб ребенка на боли в левом подреберье амбулаторно проведена рентгенография органов грудной клетки, выявившая инфильтративные изменения в нижних отделах левого легкого. Состояние расценено как пневмония, в связи с чем пациентка госпитализирована.

Из анамнеза жизни известно, что девочка от второй, нормально протекавшей беременности, срочных физиологических родов. На грудном вскармливании до 1,5 лет. Росла и развивалась в соответствии с возрастом. Привита по Национальному календарю. *Menses* с 13 лет, цикл регулярный. Болела редко, перенесла ОРВИ в легкой форме. Аллергической патологии у родственников не наблюдалось. Наследственность отягощена: первый ребенок в семье умер от врожденного порока развития легких.

При поступлении состояние ребенка средней тяжести. Температура тела — 36,8 °С, ЧСС — 102 уд./мин. Пульс слабого наполнения, ЧДД — 18 в мин. АД на правой руке — 150/70 мм рт.ст., на левой руке — 130/75 мм рт.ст. На ногах пульс почти

не прощупывался, артериальное давление не определялось. Общее самочувствие удовлетворительное. Сознание ясное. Менингеальные симптомы отсутствуют. Положение в постели активное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледной окраски, патологических высыпаний нет. Телосложение астеническое. Подкожный жировой слой развит недостаточно. Тургор тканей и эластичность кожи сохранены. Носовое дыхание свободное. Слизистая оболочка глотки бледно-розовая. Миндалины гипертрофированы, 1-2-й степени, налетов нет. Периферические лимфоузлы мелкие, подвижные. Тоны сердца приглушены, ритмичные, грубый систолический шум над всей поверхностью сердца, проводится экстракардиально, шум выслушивается по ходу всей брюшной аорты. Периферических отеков нет. Грудная клетка обычной формы. Перкуторный звук легочный. В легких везикулярное дыхание, проводится по всем полям, хрипов нет, при форсированном вдохе девочка жалуется на боль в груди слева. Живот мягкий, безболезненный. Поясничная область визуально не изменена, симптом поколачивания с обеих сторон отрицательный. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме.

Общий анализ мочи: pH 6,5; уд. вес — 1,025; лейкоциты — 8–10 в п./зр.; эпителий плоский — большое количество в п./зр.; белок — 0,34 г/л.

Осмотр офтальмолога: сосуды глазного дна без патологии. Исключен специфический бронхолегочный процесс (реакция Манту с 2ТЕ от 29.10.21 г. — 12 мм, девочка консультирована фтизиатром — данных за туберкулез нет).

Данные лабораторного обследования при поступлении приведены в таблицах 1–3.

Как видно из таблиц 1 и 2, у пациентки наблюдается железодефицитная анемия средней степени тяжести, резко повышены показатели активного воспаления.

Таблица 1. Клинический анализ крови

Нб, г/л	Эр., 10 ¹² /л	ЦП	Ht, %	MCV, фл	МСНС	Тромбоциты, 10 ⁹ /л	Лей 10 ⁹ /л	Нейт. %	Лимф. %	Баз. %	Эоз. %	Мон. %	СОЭ мм/ч
80	4,64	55,6	27,9	60	285	383	7,8	57,9	26,2	0,8	2,7	12,4	67

Таблица 2. Биохимический анализ крови

Показатель	Результат	Норма
Общий белок, г/л	82	60–80
СРБ, мг/л	55,71	0,00–5,00
Железо, мкмоль/л	3,4	4,7–19,7
Трансферрин, г/л	2,1	3,0–3,8
ОЖСС сыворотки, Мкмоль/л	45	52–79

Таблица 3. Иммунограмма

Показатель, г/л	Результат	Норма
Иммуноглобулин А	6,14	0,47–2,40
Иммуноглобулин М	2,76	0,15–1,88
Иммуноглобулин G	21,5	6,58–15,34

При иммунологическом исследовании (табл. 3) выявлены высокие титры иммуноглобулинов классов А и М и антитела к бета-2 гликопротеину I класса IgGAM (антифосфолипидные антитела).

Инструментальные обследования

- По результатам компьютерной томографии органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием легких — картина диффузного поражения грудного, брюшного отделов аорты и ее ветвей, легочного ствола, очаговое уплотнение в нижней доле левого легкого (инфаркт легкого с локализацией в S₈ слева) (рис. 1), субкортикальный дефект контрастирования левой почки (инфаркт в верхнем полюсе левой почки) (рис. 3).
- По данным дуплексного исследования брюшного отдела аорты и ее висцеральных ветвей — картина аортоартериита брюшного отдела аорты, артериита верхней брыжеечной артерии, выраженного стеноза чревного ствола (рис. 2, 4); дуплексное исследование сосудов почек — признаки стеноза в устье правой почечной артерии, стеноза левой почечной артерии.
- Цветовое триплексное сканирование транскраниальных и брахиоцефальных артерий выявило стеноз правой подключичной артерии, артериит общей сонной артерии, верхней трети внутренней сонной артерии с обеих сторон (рис. 5).
- По результатам ЭхоКГ — умеренное расширение аорты в восходящем отделе, аортальная недостаточность легкой степени; концентрическое ремоделирование левого желудочка, повышено содержание жидкости в полости перикарда.

При обследовании в круге дифференциальной диагностики был специфический легочный процесс, пневмоническая инфильтрация, диффузные заболевания соединительной ткани и васкулиты мелких сосудов, инфаркт легкого, инфекционный эндокардит, ревматоидный артрит, неопластический процесс, первичный иммунодефицит.

По совокупности результатов анамнеза, клинического, лабораторного и инструментального обследования, а именно наличием 4 из 5 критериев, предложенных EULAR/PRINTO/PReS [11], установлен

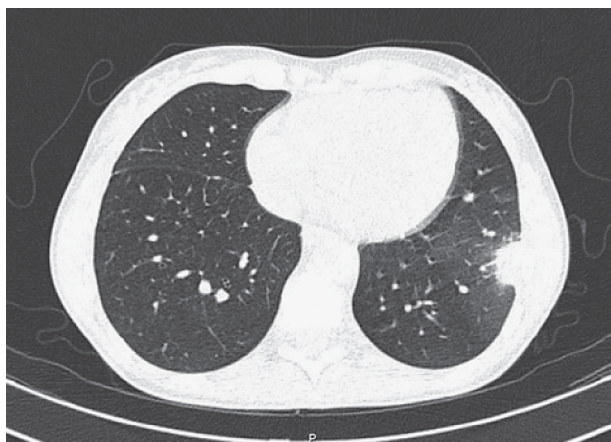


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием: очаговое уплотнение в нижней доле левого легкого (инфаркт легкого с локализацией в S₈)

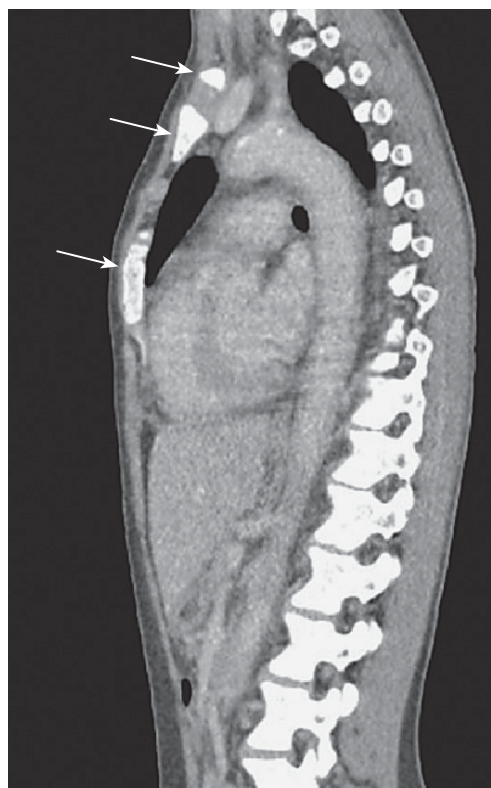


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием (ангиография): КТ-картина диффузного поражения грудного, брюшного отделов аорты и ее ветвей, легочного ствола. Стрелками обозначены кальцинаты в дуге аорты и диффузное поражение грудного отдела аорты



Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием: субкортикальный дефект контрастирования левой почки (инфаркт в верхнем полюсе левой почки)



Рис. 4. Дуплексное исследование брюшного отдела аорты и ее висцеральных ветвей: картина аортоартериита брюшного отдела аорты, артериита верхней брыжеечной артерии, выраженного стеноза чревного ствола

диагноз: «Системный васкулит: неспецифический аорто-артериит (болезнь Такаясу), дебют, тип V. Вторичный антифосфолипидный синдром.

Осложнения: инфаркт легкого с локализацией в S₈ слева. Инфаркт в верхнем полюсе левой почки. Гипохромная микроцитарная анемия средней степени тяжести. Артериальная гипертензия. Аортальная недостаточность легкой степени».

На отделении начата пульс-терапия метилпреднизолом в дозе 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в день 3 дня с последующим назначением преднизолона внутрь в дозе 50 мг 1 раз в день. Проводилась также антикоагулянтная, антигипертензивная, антибактериальная и симптоматическая терапия. Достигнут положительный эффект: боли в левой половине грудной клетки, головокружения, головные боли купированы; отмечено повышение гемоглобина (с 80 до 104 г/л), наблюда-

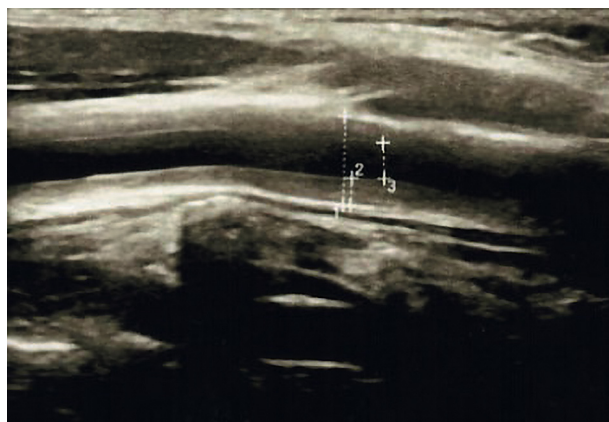


Рис. 5. Цветовое триплексное сканирование транскраниальных и брахиоцефальных артерий: стеноз правой подключичной артерии, артериит общей сонной артерии, верхней трети внутренней сонной артерии с обеих сторон

лось уменьшение СОЭ (с 67 до 34 мм/ч), снижение СРБ (с 55 до 10 мг/л), нормализация показателей коагулограммы.

По результатам контрольных инструментальных обследований (УЗИ брюшного отдела аорты и ее висцеральных ветвей, сосудов почек, ЭхоКГ) — без динамики.

По МСКТ окружности грудной клетки описана положительная динамика — уменьшение размеров очагового уплотнения левого легкого; отмечаются зоны по типу матового стекла с двух сторон.

Для продолжения лечения системного васкулита и вторичного антифосфолипидного синдрома пациентка переведена в специализированный детский ревматологический центр, где ей была назначена таргетная терапия: инфликсимаб (группа анти-ФНО-α), метотрексат, комбинированная гипотензивная терапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика НАА трудна, клинические проявления зависят от преимущественного поражения определенных сосудов. Данная патология может протекать под «масками» других заболеваний, иметь полиморфное течение и не распознаваться в течение долгого времени. Это требует особой настороженности педиатров и врачей других специальностей к данной патологии. Правильная постановка диагноза и своевременно начатая терапия помогают предотвратить развитие серьезных осложнений, которые сопряжены с высоким риском нетрудоспособности, инвалидизации и смертности пациентов.

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. Takayasu M. A case with peculiar changes of the retinal central vessels (in Japanese). *Acta Soc Ophthalm Jpn.* 1908; 12: 554–5.
2. Nasu T. Pathology of pulseless disease. A systematic study and critical review of twenty-one autopsy cases reported in Japan. *Angiology.* 1963; 14: 225–42.
3. Клинические рекомендации. Неспецифический аортоартериит. МЗ РФ; 2017.
4. Sarah L. Johnston Mark Gompels R.J. Lock Takayasu arteritis: A review *Journal of Clinical Pathology.* 2002; 55(7): 481–6. DOI: 10.1136/jcp.55.7.481.
5. Rutter M., Bowley J., Lanyon P.C. et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Incidence Rate of Takayasu Arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021.
6. Danda D., Goel R., Joseph G. et al. Clinical course of 602 patients with Takayasu's arteritis: comparison between Childhood-onset versus adult-onset disease. *Rheumatology.* 2020.
7. Zhang Z., Wang W., Zhou M. et al. An Observational Study of Sex Differences in Takayasu Arteritis in China: Implications for Worldwide Regional Differences. *Ann Vasc Surg.* 2020; 66: 309–17.
8. Подзолкова В.А., Лыскина Г.А., Шпитонкова О.В., Костина Ю.О. Артериит Такаясу у детей: особенности клинического течения в дебюте болезни. *Доктор.Ру.* 2022; 21(3): 28–33. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-28-33.
9. Le Joncour A., Desbois A.C., Leroyer A.S. et al. Mast cells drive pathologic vascular lesions in Takayasu arteritis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021.

10. Mutoh T., Shirai T., Ishii T. et al. Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis. *Nat Commun.* 2020; 11: 1253.
11. Ozen S., Pistorio A., Iusan S.M. et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch–Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(5): 798–806. DOI: 10.1136/ard.2009.116657.

REFERENCES

1. Takayasu M. A case with peculiar changes of the retinal central vessels (in Japanese). *Acta Soc Ophthalm Jpn.* 1908; 12: 554–5.
2. Nasu T. Pathology of pulseless disease. A systematic study and critical review of twenty-one autopsy cases reported in Japan. *Angiology.* 1963; 14: 225–42.
3. Клинические рекомендации. Неспецифический аортоартериит. [Nonspecific aortoarteritis]. МЗ РФ; 2017. (in Russian).
4. Sarah L. Johnston, Mark Gompels R.J. Lock Takayasu arteritis: A review *Journal of Clinical Pathology.* 2002; 55(7): 481–6. DOI: 10.1136/jcp.55.7.481.
5. Rutter M., Bowley J., Lanyon P.C. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Incidence Rate of Takayasu Arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021.
6. Danda D., Goel R., Joseph G. et al. Clinical course of 602 patients with Takayasu's arteritis: comparison between Childhood-onset versus adult-onset disease. *Rheumatology.* 2020.
7. Zhang Z., Wang W., Zhou M. et al. An Observational Study of Sex Differences in Takayasu Arteritis in China: Implications for Worldwide Regional Differences. *Ann Vasc Surg.* 2020; 66: 309–17.
8. Podzolkova V.A., Lyskina G.A., Shpitonkova O.V., Kostina Yu.O. Arteriit Takayasu u detey: osobennosti klinicheskogo techeniya v debyute bolezni. [Takayasu's arteritis in children: features of the clinical course at the onset of the disease]. *Doktor.Ru.* 2022; 21(3): 28–33. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-28-33. (in Russian).
9. Le Joncour A., Desbois A.C., Leroyer A.S. et al. Mast cells drive pathologic vascular lesions in Takayasu arteritis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021.
10. Mutoh T., Shirai T., Ishii T. et al. Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis. *Nat Commun.* 2020; 11: 1253.
11. Ozen S., Pistorio A., Iusan S.M. et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch–Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(5): 798–806. DOI: 10.1136/ard.2009.116657.

УДК 616-039.42+617.52+616-007-053.1
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.67.33.013

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: СИНДРОМ ТРИЧЕРА КОЛЛИНЗА

© Тарас Сергеевич Дьяков¹, Дмитрий Григорьевич Пеньков^{1,2},
Елена Сергеевна Ульяничева²

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

² СПб ГКУЗ СДР № 3. 192288, г. Санкт-Петербург, Загребский бул., 42

Контактная информация:

Дмитрий Григорьевич Пеньков — доцент кафедры детских болезней с курсом неонатологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; главный врач СПб ГКУЗ СДР № 3. E-mail: penkov76@bk.ru ORCID ID: 0000-0002-1927-9684

Для цитирования: Дьяков Т.С., Пеньков Д.Г., Ульяничева Е.С. Клинический случай: синдром Тричера Коллинза // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 3. С. 145–149. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.67.33.013>

Поступила: 23.05.2023

Одобрена: 10.08.2023

Принята к печати: 12.09.2023

Резюме. Синдром Тричера Коллинза — врожденное нарушение развития черепно-лицевой области, связанное с аномалией дифференцировки первой и второй глоточных дуг. Данный синдром является редкой патологией, частота его встречаемости — 1 на 50 000 случаев живорожденных, но нам представилась возможность наблюдать пациента с данным синдромом на базе Санкт-Петербургского дома ребенка. *Цель.* Провести анализ литературы, представить описание синдрома Тричера Коллинза и разобрать клинический случай у пациента, находящегося под наблюдением в доме ребенка (Санкт-Петербург). *Материалы и методы.* Международные и отечественные научные публикации, разбор клинических случаев в литературе, медицинская документация дома ребенка. *Результаты.* В нашей статье мы даем оценку степени выраженности врожденных пороков развития у пациента дома ребенка и делаем заключение по поводу характерности тяжести его состояния для синдрома Тричера Коллинза.

Ключевые слова: синдром Тричера Коллинза; СТК; синдром Франческетти; нижнечелюстно-лицевой дизостоз.

CLINICAL CASE: TREACHER COLLINS SYNDROME

© Taras S. Dyakov¹, Dmitry G. Penkov^{1,2}, Elena S. Ulyanicheva²

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo st., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

² Saint Petersburg Orphanage No. 3. Zagrebtskiy 42, Saint Petersburg, Russian Federation, 192288

Contact information:

Dmitry G. Penkov — Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases with a Course in Neonatology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg Orphanage No. 3, chief medical officer. E-mail: penkov76@bk.ru
ORCID ID: 0000-0002-1927-9684

For citation: Dyakov TS, Penkov DG, Ulyanicheva ES. Clinical case: Treacher Collins syndrome. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(3): 145–149. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.67.33.013>

Received: 23.05.2023

Revised: 10.08.2023

Accepted: 12.09.2023

Abstract. Treacher Collins syndrome is a congenital developmental disorder of the craniofacial region associated with an anomaly in the differentiation of the first and second pharyngeal arches. This syndrome is a rare pathology, its frequency of occurrence is 1 per 50,000 cases of live births, but we had the opportunity to observe a patient with this syndrome on the basis of the St. Petersburg Orphanage. *Aim.* To analyze the literature, present a description of the Treacher Collins syndrome and analyze a clinical case in a patient under observation in a children's home (St. Petersburg). *Materials and methods.* International and domestic scientific publications, analysis of clinical cases in the literature, medical documentation of the orphanage. *Results.* In our article, we assess the severity of congenital malformations in a patient at the orphanage, and give a conclusion about the specificity of the severity of his condition for Treacher Collins syndrome.

Key words: Treacher Collins syndrome; STC; Franceschetti's syndrome; mandibular dysostosis.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Тричера Коллинза (СТК, синдром Франческетти или нижнечелюстно-лицевой дизостоз) — врожденное нарушение развития черепно-лицевой области. Причина синдрома — аномалия дифференцировки первой и второй глоточных дуг, происходящая во время внутриутробного развития плода [1, 2]. Заболевание характеризуется двусторонней симметричной отонизирующей дисплазией без аномалий конечностей и приводит к ряду дефектов головы и шеи [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость синдромом Тричера Коллинза оценивается разными исследователями в диапазоне от 1 на 25 000 до 1 на 70 000 живорожденных (чаще всего указывается как 1 на 50 000) [1–3].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ литературы, представить описание синдрома Тричера Коллинза и разобрать клинический случай у пациента, находящегося под наблюдением в доме ребенка (Санкт-Петербург).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Международные и отечественные научные публикации, разбор клинических случаев в литературе, медицинская документация дома ребенка.

ОБСУЖДЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ

Синдром Тричера Коллинза имеет аутосомно-доминантный и, реже, аутосомно-рецессивный характер наследования, но, несмотря на некоторые хорошо известные семейные случаи, в большинстве своем (авторы отмечают 60% и более) мутация носит спорадический характер [4–6].

СТК генетически и фенотипически неоднороден. Авторы по мутации определенного гена выделяют от трех до четырех типов СТК.

- 1) 1-го типа — мутация гена *TCOF1*;
- 2) 2-го типа — мутация гена *POLR1D*;
- 3) 3-го типа — мутация гена *POLR1C*;
- 4) 4-го типа — мутация гена *POLR1B*.

До 93% всех случаев синдрома Тричера Коллинза — это синдром 1-го типа. СТК 1-го типа связан с мутациями гена *TCOF1*, который расположен в сегменте 5q32-q33.1 [1, 2, 5, 7, 8]. Тип наследования — аутосомно-доминантный с 90% пенетрантностью и переменной экспрессивностью, включая пациентов в пределах одной семьи. Известны наблюдения детей с выраженными клиническими проявлениями синдрома в одной семье, тогда как у одного из родителей была обнаружена та же мутация без выраженных клинических проявлений болезни [1, 4].

2-й тип синдрома Тричера Коллинза вызван мутацией гена *POLR1D* на хромосоме 13q12; 3-й тип — мутацией гена *POLR1C* на хромосоме 6p21 [1, 6, 7].

Первые 3 типа синдрома Тричера Коллинза отмечаются авторами статей, а авторы в более свежих публикациях выделяют 4-й тип СТК на основании недавно идентифицированной мутации гена *POLR1B* [2].

По мнению авторов исследуемых публикаций, отсутствует корреляция между клиническими особенностями пациентов и геном, в котором происходят мутации, поэтому классификация синдрома по типу пораженной хромосомы условна [3, 9, 11].

Авторы отмечают также большую долю внутрисемейной фенотипической изменчивости данного синдрома. Например, в одном из семейных случаев пробанд страдал тяжелыми черепно-лицевыми деформациями и кондуктивной тугоухостью, в то время как мать пробанда была носителем того же варианта мутации гена, но имела легкие поражения [8].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Синдром Тричера Коллинза — состояние с высокой фенотипической изменчивостью как при внутрисемейных случаях, так и при спорадически возникающих.

У людей с СТК отмечается характерный лицевой дизморфизм с двусторонней симметричной гипоплазией скуловых костей (95% случаев) и гипоплазия нижней челюсти (78% случаев), что приводит к микрогнатии и аномалиям прикуса.

Часто отмечается аномалия наружного уха, например микроотия или анотия, атрезия наружного слухового прохода и аномалии развития слуховых косточек (60% случаев), что вызывает кондуктивную тугоухость [7, 9, 10].

Нередко встречается гипоплазия глотки, что, в свою очередь, может способствовать проблемам с кормлением и/или затрудненному дыханию.

Описана атрезия хоан, колобома века (69% случаев), сопровождающаяся отсутствием ресниц. К особенностям относятся сложные нарушения в строении височно-нижнечелюстного сустава, что приводит к ограниченной возможности открытия рта различной степени тяжести [1, 7].

У людей с СТК может развиваться потеря слуха из-за того, что звуковые волны не проходят через среднее ухо (кондуктивная тугоухость, 77% случаев). Наружное ухо может быть смятым или повернутым, а внутреннее ухо обычно не поражается [1].

Тяжесть деформаций не увеличивается с возрастом [2, 8]. Синдром не является прогрессирующим заболеванием.

Умственная отсталость встречается у 5% людей с СТК [1]. У 60% детей отмечается плохое качество речи, возникающее в результате нарушения слуха [11, 12].

В результате вышеперечисленного, мы можем сделать предположение о том, что вероятность

развития умственной отсталости коррелирует с патологией слухового аппарата, что затрудняет развитие активной речи и ведет к проблемам с освоением программы обучения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Ф., 08.09.2022 г. (9 месяцев), находится в доме ребенка с 6 месяцев 12 дней. Из анамнеза жизни известно, что беременность матери протекала на фоне: ожирения 2-й степени, гипертонической болезни 2-й степени, варикозной болезни нижних конечностей, вагинита, гестационного сахарного диабета, преэклампсии, хронической почечной недостаточности, рубца на матке. Роды преждевременные, оперативные, на сроке гестации 33 3/7 недели. При рождении масса тела 1130 г, длина тела 37 см. По шкале Апгар 4/6/7 баллов.

С момента рождения тяжелое состояние за счет дыхательной недостаточности, недостаточности кровообращения, незрелости, внутриамниотической инфекции, задержки внутриутробного развития. В родильном зале был интубирован. С первых дней жизни до 6 месяцев получал антибиотики (в том числе из группы резерва), ингаляционные глюкокортикостероиды, находился на искусственной вентиляции легких, были гемотрансфузии в связи с регулярно возникавшими инфекциями. В 2 месяца жизни выполнена трахеостомия. В 5 месяцев выполнена чрескожная эндоскопическая гастростомия.

Анамнез заболевания. При рождении фенотип позволил заподозрить синдром Тричера Коллинза, т.к. были выявлены множественные врожденные пороки развития (ВПР): недоразвитие скуловых костей, птоз верхних и нижних век, аномально развитые низко расположенные ушные раковины, плоская носовая кость, готическое нёбо, неполная расщелина верхней десны, микрогнатия, ретрогнатия, глоссоптоз. Впоследствии предположительный диагноз СТК подтвердился лабораторно.

У пациента отмечаются следующие врожденные пороки развития (с приведением частоты их встречаемости в рамках СТК):

- 1) гипоплазия костей лицевой части черепа, в том числе: недоразвитие скуловых костей, плоская носовая кость, стеноз слезно-носового канала ОУ, гипоплазия нижней челюсти, микрогнатия, ретрогнатия, глоссоптоз, готическое нёбо (в источниках данные симптомы описаны как очень часто встречаемые, их регистрируют в 91–97% случаев);
- 2) ВПР органа зрения, в том числе: ОУ — блефарофимоз, гипертелоризм, двусторонняя микрогнатия 3-й степени (в источниках регистрируются в 77% случаев);
- 3) ВПР органа слуха, в том числе: аномально развитые низко расположенные ушные ра-

ковины (в источниках регистрируются в 60% случаев).

Данный пациент также имеет симптомы, классифицируемые как редко встречаемые в рамках СТК:

- атрезия хоан с двух сторон (до 25% случаев);
- частичная расщелина твердого и полная — мягкого нёба (до 33% случаев).

Проведенные ему операции (гастростомия и трахеостомия) в изученных источниках также классифицируются как редко встречаемые:

- гастростомия (до 28% случаев);
- трахеостомия (до 18% случаев).

Вышеперечисленное позволяет сделать вывод о том, что в большинстве случаев пациенты с СТК имеют менее выраженные фенотипические проявления, чем приведенный клинический случай.

Мальчик на момент рождения являлся глубоко недоношенным, но изучение источников позволяет сделать заключение о том, что такая ситуация во многом является редкой. В изученной нами литературе лишь один клинический случай имел указание на преждевременное родоразрешение (в сроке 37 недель гестации), в большинстве случаев роды срочные, самостоятельные [6, 10].

На данный момент у ребенка отмечается задержка физического развития, которое оценивается центильным методом как очень низкое, с отставанием роста и массы тела (соответствуют 6-месячному возрасту). Дефицита массы тела нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У ребенка имеются часто встречаемые врожденные пороки развития, характерные для СТК: гипоплазия костей лицевой части черепа, ВПР органа зрения, ВПР органа слуха, что первоначально и позволило фенотипически заподозрить данный синдром, впоследствии подтвердившийся лабораторно.

Вместе с тем у данного пациента имеются редко встречаемые ВПР: атрезия хоан с двух сторон, частичная расщелина твердого и полная — мягкого нёба. Были проведены операции: трахеостомия и гастростомия (которые также являются редкими для данного синдрома).

Причинами недоношенности, задержки физического развития, в целом более тяжелого состояния нашего пациента относительно других клинических случаев СТК, послужила патология беременности матери (рубец на матке, хроническая инфекция, преэклампсия, гипертоническая болезнь 2-й степени, ожирение 2-й степени, гестационный сахарный диабет), приведшая к преждевременным оперативным родам, а также внутриутробная инфекция, осложнившая состояние пациента и приведшая к волнообразно текущему инфекционному процессу сроком до 6 месяцев его жизни.

ВЫВОД

Для синдрома Тричера Коллинза характерны множественные врожденные пороки развития лицевой части черепа. Передача синдрома — по аутосомно-доминантному типу, характеризуется сохраненным интеллектом.

В приведенном нами клиническом случае у ребенка отмечаются множественные ВПР, характерные для СТК, но тяжесть состояния ребенка обусловлена недоношенностью 33 3/7 недели, что не является характерным для описываемого синдрома.

В связи с тем, что СТК — не прогрессирующее заболевание, часто у пациентов сохранен интеллект, поэтому у ребенка есть относительно благоприятный клинический прогноз ведения заболевания и удовлетворительный реабилитационный потенциал при использовании современных медикаментозных и хирургических методов лечения, а также методов абилитации и реабилитации 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

1. Ананьева Н.В., Гладышева Г.В. Офтальмологический статус при мутации гена TCOF1 (клинический случай). Саратовский научно-медицинский журнал. 2021; 17 (2): 273–5.
2. Marszałek-Kruk B.A., Wójcicki P., Dowgierd K., Śmigiel R. Treacher Collins Syndrome: Genetics, Clinical Features and Management. *Genes*. 2021; 12(9): 1392. <https://doi.org/10.3390/genes12091392>.
3. Петруничев А.Ю., Барсуков А.Ф., Воронов В.А. Семейный случай синдрома Франческетти (OMIM 154500) с тяжелым поражением среднего уха. Российская оториноларингология. 2019; 18-3(100): 96–101.
4. Kantaputra P.N., Tripuwabhut K., Intachai W. et al. Treacher Collins syndrome: A novel TCOF1 mutation and monopodial stapes. *Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. 2020; 45(5): 695–702. <https://doi.org/10.1111/coa.13560>.
5. Grzanka M., Piekietko-Witkowska A. The Role of TCOF1 Gene in Health and Disease: Beyond Treacher Collins Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(5): 2482. Published 2021 Mar 1. DOI: 10.3390/ijms22052482.
6. Kolsi N., Boudaya F., Ben Thabet A. et al. Treacher Collins syndrome: A case report and review of literature. *Clinical case reports*, 2022; 10(12): e6782. <https://doi.org/10.1002/ccr3.6782>.
7. Yin B., Shi B., Jia Z.L. et al. 2019; 37(3): 330–5. DOI: 10.7518/hxkq.2019.03.020.
8. Pan Z., Xu H., Chen B. et al. Treacher Collins syndrome: Clinical report and retrospective analysis of Chinese patients. *Mol Genet Genomic Med*. 2021; 9(2): e1573. DOI: 10.1002/mgg3.1573.
9. Šikolová S., Urík M., Hošnová D. et al. Bonebridge Implantation in Treacher-Collins Syndrome With Conductive Hearing Loss-Case Report [published online ahead of print, 2023 Mar 6]. *Ear Nose Throat J*. 2023; 1455613231154045. DOI: 10.1177/01455613231154045.
10. Шишелова А.И. Наблюдение больного с врожденным отсутствием ушной раковины и синдромом Тричера-Коллинза. Молодёжь XXI века: шаг в будущее: Материалы XXII региональной научно-практической конференции, Благовещенск, 20 мая 2021 года. Благовещенск: Благовещенский государственный педагогический университет; 2021: 642–3.
11. Šikolová S., Urík M., Hošnová D. et al. Bonebridge Implantation in Treacher-Collins Syndrome With Conductive Hearing Loss-Case Report [published online ahead of print, 2023 Mar 6]. *Ear Nose Throat J*. 2023; 1455613231154045. DOI: 10.1177/01455613231154045.
12. Tarang T., Vagha K., Kiran A., Singh K. A Possible Incomplete Form of Treacher Collins Syndrome: A Case Report. *Cureus*. 2022; 14(10): e30203. Published 2022 Oct 11. DOI: 10.7759/cureus.30203.

REFERENCES

1. Anan'yeva N.V., Gladysheva G.V. Oftal'mologicheskiy status pri mutatsii gena TCOF1 (klinicheskiy sluchay). [Ophthalmological status in TCOF1 gene mutation (clinical case)]. *Saratovskiy nauchno-meditinskiy zhurnal*. 2021; 17 (2): 273–5. (in Russian).
2. Marszałek-Kruk B.A., Wójcicki P., Dowgierd K., Śmigiel R. Treacher Collins Syndrome: Genetics, Clinical Features and Management. *Genes*. 2021; 12(9): 1392. <https://doi.org/10.3390/genes12091392>.
3. Petrunichev A.Yu., Barsukov A.F., Voronov V.A. Semeynyy sluchay sindroma Francheschetti (OMIM 154500) s tyazhelym porazheniyem srednego ukha. [A familial case of Franceschetti syndrome (OMIM 154500) with severe middle ear involvement]. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2019; 18-3(100): 96–101. (in Russian).
4. Kantaputra P.N., Tripuwabhut K., Intachai W. et al. Treacher Collins syndrome: A novel TCOF1 mutation and monopodial stapes. *Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. 2020; 45(5): 695–702. <https://doi.org/10.1111/coa.13560>.
5. Grzanka M., Piekietko-Witkowska A. The Role of TCOF1 Gene in Health and Disease: Beyond Treacher Collins Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(5): 2482. Published 2021 Mar 1. DOI: 10.3390/ijms22052482.
6. Kolsi N., Boudaya F., Ben Thabet A. et al. Treacher Collins syndrome: A case report and review of literature. *Clinical case reports*, 2022; 10(12): e6782. <https://doi.org/10.1002/ccr3.6782>.
7. Yin B., Shi B., Jia Z.L. et al. 2019; 37(3): 330–5. DOI: 10.7518/hxkq.2019.03.020.
8. Pan Z., Xu H., Chen B. et al. Treacher Collins syndrome: Clinical report and retrospective analysis of Chinese patients. *Mol Genet Genomic Med*. 2021; 9(2): e1573. DOI: 10.1002/mgg3.1573.
9. Šikolová S., Urík M., Hošnová D. et al. Bonebridge Implantation in Treacher-Collins Syndrome With Conductive Hearing Loss-Case Report [published online ahead of print, 2023 Mar 6]. *Ear Nose Throat J*. 2023; 1455613231154045. DOI: 10.1177/01455613231154045.
10. Shishelova A.I. Nablyudeniye bol'nogo s vrozhdennym otsutstviyem ushnoy rakoviny i sindromom Trichera-Kollinza. [Observation of a patient with congenital absence of the auricle and Treacher-Collins syndrome]. *Molodozh' XXI veka: shag v budushcheye: Materialy XXII regional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii, Blagoveshchensk, 20 maya 2021 goda. Blagoveshchensk: Blagoveshchenskiy gosudarstvennyy pedagogicheskiy universitet; 2021: 642–3. (in Russian).*
11. Šikolová S., Urík M., Hošnová D. et al. Bonebridge Implantation in Treacher-Collins Syndrome With Conductive Hearing Loss-Case Report [published online ahead of print, 2023 Mar 6]. *Ear Nose Throat J*. 2023; 1455613231154045. DOI: 10.1177/01455613231154045.
12. Tarang T., Vagha K., Kiran A., Singh K. A Possible Incomplete Form of Treacher Collins Syndrome: A Case Report. *Cureus*. 2022; 14(10): e30203. Published 2022 Oct 11. DOI: 10.7759/cureus.30203.

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 ВИНИТИ, 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., Worring A. F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd 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: 107–11.

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.

Кирющенков А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance laryngoscopy. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения 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: uchebnoye 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) stranitsy 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 nakhozhdeniya 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

ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ. ПРОТЕЗИРОВАНИЕ НЕСЪЁМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

М. Ф. Сухарев, С. Б. Фицев, М. Г. Рожкова



Учебник соответствует программе Министерства здравоохранения Российской Федерации по ортопедической стоматологии, предназначен и будет полезным для преподавателей курсов и стоматологических кафедр, студентов стоматологических факультетов, ординаторов, аспирантов, врачей-стоматологов.

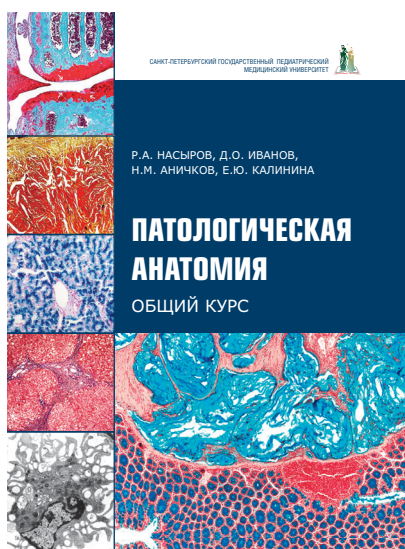
Авторы будут признательны за критические замечания и дополнения.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 464 страницы.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877708/>

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ. ОБЩИЙ КУРС

Р.А. Насыров, Д.О. Иванов, Н.М. Аничков, Е.Ю. Калинина



В общем курсе патологической анатомии (клинической патоморфологии) рассмотрены вопросы общей патологической анатомии: методы исследования в патоморфологии, повреждение и гибель клеток и тканей, в том числе старение; нарушения кровообращения и иных сред организма, воспаление, репарация и регенерация, заживление ран, иммунная патология, адаптация, патология роста клеток и их дифференцировки, опухоли, генетические заболевания, учение о диагнозе в патологической анатомии, патология и факторы окружающей среды, патология, вызванная питанием, констатация смерти и др.

Учебник рассчитан на студентов-медиков всех факультетов, а также на врачей, интересующихся вопросами общей патологической анатомии.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 280 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777658/>

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Под ред. акад. РАН А.В. Шаброва



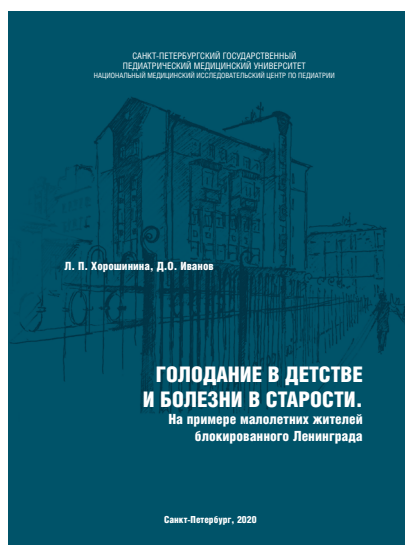
Монография посвящена одной из ведущих проблем современного здравоохранения — метаболическому синдрому. Представлены исторические аспекты изучения метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы, критерии диагностики, эпидемиологические данные, проанализирована роль таких факторов, как микробиом кишечника, адипокины, оксидативный стресс, нарушение пищевого поведения в патогенезе метаболического синдрома. Рассмотрено влияние метаболического синдрома на бронхолегочную патологию, гастроэнтерологическую патологию, половые дисфункции. Описаны перспективные методы обследования пациентов с метаболическим синдромом, современные подходы к терапии. Монография будет интересна врачам терапевтических специальностей, научным работникам, преподавателям, аспирантам, студентам медицинских вузов.

Твердый переплет, 496 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777643/>

ГОЛОДАНИЕ В ДЕТСТВЕ И БОЛЕЗНИ В СТАРОСТИ

Л.П. Хорошинина, Д.О. Иванов



Книга посвящена малоизученным медицинским проблемам у людей старших возрастных групп, переживших в детстве длительные периоды голодания. Авторами изучаются отдаленные последствия длительного голодания детей и подростков в блокированном Ленинграде (1941–1944). Литературный обзор и полученные данные свидетельствуют об особенностях соматических заболеваний у бывших малолетних жителей блокадного Ленинграда, ставших ныне взрослыми. Книга переиздается повторно, текст её дополнен и исправлен.

Издание может быть интересно патологам, врачам-клиницистам, специалистам по организации здравоохранения и всем гражданам, интересующимся историей блокады Ленинграда.

2-е издание, переработанное и дополненное.

Твердый переплет, 176 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777647/>
