2024 16+
ТОМ 15 Volume
Выпуск 1 Issue

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей
https://journals.eco-vector.com/pediatr

Редакционная коллегия

Дмитрий Олегович Иванов (главный редактор) — доктор медицинских наук, проф., ректор ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Р.А. Насыров (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ю.С. Александрович (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Г. Васильев (ведущий редактор) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.А. Пахомова (технический редактор) — ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В.А. Аверин — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В.Г. Арсентьев — доктор медицинских наук, проф. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

В.Г. Баиров — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург).

А.А. Баранов — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор ФГБУ «Научный центр здоровья детей» (Москва).

Е.М. Булатова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

Д. Венто — доцент (Италия).

А.В. Губин — доктор медицинских наук, проф., зам. директора по медицинской части (травматология и ортопедия), Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ (Санкт-Петербург).

В.А. Илюхина — доктор биологических наук, проф. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург).

Е.Н. Имянитов — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е.А. Корниенко — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е.И. Краснощекова — доктор биологических наук. ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

Ю.В. Лобзин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., президент ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

Л.С. Намазова-Баранова — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

В.И. Орел — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

И.Б. Осипов — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Editorial Board

Dmitry O. Ivanov (Head Editor) – Prof., MD, PhD (medicine), Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

R.A. Nasyrov (Deputy Head Editor) – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Yu.S. Alexandrovich (Deputy Head Editor) – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.G. Vasiliev (Leading Editor) – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M.A. Pakhomova – Technical Editor. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.A. Averin – Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.G. Arsentiev — Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

V.G. Bairov – Prof., MD, PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

A.A. Baranov – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), Director of Federal State Budget Institution “Science Center of Children’s Health” (Moscow, Russia).

E.M. Bulatova – Prof., MD, PhD (medicine). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

G. Vento – Assoc. Prof. MD, PhD (medicine) (Italy).

A.V. Gubin – Prof., MD, PhD (medicine), Deputy Director for Medical Affairs (Traumatology and Orthopedics), Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

V.A. Ilukhina – Prof., PhD (biology), Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva (Saint Petersburg, Russia).

E.N. Imyanitov – Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E.A. Kornienko – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E.I. Krasnoshchekova — PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

Yu.V. Lobzin — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), President of Children’s Scientific Clinical Center of Infectious Diseases (Saint Petersburg, Russia).

L.S. Namazova-Baranova – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

V.I. Oryol – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.B. Osipov – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Рецензируемый научно-практический журнал
ПЕДИАТР
Pediatrician (St. Petersburg)
Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге
ISSN 2079-7850
eISSN 2587-6252
Key title: Pediatr (Sankt-Peterburg)
Abbreviated key title: Pediatr (St.-Peterbg.)

Выходит 6 раз в год
Учредители: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,

ООО «Эко-Вектор»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-69634 от 05 мая 2017 г.

Подписка на печатную версию: Объединенный каталог «Пресса России» https://www.pressa-rf.ru
подписной индекс
70479 — на полугодие
81557 — на год

Подписка на электронную версию журнала:
https://journals.eco-vector.com/pediatr/about/subscriptions

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Включен в RSCI*.

Издатель:
ООО «Эко-Вектор»
Щепин Е.В. (генеральный директор)
Репьева Н.Н. (выпускающий редактор)
Смирнова И.В. (корректор)
Еленин В.А. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., д. 2,
Санкт-Петербург, 194100;
тел: (812) 784-97-51, e-mail: nl@eco-vector.com

Address for correspondence:
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100,
Russia. Tel/Fax: +7 (812) 784-97-51,
e-mail: nl@eco-vector.com

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 13,5.
Тираж 500 экз. Цена свободная.
Оригинал-макет изготовлен
ООО «Эко-Вектор»

ООО «Типография Экспресс В2В».
191180, Санкт-Петербург,
наб. реки Фонтанки, д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.
Тел.: +7(812) 646-33-77. Заказ № 4-5801-х.
Подписано в печать 20.05.2024
Выход в свет 27.05.2024

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения издательства.

© Эко-Вектор, 2024

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

* Постановление Правительства РФ от 20 марта 2021 г. № 426, вступившее в силу с 01.08.2021, об изменениях, которые вносятся в акты Правительства РФ: 1. В положении о присуждении ученых степеней, утвержденном постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. «О порядке присуждения ученых степеней» ... а) пункт 11 дополнить абзацами следующего содержания: «К публикациям, в которых излагаются основные научные результаты диссертации, в рецензируемых изданиях приравниваются публикации ... в научных изданиях, индексируемых в наукометрической базе данных Russian Science Citation Index (RSCI)».

В.Н. Панферов — доктор психологических наук, проф. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

С.Т. Посохова — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

Н.В. Скрипченко — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

В.Н. Тимченко — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Д. Харазова — доктор биологических наук, проф., зав. кафедрой. ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

В.Г. Часныk — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Редакционный совет

Г. Алиев — доктор биологических наук, проф., президент и исполнительный директор «Галли», Международный биомедицинский научно-исследовательский институт (Сан-Антонио, Техас, США).

Ф. Бистони — проф. Госпиталь Санта-Мария-Делла-Мизерикордия, Университет Перуджи (Перуджа, Италия).

В.В. Бржеский — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

И.А. Горьковая — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А. Гром — профессор, отделение ревматологии. Детский госпиталь (Цинцинати, США).

В.И. Гузева — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.Д. Дидур — доктор медицинских наук, проф., директор. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург).

П.Дж.Дж. Зауер — проф. Университетский медицинский центр в Детском госпитале Беатрисы (Нидерланды).

Э.В. Земцовский — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н.Р. Карелина — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Д.С. Коростовцев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

С.А. Лытаев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Г.Л. Микиртичан — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.В. Микляева — доктор психологических наук, доцент. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

Ю.В. Наточин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург).

С. Нехай — проф., Университет Говарда (США).

Г.А. Новик — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Б. Пальчик — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ф.П. Романюк — доктор медицинских наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н.Д. Савенкова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.С. Симаходский — доктор медицинских наук, проф. ПСПбГПМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург).

И.Г. Солдатова — доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

С.Л. Соловьева — доктор психологических наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.В. Столярова — доктор биологических наук, доцент. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Г.А. Суслова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н. Татевиан — проф. Центр медицинских наук Техасского университета (Хьюстон, США).

В.К. Юрьев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

V.N. Panferov – Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsen (Saint Petersburg, Russia).

S.T. Posokhova – Prof., PhD (psychology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

N.V. Skripchenko – Prof., MD, PhD (medicine). Children's scientific clinical center of infectious diseases (Saint Petersburg, Russia).

V.N. Timchenko – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.D. Harazova – Prof., PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)

V.G. Chasnyk – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Editorial Council

G. Aliev – Prof., PhD (biology), President and CEO "GALLY"
International Biomedical Research Institute Inc. (San Antonio, TX, USA)

F. Bistoni – Prof., MD, PhD. University of Perugia (Perugia, Italy).

V.V. Brzhesky – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.A. Gorkovaya — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. Grom – Prof., MD, PhD (medicine), Division of Rheumatology. Children's Hospital Medical Center (Cincinnati, USA).

V.I. Guzeva – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M.D. Didur – Prof., PhD (medicine), Director. Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva (Saint Petersburg, Russia).

P.J.J. Sauer – Prof., MD, PhD. Beatrix Children's Hospital, University Medical Center (Netherlands).

E.V. Zemtsovsky – Prof., PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

N.R. Karelina – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

D.S. Korostovtsev – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

S.A. Lytaev – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G.L. Mikirtichan – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.V. Mikliaeva – Associate Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsen (Saint Petersburg, Russia).

Yu.V. Natochin – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS (Saint Petersburg, Russia).

S. Nekhai – Prof., MD, PhD. Howard University (USA).

G.A. Novik – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.B. Pal'chik – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

F.P. Romaniuk — Prof., PhD (medicine), North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

N.D. Savenkova – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.S. Simakhodskiy – Prof., PhD (medicine). Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.G. Soldatova – Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

S.L. Solovieva – Prof., PhD (psychology). North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

M.V. Stolyarova – Associate Prof., MD, PhD (biology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G.A. Suslova – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

N. Tatevian – Prof., MD, PhD, University of Texas Health Sciences Center (Houston, USA).

V.K. Yuryev – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Д.О. Иванов, Л.В. Дитковская, О.И. Марьина, Ю.С. Александрович, М.Е. Туркунова, Е.Н. Суспицын
Анамнестические, клинико-лабораторные и молекулярно-генетические особенности пациентов с неонатальным сахарным диабетом 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Г.Н. Чумакова, Д.О. Иванов, Е.В. Бем, А.С. Панченко, М.И. Левaднева, С.Е. Павлова, Л.А. Федорова, Е.Э. Вьюкова, А.М. Ходжиева, Ю.Е. Шинкарева, П.М. Грызунова
Параметры физического развития доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития, родившихся в Перинатальном центре 3Б-уровня Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в 2022 г. 19

Ю.В. Петренко, Д.О. Иванов, В.О. Полякова, В.П. Новикова, Е.П. Федотова, О.А. Демченкова, М.И. Левaднева, Е.Б. Тарханова
Состав коллагенов плаценты у родильниц с ожирением, получивших родоразрешение в Перинатальном центре Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета с 2018 по 2021 г. 29

Т.В. Брус, А.А. Калинина, А.В. Баннова, Р.В. Кораблев, Ю.С. Брус
Влияние неалкогольной жировой болезни печени на репродуктивную функцию в эксперименте 37

Н.В. Гончар, К.Д. Ермоленко, С.Н. Чупрова, С.Г. Григорьев, Д.В. Феоктистова, Н. Митерев
Детерминанты возможных воспалительных повреждений миокарда при острых кишечных инфекциях у детей 45

Н.Д. Мамиев, В.С. Василенко, Ю.Б. Семенова, Е.Б. Карповская, А.В. Меркулова, Н.С. Канавец, В.С Иванов
Цитокины как маркеры нефункционального перенапряжения у спортсменов-гребцов 55

ОБЗОРЫ

З.К. Эмиргаев, Н.С. Тагиров, А.Г. Васильев, Р.Н. Тагиров
Метаболические нарушения и андрогенный дефицит в патогенезе мочекаменной болезни 65

В.В. Баринова, И.О. Буштырева, Д.О. Иванов, Н.Б. Кузнецова, Е.Э. Артоуз
Нетрадиционные методы коррекции нарушений микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения 79

КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

А.В. Погодина, Т.А. Астахова, Л.Н. Лебедева, Л.В. Рычкова
Неудовлетворенность собственным телом и ассоциированные с ней факторы у подростков с нормальной массой тела 91

И.А. Горьковая, В.И. Рождественский, В.В. Титова
Суицидальный риск у подростков с девиантным поведением с разным уровнем жизнестойкости 101

— в открытом доступе на сайте журнала

CONTENTS

EDITORIAL

D.O. Ivanov, L.V. Ditkovskaya, O.I. Maryina, Yu.S. Alexandrovich, M.E. Turkunova, E.N. Suspitsin
Anamnestic, clinical, laboratory and molecular genetic characteristics of patients with neonatal diabetes mellitus 5

ORIGINAL STUDIES

G.N. Chumakova, D.O. Ivanov, E.V. Bem, A.S. Panchenko, M.I. Levadneva, S.E. Pavlova, L.A. Fedorova, E.E. Vyukova, A.M. Khojieva, Yu.E. Shinkareva, P.M. Gryzunova
Parameters of physical development of term newborns with Intrauterine Growth Retardation, born in a 3B Level Perinatal Centre of St. Petersburg State Pediatric Medical University in 2022 19

Yu.V. Petrenko, D.O. Ivanov, V.O. Polyakova, V.P. Novikova, E.P. Fedotova, O.A. Demchenkova, M.I. Levadneva, E.B. Tarkhanova
Collagens of placenta composition in obese puerperant women who gave birth to children at St. Petersburg State Pediatric Medical University in 2018–2021 29

T.V. Brus, A.A. Kalinina, A.V. Bannova, R.V. Korablev, Yu.S. Brus
Influence of non-alcoholic fatty liver disease on reproductive function in an experimental 37

N.V. Gonchar, K.D. Ermolenko, S.N. Chuprova, S.G. Grigoriev, D.V. Feoktistova, N. Miterev
Determinants of possible inflammatory myocardial damage in acute intestinal infections in children 45

N.D. Mamiev, V.S. Vasilenko, Yu.B. Semenova, E.B. Karpovskaya, A.V. Merkulova, N.S. Kanavets, V.S. Ivanov
Cytokines as markers of non-functional overstrain in rowing athletes 55

REVIEWS

Z.K. Emirgaev, N.S. Tagirov, A.G. Vasiliev, R.N. Tagirov
Metabolic disorders and androgen deficiency in the pathogenesis of urolithiasis 65

V.V. Barinova, I.O. Bushtyreva, D.O. Ivanov, N.B. Kuznetsova, E.E. Artouz
Non-traditional methods of microbiota disorders correction in children born by cesarean section 79

CLINICAL PSYCHOLOGY

A.V. Pogodina, T.A. Astakhova, L.N. Lebedeva, L.V. Rychkova
Body dissatisfaction and associated factors in normal weight adolescents 91

I.A. Gorkovaya, V.I. Rozhdestvenskiy, B.B. Titova
Suicide risk in adolescents with deviant behavior and different hardiness levels 101

— Open Access online

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1515-18
Оригинальное исследование

Анамнестические, клинико-лабораторные и молекулярно-генетические особенности пациентов с неонатальным сахарным диабетом

Д.О. Иванов [1], Л.В. Дитковская [1], О.И. Марьина [1], Ю.С. Александрович [1], М.Е. Туркунова [2], Е.Н. Суспицын [1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Детская городская поликлиника № 44, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. В настоящее время отмечается рост заболеваемости сахарным диабетом во всем мире, в том числе неуклонно увеличивается число редких, генетически обусловленных форм диабета. Особый интерес представляют моногенные формы, в том числе неонатальный сахарный диабет, представляющий собой редкое гетерогенное заболевание, манифестирующее, как правило, в первые 6 мес. жизни ребенка, характеризующееся тяжелым лабильным течением и высоким риском развития осложнений. В настоящее время известно более 25 генов, мутации в которых вызывают как перманентный, так и транзиторный неонатальный сахарный диабет, а также синдромальные варианты этого заболевания, представляющие особый интерес ввиду их тяжести и полиморфности клинической картины. В связи с этим особую важность представляет своевременная верификация диагноза.

Цель — повысить эффективность диагностики неонатального сахарного диабета на основе анализа анамнестических, клинико-лабораторных и молекулярно-генетических особенностей пациентов.

Материалы и методы. Обследовано 14 пациентов с транзиторным и перманентным неонатальным сахарным диабетом.

Результаты. Изолированный неонатальный диабет имели 11 (78,6 %) пациентов, у троих заболевание верифицировано в структуре наследственных синдромов (синдром Уолкотта – Раллисона, IPEX-синдром и синдром Донохью). По данным молекулярно-генетического анализа обнаружено 14 вариантов в генах *ABCC8*, *KCNJ11*, *GCK*, *GATA6*, *WFS1*, *CACNA1D*, *EIF2AK3*, *FOXP3*, *PAX4*, *INSR*, *IGF1R*, три из которых ранее не описаны в литературе.

Выводы. Выявленная у пациентов клиническая гетерогенность определяется преимущественно разнообразием верифицированных вариантов в каузативных генах. Новые варианты в генах *CACNA1D* и *IGF1R*, которые могут быть ассоциированы с развитием диабета, остаются малоизученными и требуют дальнейшего исследования.

Ключевые слова: неонатальный сахарный диабет; моногенный диабет; ген *IGF1R*; ген *CACNA1D*; синдром Уолкотта – Раллисона; IPEX-синдром; синдром Донохью.

Как цитировать
Иванов Д.О., Дитковская Л.В., Марьина О.И., Александрович Ю.С., Туркунова М.Е., Суспицын Е.Н. Анамнестические, клинико-лабораторные и молекулярно-генетические особенности пациентов с неонатальным сахарным диабетом // Педиатр. 2024. Т. 15. № 1. С. 5–18. https://doi.org/10.17816/PED1515-18

Рукопись получена: 18.12.2023 **Рукопись одобрена:** 30.01.2024 **Опубликована:** 29.02.2024

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1515-18
Research Article

Anamnestic, clinical, laboratory and molecular genetic characteristics of patients with neonatal diabetes mellitus

Dmitry O. Ivanov [1], Liliya V. Ditkovskaya [1], Olga I. Maryina [1], Yurii S. Alexandrovich [1], Mariia E. Turkunova [2], Evgeny N. Suspitsin [1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Childrens' City Clinic No. 44, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Currently, there is an increase in the incidence of diabetes mellitus throughout the world, including the steadily increasing number of rare, genetically determined forms of diabetes. Of particular interest are monogenic forms, including neonatal diabetes mellitus, which is a rare heterogeneous disease that manifests, as a rule, in the first 6 months of a child's life, characterized by a severe labile course and a high risk of complications. Neonatal diabetes mellitus is a rare heterogeneous disease that usually manifests itself in the first 6 months of a child's life, characterized by a severe, labile course and a high risk of complications. Currently, more than 25 genes are known, mutations in which cause both permanent and transient neonatal diabetes mellitus, as well as syndromic variants of this disease, which are of particular interest due to their severity and polymorphic clinical picture. In this regard, timely verification of the diagnosis is of particular importance.

AIM: The aim of this study is to increase the efficiency of diagnosis of neonatal diabetes mellitus based on the analysis of anamnestic, clinical, laboratory and molecular genetic characteristics of patients.

MATERIALS AND METHODS: 14 patients with transient and permanent neonatal diabetes mellitus were examined.

RESULTS: 11 (78.6%) patients had isolated neonatal diabetes, in three of them the disease was verified in the structure of hereditary syndromes (Wolcott–Rallison syndrome, IPEX syndrome and Donohue syndrome). According to molecular genetic analysis, 14 variants were found in the genes *ABCC8*, *KCNJ11*, *GCK*, *GATA6*, *WFS1*, *CACNA1D*, *EIF2AK3*, *FOXP3*, *PAX4*, *INSR*, *IGF1R*, three of which were not previously described in the literature.

CONCLUSIONS: The clinical heterogeneity identified in patients is determined primarily by the diversity of verified variants in causative genes. New variants in the *CACNA1D* and *IGF1R* genes that may be associated with the development of NDM, remain poorly understood and require further research.

Keywords: neonatal diabetes mellitus; monogenic diabetes; gene *IGF1R*; gene *CACNA1D*; Walcott–Rallison syndrome; IPEX syndrome; Donohue syndrome.

To cite this article
Ivanov DO, Ditkovskaya LV, Maryina OI, Alexandrovich YuS, Turkunova ME, Suspitsin EN. Anamnestic, clinical, laboratory and molecular genetic characteristics of patients with neonatal diabetes mellitus. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(1):5–18. DOI: https://doi.org/10.17816/PED1515-18

Received: 18.12.2023 **Accepted:** 30.01.2024 **Published:** 29.02.2024

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Неонатальный сахарный диабет (НСД) относится к группе редких гетерогенных заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, возникающей в первые 6 мес. жизни ребенка. В некоторых случаях, при наличии вариантов в каузативном гене, НСД может быть верифицирован в возрасте от 6 до 12 мес. [8, 20, 32]. Частота встречаемости НСД по данным литературы варьирует от 1 : 90 000 до 1: 500 000 живых новорожденных [13, 20, 25, 28, 32] с более высоким уровнем распространенности в обособленных популяциях, например в странах Ближнего Востока (1 : 21 000–29 000), что обусловлено сохранением инбридинга [24].

В настоящее время выделяют две основные формы НСД: транзиторный неонатальный сахарный диабет (ТНСД) и перманентный неонатальный сахарный диабет (ПНСД), а также синдромальные варианты этого заболевания. ТНСД характеризуется наступлением клинико-лабораторной ремисии после манифестации и высоким риском редицива в подростковом возрасте. При ПНСД ремиссия заболевания не наступает [2, 5, 20, 24].

НСД относится к моногенным формам сахарного диабета (СД). В настоящее время известно более 25 генов, варианты в которых приводят к его развитию (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GCK*, *GATA4*, *GATA6*, *PDX1*, *EIF2AK3*, *FOXP3*, *GLIS3*, *INS*, *INSR*, *HNF1B*, *IER3IP1*, *PTF1A*, *NEUROD1*, *NEUROG3*, *RFX6*, *SLC2A2*, *SLC19A2*, *WFS1*, *ZFP5*, *KCNMA1*, *CACNA1D* и др.) [20, 33]. Кроме того, выделяют хромосомные аберрации импринтированного локуса в 6q24 (однородительская дисомия хромосомы 6; дупликация отцовской копии хромосомы 6; гипометилирование ICR копии материнской хромосомы 6q24), обусловливающие развитие ТНСД [5, 20, 32].

Более половины всех случаев НСД обусловлены мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих белки АТФ-зависимых K^+-каналов β-клеток поджелудочной железы, которые играют главную роль в глюкозостимулированной секреции инсулина [20].

Глюкоза, поступая в β-клетку с помощью глюкозного транспортера GLUT-2, метаболизируется, что приводит к накоплению АТФ, который ингибирует АТФ-зависимые K^+-каналы, вызывая их закрытие. Деполяризация клеточной мембраны и увеличение концентрации ионов Ca^{++} внутри клетки индуцирует секрецию инсулина. Активирующие варианты в гене *KCNJ11*, кодирующем субъединицу Kir6.2, и в гене *ABCC8* — рецепторе сульфонилмочевины SUR1, приводят к искажению процессов закрытия АТФ-зависимых K^+-каналов. K^+-каналы остаются открытыми, в связи с чем не происходит достаточной стимуляции выхода инсулина в кровоток в ответ на гипергликемию [13, 25, 32].

Гораздо реже при НСД встречаются гетерозиготные инактивирующие варианты в гене *INS*, вызывающие снижение функции проинсулина и преждевременный апоптоз β-клеток поджелудочной железы [20, 32].

Кроме того, причиной НСД могут быть гомозиготные и компаунд-гетерозиготные инактивирующие варианты в гене *GCK*, кодирующем ключевой фермент β-клетки, который играет решающую роль в секреции инсулина. Снижение активности фермента приводит к повышению порога чувствительности β-клеток к глюкозе и снижению секреции инсулина. При синтезе измененной *GCK* нарушаются процессы накопления гликогена в печени, ускоряется глюконеогенез, что приводит к увеличению продукции глюкозы при физиологических концентрациях инсулина и усиливает гипергликемию натощак [1, 4].

Развитие НСД, сопряженного с вариантами в генах *EIF2AK*, *FOXP3*, *IER3IP1*, *WFS1*, обусловлено гибелью β-клеток [5, 20].

Существуют также формы НСД, обусловленные вариантами в генах семейства *GATA.* Ген *GATA6* экпрессируется в тканях эндо- и мезодермального происхождения, включая кишечник, легкие, сердце и поджелудочную железу, что объясняет формирование дефектов в данных органах и системах. Кроме того, гены *GATA6* и *GATA4* участвуют в регуляции постэмбриональной функции ацинарных клеток, образующих ткань поджелудочной железы. В этих случаях НСД может сочетаться с врожденным гипотиреозом и пороками развития сердечно-сосудистой системы [33].

Выделяют НСД в структуре редких наследственных синдромов, ассоциированных с вариантами в генах: *EIF2AK3* (синдром Уолкотта – Раллисона), *FOXP3* (IPEX-синдром), *SLC2A2* (синдром Фанкони – Бикеля), *SLC19A2* (синдром Роджерса), *KCNJ11* (DEND-синдром), *GLIS3* (NDH-синдром), *KCNMA1* (синдром Liang – Wang), *INSR* (синдром Донохью) и др. [5, 10, 23, 33].

НСД в структуре синдрома Уолкотта – Раллисона может сочетаться с задержкой роста, скелетной эпифизарной дисплазией и тяжелой патологией печени (гепатит, печеночная недостаточность). Реже отмечаются другие компоненты, такие как экзокринная недостаточность поджелудочной железы, гипотиреоз, рецидивирующие инфекции и задержка развития, а также почечная недостаточность, в том числе острое повреждение почек, существенно ухудшающее прогноз для жизни пациентов [5, 31].

IPEX-синдром (Immunodeficiency, Polyendocrinopathy, Enterophaty, X-linked Syndrome) относится к группе аутоиммунных полигландулярных синдромов и характеризуется триадой — аутоиммунная энтеропатия, полиэндокринопатии, поражение кожи и слизистых оболочек. В структуру синдрома кроме ПНСД входит выраженная задержка развития, первичный иммунодефицит, аутоиммунное поражение щитовидной железы, реже аутоиммунная цитопения, пневмонит, нефрит, гепатит, артрит, миозит, аллопеция и др. [5, 11].

Синдром Донохью (лепречаунизм) — тяжелая форма инсулинорезистентности, возникающая вследствие биаллельных мутаций в гене рецептора инсулина (*INSR*).

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1515-18

Данный синдром характеризуется тяжелым течением с выраженной клинической симптоматикой и неблагоприятным прогнозом. Основными клинико-лабораторными признаками синдромов резистентности к инсулину являются *acanthosis nigricans*, значительное повышение уровня инсулина в плазме крови при отсутствии ожирения, избыток андрогенов и, как правило, развитие НСД [3].

Гетерогенность генетических вариантов при НСД, полиморфизм его клинических проявлений, широкий спектр поражения органов и систем при синдромальных формах обусловливает необходимость своевременной верификации диагноза с использованием молекулярно-генетического исследования (МГИ), позволяющего идентифицировать механизм клеточного повреждения и персонифицировать лечение пациента.

В нашем исследовании представлены результаты клинико-лабораторного, инструментального и молекулярно-генетического обследования и лечения 14 пациентов с НСД, ассоциированными с вариантами в генах: *ABCC8*, *KCNJ11*, *GCK*, *GATA6*, *WFS1*, *CACNA1D*, *EIF2AK3*, *FOXP3*, *PAX4*, *INSR*, *IGF1R.*

Цель — повысить эффективность диагностики НСД на основе анализа анамнестических, клинико-лабораторных и молекулярно-генетических особенностей пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 14 пациентов с НСД, наблюдающихся в Клинике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, из них 5 (35,7 %) мальчиков и 9 (64,3 %) девочек. Возраст пациентов на момент исследования составил от 2 мес. до 21 года, что соответствует периоду наблюдения (средний возраст составил 6 лет).

Всем детям проведено комплексное обследование, включающее анализ анамнестических данных (возраст манифестации, наследственный анамнез), антропометрическое исследование и оценка нутритивного статуса новорожденных (использовали гендерные номограммы Фентона и INTERGROWTH-21), биохимический и гормональный анализ крови (инсулин, с-пептид). Мониторинг гликемии выполняли с использованием систем непрерывного flash-мониторирования.

МГИ было выполнено 12 (85,7 %) пациентам в медико-генетической лаборатории ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, в отделении наследственных эндокринопатий ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и в лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней человека ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» в рамках программы «Альфа-эндо»; двое пациентов ожидают молекулярно-генетического подтверждения диагноза НСД.

У большинства пациентов МГИ проведено методом массового параллельного секвенирования (NGS) на наличие вариантов из таргетной панели «Сахарный диабет — гиперинсулинизм», включающей 46 генов (*ABCC8*, *AKT2*, *ALMS1*, *ARMC5*, *BLK*, *CACNA1D*, *DIS3L2*, *EIF2AK3*, *FOXA2*, *GATA6*, *GCG*, *GCGR*, *GCK*, *GLIS3*, *GLUD1*, *GPC3*, *HADH*, *HNF1A*, *HNF1B*, *HNF4A*, *IGF1*, *IGF1R*, *INS*, *INSR*, *KCNJ11*, *KDM6A*, *LIPE*, *MC3R*, *MC4R*, *NEUROD1*, *NSD1*, *PAX4*, *PDX1*, *PGM1*, *PIK3CA*, *PPARG*, *PPP1R3A*, *PTF1A*, *RFX6*, *SH2B1*, *SIM1*, *SLC16A1*, *TUB*, *UCP2*, *WFS1, ZFP57*), у 2 детей методом прямого секвенирования по Сэнгеру отдельных генов (*GCK*, *KCNJ11*). Кроме того, одному пациенту с синдромом IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) выполнено таргетное секвенирование с использованием генетической панели «Первичный иммунодефицит и наследственные анемии», включающей 368 генов, связанных со стойкими иммунными дисфункциями. МГИ также проведено 5 родителям из трех семей.

Патогенность вариантов оценивали, используя международные рекомендации American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) и российского руководства по интерпретации данных NGS [6].

Статистическая обработка данных исследования выполнена в программе Statistica 10 (StatSoft, США). Результаты представлены в виде *Me* [Q_1; Q_3], где *Me* — медиана, Q_1 и Q_3 — нижний и верхний квартили соответственно, а также средних, минимальных (min) и максимальных (max) значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анамнестическая и клинико-лабораторная характеристика пациентов с НСД

У 4 (28,6 %) пациентов диагностирован ТНСД, у 8 (57,1 %) — ПНСД, у 2 детей в возрасте 2 и 4 мес. на момент исследования сохраняется потребность в инсулинотерапии. При этом у 3 (21,4 %) пациентов СД выявлен в структуре редких наследственных синдромов. Генеалогические данные пациентов с НСД представлены в табл. 1.

Отягощенную наследственность по первой и второй линии родства имели 3 (21,4 %) пациента (табл. 1). Так, у матери пациента № 4 был диагностирован гестационный СД, у двоюродной сестры СД 1-го типа. У пациента № 5 с гомозиготной мутацией в гене *GCK* моногенная форма СД была верифицирована у отца, матери, дедушки и дяди по линии отца, а также у бабушки по материнской линии. У обоих родителей пациента № 7, с ранее диагностированным СД 1-го типа, выявлен гетерозиготный вариант в каузативном гене *WFS1*, аналогичный обнаруженному у пробанда. Другие родственники пробанда также страдали СД (бабушка по линии матери — СД 2-го типа без ожирения, тетя по линии отца — СД 2-го типа, компенсирован на ПСС, двоюродная сестра по линии отца — СД 1-го типа).

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1515-18

Таблица 1. Генеалогические данные пациентов с неонатальным сахарным диабетом
Table 1. Genealogical data of patients with neonatal diabetes mellitus

№ пациента / Patient No.	Ген / Gene	Отягощенная наследственность по сахарному диабету у родственников 1-й линии / Family history of diabetes in first-degree relatives	Отягощенная наследственность по сахарному диабету у родственников 2-й линии / Family history of diabetes in second-degree relatives	Кровнородственный брак / Consanguineous marriage
1	*ABCC8*	–	+	–
2	*KCNJ11*	–	–	–
3	*KCNJ11*	–	–	–
4	*ABCC8 + GCK*	+	+	–
5	*GCK*	+	+	+
6	*GATA6*	–	–	–
7	*WFS1*	+	+	–
8	*EIF2AK3*	–	–	+
9	*CACNA1D + PAX4*	–	+	–
10	*FOXP3*	–	–	–
11	*INSR*	–	–	–
12	–	–	–	–
13	*IGF1R*	–	+	+
14	–	–	+	–

Еще в четырех семьях был выявлен СД только у родственников второй линии. Близкородственный брак зарегистрирован в трех семьях. Аналогичные данные о наследственном характере НСД отражают работы большинства авторов [14, 20].

При анализе анамнестических данных выявлено, что все пациенты имели отягощенный перинатальный анамнез: угроза прерывания беременности — 5 (35,7 %), анемия — 1 (7,1 %), обострение хронического пиелонефрита — 1 (7,1 %), многоводие — 2 (14,3 %). У двух матерей беременность протекала на фоне ранее выявленного СД, еще у одной был диагностирован ГСД. Недоношенными родились 6 (42,9 %) детей. Неблагоприятные антенатальные факторы затрудняли верификацию диагноза, в связи с высокой частотой транзиторных нарушений углеводного обмена в неонатальном периоде.

При оценке антропометрических данных выявлено, что при рождении низкую к сроку гестации массу тела имели 4 пациента, очень низкую — 2, и экстримально низкую — 3. Дефицит веса (ниже 3-го перцентиля) наблюдался у 7 (50 %) новорожденных, 4 из которых родились раньше срока. Задержка внутриутробного роста была зарегистрирована у 3 пациентов, вероятно обусловленное внутриутробным дефицитом инсулина, что отмечают и другие авторы [14, 20].

У 11 (78,6 %) исследуемых, заболевание манифестировало в 1-й месяц жизни, у 3 (21,4 %) было отмечено более позднее начало. Медиана возраста манифестации НСД составила 9 сут жизни [1; 52,5]; min — 1 сут жизни; max — 4 мес. жизни. У 13 из 14 детей отмечался высокий уровень гликемии, средний уровень глюкозы составил 31,4 ± 8,1 ммоль/л. Низкие показатели инсулина и/или с-пептида были зарегистрированы у 6 (42,9 %) пациентов. Основные клинические и лабораторные показатели пациентов представлены в табл. 2.

Неонатальный сахарный диабет

У 12 (85,7 %) детей отмечалось тяжелое, лабильное течение СД в дебюте заболевания, кроме того, 11 (78,6 %) пациентам потребовался перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Тяжелые метаболические нарушения были основной причиной, обусловившей необходимость лечения пациентов в ОРИТ. У большинства детей имелись полиорганные повреждения, характеризующиеся вовлечением в патологический процесс дыхательной и центральной нервной систем. Одна пациентка с НСД длительно находилась в ОРИТ после оперативного лечения врожденного порока сердца.

Развитие классического диабетического кетоацидоза наблюдалось лишь в одном случае у пациента с ПНСД, обусловленном вариантом в гене *KCNJ11*, хотя периодическое появление кетонов в моче было отмечено у 4 детей в дебюте заболевания и позже, при этом показатели кислотно-основного состояния у них оставались в норме.

Большинство исследователей также отмечают, что развитие диабетического кетоацидоза у детей с НСД не характерно ввиду наличия антикетогенного эффекта, обусловленного чрезмерной гипергликемией и тяжелой дегидратацией, а также особенностями обменных процессов у новорожденных [5]. Диабетический кетоацидоз

Таблица 2. Основные клинические и лабораторные показатели пациентов с неонатальным сахарным диабетом
Table 2. Basic clinical and laboratory parameters of patients with neonatal diabetes mellitus

Показатель	№ пациента / Patient No.													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Возраст / Age	21 год / years	5 лет / years	12 лет / years	2 год / years	10 лет / years	9 лет / years	9 лет / years	6 лет / years	3 год / years	1 год / year	1 год / years	5 лет / years	2 мес. / months	2 мес. / months
Пол / Sex	Ж / F	M	Ж / F	Ж / F	Ж / F	Ж / F	Ж / F	Ж / F	M	M	Ж / F	M	Ж / F	Ж / F
Ген / Gene	ABCC8	KCNJ11	KCNJ11	ABCC8 + GCK	GCK	GATA6	WFS1	EIF2AK3	CACNA1D + PAX4	FOXP3	INSR	–	IGF1R	–
Вариант в гене / Variant in a gene	c.4139G>A p.Arg1379His	c.133_135del p.Ala45del	c.988T>C p.Tyr330His	c.756G>C p.Lys252Asn + c.483+26C>A	c.1039C>T p.Gln347	c.1477C>T p. Arg493*	c.2327A>T p.Glu776Val	c.1912C>T p.Arg638*	c.1189G>A p.Val397Ile + c. 467A>G p.His156Arg	c.1190G>T p.Arg397Leu	c.G839A p.Cys280Tyr	–	c.3904A>T p.Ser1302Cys	– –
Форма НСД / Form of NDM	ТНСД / TNDM	ПНСД / PNDM	ПНСД / PNDM	ТНСД / TNDM	ПНСД / PNDM	ПНСД / PNDM	ТНСД / TNDM	ПНСД (синдром Уолкотта – Раллисона) / PNDM (Wallcott–Rallison syndrome)	ТНСД / TNDM	ПНСД (IPEX-синдром) / PNDM (IPEX syndrome)	ПНСД (синдром Донохью) / PNDM (Donohue syndrome)	ТНСД / TNDM	ПНСД / PNDM	ПНСД / PNDM
Гестационный возраст, нед. / Gestational age, weeks	38	–	39	29	37	36	24	38	36	38	40	25	41	36
Масса при рождении, г / Weight at birth, g	3000	–	2400	990	1800	1440	550	3100	1860	2840	1760	830	3610	1420
Длина при рождении, см / Length at birth, cm	51	-	50	38	43	44	28	49	45	51	45	31	53	38
Врожденные пороки и аномалии развития / Congenital defects and developmental anomalies	Да / Yes	Нет / No	Нет / No	Нет / No	Нет / No	Да / Yes	Нет / No	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Нет / No	Да / Yes	Да / Yes
Возраст манифестации / Age of manifestation	3 мес. / 3 months	4 мес. / 4 months	2 мес. / 2 months	1 сут / 1 day	1 сут / 1 day	2 сут / 2 days	5 сут / 5 days	3 мес. / 3 months	13 сут / 13 days	1 сут / 1 day	1 мес. / 1 month	1 сут / 1 day	1 мес. / 1 month	1 сут / 1 day
Максимальный показатель глюкозы, ммоль/л / Max indicator of glucose, mmol/l	29,0	26,3	27,0	31,0	35,7	27,0	37,5	30,0	52,0	35,0	30,0	15,4	35,5	27,9
Инсулин, мкМЕ/мл / Insulin, μIU/ml (N 1,9–10,0)	–	–	2,0	3,5	–	6,08	1,55	–	–	–	>302,0	–	–	0,12
С-пептид, нг/мл / C-peptide ng/ml (N 0,5–3,2)	0,8	0,1	0,2	2,6	1,2	2,18–4,64	0,3	0,2	0,6–3,53	0,1–3,53	>16,0	–	0,90–0,85	1,90

Примечание. ТНСД — транзиторный неонатальный сахарный диабет; ПНСД — перманентный неонатальный сахарный диабет.
Note. TNDM — transient neonatal diabetes mellitus; PNDM — permanent neonatal diabetes mellitus.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1515-18

необходимо дифференцировать с гиперосмолярным гипергликемическим состоянием с отсутствием кетоза и ацидоза [19].

В литературе описаны случаи НСД с развитием кетоацидоза, в том числе тяжелой степени. Например, у пациента из Индии с гомозиготным вариантом в гене *EIF2AK3* и верифицированным синдромом Уолкотта – Раллисона дебют НСД осложнился диабетическим кетоацидозом [30].

Это требует более детального изучения патогенетических механизмов и влияния антикетогенного эффекта на развитие кетоацидоза в данной возрастной популяции.

Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с НСД

По результатам МГИ, проведенного 12 (85,7 %) пациентам, выявлено 14 различных вариантов в каузативных генах: *ABCC8*, *KCNJ11*, *GCK*, *GATA6*, *WFS1*, *CACNA1D*, *EIF2AK3*, *FOXP3*, *PAX4*, *INSR*, *IGF1R.* У 2 исследуемых были обнаружены парные варианты в двух различных генах, входящих в таргетную панель «Сахарный диабет – гиперинсулинизм». У 3 детей (пациенты № 8, 10, 11) с вариантами в генах *EIF2AK3*, *FOXP3*, *INSR* верифицированы синдромальные формы НСД. Еще 2 пациента (№ 12, 14) ожидают молекулярно-генетического подтверждения.

Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с НСД представлена в табл. 3.

Активирующие варианты в генах, кодирующих АТФ-зависимые K^+-каналы (*KCNJ11* и *ABCC8*), были выявлены у 4 пациентов.

Мутации в гене *KCNJ11* обнаружены у 2 детей (пациенты № 2, 3) с перманентными формами НСД, одна делеция и одна миссенс-мутация, идентифицированная как вероятно патогенная. Еще у 2 пробандов с транзиторной формой НСД найдены миссенс-мутации в гене *ABCC8.* У ребенка с ТНСД, обусловленным патогенной мутацией в каузативном гене (пациент № 1), после длительной клинико-лабораторной ремиссии возник рецидив СД в возрасте 12 лет, у другого (пациент № 4), с ранее неописанной миссенс-мутацией неопределенной клинической значимости и вариантом в гене *GCK* имеет место клинико-лабораторная ремиссия заболевания.

Многообразие фенотипов, в том числе возникновение не только ПНСД, но и транзиторных форм, вероятно обусловлено различной степенью экспрессии генов. На высокий риск рецидива при ТНСД после длительной клинико-лабораторной ремиссии указывают большинство авторов, что мы и наблюдали у нашей пациентки [5, 9].

Особый интерес представляет семейный случай СД, ассоциированного с вариантом в гене *GCK.* У пробанда (пациент № 5) обнаружена гомозиготная инактивирующая мутация p.Q347X (c.1039C>T), обусловившая развитие ПНСД. Аналогичный гетерозиготный вариант в каузативном гене был выявлен у матери и отца пробанда, а также бабушки по линии матери, что указывает на аутосомно-доминантный тип наследования заболевания в данной семье. Мать и отец девочки состоят в близкородственном браке. У всех членов семьи с подтвержденной мутацией был диагностирован СД в более старшем возрасте (17 лет, 32 года и 26 лет соответственно). Мать и бабушка пробанда получают инсулинотерапию в базис-болюсном режиме, в то время как у отца и его родственников СД компенсирован на фоне соблюдения диеты.

Сведения о гетерозиготных мутациях в гене *GCK*, приводящих к развитию СД типа MODY2, достаточно широко представлены в литературе. По данным крупных когортных исследований, проведенных в разных странах, СД типа MODY2 встречается с частотой 32–77,5 % случаев и занимает 1–2-е место среди моногенных форм СД [7, 26].

Гомозиготные и компаунд-гетерозиготные инактивирующие мутации в гене *GCK* достаточно редки, тем не менее в литературе описаны подобные случаи НСД, ассоциированного с вариантами в данном гене. Например, представлены сведения о 7 случаях ПНСД, обусловленных вариантами c.292C>T и c.781G>A в гене *GCK* у детей из Омана. При этом вариант c.292C>T был выявлен у 5 родственных пробандов [12].

Редкий гетерозиготный патогенный вариант c.1477C>T (p. Arg493*) в гене *GATA6*, приводящий к образованию стоп-кодона, был обнаружен у пациента № 6 с ПНСД, врожденным пороком сердца (стеноз аорты в области истмуса, открытый артериальный проток, открытое овальное окно), паховой грыжей и врожденным гипотиреозом. МГИ, проведенное родителям пробанда, аналогичных вариантов в гене *GATA6* не выявило, что указывает на возникновение мутации *de novo*. Из анамнеза известно, что девочка родилась недоношенной, с низкой массой тела к сроку гестации и задержкой внутриутробного роста. Дефицит массы тела и низкорослость, в том числе при рождении, у пациентов с вариантами в гене *GATA6* отмечают и другие исследователи [21, 33]. Кроме НСД у ребенка была выявлена экзокринная недостаточность. По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости выявлены признаки аплазии желчного пузыря и гипоплазии поджелудочной железы. В настоящее время ребенок получает инсулинотерапию методом помпы и терапию ферментами.

Известно, что кроме СД мутации в генах семейства *GATA* ассоциированы с формированием врожденных пороков сердца, поджелудочной железы, аномалиями развития гепатобилиарной системы, а также другой патологией, в том числе эндокринной (низкорослость, гипотиреоз). НСД и агенезия поджелудочной железы у пациентов с мутацией *de novo* наблюдается чаще, чем у пациентов с вариантами, унаследованными от родителей [33]. В целом, по данным литературы, экстрапанкреатические проявления у пациентов с вариантами в гене *GATA6* встречаются примерно в 3 % случаев НСД и более чем в 50 % случаев при аплазии поджелудочной железы [17].

Таблица 3. Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с неонатальным сахарным диабетом
Table 3. Molecular genetic characteristics of patients with neonatal diabetes mellitus

№ пациента / Patient No	Ген / Gene	Нуклеотид (положение в кДНК) / Nucleotide	Замена аминокислоты / Amino acid replacement	Генотип / Genotype	Тип варианта / Type of variant	Описание в литературе «+»/»–» / Description in the literature «+»/»–»	Частота аллеля (по gnomAD*) / Allele frequency (by gnomAD*)	Клиническая значимость вариантов по ACMG / Clinical significance of ACMG variants
1	*ABCC8*	c.4136G>A	p. Arg1379His	Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense	+	0,00001	Патогенный / Pathogenic
2	*KCNJ11*	c.133_135del	p.Ala45del	Гетерозигота / Heterozygote	Делеция, без сдвига рамки / Deletion, no frameshift	–	–	–
3	*KCNJ11*	c.988T>C	p.Tyr330His	Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс/ Missense	+	–	Вероятно патогенный / Likely pathogenic
4	*GCK* + *ABCC8*	c.483+26C>A	p.Lys252Asn	Гетерозигота / Heterozygote	Интрон / Intron	+ –	0,00048	Вероятно доброкачественный / Likely benign
		c.756G>C		Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense		–	Неопределенная значимость / Uncertain significance
5	*GCK*	c.1039C>T	p.Gln347	Гомозигота / Homozygous	Нонсенс / Nonsense	+	0,00019	Патогенный / Pathogenic
6	*GATA6*	c.1477C>T	p. Arg493*	Гетерозигота / Heterozygote	Нонсенс / Nonsense	+	–	Патогенный / Pathogenic
7	*WFS1*	c.2327A>T	p.Glu776Val	Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense	+	–	Доброкачественный / Benign
8	*EIF2AK3*	c.1912C>T	p.Arg638*	Гомозигота / Homozygous	Нонсенс / Nonsense	+	–	Вероятно патогенный / Likely pathogenic
9	*CACNA1D* + *PAX4*	c.1189G>A	p.Val397Ile	Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense	+	0,00003	Неопределенная значимость / Uncertain significance
		c. 467A>G:	.His156Arg	Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense	+	–	Неопределенная значимость / Uncertain significance
10	*FOXP3*	c.1190G>T	p.Arg397Leu	Гемизигота / Hemizygote	Миссенс / Missense	+	–	Вероятно патогенный / Likely pathogenic
11	*INSR*	c.G839A	p.Cys280Tyr	Гомозигота / Homozygous	Миссенс / Missense	+	–	Вероятно патогенный / Likely pathogenic
13	*IGF1R*	c.3904A>T	p.Ser1302Cys	Гетерозигота/ Heterozygote	Миссенс / Missense	–	–	Неопределенная значимость / Uncertain significance

Гетерозиготная миссенс-мутация c.2327A>T p.Glu776Val в гене *WFS1* была найдена у пациента № 7 с ТНСД. Учитывая отягощенную наследственность, МГИ было проведено другим членам семьи. У матери пробанда выявлен аналогичный вариант в гене *WFS1*, у других членов семьи данное повреждение не обнаружено. Других симптомов, характерных для синдрома Вольфрама, на момент исследования у пациентки выявлено не было, однако принимая во внимание этапность в манифестации компонентов данного синдрома ребенок требует тщательного динамического наблюдения.

Рядом авторов также описан изолированный СД у членов нескольких семей с вариантами в *WFS1.* Например, при обследовании 408 пациентов с СД, манифестировавшим в детском возрасте и потребовавшим инсулинотерапии, варианты *WFS1* были выявлены у 22 пробандов (4,2 %), чаще у пациентов от близкородственных браков [34]. Между тем мутация в гене *WFS1* была ранее описана у пациентов с классическим синдромом Вольфрама [16].

Варианты в гене *WFS1* могут приводить к различным фенотипам, от изолированных форм с одним компонентом до синдрома Вольфрама, являющегося тяжелым прогрессирующим заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования и включающим в себя СД, несахарный диабет, атрофию зрительных нервов и нейросенсорную тугоухость, тяжелые дегенеративные нарушения, приводящие к дыхательной недостаточности центрального генеза на фоне атрофии ствола головного мозга, и почечной недостаточности [16].

Биаллельный (гомозиготный) вариант c.1912C>T (p.Arg638*) в гене *EIFAK3*, послуживший причиной развития ПНСД в структуре редкого генетического заболевания — синдрома Уолкотта – Раллисона, — выявлен у пациента № 8. Отцу и матери, состоящим в близкородственном браке, также проведено МГИ, по результатам которого у обоих родителей выявлен аналогичный вариант в гене *EIFAK3* в гетерозиготном состоянии. В данном случае замена p.Arg638* в кодирующей части гена привела к образованию стоп-кодона в 638-м положении. Девочка родилась в срок, с нормальной массой и длинной тела (3100/49), диспропорциональным телосложением (умеренное укорочение верхних и нижних конечностей). СД манифестировал остро, на фоне ОРВИ в возрасте 3 мес. Типичные для синдрома Уолкотта – Раллисона признаки проявились после 2 лет (скелетная дисплазия, низкорослость, SDS роста (–3,1); задержка психоречевого развития; хронический гепатит с выраженной гиперферментемией (АЛТ 4164,4 мЕд/л, ЛДГ 2275 Ед/л); лабильное течение сахарного диабета с тяжелыми гипогликемиями.

В доступной нам литературе описаны единичные случаи заболевания, отличающиеся наличием тех или иных компонентов и возрастом их проявления. Наряду с СД часто описывают развитие хронического гепатита, в том числе с острой печеночной недостаточностью, почечную недостаточность, экзокринную дисфункцию поджелудочной железы, анемию, нейтропению. Встречается также низкорослость, грубая задержка психомоторного развития, мозжечковая атаксия. Именно биаллельные варианты в гене *EIF2AK3* служат причиной этого редкого аутосомно-рецессивного синдрома [31].

Редкое сочетание двух миссенс-вариантов с неопределенной значимостью c. 467A>G p.His156Arg в гене *PAX4* и c.1189G>A p.Val397Ile в гене *CACNA1D* найдено у пациента с ПНСД и врожденной нейро-сенсорной тугоухостью.

Мальчик (пациент № 9) родился недоношенным (36 нед.), с весом малым к сроку гестации. НСД манифестировал на 13-е сутки жизни, протекал лабильно, отмечалась длительная потребность во внутривенном введении инсулина. В дальнейшем переведен на подкожное введение инсулина методом помпы. В настоящее время потребность в инсулине у ребенка наблюдается при интеркуррентных заболеваниях или нарушении диеты.

С начала 2000-х годов активно публикуются работы, посвященные изучению функции генов *PAX4* и *CACNA1D*, в том числе их связи с развитием нарушений углеводного обмена. Так, в 2007 г. впервые были опубликованы результаты исследования, посвященные ассоциации патогенных вариантов в гене *PAX4* с развитием СД типа MODY, названным в последствии MODY [27]. В литературе описаны отдельные случаи MODY9 у детей и молодых людей. Самый юный пациент, информация о котором представлена в работе авторов из Китая — 19-месячный мальчик с гетерозиготной миссенс-мутацией c.487>T в 7-м экзоне гена *PAX4*, послужившей причиной развития MODY9 [35]. Роль гена *CACNA1D* в отношении развития нарушений углеводного обмена пока до конца не ясна. Известно, что этот ген кодирует кальциевые каналы L-типа, необходимые для функционирования β-клеток поджелудочной железы. Активно изучается связь вариантов в гене *CACNA1D* с развитием сахарного диабета 2-го типа. Есть целый ряд публикаций о связи мутаций в гене *CACNA1D* с развитием врожденного гиперинсулинизма, дегенеративных заболеваний нервной системы, эпилепсии, расстройств аутистического спектра, нарушений слуха [29].

Случаев НСД, ассоциированных с вариантами c. 467A>G p.His156Arg в гене *PAX4* и/или c.1189G>A p.Val397Ile в гене *CACNA1D*, в доступной авторам литературе не найдено.

Гемизиготный миссенс вариант c.1190G>T (p.Arg397Leu) в гене *FOXP3*, локализованый в ДНК-связывающем С-терминальном forkhead-домене, найден у пациента № 10 и расценен основными предсказательными программами как патогенный. У матери пробанда выявлена аналогичная мутация в каузативном гене.

У ребенка с первых суток жизни выявлено повышение сахара крови с нарастанием в динамике до 33,6 ммоль/л, по данным кислотно-основного состояния отмечались признаки метаболического ацидоза. Повышение уровня гликемии сопровождалось глюкозурией (сахар в моче до 2000 мг/дл) и умеренной кетонурией

(кетоны в моче 1,5 ммоль/л). Диагностирован НСД. При дальнейшем обследовании выявлены: аутоиммунная энтеропатия с тяжелым течением, аутоиммунный тиреоидит, специфическое поражение кожи, анемия, эозинофилия, врожденный первичный иммунодефицит. Аутоиммунная природа СД и аутоиммунного тиреоидита подтверждена результатами иммунологического исследования (антитела к ТПО 243,9 Мед/мл, N 0–30; антитела к ICA в положительном титре, антитела к GAD1,29 Ед/мл, N 0,0–1,0).

В связи с наличием у ребенка, страдающего НСД, аутоиммунного тиреоидита, тяжелой энтеропатии, признаков первичного иммунодефицита, выраженной эозинофилии был заподозрен IPEX-синдром и проведено МГИ, по результатам которого диагноз был подтвержден [11].

В настоящее время описано более 70 патогенных мутаций гена *FOXP3*, который является транскрипционным фактором, влияющим на деятельность регуляторных Т-клеток, отвечающих за поддержание аутотолерантности, и приводит к развитию множественных аутоиммунных заболеваний и тяжелого первичного иммунодефицита, который может привести к тяжелым септическим осложнениям и летальному исходу, что мы и наблюдали у нашего пациента [5, 15, 22].

Патогенный гомозиготный вариант гена *INSR* c.G839A: p.c280y (HGMD:CH010893), описанный ранее при инсулинорезистентности типа А, локализованный в 3-м экзоне β-субъединицы инсулинового рецептора, был обнаружен у пациентки № 11 с синдромом Донохью [3].

С рождения у ребенка были выявлены множественные микроаномалии развития (макроцефалия, диспропорциональное телосложение, укорочение конечностей, мышечная гипотрофия, *acanthosis nigricans*, гипертрихоз — оволосение лобковой области и подмышечных впадин, телархе, макрогенитализм, гипертрофированный клитор, пупочная грыжа, постоянное вправляемое выпадение участка прямой кишки), также обращали на себя внимание выраженные признаки лицевого дисморфизма — «лицо эльфа» (высокий лоб, большие выступающие глаза, широкая спинка носа, широкие ноздри, гиперплазия десен). Кроме того, у девочки был диагностирован врожденный порок сердца (стеноз клапана легочной артерии), визуализированы мультифолликулярные яичники по данным мультиспиральной компьютерной томографии.

С первого месяца жизни у пациентки отмечена гипергликемия, потребовавшая назначения инсулинотерапии. По данным гормонального исследования крови позже были выявлены запредельно высокие уровни инсулина и с-пептида (инсулин более 302,0 мкМЕ/мл, N 2,0–25,0; с-пептид выше 16,0 нг/мл, N 0,5–3,2). При мониторировании гликемии была отмечена выраженная вариабельность с тенденцией к гипогликемиям (глюкоза крови 1,7–22,0 ммоль/л). В дальнейшем ребенок был переведен на терапию препаратом бигуанидов, на фоне которой была достигнута стабилизация гликемии в пределах целевого диапазона.

По данным литературы, биаллельные варианты в α- и/или β-субъединицах в гене *INSR* характеризуются тяжелым полиморбидным течением и неблагоприятным прогнозом, что также подтверждают результаты нашего исследования [3, 10].

Еще один редкий, ранее не описанный гетерозиготный вариант (HG38, chr15:98957242A>T, c.3904A>T) p.(Ser1302Cys) (NM_000875.5) в гене *IGF1R* был обнаружен у пациента № 13 с НСД и врожденным гипотиреозом. Данный вариант расценивается основными генетическими предсказательными базами как имеющий неопределенную клиническую значимость.

В настоящее время представлена информация о связи мутаций в гене *IGF1R* с внутриутробной, постнатальной задержкой роста и развитием онкологических заболеваний. Публикации о нарушении углеводного обмена, связанного с вариантами в гене *IGF1R*, представлены в виде единичных клинических наблюдений [18]. Сведений о развитии НСД, ассоциированного с мутациями в данном гене, в доступной нам литературе не найдено.

ВЫВОДЫ

1. Большинство пациентов в представленном исследовании имеют изолированный НСД (78,6 %), у 3 детей заболевание верифицировано в структуре наследственных синдромов.

2. Клиническая гетерогенность НСД определяется целым рядом факторов, среди которых решающим является генетический, обусловливающий разнообразие фенотипов. По результатам МГИ выявлено 14 различных вариантов в каузативных генах.

3. Выявленные у пациентов новые варианты в генах *CACNA1D* и *IGF1R*, которые могут быть ассоциированы с развитием НСД, остаются малоизученными и требуют дальнейшего исследования.

4. Ранняя верификация формы НСД с помощью молекулярно-генетического анализа позволяет определить патогенетические механизмы заболевания, индуцирующие нарушение углеводного обмена, разработать персонифицированный план лечения, прогнозировать течение заболевания и предотвратить развитие тяжелых осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем сотрудникам и специалистам, проводившим молекулярно-генетическое исследование в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва) и ФГБНУ «НИИ АГАР им. Д.О. Отта» (Санкт-Петербург), пациентам и их родственникам.

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

Источник финансирования. Молекулярно-генетическое исследование выполнено в том числе в рамках программы «Альфа-Эндо» при финансовой поддержке «Альфа-Групп» и фонда «КАФ».

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

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

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. 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.

Acknowledgement. The authors are grateful to all responsible employees and specialists who conducted molecular genetic study at the National Research Center for Endocrinology (Moscow) and D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology (St. Petersburg), patients and their relatives.

Funding source. Molecular genetic research was carried out, among other things, within the framework of the Alfa-Endo program with the financial support of Alfa Group and the KAF Foundation.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сахарный диабет у детей и подростков: консенсус ISPAD по клинической практике: 2014 год / пер. с англ. под ред. В.А. Петерковой, Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 656 с.

2. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии / под ред. Д.О. Иванова. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 1214 с.

3. Иванов Д.О., Тайц А.Н., Дитковская Л.В., и др. Неонатальный сахарный диабет и поликистоз яичников у ребенка с тяжелой инсулинорезистентностью, обусловленной вариантом в гене *INSR*. Описание клинического случая // Педиатр. 2022. Т. 13, № 5. С. 109–119. EDN: KEHQED doi: 10.17816/PED135109-119

4. Кузнецова А.И., Бобошко И.Е., Жданова Л.А., Ким А.В. Особенности состояния здоровья новорожденных от женщин с компенсированным гестационным сахарным диабетом // Медицина и организация здравоохранения. 2021. Т. 6, № 4. С. 24–32. EDN: PHERVW

5. Кураева Т.Л., Емельянов А.О. Клиническая и генетическая гетерогенность неонатального сахарного диабета // Сахарный диабет. 2009. Т. 12, № 3. С. 10–15. EDN: PFAGHB doi: 10.14341/2072-0351-5445

6. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) // Медицинская генетика. 2017. Т. 16, № 7. С. 4–17. EDN: ZJTGDR

7. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., и др. Неиммунный сахарный диабет у детей, обусловленный гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы (GCK-MODY): анализ данных 144 пациентов // Сахарный диабет. 2022. Т. 25, № 2. С. 145–154. EDN: VRYALM doi: 10.14341/DM12819

8. Струков Е.Л., Похлебкина А.А. Сахарный диабет. Некоторые современные эпидемиологические, генетические и онтогенетические аспекты // University therapeutic journal. 2020. Т. 2, № 3. С. 42–48. EDN: SBZZOL

9. Тихонович Ю.В., Петряйкина Е.Е., Рыбкина И.Г., и др. Тяжелый диабетический кетоацидоз у пациентки с рецидивом неонатального сахарного диабета // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019. Т. 98, № 3. С. 293–304. EDN: WWWXON doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-293-296

10. Тихонович Ю.В., Малиевский О.А., Тюльпаков А.Н. Синдром Донахью. Описание клинического случая и краткий обзор литературы // Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62, № 2. С. 42–45. EDN: VZDJJH doi: 10.14341/probl201662242-45

11. Туркунова М.Е., Дитковская Л.В., Суспицын Е.Н., и др. Неонатальный сахарный диабет в структуре IPEX-синдрома // Педиатр. 2017. Т. 8. № 2. С. 99–104. EDN: YPSABV doi: 10.17816/PED8299-104

12. Al Senani A., Hamza N., Al Azkawi H., et al. Genetic mutations associated with neonatal diabetes mellitus in Omani patients // J Pediatr Endocrinol Metab. 2018. Vol. 31, N. 2. P. 195–204. doi: 10.1515/jpem-2017-0284

13. Ashcroft F.M., Puljung M.C., Vedovato N. Neonatal diabetes and the KATP channel: from mutation to therapy // Trends Endocrinol Metab. 2017. Vol. 28, N. 5. P. 377–387. doi: 10.1016/j.tem.2017.02.003

14. Dahl A., Kumar S. Recent advances in neonatal diabetes // Diabetes Metab Syndr Obes. 2020. Vol. 13. P. 355–364. doi: 10.2147/DMSO.S198932

15. De Benedetti F., Insalaco A., Diamanti A., et al. Mechanistic associations of a mild phenotype of immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-Linked syndrome // Clin Gastroenterol Hepatol. 2006. N. 4. P. 653–659. doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.014

16. Du D., Tuhuti A., Ma Y., et al. Wolfram syndrome type 1: a case series // Orphanet J Rare Dis. 2023. Vol. 18, N. 1. P. 359. doi: 10.1186/s13023-023-02938-5

17. Ellard S. De Franco E.D. Next-generation sequencing for the diagnosis of monogenic diabetes and discovery of novel aetiologies. В кн.: Front Diabetes. Genetetics Diabetes: Type 2 Diabetes and Related Traits. Basel: Karger. 2014. Vol. 23. P. 71–86.

18. Fang P., Cho Y.H., Derr M.A., et al. Severe short stature caused by novel compound heterozygous mutations of the insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R) // J Clin Endocrinol Metab. 2012. Vol. 97, N. 2. P. E243–E247. doi: 10.1210/jc.2011-2142

19. Glaser N., Fritsch M., Priyambada L., et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state // Pediatr Diabetes. 2022. Vol. 23, N. 7. P. 835–856. doi: 10.1111/pedi.13406

20. Greeley S.A.W., Polak M., Njølstad P.R., et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents // Pediatr Diabetes. 2022. Vol. 23, N. 8. P. 1188–1211. doi: 10.1111/pedi.13426
21. Hammoud B., Greeley S.A.W. Growth and development in monogenic forms of neonatal diabetes // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2022. Vol. 29, N. 1. P. 65–77. doi: 10.1097/MED.0000000000000699
22. Kirchner A., Sanchez I.M., Zalan A., et al. Identification of a novel variant of FOXP3 resulting in severe immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome highlights potential pitfalls of molecular testing // Pediatr Dermatol. 2022. Vol. 39, N. 3. P. 483–485. doi: 10.1111/pde.14936
23. Mameli C., Cazzola R., Spaccini L., et al. Neonatal diabetes in patients affected by Liang–Wang Syndrome carrying KCNMA1 variant p. (Gly375Arg) suggest a potential role of Ca^{2+} and voltage-activated K^{+} channel activity in human insulin secretion // Curr Issues Mol Biol. 2021. Vol. 43, N. 2. P. 1036–1042. doi: 10.3390/cimb43020073
24. Mouler M., Lebenthal Y., de Vries L., et al. Clinical characteristics, growth patterns, and long-term diabetes complications of 24 patients with neonatal diabetes mellitus: A single center experience // Pediatr Diabetes. 2022. Vol. 23, N. 1. P. 45–54. doi: 10.1111/pedi.13295
25. Nicolaides NC., Kanaka-Gantenbein C., Papadopoulou-Marketou N., et al. Emerging technologies in pediatrics: the paradigm of neonatal diabetes mellitus // Crit Rev Clin Lab Sci. 2020. Vol. 57, N. 8. P. 522–531. doi: 10.1080/10408363.2020.1752141
26. Nkonge K.M., Nkonge D.K., Nkonge T.N. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY) // Clin Diabetes Endocrinol. 2020. Vol. 6, N. 1. P. 20. doi: 10.1186/s40842-020-00112-5
27. Plengvidhya N., Kooptiwut S., Songtawee N., et al. PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young // J Clin Endocrinol Metab. 2007. Vol. 92, N. 7. P. 2821–2826. doi: 10.1210/jc.2006-1927
28. Rabbone I., Barbetti F., Gentilella R., et al. Insulin therapy in neonatal diabetes mellitus: a review of the literature // Diabetes Res Clin Pract. 2017. Vol. 129. P. 126–135. doi: 10.1016/j.diabres.2017.04.007
29. Reinbothe T.M., Alkayyali S., Ahlqvist E., et al. The human L-type calcium channel Cav1.3 regulates insulin release and polymorphisms in *CACNA1D* associate with type 2 diabetes // Diabetologia. 2013. Vol. 56, N. 2. P. 340–349. doi: 10.1007/s00125-012-2758-z
30. Sreeramaneni P.G.A., Ambula S.R.V. Ketoacidosis in neonatal diabetes mellitus, part of wolcott-rallison syndrome // Am J Case Rep. 2017. Vol. 18. P. 719–722. doi: 10.12659/ajcr.902804
31. Rubio-Cabezas O., Patch A.M., Minton J.A., et al. Wolcott–Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families // J Clin Endocrinol Metab. 2009. Vol. 94, N. 11. P. 4162–4170. doi: 10.1210/jc.2009-1137
32. Xu A., Lin Y., Sheng H., et al. Molecular diagnosis of maturity-onset diabetes of the young in a cohort of Chinese children // Pediatr Diabetes. 2020. Vol. 21, N. 3. P. 431–440. doi: 10.1111/pedi.12985
33. Yue X., Luo Y., Wang J., Huang D. Monogenic diabetes with GATA6 mutations: characterization of a novel family and a comprehensive analysis of the GATA6 clinical and genetics traits // Mol Biotechnol. 2024. Vol. 66, N. 3. P. 467–474. doi: 10.1007/s12033-023-00761-8
34. Zalloua P.A., Azar S.T., Delépine M., et al. WFS1 mutations are frequent monogenic causes of juvenile-onset diabetes mellitus in Lebanon // Hum Mol Genet. 2008. Vol. 17, N. 24. P. 4012–4021. doi: 10.1093/hmg/ddn304
35. Zhang D., Chen C., Yang W., et al. C.487C>T mutation in PAX4 gene causes MODY9: A case report and literature review // Medicine (Baltimore). 2022. Vol. 101, N. 51. P. e32461. doi: 10.1097/MD.0000000000032461

REFERENCES

1. Peterkova VA, editor. *Diabetes mellitus in children and adolescents: ISPAD consensus on clinical practice: 2014.* Translated from English. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 656 p. (In Russ.)
2. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. *Manual of Perinatology*. Ed. by Ivanov DO. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2015. 1214 p. (In Russ.)
3. Ivanov DO, Taits AN, Ditkovskaya LV, et al. Neonatal diabetes mellitus and polycystic ovaries in a child with severe insulin resistance caused by a variant in the *INSR* gene. Description of the clinical case. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(5):109–119. EDN: KEHQED doi: 10.17816/PED135109-119 (In Russ.)
4. Kuznetsova AI, Boboshko IE, Zhdanova LA, Kim AV. Features of the health status of newborns from women with compensated gestational diabetes mellitus. *Medicine and Health Care Organization*. 2021;6(4):24–32. EDN: PHERVW
5. Kuraeva TL, Emelyanov AO. Clinical and genetic heterogeneity of neonatal diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2009;12(3):10–15. EDN: PFAGHB doi: 10.14341/2072-0351-5445
6. Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prokhorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants. *Medical Genetics*. 2017;16(7):4–17. EDN: ZJTGDR
7. Sechko EA, Kuraeva TL, Zilberman LI, et al. Non-immune diabetes mellitus in children due to heterozygous mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY): data of 144 patients. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(2):145–154. EDN: VRYALM doi: 10.14341/DM12819
8. Strukov EL, Pokhlebkina AA. Diabetes. Some modern epidemiological, genetic and ontogenetic aspects. *University Therapeutic Journal.* 2020;2(3):42–48. EDN: SBZZOL
9. Tikhonovich YuV, Petryaikina EE, Rybkina IG, et al. Severe diabetic ketoacidosis in a patient with a relapse of neonatal diabetes mellitus. *Pediatrics Journal named after G.N. Speransky*. 2019;98(3):293–304. EDN: WWWXON doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-293-296
10. Tikhonovich YuV, Malievsky OA, Tyulpakov AN. Description of the first genetically confirming case with Donahue's syndrome in Russia. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(2):42–45. EDN: VZDJJH doi: 10.14341/probl201662242-45
11. Turkunova ME, Ditkovskaya LV, Suspitsin EN, et al. Neonatal diabetes mellitus in the structure of IPEX syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2017;8(2):99–104. EDN: YPSABV doi: 10.17816/PED8299-104
12. Al Senani A, Hamza N, Al Azkawi H, et al. Genetic mutations associated with neonatal diabetes mellitus in Omani patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(2):195–204. doi: 10.1515/jpem-2017-0284
13. Ashcroft FM, Puljung MC, Vedovato N. Neonatal diabetes and the KATP channel: from mutation to therapy. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(5):377–387. doi: 10.1016/j.tem.2017.02.003

14. Dahl A, Kumar S. Recent advances in neonatal diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:355–364. doi: 10.2147/DMSO.S198932
15. De Benedetti F, Insalaco A, Diamanti A, et al. Mechanistic associations of a mild phenotype of immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-Linked syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;(4):653–659. doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.014
16. Du D, Tuhuti A, Ma Y, et al. Wolfram syndrome type 1: a case series. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):359. doi: 10.1186/s13023-023-02938-5
17. Ellard S. De Franco ED. Next-generation sequencing for the diagnosis of monogenic diabetes and discovery of novel aetiologies. In: Front diabetes. Genetetics diabetes: type 2 diabetes and related traits. Basel: Karger. 2014;23:71–86.
18. Fang P, Cho YH, Derr MA, et al. Severe short stature caused by novel compound heterozygous mutations of the insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2): E243–E247. doi: 10.1210/jc.2011-2142
19. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):835–856. doi: 10.1111/pedi.13406
20. Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1188–1211. doi: 10.1111/pedi.13426
21. Hammoud B, Greeley SAW. Growth and development in monogenic forms of neonatal diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2022;29(1):65–77. doi: 10.1097/MED.0000000000000699
22. Kirchner A, Sanchez IM, Zalan A, et al. Identification of a novel variant of FOXP3 resulting in severe immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome highlights potential pitfalls of molecular testing. *Pediatr Dermatol*. 2022;39(3):483–485. doi: 10.1111/pde.14936
23. Mameli C, Cazzola R, Spaccini L, et al. Neonatal diabetes in patients affected by Liang–Wang syndrome carrying KCNMA1 Variant p. (Gly375Arg) suggest a potential role of Ca^{2+} and voltage-activated K^+ channel activity in human insulin secretion. *Curr Issues Mol Biol*. 2021;43(2):1036–1042. doi: 10.3390/cimb43020073
24. Mouler M, Lebenthal Y, de Vries L, et al. Clinical characteristics, growth patterns, and long-term diabetes complications of 24 patients with neonatal diabetes mellitus: A single center experience. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(1):45–54. doi: 10.1111/pedi.13295
25. Nicolaides NC, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou-Marketou N, et al. Emerging technologies in pediatrics: the paradigm of neonatal diabetes mellitus. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(8):522–531. doi: 10.1080/10408363.2020.1752141
26. Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin Diabetes Endocrinol*. 2020;6(1):20. doi: 10.1186/s40842-020-00112-5
27. Plengvidhya N, Kooptiwut S, Songtawee N, et al. PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2821–2826. doi: 10.1210/jc.2006-1927
28. Rabbone I, Barbetti F, Gentilella R, et al. Insulin therapy in neonatal diabetes mellitus: a review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;129:126–135. doi: 10.1016/j.diabres.2017.04.007
29. Reinbothe TM, Alkayyali S, Ahlqvist E, et al. The human L-type calcium channel Cav1.3 regulates insulin release and polymorphisms in *CACNA1D* associate with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56(2):340–349. doi: 10.1007/s00125-012-2758-z
30. Sreeramaneni PGA, Ambula SRV. Ketoacidosis in neonatal diabetes mellitus, part of wolcott-rallison syndrome. *Am J Case Rep*. 2017;18:719–722. doi: 10.12659/ajcr.902804
31. Rubio-Cabezas O, Patch AM, Minton JA, et al. Wolcott–Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4162–4170. doi: 10.1210/jc.2009-1137
32. Xu A, Lin Y, Sheng H, et al. Molecular diagnosis of maturity-onset diabetes of the young in a cohort of Chinese children. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(3):431–440. doi: 10.1111/pedi.12985
33. Yue X, Luo Y, Wang J, Huang D. Monogenic diabetes with GATA6 mutations: characterization of a novel family and a comprehensive analysis of the GATA6 clinical and genetics traits. *Mol Biotechnol.* 2024;66(3):467–474. doi: 10.1007/s12033-023-00761-8
34. Zalloua PA, Azar ST, Delépine M, et al. WFS1 mutations are frequent monogenic causes of juvenile-onset diabetes mellitus in Lebanon. *Hum Mol Genet*. 2008;17(24):4012–4021. doi: 10.1093/hmg/ddn304
35. Zhang D, Chen C, Yang W, et al. C.487C>T mutation in PAX4 gene causes MODY9: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(51): e32461. doi: 10.1097/MD.0000000000032461

ОБ АВТОРАХ

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector, Head of the Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology of the Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

***Лилия Викторовна Дитковская,** канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-9407-817X; eLibrary SPIN: 5771-0580; e-mail: liliya-ditkovskaya@yandex.ru

Ольга Ивановна Марьина, ординатор кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5399-828X; eLibrary SPIN: 2329-6271; e-mail: olga210697@yandex.ru

Юрий Станиславович Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: Jalex1963@mail.ru

Мария Евгеньевна Туркунова, врач-детский эндокринолог, канд. мед. наук, СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 44», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5611-2026; eLibrary SPIN: 7320-1136; e-mail: 89650505452@mail.ru

Евгений Николаевич Суспицын, д-р мед. наук, доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9764-2090; eLibrary SPIN: 2362-6304; e-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Liliya V. Ditkovskaya,** MD, PhD, Associate Professor, Professor I.M. Vorontsov Department of Children's Diseases of the Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-9407-817X; eLibrary SPIN: 5771-0580; e-mail: liliya-ditkovskaya@yandex.ru

Olga I. Maryina, resident doctor of the Professor I.M. Vorontsov Department of Children's Diseases of the Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5399-828X; eLibrary SPIN: 2329-6271; e-mail: olga210697@yandex.ru

Yurii S. Alexandrovich, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Pediatrics of the Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: Jalex1963@mail.ru

Mariia E. Turkunova, MD, PhD, Children Endocrinologist, Children's City Clinic No. 44, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5611-2026; eLibrary SPIN: 7320-1136; e-mail: 89650505452@mail.ru

Evgeny N. Suspitsin, MD, PhD, Associate Professor of the Department of General and Molecular Medical Genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9764-2090; eLibrary SPIN: 2362-6304; e-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15119-27

Параметры физического развития доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития, родившихся в Перинатальном центре 3Б-уровня Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в 2022 г.

Г.Н. Чумакова, Д.О. Иванов, Е.В. Бем, А.С. Панченко, М.И. Левaднева, С.Е. Павлова, Л.А. Федорова, Е.Э. Вьюкова, А.М. Ходжиева, Ю.Е. Шинкарева, П.М. Грызунова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Задержка внутриутробного развития новорожденного ребенка — актуальная проблема неонатологии, акушерства и педиатрии. Вследствие нарушения внутриутробного развития у этих детей повышена частота заболеваемости и смертности. При наличии задержки внутриутробного развития увеличивается вероятность развития осложнений раннего неонатального периода (асфиксия в родах, аспирация мекония, гипогликемия, полицитемия и др.), повышен риск развития инфекций и неврологических осложнений.

Цель — изучить параметры физического развития доношенных новорожденных, родившихся в Перинатальном центре 3Б-уровня Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в 2022 г., определить частоту и структуру нарушений, связанных с внутриутробным замедленным ростом и недостаточностью питания в зависимости от гестационного возраста доношенных новорожденных, для дифференциального подхода в тактике лечения и наблюдении детей с задержкой внутриутробного развития врачом-неонатологом и педиатром.

Материалы и методы. Проанализировано 1000 историй развития новорожденных детей, родившихся в Перинатальном центре 3Б-уровня Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в 2022 г. Из них 55 доношенных детей родились с задержкой внутриутробного развития. В ходе исследования изучалось физическое развитие доношенных новорожденных, определена частота и структура нарушений, связанных с внутриутробным замедленным ростом и недостаточностью питания, в зависимости от гестационного возраста доношенных новорожденных.

Результаты. Задержка внутриутробного роста и развития у детей, рожденных в Перинатальном центре 3Б-уровня, представлена отношением низкая масса тела/гестационный возраст в 63,6 % случаев, трофическими нарушениями при нормальной массе и снижением отношения масса/длина в 34,6 % случаев, низким показателем роста при нормальной массе 1,8 %. Тяжелые нарушения физического развития выявлены только у детей с низкой массой тела: у маловесных для гестационного возраста — в 13 %, а при малом размере плода для гестационного возраста — в 55 % случаев.

Выводы. Распределение нарушений физического развития (шифр МКБ P05.2) у доношенных детей в зависимости от степени зрелости имеет линейный тренд и с максимальной частотой (50 %) встречается у поздних доношенных новорожденных, что связано с началом старения плаценты и усилением имеющейся, даже компенсированной, плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития; ЗВУР; новорожденный; доношенный новорожденный; физическое развитие; нарушение питания.

Как цитировать

Чумакова Г.Н., Иванов Д.О., Бем Е.В., Панченко А.С., Левaднева М.И., Павлова С.Е., Федорова Л.А., Вьюкова Е.Э., Ходжиева А.М., Шинкарева Ю.Е., Грызунова П.М. Параметры физического развития доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития, родившихся в Перинатальном центре 3Б-уровня Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в 2022 г. // Педиатр. 2024. Т. 15. № 1. С. 19–27. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15119-27

Рукопись получена: 12.12.2023 **Рукопись одобрена:** 16.01.2024 **Опубликована:** 29.02.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15119-27

Parameters of physical development of term newborns with Intrauterine Growth Retardation, born in a 3B Level Perinatal Centre of St. Petersburg State Pediatric Medical University in 2022

Galina N. Chumakova, Dmitry O. Ivanov, Elena V. Bem, Aleksandra S. Panchenko, Marina I. Levadneva, Svetlana E. Pavlova, Larisa A. Fedorova, Ekaterina E. Vyukova, Azizzakhon M. Khojieva, Yulia E. Shinkareva, Polina M. Gryzunova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Intrauterine growth retardation of a newborn child is an current problem in neonatology, obstetrics and pediatrics. Due to intrauterine development disorders, these newborns have increased morbidity and mortality rates. In the presence of Intrauterine growth retardation, the likelihood of developing complications in the early neonatal period increases (birth asphyxia, meconium aspiration, hypoglycemia, polycythemia, etc.), and the risk of developing infections and neurological disorders) is increased.

AIM: The aim of this study is to study the parameters of physical development of term newborns born in the Perinatal Centre 3B level of the St. Petersburg State Pediatric Medical University in 2022 year, to determine the frequency and structure of disorders associated with Intrauterine growth retardation and malnutrition depending on the gestational age of term newborns for a differential approach in the management of children with Intrauterine growth retardation by neonatologists and paediatricians.

MATERIALS AND METHODS: There were analyzed 1000 hospital neonatal records of newborns children born at the Perinatal Centre of Level 3B of St. Petersburg State Pediatric Medical University in 2022 year. Of these, 55 term babies were born with Intrauterine growth retardation. The study examined the physical development of term newborns, determined the frequency and structure of disorders associated with intrauterine growth retardation and malnutrition, depending on the gestational age of term newborns.

RESULTS: Retardation of intrauterine growth and development in newborn children born in level 3B centres are represented by low body weight in relation to gestational age in 63.6% of cases, trophic disorders with normal body weight and reduced weight/length ratio in 34.6% of cases, and low height index with normal body weight in 1.8% of cases. Severe physical developmental disorders were found only in children with low body weight: in 13% of cases of low birth weight for gestational age, and in 55% of cases of small fetal size for gestational age.

CONCLUSIONS: the distribution of physical development disorders (ICD code P05.2) in term infants, depending on the degree of maturity has a linear trend and occurs with maximum frequency (50%) in late term newborns, which is associated with the onset of aging of the placenta and the intensification of existing, even compensated, placental insufficiency.

Keywords: intrauterine growth retardation; IUGR; newborns; term newborns; physical development; malnutrition.

To cite this article

Chumakova GN, Ivanov DO, Bem EV, Panchenko AS, Levadneva MI, Pavlova SE, Fedorova LA, Vyukova EE, Khojieva AM, Shinkareva YuE, Gryzunova PM. Parameters of physical development of term newborns with Intrauterine Growth Retardation, born in a 3B Level Perinatal Centre of St. Petersburg State Pediatric Medical University in 2022. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(1):19–27. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15119-27

Received: 12.12.2023 **Accepted:** 16.01.2024 **Published:** 29.02.2024

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) ребенка после недоношенности является вторым по распространенности фактором, обусловливающим перинатальную заболеваемость и смертность [18]. Новорожденные со ЗВУР чаще болеют, они дольше находятся в стационаре, чем младенцы, родившиеся с весо-ростовыми показателями, соответствующими сроку гестации [1, 7, 11].

Десять процентов случаев перинатальной смертности и 52 % мертворождений связаны с задержкой роста плода [4, 8]. При наличии ЗВУР увеличиваются риски развития таких неонатальных осложнений, как асфиксия в родах, аспирация мекония, персистирующая легочная гипертензия, гипотермия, гипогликемия, полицитемия, желтуха, нарушения вскармливания, некротизирующий энтероколит, поздний сепсис [9, 15, 16]. У детей со ЗВУР повышен риск развития инфекций в связи со сниженным иммунологическим статусом [12, 13]. ЗВУР связана с измененным нефрогенезом, вызванным длительной внутриутробной гипоксией [5].

Дети со ЗВУР обычно догоняют своих сверстников по показателям веса в течение 6 мес., а в росте — в течение года [19].

Долгосрочные последствия ЗВУР плода во взрослом возрасте хорошо изучены и представляют собой такие заболевания и синдромы, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, злокачественные новообразования [6]. Изменения в сердечно-сосудистой системе могут быть обнаружены уже в школьном возрасте [10]. Отдаленные последствия ЗВУР включают более высокий риск формирования детского церебрального паралича и других нарушений развития нервной системы [3, 14]. Неврологические отклонения преимущественно выражаются в когнитивных и поведенческих расстройствах, усугубляющихся с возрастом вследствие появления более сложных требований и задач [11].

Среди детей с задержкой внутриутробного развития (шифр по МКБ-10 P05.0) выделяют 4 группы: 1) маловесный для гестационного возраста (ГВ) — масса тела ниже, а длина тела выше 10-го перцентиля (р) по отношению к ГВ (шифр по МКБ-10 P05.0); 2) малый размер плода для ГВ — масса и длина тела <p10 по отношению к ГВ (шифр по МКБ-10 P05.1); 3) недостаточность питания плода без упоминания о маловесном или маленьком для ГВ — масса тела соответствует диапозону p10–90, но соотношение масса/длина <p10 (шифр по МКБ-10 P05.2); 4) замедленный рост плода неуточненный — масса тела соответствует p10–90, а длина тела <p10 (шифр по МКБ-10 P05.9). Все нарушения физического развития (ФР) часто объединяют одним термином — «задержка внутриутробного развития» (ЗВУР), с указанием соответствующего шифра МКБ-10.

Изучение ЗВУР проводится обычно в группах и доношенных, и недоношенных детей, больше внимания уделяется недоношенным детям, однако доношенные новорожденные тоже имеют разную степень зрелости, поэтому представляет научный интерес определение ЗВУР у доношенных детей, ранжированных по гестационному возрасту.

Цель исследования — изучить параметры физического развития доношенных новорожденных, родившихся в Перинатальном центре 3Б-уровня Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) в 2022 г., определить частоту и структуру нарушений, связанных с внутриутробным замедленным ростом и недостаточностью питания в зависимости от гестационного возраста доношенных новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведена сплошная выборка 1000 историй развития новорожденных из отделения физиологии новорожденных Перинатального центра СПбГПМУ, родившихся с 1 января 2022 г. (главный врач В.А. Резник). Ход выборки представлен на рис 1. Отобраны 936 историй развития новорожденных от срочных родов с ГВ от 37 0/7 до 41 6/7 нед.

У 936 новорожденных проведена оценка антропометрических данных по международным стандартам физического развития новорожденных мальчиков и девочек INTERGROWTH-21st. Показатели длины, массы, окружности головы оценивали по диаграммам новорожденных для ГВ 33–43 нед. Антропометрические показатели при рождении <p3 расценивались как очень низкие, <p10 — как низкое, значение в диапазоне p10–90 — как соответствующее ГВ. Оценку трофических нарушений проводили по центильным диаграммам INTERGROWTH-21st «Отношение веса к длине» ГВ 33–43 нед., характеризующим показатель масса/длина (кг/м) новорожденных мальчиков и девочек при рождении в соответствии со сроком гестации.

Вычислялось значение отношения масса/длина (кг/м) и наносилось на центильную диаграмму «Отношение массы к длине» в соответствии с ГВ. Показатель масса/длина (кг/м) по отношению к ГВ при рождении <p3 расценивали как очень низкий, <p10 — как низкий, p10–90 — как соответствующий ГВ. При выявлении низких и очень низких значений показателя масса/длина проводилась оценка показателя масса/длина по Z-score. При значении Z –1…–2 стандартного отклонения (standard deviation, SD) регистрировалась легкая недостаточность питания, при –2…–3 SD — умеренная, при –2…–3 SD — тяжелая. Проведено ранжирование доношенных детей с ЗВУР согласно классификации, представленной в табл. 1.

При оценке физического развития доношенных детей необходимо указывать степень их зрелости, пользуясь терминологией, указанной в табл. 1.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15119-27

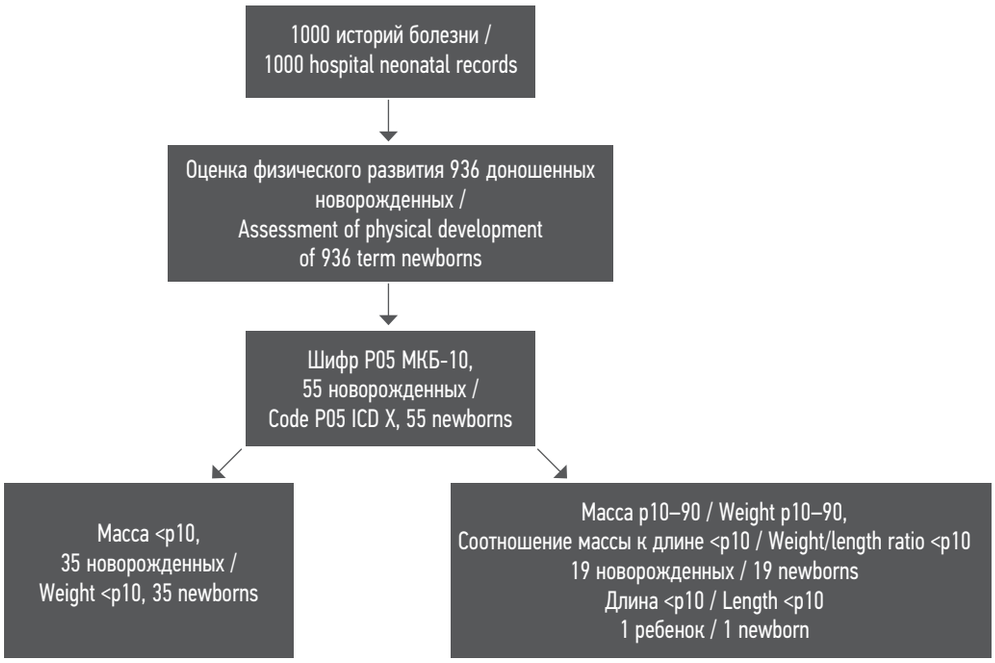


Рис. 1. Распределение пациентов с замедленным ростом и недостаточностью питания плода (шифр P05 по МКБ-10), включенных в исследование
Fig. 1. Distribution of patients with fetal growth retardation and malnutrition (ICD 10 code P05) included in the study

Таблица 1. Классификация доношенных детей по гестационному возрасту [17]
Table 1. Classification of term infants by gestational age [17]

Доношенные новорожденные / Term newborns	Гестационный возраст / Gestational age
Ранние доношенные / Early term	37 0/7–38 6/7 нед. / 37 0/7–38 6/7 weeks
Полностью доношенные / Full term	39 0/7–40 6/7 нед. / 39 0/7–40 6/7 weeks
Поздние доношенные / Late term	41 0/7–41 6/7 нед. / 41 0/7–41 6/7 weeks

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из сплошной выборки 1000 историй развития новорожденных зарегистрировано 936 детей (93,6 %), рожденных в срок. Всем доношенным детям проведена оценка физического развития, у 55 новорожденных (5,9 %) выявлены замедленный рост и недостаточность питания плода (табл. 2).

Распределение типов выявленных нарушений представлено на рис. 2.

Частота встречаемости замедленного роста и недостаточности питания плода в перинатальном центре 3Б-уровня составила 5,9 %, что выше показателя по РФ — 5,01 % [2]. Необходимо отметить, что в ряде перинатальных центров Российской Федерации в годовых отчетах при указании заболеваемости по шифру P05 отсутствует графа P05.2, то есть новорожденные дети оцениваются только по антропометрическим показателям и не оцениваются по центильной диаграмме «Отношение веса к длине», где дети с массой 10–90 перцентиля могут демонстрировать трофические нарушения, подтвержденные оценкой по Z-score и клиническими проявлениями. Наиболее значимая задержка массы и длины тела представлена в группе детей с малыми размерами для ГВ (шифр МКБ-10 P05.1); более половины детей этой группы имеют очень низкие параметры ФР. Проведено ранжирование доношенных новорожденных по степени зрелости, результаты представлены в табл. 3.

Дети «малые к сроку гестации» чаще рождаются ранее 39 нед. беременности. По данным литературы, ЗВУР симметричного типа формируется на ранних сроках беременности. Эта группа составляет 20 % всех ЗВУР и родоразрешается в связи с угрозой состояния плода [6]. У детей, рожденных с преимущественным снижением массы тела (малая масса или низкий показатель отношения масса/длина), напротив, ЗВУР чаще формируется на поздних сроках беременности [11]. Распределение нарушений физического развития у доношенных детей в зависимости от гестационного возраста представлено на рис. 3.

У поздних доношенных новорожденных диагностируются «поздно формирующиеся» ЗВУР. При данном варианте недостаточности питания отставание массы тела ребенка по отношению к ГВ не столь выражено. В каждом

Таблица 2. Распределение вида нарушений физического развития у новорожденных детей изучаемой группы
Table 2. Distribution of the type of physical development in newborns of the investigated group

Шифр МКБ-10 / ICD X code	Вид нарушения / Type of disorder	Сниженный показатель / Reduced index	Число детей / Number of children (*n* = 55)	Значение перцентиля / Percentile value	
				<10	<3
P05.0	Маловесный для гестационного возраста / Light for gestational age	Масса / Weight	24	20	4
P05.1	Малый размер плода для гестационного возраста / Small for gestational age	Масса, длина / Weight, length	11	5	6
P05.2	Недостаточность питания без упоминания о маловесном или маленьком для гестационного возраста / Fetal malnutrition without mention of light or small for gestational age	Отношение масса/длина / Ratio weight/length	19	19	0
P05.9	Замедленный рост плода неуточненный / Slow fetal growth, unspecified	Длина / Length	1	1	0

Таблица 3. Структура задержки внутриутробного развития в зависимости от срока гестации доношенных новорожденных
Table 3. Structure of intrauterine growth retardation depending on gestational age of term newborns

Шифр МКБ-10 / ICD X code	Ранние доношенные / Early term	Полностью доношенные / Full term	Поздние доношенные / Late term	Всего / Total
P05.0	9	13	2	24 (44 %)
P05.1	6	5	0	11 (20 %)
P05.2	4	13	2	19 (34,2 %)
P05.9	1	0	0	1 (1,8 %)

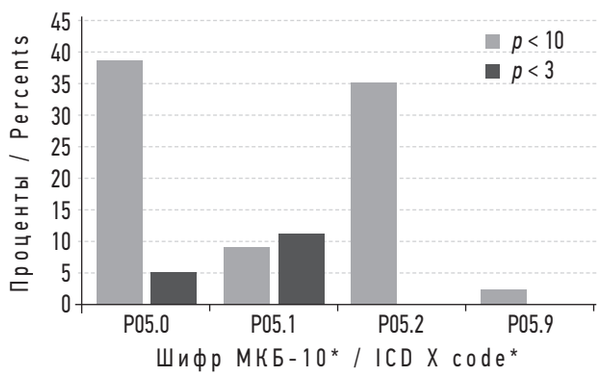


Рис. 2. Распределение типов нарушений физического развития у исследуемой группы новорожденных детей в соответствии с шифром МКБ-10 (отставание физического развития в соответствии с центильными диаграммами INTERGROWTH-21st ниже 10-го перцентиля (<p10) — низкое; ниже 3-го перцентиля (<p3) — очень низкое). *P05.0 — «маловесный» для гестационного возраста плод; P05.1 — малый размер для гестационного возраста; P05.2 — недостаточность питания плода без упоминания о «маловесном» или маленьком для гестационного возраста; P05.9 — замедленный рост плода неуточненный
Fig. 2. Distribution of types of physical developmental disorders in the studied group of newborns according to ICD X code (physical developmental lag according to INTERGROWTH-21st centile charts below 10th percentile (<p10) — low; lag below 3rd percentile (<p3) — very low. *P05.0 — "light for gestational age" fetus; P05.1 — small for gestational age; P05.2 — fetal malnutrition with no mention of "small" or small for gestational age; P05.9 — fetal growth retardation unspecified

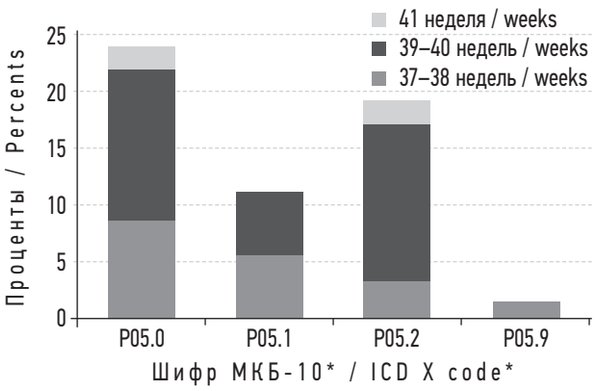


Рис. 3. Распределение типов нарушений физического развития у доношенных детей в соответствии с шифрами МКБ-10 в зависимости от гестационного возраста. *P05.0 — «маловесный» для гестационного возраста плод; P05.1 — малый размер для гестационного возраста; P05.2 — недостаточность питания плода без упоминания о «маловесном» или маленьком для гестационного возраста; P05.9 — замедленный рост плода неуточненный
Fig. 3. Distribution of types of physical developmental disorders in term infants according to ICD X codes depending on gestational age. *P05.0 — "light for gestational age" fetus; P05.1 — small for gestational age; P05.2 — fetal malnutrition with no mention of "small" or small for gestational age; P05.9 — fetal growth retardation unspecified

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15119-27

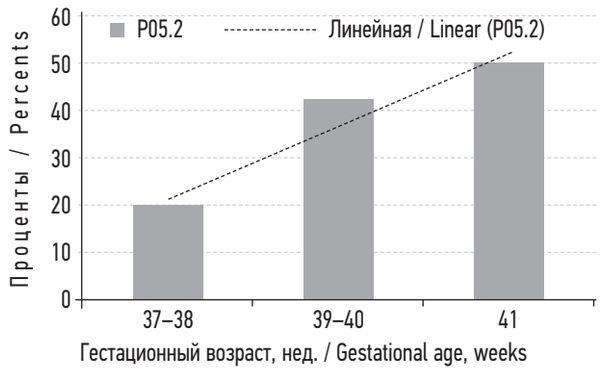


Рис. 4. Частота недостаточности питания у доношенных детей разного гестационного возраста в соответствии с кодом P05.2 по МКБ-10. P05.2 — недостаточность питания плода без упоминания о «маловесном» или маленьком для гестационного возраста

Fig. 4. Frequency of malnutrition in term infants of different gestational ages according to ICD X code P05.2. P05.2 — fetal malnutrition without reference to "low birth weight" or small for gestational age

случае необходимо уточнять причину нарушения внутриутробного развития плода после родов. На рис. 4 представлен линейный тренд частоты нарушений недостаточности питания без упоминания о маловесном или маленьком для ГВ (шифр МКБ-10 P05.2).

Процент детей с поздней манифестацией ЗВУР (шифр МКБ-10 P05.2) увеличивается с увеличением ГВ, что объясняется присоединением к факторам, вызывающим ЗВУР, процессов старения плаценты, начинающихся на сороковой неделе гестации.

ВЫВОДЫ

Нарушения физического развития выявлены у 5,9 % доношенных новорожденных.

У 63,6 % доношенных детей со ЗВУР нарушение физического развития включает низкую массу тела при рождении, однако у 34,6 % детей ЗВУР связана с трофическими нарушениями при массе, соответствующей сроку гестации, но со снижением соотношения масса/длина тела; и в 1,8 % случаев — с низкой длиной тела при массе, соответствующей сроку гестации.

Частота нарушений ФР, соответствующих классу МКБ-10 P05.2 «недостаточность питания плода без упоминания о „маловесном" или маленьком для гестационного возраста», нарастает по мере увеличения срока гестации и с максимальной частотой (в 50 % случаев) регистрируется у поздних доношенных (рожденных на сроке 41 0/7–41 6/7 нед.), что связано с началом старения плаценты и усилением имеющейся, даже компенсированной, плацентарной недостаточности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. 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.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии / под ред. Д.О. Иванова. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 1214 с.

2. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И. и др. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Статистические материалы. Москва: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава Российской Федерации, 2022. 172 с.

3. Пеньков Д.Г., Ульяничева Е.С., Полунина А.В. Возможности коррекции перинатального поражения центральной нервной системы в условиях специализированного дома ребенка // Университетский терапевтический вестник. 2020.Т. 2, № 4. С. 25–33. EDN: VWWBRE

4. Телеш О.В., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. Возможные пути снижения младенческой смертности в отдельных регионах РФ // Педиатр. 2017. Т. 8, № 1. С. 89–94. EDN: YHGQBZ doi: 10.17816/PED8189-94

5. Aisa M.C., Cappuccini B., Barbati A., et al. Biochemical parameters of renal impairment/injury and surrogate markers of nephron number in intrauterine growth-restricted and preterm neonates at 30–40 days of postnatal corrected age // Pediatr Nephrol. 2016. Vol. 31, N. 12. P. 2277–2287. doi: 10.1007/s00467-016-3484-4

6. D'Agostin M., Di SipioMorgia C., Vento G., Nobile S. Long-term implications of fetal growth restriction // World J Clin Cases. 2023. Vol. 11, N. 13. P. 2855–2863. doi: 10.12998/wjcc.v11.i13.2855

7. de Onis M., Blössner M., Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries // Eur J ClinNutr. 1998. Vol. 52, N. Sl. P. S5–S15.

8. Frøen J.F., Gardosi J.O., Thurmann A., et al. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death // Acta Obstet Gynecol Scand. 2004. Vol. 83, N. 9. P. 801–807. doi: 10.1111/j.0001-6349.2004.00602.x
9. Hokken-Koelega A.C.S., van der Steen M., Boguszewski M.C.S., et al. International consensus guideline on small for gestational age: etiology and management from infancy to early adulthood // Endocr Rev. 2023. Vol. 44, N. 3. P. 539–565. doi: 10.1210/endrev/bnad002
10. Jaddoe V.W., de Jonge L.L., Hofman A., et al. First trimester fetal growth restriction and cardiovascular risk factors in school age children: population based cohort study // BMJ. 2014. Vol. 348. P. g14. doi: 10.1136/bmj.g14
11. Kamphof H.D., Posthuma S., Gordijn S.J., Ganzevoort W. Fetal growth restriction: mechanisms, epidemiology, and management // Maternal Fetal Med. 2022. Vol. 4, N. 3. P. 186–196. doi: 10.1097/FM9.0000000000000161
12. Liu J., Wang X.F., Wang Y., et al. The incidence rate, high-risk factors, and short- and long-term adverse outcomes of fetal growth restriction: a report from Mainland China // Medicine (Baltimore). 2014. Vol. 93, N. 27. P. e210. doi: 10.1097/MD.0000000000000210
13. Longo S., Borghesi A., Tzialla C., Stronati M. IUGR and infections // Early Hum Dev. 2014. Vol. 90, N. S1. P. S42–S44. doi: 10.1016/S0378-3782(14)70014-3
14. Mayer C., Joseph K.S. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics // Ultrasound Obstet Gynecol. 2013. Vol. 41, N. 2. P. 136–145. doi: 10.1002/uog.11204
15. Nardozza L.M., Caetano A.C., Zamarian A.C., et al. Fetal growth restriction: current knowledge // Arch Gynecol Obstet. 2017. Vol. 295, N. 5. P. 1061–1077. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9
16. Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects // Clin Med Insights Pediatr. 2016. Vol. 10. P. 67–83. doi: 10.4137/CMPed.S40070
17. Spong C.Y. Defining "term" pregnancy: recommendations from the defining "term" pregnancy workgroup // JAMA. 2013. Vol. 309, N. 23. P. 2445–2446. doi: 10.1001/jama.2013.6235
18. Suhag A., Berghella V. Intrauterine growth restriction (IUGR): etiology and diagnosis // Curr Obstet Gynecol Rep. 2013. Vol. 2. P. 102–111. doi: 10.1007/s13669-013-0041-z
19. van Wyk L., Boers K.E., van Wassenaer-Leemhuis A.G., et al. Postnatal catch-up growth after suspected fetal growth restriction at term // Front Endocrinol (Lausanne). 2013. Vol. 10. P. 274. doi: 10.3389/fendo.2019.00274

REFERENCES

1. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. *Manual of Perinatology*. Ed. by Ivanov DO. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2015. 1214 p. (In Russ.)
2. Kotova EG, Kobyakova OS, Starodubov VI, et al. *Main indicators of maternal and child health, activities of child protection and obstetrics services in the Russian Federation. Statistical materials*. Moscow: FGBU "TsNIIOIZ" ministry of health of the Russian Federation; 2022. 172 p. (In Russ.)
3. Penkov, DG, Ulyanicheva ES, Polunina AV. Possibilities of correction of perinatal damage to the central nervous system in a specialized children's home. *University Therapeutic Journal.* 2020;2(4): 25–33. EDN: VWWBRE
4. Telesh OV, Petrenko Yu. Possible ways of decline of infantile death rate are in the separate regions of Russian Federation. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2017;8(1):89–94. EDN: YHGQBZ doi: 10.17816/PED8189-94
5. Aisa MC, Cappuccini B, Barbati A, et al. Biochemical parameters of renal impairment/injury and surrogate markers of nephron number in intrauterine growth-restricted and preterm neonates at 30–40 days of postnatal corrected age. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(12): 2277–2287. doi: 10.1007/s00467-016-3484-4
6. D'Agostin M, Di SipioMorgia C, Vento G, Nobile S. Long-term implications of fetal growth restriction. *World J Clin Cases.* 2023;11(13):2855–2863. doi: 10.12998/wjcc.v11.i13.2855
7. de Onis M, Blössner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J ClinNutr.* 1998;52(Sl):S5–S15.
8. Frøen JF, Gardosi JO, Thurmann A, et al. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(9):801–807. doi: 10.1111/j.0001-6349.2004.00602.x
9. Hokken-Koelega ACS, van der Steen M, Boguszewski MCS, et al. International consensus guideline on small for gestational age: etiology and management from infancy to early adulthood. *Endocr Rev.* 2023;44(3):539–565. doi: 10.1210/endrev/bnad002
10. Jaddoe VW, de Jonge LL, Hofman A, et al. First trimester fetal growth restriction and cardiovascular risk factors in school age children: population based cohort study. *BMJ*. 2014;348:g14. doi: 10.1136/bmj.g14
11. Kamphof HD, Posthuma S, Gordijn SJ, Ganzevoort W. Fetal growth restriction: mechanisms, epidemiology, and management. *Maternal Fetal Med.* 2022;4(3):186–196. doi: 10.1097/FM9.0000000000000161
12. Liu J, Wang XF, Wang Y, et al. The incidence rate, high-risk factors, and short- and long-term adverse outcomes of fetal growth restriction: a report from Mainland China. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(27): e210. doi: 10.1097/MD.0000000000000210
13. Longo S, Borghesi A, Tzialla C, Stronati M. IUGR and infections. *Early Hum Dev.* 2014;90(S1):S42–S44. doi: 10.1016/S0378-3782(14)70014-3
14. Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(2):136–145. doi: 10.1002/uog.11204
15. Nardozza LM, Caetano AC, Zamarian AC, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5): 1061–1077. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9
16. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:67–83. doi: 10.4137/CMPed.S40070
17. Spong CY. Defining "term" pregnancy: recommendations from the defining "term" pregnancy workgroup. *JAMA*. 2013;309(23): 2445–2446. doi: 10.1001/jama.2013.6235
18. Suhag A, Berghella V. Intrauterine growth restriction (IUGR): etiology and diagnosis. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2013;2:102–111. doi: 10.1007/s13669-013-0041-z
19. van Wyk L, Boers KE, van Wassenaer-Leemhuis AG, et al. Postnatal catch-up growth after suspected fetal growth restriction at term. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;10:274. doi: 10.3389/fendo.2019.00274

ОБ АВТОРАХ

Галина Николаевна Чумакова, д-р мед. наук, профессор, кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5353-4610; eLibrary SPIN: 1821-0198; e-mail: zelchum-neo@yandex.ru

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

***Елена Венедиктовна Бем,** канд. мед. наук, ассистент, кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; ORCID: 0009-0008-9337-5667; eLibrary SPIN: 2811-5938; e-mail: e.bohm@nbox.ru

Александра Сергеевна Панченко, д-р мед. наук, профессор, кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-2313-3941; eLibrary SPIN: 9552-2350; e-mail: sashawomen18@mail.ru

Марина Ивановна Левадневa, ассистент, кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-6716-7567; eLibrary SPIN: 2780-6674; e-mail: m-lev11@yandex.ru

Светлана Евгеньевна Павлова, ассистент, кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5423-0950; eLibrary SPIN: 1761-4768; e-mail: Svetlanapav.spb@mail.ru

Лариса Арзумановна Федорова, доцент, кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9747-762X; eLibrary SPIN: 5474-0902; e-mail: arslarissa@rambler.ru

AUTHORS' INFO

Galina N. Chumakova, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetric-Gynecology of the Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5353-4610; eLibrary SPIN: 1821-0198; e-mail: zelchum-neo@yandex.ru

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector, Head of the Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology of the Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

***Elena V. Bem,** MD, PhD, Assistant Professor, Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetric-Gynecology of the Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya Str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0009-0008-9337-5667; eLibrary SPIN: 2811-5938; e-mail: e.bohm@nbox.ru

Aleksandra S. Panchenko, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetric-Gynecology of the Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-2313-3941; eLibrary SPIN: 9552-2350; e-mail: sashawomen18@mail.ru

Marina I. Levadneva, Assistant Professor, Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetric-Gynecology of the Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6716-7567; eLibrary SPIN: 2780-6674; e-mail: m-lev11@yandex.ru

Svetlana E. Pavlova, Assistant Professor, Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetric-Gynecology of the Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5423-0950; eLibrary SPIN: 1761-4768; e-mail: Svetlanapav.spb@mail.ru

Larisa A. Fedorova, Associate Professor, Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetric-Gynecology of the Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9747-762X; eLibrary SPIN: 5474-0902; e-mail: arslarissa@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15119-27

ОБ АВТОРАХ

Екатерина Эдуардовна Вьюкова, ординатор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: katya.vyukova@bk.ru

Азиза Музаффаровна Ходжиева, ординатор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: khojieva.a@gmail.com

Юлия Евгеньевна Шинкарева, студентка 6-го курса, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: Shi-23@mail.ru

Полина Михайловна Грызунова, студентка 3-го курса, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: gryzunovapauline@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Ekaterina E. Vyukova, Resident doctor, Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetric-Gynecology of the Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: katya.vyukova@bk.ru

Azizzakhon M. Khojieva, Resident doctor, Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetric-Gynecology of the Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: khojieva.a@gmail.com

Yulia E. Shinkareva, Student, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: Shi-23@mail.ru

Polina M. Gryzunova, Student, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: gryzunovapauline@yandex.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15119-27





ЭКО • ВЕКТОР

СЕРТИФИКАТ

319

Настоящим подтверждается, что

ОКСАНА БОРЩ

Успешно прошел(прошла) курс

ПУБЛИКАЦИИ В МЕЖДУНАРОДНЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛАХ

Продолжительность курса 16 ак. часов. В ходе курса слушатели узнали:

- как функционирует современное международное научное издание;
- для чего нужны международные базы данных (Scopus, Web of Science) и как ими пользоваться;
- как выбрать журнал для публикации;
- как подготовить и структурировать материал в соответствии с требованиями журнала;
- как написать убедительное сопроводительное письмо;
- принципы современной научной и публикационной этики;
- как «победить» рецензентов и добиться принятия своей статьи;
- как рецензировать чужие статьи;
- как автоматизировать создание списка литературы;
- как продвигать результаты своего исследования онлайн и офлайн;
- как найти свою нишу и повысить уровень научных исследований.

2020-10-23
Дата

«Академия «Эко-Вектор»

С. А. Афонин

И. Г. Родин

Онлайн курсы

1. **Публикации в международных научных журналах, интеллектуальное право.**
   20 академических часов. Удостоверение гос. образца о повышении квалификации + Сертификат участника.

2. **Публикации в международных научных журналах.**
   16 академических часов. Сертификат участника.

3. **Основы академического письма (на английском языке).**
   10 академических часов. Сертификат участника.

4. **Школа научного редактора, интеллектуальное право.**
   20 академических часов. Удостоверение гос. образца о повышении квалификации + Сертификат участника.

5. **Школа научного редактора.**
   16 академических часов. Сертификат участника.

6. **Статистика в научной публикации.**
   16 академических часов. Сертификат участника.

7. **Запуск и ведение соцсетей для ученого, журнала или научной организации.**
   8 академических часов. Сертификат участника.

8. **Объясняя свою работу: научные коммуникации, презентация, постер.**
   5 академических часов. Сертификат участника.

9. **Искусство публичных выступлений для ученого.**
   3 академических часа. Сертификат участника.

+7(495) 308-83-89 school@ecovector-academy.com
school.ecovector-academy.com

ЭКО • ВЕКТОР

АКАДЕМИЯ «Эко-Вектор»

Курсы

Вебинары

Конференции

Для молодых и опытных ученых

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15129-36

Состав коллагенов плаценты у родильниц с ожирением, получивших родоразрешение в Перинатальном центре Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета с 2018 по 2021 г.

Ю.В. Петренко [1], Д.О. Иванов [1], В.О. Полякова [2], В.П. Новикова [1], Е.П. Федотова [1], О.А. Демченкова [1], М.И. Левaднева [1], Е.Б. Тарханова [1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Актуальность проблемы ожирения связана с высокой частотой и неуклонным ростом данной патологии в популяции. Эпигенетическое влияние материнского ожирения на течение беременности и родов, а также на состояние плода и новорожденного в настоящее время изучается. В данной статье анализируются изменения состава соединительной ткани плаценты на фоне ожирения беременных и родильниц.

Цель — выявить особенности состава коллагенов плаценты у женщин, имевших ожирение до беременности и на момент родов, получивших родоразрешение в Перинатальном центре Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета с 2018 по 2021 г., для оценки потенциальных неблагоприятных рисков для плода, прогноза осложнений в период беременности и в постнатальном периоде для матери.

Материалы и методы. Проведено гистологическое исследование плацент женщин с ожирением (18 пациенток) и с нормальным индексом массы тела (18 пациенток), родивших доношенных младенцев в Перинатальном центре Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета с 2018 по 2021 г. с последующим иммуногистохимическим исследованием. Окрашивание препаратов плаценты проводили по стандартному иммуногистохимическому протоколу, с использованием первичных антител к коллагену I–IV типов.

Результаты. При микроскопическом исследовании ворсин хориона достоверных различий наличия хронического воспаления и нарушения ангиогенеза между группами не выявлено. При изучении уровней экспрессии коллагенов были обнаружены следующие различия: в группе беременных пациенток с ожирением оптическая плотность свечения и площадь распределения для коллагенов I–III типов в плаценте была достоверно выше, при этом для коллагена IV типа — достоверно ниже по сравнению с контрольной группой.

Выводы. Выявлены следующие особенности формирования соединительной ткани в плаценте у матерей с ожирением: увеличение продукции коллагена I–III типов и уменьшение продукции коллагена IV типа. Полученные результаты свидетельствуют о более раннем функционально-морфологическом изменении плаценты, чем те, что выявляются стандартными гистологическими методиками.

Ключевые слова: дети; материнское ожирение; плацента; коллаген.

Как цитировать

Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Полякова В.О., Новикова В.П., Федотова Е.П., Демченкова О.А., Левaднева М.И., Тарханова Е.Б. Состав коллагенов плаценты у родильниц с ожирением, получивших родоразрешение в Перинатальном центре Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета с 2018 по 2021 г. // Педиатр. 2024. Т. 15. № 1. С. 29–36. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15129-36

Рукопись получена: 12.12.2023 **Рукопись одобрена:** 16.01.2024 **Опубликована:** 29.02.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15129-36

Collagens of placenta composition in obese puerperant women who gave birth to children at St. Petersburg State Pediatric Medical University in 2018–2021

Yuriy V. Petrenko [1], Dmitry O. Ivanov [1], Victoria O. Polyakova [2], Valeria P. Novikova [1], Elena P. Fedotova [1], Olga A. Demchenkova [1], Marina I. Levadneva [1], Elena B.Tarkhanova [1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The relevance of the problem of obesity is associated with the high frequency and steady growth of this pathology in the population. The epigenetic influence of maternal obesity on the course of pregnancy and childbirth, as well as on the condition of the fetus and newborn, is currently being studied. This article analyzes changes in the composition of the connective tissue of the placenta against the background of obesity in pregnant and puerperas.

AIM: The aim of this study is to identify the pathomorphological features of the placenta and the composition of placental collagens in women who were obese before pregnancy and at the time of delivery at the Perinatal Center of St. Petersburg State Medical University from 2018 to 2021 to assess potential fetal risks and to predict possible complications during pregnancy and in the postnatal period for the mother.

MATERIALS AND METHODS: A histological examination of the placentas of obese women (18 patients) and the ones with a normal body mass index (18 patients) who gave birth to mature newborns at the Perinatal Center of St. Petersburg State Medical University from 2018 to 2021 was performed followed by immunohistochemical examination. Staining of placenta specimens was carried out in accordance with the standard immunohistochemical protocol, using primary antibodies to type I–IV collagen.

RESULTS: Microscopic examination of chorionic villi revealed no significant differences in the presence of chronic inflammation and angiogenesis disorders between the groups. When studying collagen expression levels, the following differences have been found: in the group of pregnant obese patients, the optical luminescence density and distribution area for type I–III collagen in the placenta were significantly higher, while for type IV collagen they were significantly lower compared with the control group.

CONCLUSIONS: The following features of the formation of connective tissue in the placenta in obese mothers have been revealed: an increase in type I–III collagen production and a decrease in type IV collagen production. The obtained findings indicate an earlier functional and morphological change in the placenta than those detected by standard histological methods.

Keywords: children; maternal obesity; placenta; collagen.

To cite this article

Petrenko YuV, Ivanov DO, Polyakova VO, Novikova VP, Fedotova EP, Demchenkova OA, Levadneva MI, Tarkhanova EB. Collagens of placenta composition in obese puerperant women who gave birth to children at St. Petersburg State Pediatric Medical University in 2018–2021. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(1):29–36. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15129-36

Received: 12.12.2023 **Accepted:** 16.01.2024 **Published:** 29.02.2024

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Актуальность проблемы патологии беременности на фоне ожирения связана с ростом частоты ожирения в российской популяции [1, 3, 4]. Изучаются как генетические, так и эпигенетические предикторы ожирения [7], роль материнского ожирения в формировании заболевания у детей [11, 12]. В настоящее время установлено, что ожирение матерей является фактором риска патологического течения беременности, рождения маловесных новорожденных и новорожденных с массой тела более 4 кг, заболеваний детей в периоде новорожденности и в более старшем возрасте [11]. Неблагоприятные перинатальные исходы при ожирении матери связаны с изменением морфологической структуры и функционального состояния плаценты: уменьшением числа ворсин и их хроническим воспалением, нарушением ангиогенеза, плацентарной недостаточностью, нарушением экспрессии адипокинов, оперирующих в системе мать – плацента – плод [10, 12, 15, 16]. Изменения плаценты описаны при различных патологических состояниях беременности [8, 17]; выявлена роль нарушения формирования соединительной ткани в плаценте, в развитии плацентарной недостаточности [2, 18, 19].

Коллаген относится к фибриллярным белкам, молекула которого включает 3 пептидные спиралевидные цепи, состоящие из 1 тыс. аминокислотных остатков в каждой. Из них формируется плотная спираль второго порядка с параллельной ориентацией цепей, между которыми присутствуют водородные связи [6]. Коллаген синтезируется в фибробластах; он является компонентом экстрацеллюлярного матрикса [14]. Наиболее распространены интерстициальные (фибриллярные) коллагены I, II, III, V, XI типов. Эндотелиальные клетки базальной мембраны продуцируют коллаген IV типа, выполняющий специфическую структурную функцию [14] и играющий основную роль в сохранении целостности эпителия. Коллаген IV типа единственный имеет в своем составе аминокислоту лизин и не дезаминируется. Выработка лизина усиливается при гипоксии, урогенитальной инфекции, гормональных сдвигах [14]. За счет эластических свойств коллагена IV типа сосуды плаценты могут адаптивно деформироваться в широких пределах [13]. Коллаген IV типа — основной компонент разрушенных участков плаценты, что, вероятно, позволяет ей сохранять эластичность [9]. При патологии коллаген IV типа может замещать коллагены I и III типов, которые также выполняют структурную функцию. Это рассматривается как индикатор компенсации. Основным коллагеном, образующим каркас плаценты, является коллаген I типа, экспрессирующийся в якорных и базальных частях ворсин. Задержка роста плода сопровождается снижением содержания коллагена I в центральной зоне плаценты; в парацентральных зонах он экспрессирован в центральной части ворсин и не экспрессируется в периферических зонах котиледонов. В краевых зонах коллаген I экспрессируется в центральной части ворсин, однако меньше, чем в парацентральной зоне [9]. Недостаточная экспрессия коллагена I типа, обладающего наибольшей механической плотностью, в центральной части плаценты и избыточная в краевых зонах свидетельствует о нарушении развития плаценты [2].

Коллаген III типа распределен в плаценте крайне неравномерно (различается в 2–4 раза) и даже может полностью отсутствовать. Предполагается, что адаптивная изменчивость морфологической структуры плаценты может быть связана с дифференциальной зональностью экспрессии коллагена III типа [2].

Проводились иммуногистохимические исследования коллагенов в плаценте при различных перинатальных состояниях: гипоксии плода в родах, асфиксии при рождении, переношенной беременности, при неблагоприятном течении периода ранней неонатальной адаптации [2, 5, 17, 18]. В то же время, исследований состояний коллагеногенеза у женщин с ожирением не проводилось.

Цель исследования — выявить патоморфологические особенности и оценить состав коллагенов плаценты у женщин, имевших ожирение до беременности и на момент родов, получивших родоразрешение в Перинатальном центре Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) с 2018 по 2021 г., для определения риска неблагоприятных исходов беременности и постнатальных осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено гистологическое исследование 18 плацент женщин, имеющих ожирение (группа 1) и 18 плацент женщин с нормальным индексом массы тела (группа 2), родивших доношенных младенцев в перинатальном центре СПбГПМУ с 2018 по 2021 г. Биопсийный материал исследуемой части плацент объемом 1 $см^3$ фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине (pH 7,2), обезвоживали с помощью автоматической станции проводки материала LeicaTP1020 и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma, США) для последующего иммуногистохимического (ИГХ) исследования. Окрашивание препаратов плаценты проводили по стандартному ИГХ-протоколу, с использованием первичных антител к коллагену I типа (1 : 100, Abcam), коллагену II типа (1: 50, Abcam), коллагену III типа (1 : 100, Abcam), коллагену IV типа (1 : 100, Abcam). В качестве вторичных антител использовали антитела, конъюгированные с флуорохромами: Alexa Fluor 488 (1 : 1000, Abcam, США). Ядра клеток докрашивали Hoechst 33258 (Sigma, США). Далее проводили морфометрическое исследование микрофотографий с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Zeiss Fluoview CM FV300-IX70, цифровой камеры Olympus и программного обеспечения

с открытым исходным кодом ImageJ 1.53 (US National Institutes of Health). В каждом срезе в пяти полях зрения оценивали следующие показатели: оптическую плотность экспрессии, значение рассчитывалось автоматически в соответствии с законом Бугера – Ламберта – Бера; использование индикатора, так называемой оптической плотности выражения (у. е.), для анализа оптических параметров микрофотографий является приемлемым, поскольку измерения проводятся по аналогии со спектрофотометрическим анализом; область относительного выражения, рассчитывается как отношение площади иммунопозитивных клеток к общей площади препарата:

$$S(\%) = \frac{S_{\text{позитивное}}}{S_{\text{общая}}} \times 100.$$

После чего вычисляли средние величины исследуемых показателей.

Статистическую обработку материала проводили с использованием стандартных методов математической статистики и программы Jamovi 2.3.21. Описание количественных данных представлено в виде средневыборочного значения, стандартного отклонения и 95 % доверительного интервала в виде $M \pm \sigma$ (95 % ДИ) и в виде медианы (*Me*) и квартилей Q_1 и Q_3 в формате *Me* [Q_1; Q_3]. Для проверки гипотезы о нормальности распределения применяли критерии Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Для сравнения независимых выборок применялся критерий Стьюдента (с поправкой Уэлча, если были различные дисперсии) или Манна – Уитни в зависимости от типа распределения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст женщин (34,4 ± 4,8 и 32,5 ± 4,7 года; $p = 0{,}240$), масса плаценты (611,3 ± 128,1 и 610,6 ± 141,8 г; $p = 0{,}988$), плодово-плацентраный индекс (0,168 ± 0,023 и 0,164 ± 0,022; $p = 0{,}636$) и морфологические показатели плаценты, характеризующие состояние ворсин, признаки хронического воспаления нарушения ангиогенеза и перинатальные риски, не имели значимых различий в изучаемых группах.

При анализе состава соединительной ткани плаценты обнаружены различия в выраженности (оптическая яркость) и площади экспрессии коллагенов I–IV типов. Результаты представлены в таблице и на последующих диаграммах (рис. 1).

Таблица. Экспрессия коллагенов в плаценте женщин с ожирением
Table. Collagen expression in the placenta of obese women

Показатель / Indicators	Группа 1 / Group 1 (n = 18)	Группа 2 / Group 2 (n = 18)	p
Коллаген I типа / Type I collagen			
Площадь экспрессии, % / Expression area, % (*Me* [Q_1; Q_3])	64,70 ± 2,88 (95 % ДИ/CI 63,27–66,13) 65,29 [62,07; 66,90]	58,29 ± 3,54 (95 % ДИ/CI 56,53–60,05) 58,89 [54,91; 60,59]	<0,001
Оптическая яркость, у. е. / Optical brightness, c. u. (*Me* [Q_1; Q_3])	83,78 ± 4,88 (95 % ДИ/CI 81,36–86,21) 86,05 [80,46; 87,28]	76,78 ± 3,62 (95 % ДИ/CI 74,98–78,58) 75,18 [74,23; 78,67]	<0,001
Коллаген II типа / Type II collagen			
Площадь экспрессии, % / Expression area, % (*Me* [Q_1; Q_3])	15,74 ± 6,92 (95 % ДИ/CI 12,30–19,19) 16,39 [8,62; 20,52]	8,33 ± 4,37 (95 % ДИ/CI 6,16–10,51) 6,21 [5,30; 9,94]	<0,001
Оптическая яркость, у. е. / Optical brightness, c. u. (*Me* [Q_1; Q_3])	10,38 ± 5,22 (95 % ДИ/CI 7,78–12,97) 10,34 [5,87; 15,19]	5,74 ± 5,27 (95 % ДИ/CI 3,12–8,36) 4,04 [2,04; 6,19]	0,008
Коллаген III типа / Type III collagen			
Площадь экспрессии, % / Expression area, % (*Me* [Q_1; Q_3])	34,72 ± 3,01 (95 % ДИ/CI 33,22–36,21) 36,10 [34,16; 36,52]	24,92 ± 5,30 (95 % ДИ/CI 22,29–27,55) 23,78 [20,58; 26,05]	<0,001
Оптическая яркость, у. е. / Optical brightness, c. u. (*Me* [Q_1; Q_3])	19,60 ± 3,97 (95 % ДИ/ CI 17,63–21,57) 18,99 [17,46; 21,45]	18,96 ± 6,35 (95 % ДИ/CI 15,80–22,12) 17,43 [15,29; 21,00]	0,521.
Коллаген IV типа / Type IV collagen			
Площадь экспрессии, % / Expression area, % (*Me* [Q_1; Q_3])	9,64 ± 1,48 (95 % ДИ/CI 8,91–10,38) 9,39 [8,70; 10,58]	13,25 ± 3,14 (95 % ДИ/CI 11,68–14,81) 12,21 [12,06; 15,13]	<0,001
Оптическая яркость, у. е. / Optical brightness, c. u. (*Me* [Q_1; Q_3])	6,17 ± 0,63 (95 % ДИ/CI 5,85–6,49) 6,10 [5,93; 6,45]	6,97 ± 0,96 (95 % ДИ/CI 6,50–7,45) 6.96 [6,44; 7,78]	0,005

Приложение. ДИ — доверительный интервал. *Note*. CI — confidence interval.

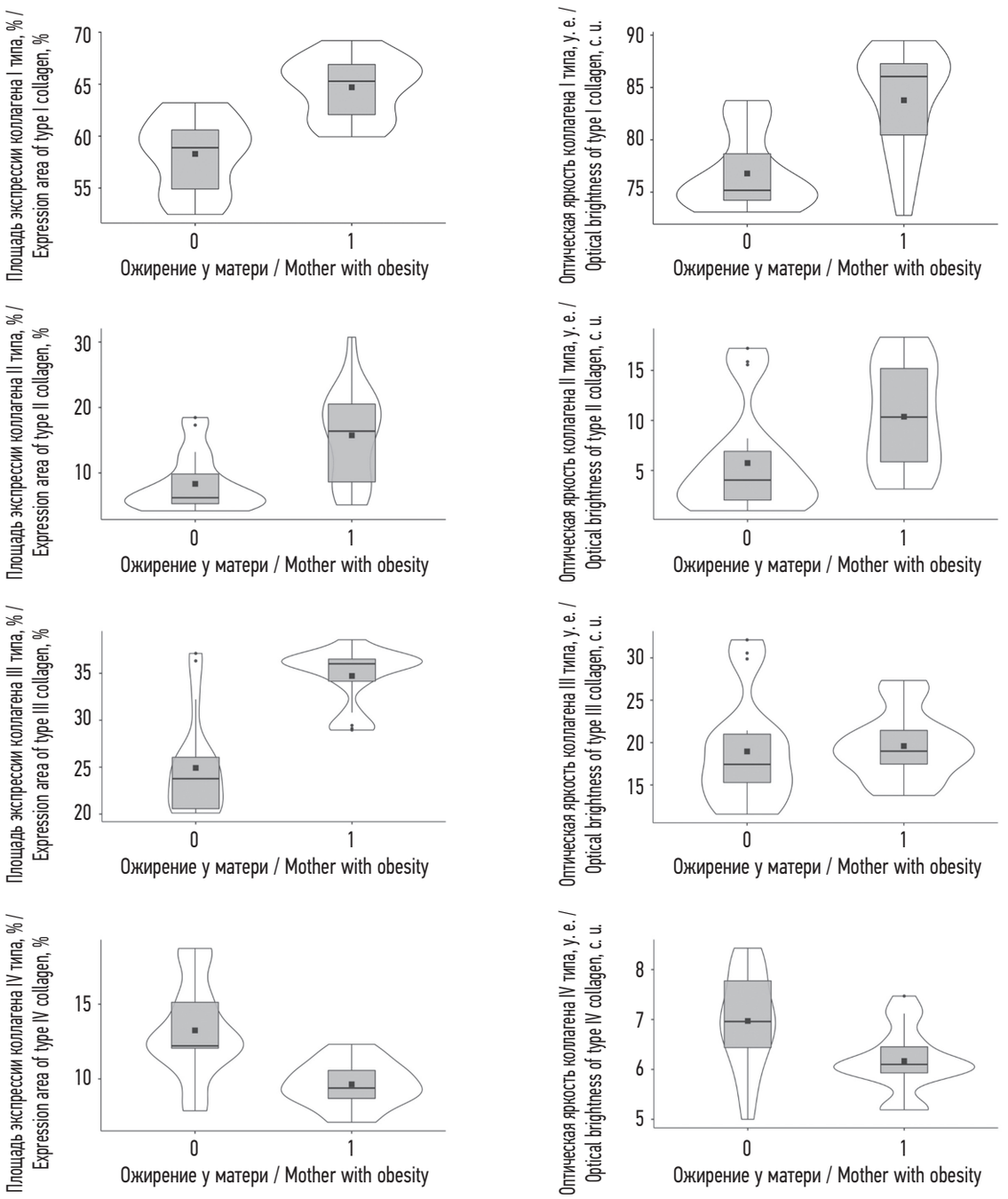


Рис. 1. Диаграммы экспресии коллагенов в плаценте женщин с ожирением
Fig. 1. Diagrams of collagen expression in the placenta of obese women

Клинические примеры иммуногистохимических исследований представлены на рис. 2.

ВЫВОДЫ

При патоморфологическом исследовании плацент в группе беременных с ожирением и в группе беременных с нормальным индексом массы тела достоверных различий обнаружено не было. Однако были выявлены следующие особенности состава соединительной ткани в плаценте у матерей с сопутствующим ожирением: увеличение продукции коллагенов I–III типов и уменьшение продукции коллагена IV типа. Выявляемые ИГХ-методом изменения соотношения коллагенов характеризовали более ранние функционально-морфологические изменения плаценты, чем те, что выявляются стандартными гистологическими методиками, в связи с чем могут быть использованы в качестве предикторов неблагоприятных исходов беременности и осложнений в постнатальном периоде.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15129-36

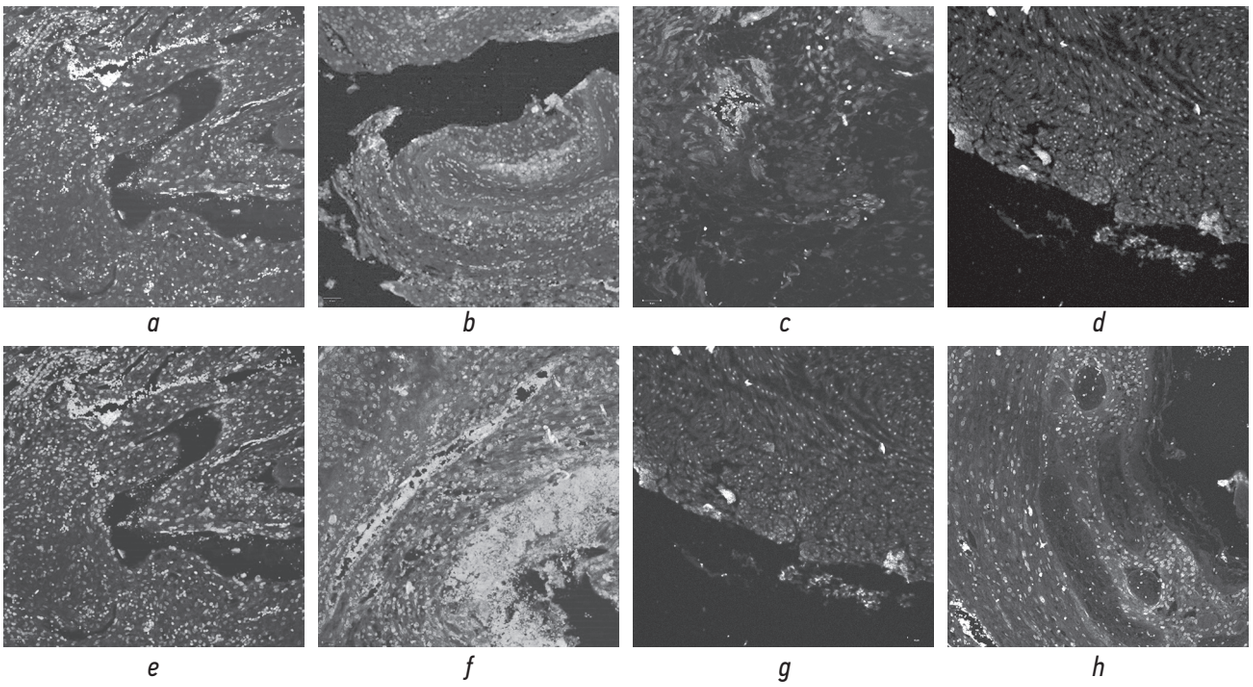


Рис. 2. Клинические примеры исследований экспрессии коллагенов в плаценте: *a* — экспрессия коллагена I типа в плаценте пациентки К. Н., 34 года, ИМТ 32; *b* — экспрессия коллагена I типа в плаценте пациентки А. П., 20 лет, ИМТ 21; *c* — экспрессия коллагена II типа в плаценте пациентки О. В., 31 год, ИМТ 34; *d* — экспрессия коллагена II типа в плаценте пациентки А. С., 32 года, ИМТ 23; *e* — экспрессия коллагена III типа в плаценте пациентки И. В., 30 лет, ИМТ 29; *f* — экспрессия коллагена III типа в плаценте пациентки В. П., 28 лет, ИМТ 24; *g* — экспрессия коллагена IV типа в плаценте пациентки О. В., 31 год, ИМТ 34; *h* — экспрессия коллагена IV типа в плаценте пациентки А. С., 32 года, ИМТ 23. Докрашивание ядер DAPI, увеличение ×20
Fig. 2. Clinical examples of the studies on collagen expression in the placenta: *a* — expression of type I collagen in placenta of patient K. N., 34 y. o., BMI 32; *b* — expression of type I collagen in the placenta of A. P., 20 y. o., BMI 21; *c* — expression of type II collagen in the placenta of patient O. V., 31 y. o., BMI 34; *d* — expression of type II collagen in the placenta of patient A. S., 32 y. o., BMI 23; *e* — expression of type III collagen in the placenta of patient I. V., 30 y. o., BMI 29; *f* — expression of type III collagen in the placenta of patient V. P., 28 y. o., BMI 24; *g* — expression of type IV collagen in the placenta of patient O. V., 31 y. o., BMI 34; *h* — expression of type IV collagen in placenta of patient A. S., 32 y. o., BMI 23. Additional nuclear staining with DAPI, magnification ×20

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. 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.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхабирова Ф.М., Абросимов А.Ю., Александрова Г.Ф., и др. Эндокринология: Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 592 с. EDN: YPFEXX

2. Буркитова А.М., Полякова В.О., Болотских В.М., Кветной И.М. Особенности строения плаценты при переношенной беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2019. Т. 68, № 6. С. 73–86. EDN: TAGSLQ doi: 10.17816/JOWD68673-86

3. Волощук И.Н. Морфологические основы и патогенез плацентарной недостаточности: автореф. … дис. д-ра мед. наук. Москва, 2002. 48 с. EDN: NHGWNN

4. 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. Т. 17, № 2. С. 126–135. EDN: BTFVGE doi: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135

5. Краснопольский В.И., Новикова С.В., Савельев С.В., Баринова И.В. Определение роли коллагена в формировании плацентарной недостаточности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2007. Т. 7, № 5. С. 17–23. EDN: ICEIST
6. Мазуров В.И. Биохимия коллагеновых белков. Москва: Медицина, 1974. 248 с. EDN: ZFXVSR
7. Новикова В.П., Гурова М.М. Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. Санкт-Петербург, 2018. 582 с. EDN: YWKXOX
8. Новикова С.В., Савельев С.В. К вопросу о структурных основах, определяющих функциональные проявления плацентарной недостаточности // РМЖ. Мать и дитя. 2014. Т. 22, № 14. С. 1030. EDN: SKBOAV
9. Новикова С.В. Современные проблемы родоразрешения женщин с фетоплацентарной недостаточностью: автореф. … дис. д-ра мед. наук. Москва, 2005. 47 с. EDN: NQCBMF
10. Петренко Ю.В., Прокопьева Н.Э., Ковалева В.В., Ковалева В.В. Особенности адипонектина в системе мать–плацента–плод // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5, № 3. С. 41–49. EDN: MOHAVQ doi: 10.56871/UTJ.2023.42.20.004
11. Петренко Ю.В., Новикова В.П., Полунина А.В. Ожирение у матерей и здоровье детей разного возраста // Педиатр. 2018. Т. 9, № 3. С. 24–27. EDN: RVJCIH doi: 10.17816/PED9324-27
12. Петренко Ю.В., Прокопьева Н.Э., Иванов Д.О., и др. К вопросу о фетальном программировании ожирения у детей // Forcipe. 2022. Т. 5, № S2. С. 399–400. EDN: EQKSVB
13. Петрова В.Д. Недержание мочи у женщин (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. … д-ра мед. наук. Москва, 2005. 48 с. EDN: NQCJOZ
14. Савельев С.В., Буянова С.Н., Бабунашвили Е.Л., Мгелиашвили М.В. Определение роли коллагена IV типа в патогенезе миомы матки // Российский вестник акушерства и гиникологии. 2005. Т. 5, № 4. С. 7–10.
15. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б., Новикова В.П., Хавкин А.И. Плацента как орган-мишень материнского ожирения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021. Т. 20, № 5. С. 93–99. EDN: WSJGRO doi: 10.20953/1726-1678-2021-5-93-99
16. 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. Т. 9, № 3. С. 31–39. EDN: ZZIDYA
17. Edu A., Teodorescu C., Dobjanschi C.G., et al. Placenta changes in pregnancy with gestational diabetes // Rom J Morphol Embryol. 2016. Vol. 57, N. 2. P. 507–512.
18. Ortega M.A., Asúnsolo Á., Álvarez-Rocha M.J., et al. Remodelling of collagen fibres in the placentas of women with venous insufficiency during pregnancy // Histol Histopathol. 2018. Vol. 33, N. 6. P. 567–576. doi: 10.14670/HH-11-948
19. Shi J.W., Lai Z.Z., Yang H.L., et al. Collagen at the maternal-fetal interface in human pregnancy // Int J Biol Sci. 2020. Vol. 16, N. 12. P. 2220–2234. doi: 10.7150/ijbs.45586

REFERENCES

1. Abdulkhabirova FM, Abrosimov AYu, Aleksandrova GF, et al. *Endocrinology: Russian clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 592 p. EDN: YPFEXX (In Russ.)
2. Burkitova AM, Polyakov VO, Bolotskikh VM, Kvetnoy IM. Features of the placenta structure in post-term pregnancy. *Journal of Obstetrics and Womans Diseases*. 2019;68(6):73–86. EDN: TAGSLQ doi: 10.17816/JOWD68673-86
3. Voloshchuk IN. *Morphologic bases and pathogenesis of placental insufficiency*. [dissertation abstract]. Moscow; 2002. 48 p. (In Russ.) EDN: NHGWNN
4. Gritsinskaya VL, Novikova VP, Khavkin AI. On the epidemiology of underweight in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of scientific publications). *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022; 17(2):126–135. EDN: BTFVGE doi: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135
5. Krasnopolsky VI, Novikova SV, Saveliev SV, Barinova IV. Determination of the role of collagen in the formation of placental insufficiency. *Russian Messenger of Obstetrician-Gynecologist*. 2007;7(5):17–23. EDN: ICEIST
6. Mazurov VI. *Biochemistry of collagen proteins*. Moscow: Medicine; 1974. 248 p. EDN: ZFXVSR (In Russ.)
7. Novikova VP, Gurova MM. *Multidisciplinary problems of obesity in children*. Saint Petersburg; 2018. 582 p. EDN: YWKXOX
8. Novikova SV, Savelyev SV. To the question of structural bases determining functional manifestations of placental insufficiency. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2014;22(14):1030. EDN: SKBOAV
9. Novikova SV. *Modern problems of delivery of women with feto-placental insufficiency*. [dissertation abstract]. Moscow 2005. 47 p. (In Russ.) EDN: NQCBMF
10. Petrenko YuV, Prokopyeva NE, Kovaleva VV, Kovaleva VV. Features of adiponectin at the mother–placenta–fetus system. *University Therapeutic Journal*. 2023;5(3):41–49. EDN: MOHAVQ doi: 10.56871/UTJ.2023.42.20.004
11. Petrenko YuV, Novikova VP, Polunina AV. Maternal obesity and child health at different ages. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):24–27. EDN: RVJCIH doi: 10.17816/PED9324-27
12. Petrenko YuV, Prokopeva NE, Ivanov DO, et al. Toward fetal programming of obesity in children. *Forcipe*. 2022;5(S2):399–400. EDN: EQKSVB (In Russ.)
13. Petrova VD. *Urinary incontinence in women (etiopathogenesis, clinic, diagnosis, treatment)*: [dissertation abstract]. Moscow; 2005. 48 p. (In Russ.) EDN: NQCJOZ
14. Savelyev SV, Buyanova SN, Babunashvili EL, Mgeliashvili MV. Determination of the role of collagen type IV in the pathogenesis of uterine myoma. *Russian Herald of Obstetrics and Gynecology*. 2005;5(4):7–10. (In Russ.)
15. Smirnova NN, Kuprienko NB, Novikova VP, Khavkin AI. Placenta as a target organ for maternal obesity. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(5):93–99. EDN: WSJGRO doi: 10.20953/1726-1678-2021-5-93-99
16. Smirnova NN, Kuprienko NB, Petrenko YuV, Novikova VP. Maternal obesity and the mother–placenta–fetus system: evidence-based mechanisms of influence. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(3):31–39. EDN: ZZIDYA
17. Edu A, Teodorescu C, Dobjanschi CG, et al. Placenta changes in pregnancy with gestational diabetes. *Rom J Morphol Embryol*. 2016;57(2):507–512.

18. Ortega MA, Asúnsolo Á, Álvarez-Rocha MJ, et al. Remodelling of collagen fibres in the placentas of women with venous insufficiency during pregnancy. *Histol Histopathol*. 2018;33(6):567–576. doi: 10.14670/HH-11-948

19. Shi JW, Lai ZZ, Yang HL, et al. Collagen at the maternal-fetal interface in human pregnancy. *Int J Biol Sci*. 2020;16(12):2220–2234. doi: 10.7150/ijbs.45586

ОБ АВТОРАХ

Юрий Валентинович Петренко, канд. мед. наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8623-4574; eLibrary SPIN: 1644-1394; e-mail: alez1964@yandex.ru

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Виктория Олеговна Полякова, д-р биол. наук, профессор, профессор РАН, заместитель директора по научной работе, ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-8682-9909; eLibrary SPIN: 5581-5413; e-mail: vopol@yandex.ru

***Валерия Павловна Новикова,** д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; ORCID: 0000-0002-0992-1709; eLibrary SPIN: 1875-8137; e-mail: novikova-vp@mail.ru

Елена Павловна Федотова, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины им. Д.Д. Лохова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2975-1014; e-mail: Kris6060@mail.ru

Ольга Алексеевна Демченкова, лаборант кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-2686-5785; eLibrary SPIN: 5092-4778; e-mail: dnwhelga@list.ru

Марина Ивановна Левадневa, заведующая отделением физиологии новорожденных ПЦ Клиники, ФБГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 000-0001-6716-7567; eLibrary SPIN: 2780-6674; e-mail: m-lev11@yandex.ru

Елена Борисовна Тарханова, врач-неонатолог отделения физиологии новорожденных ПЦ Клиники ФБГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-6338-2558; e-mail: kasablanka85@list.ru

AUTHORS' INFO

Yuriy V. Petrenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology, Faculty of the Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8623-4574; eLibrary SPIN: 1644-1394; e-mail: alez1964@yandex.ru

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector, Head of the Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology of the Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Victoria O. Polyakova, PhD, Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Science, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-8682-9909; eLibrary SPIN: 5581-5413; e-mail: vopol@yandex.ru

***Valeria P. Novikova,** MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-0992-1709; eLibrary SPIN: 1875-8137; e-mail: novikova-vp@mail.ru

Elena P. Fedotova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy with a Course of Forensic Medicine named after D.D. Lokhov, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2975-1014; e-mail: Kris6060@mail.ru

Olga A. Demchenkova, Laboratory Assistant, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-2686-5785; eLibrary SPIN: 5092-4778; e-mail: dnwhelga@list.ru

Marina I. Levadneva, Head, Department of Neonatal Physiology, Perinatal Center, Pediatric University Clinic, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 000-0001-6716-7567; eLibrary SPIN: 2780-6674; e-mail: m-lev11@yandex.ru

Elena B. Tarkhanova, Neonatologist, Department of Neonatal Physiology, Perinatal Center, Pediatric University Clinic, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-6338-2558; e-mail: kasablanka85@list.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15137-44

Влияние неалкогольной жировой болезни печени на репродуктивную функцию в эксперименте

Т.В. Брус [1], А.А. Калинина [1], А.В. Баннова [2], Р.В. Кораблев [1], Ю.С. Брус [1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. В настоящее время внимание специалистов привлекает взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени и развитие репродуктивных нарушений как у мужчин, так и у женщин. Для лучшего понимания этиологии этих состояний и механизмов патогенеза разрабатываются экспериментальные модели. Модель с применением гиперкалорийной диеты, содержащей повышенное количество углеводов, представлена в данном исследовании.

Цель — изучить влияние неалкогольной жировой болезни печени на репродуктивную функцию самок крыс линии Wistar.

Материалы и методы. Исследование было проведено на 30 крысах-самках линии Wistar, которые были разделены на две группы. Крысы контрольной группы получали стандартное питание. У крыс экспериментальной группы воспроизводилась модель неалкогольной жировой болезни печени. Для верификации диагноза в группах оценивали изменения массы тела животных, уровней общего холестерина, триглицеридов и глюкозы. После установки диагноза к самкам подсаживали самцов для оценки фертильности самок.

Результаты. Содержание животных на высокоуглеводной диете приводило к ожирению самок экспериментальной группы. У крыс с неалкогольной жировой болезнью печени обнаружено достоверное повышение в крови уровня общего холестерина и триглицеридов, а также глюкозы. Зарегистрировано достоверное уменьшение количества беременностей в группе с неалкогольной жировой болезнью печени. Выявлено также уменьшение числа особей в потомстве.

Выводы. Результаты эксперимента свидетельствуют, что неалкогольная жировая болезнь печени достоверно снижает фертильность самок лабораторных крыс и уменьшает количество особей в помете. Данная модель может быть использована для изучения причин развития заболевания, а также для лучшего понимания механизмов, лежащих в основе репродуктивной дисфункции у пациентов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; гепатоз; стеатогепатит; бесплодие; крысы.

Как цитировать

Брус Т.В., Калинина А.А., Баннова А.В., Кораблев Р.В., Брус Ю.С. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на репродуктивную функцию в эксперименте // Педиатр. 2024. Т. 15. № 1. С. 37–44. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15137-44

Рукопись получена: 11.12.2023 **Рукопись одобрена:** 17.01.2024 **Опубликована:** 29.02.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15137-44

Influence of non-alcoholic fatty liver disease on reproductive function in an experimental

Tatiana V. Brus [1], Anna A. Kalinina [1], Anastasia V. Bannova [2], Rodion V. Korablev [1], Yurii S. Brus [1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] S.I. Georgievsky Order of the Red Banner of Labor Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Currently, the attention of specialists is drawn to the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and the development of reproductive disorders in both men and women. To better understand the etiology of these conditions and the mechanisms of pathogenesis, experimental models are being developed. A model using a hypercaloric diet containing increased amounts of carbohydrates is presented in this study.

AIM: The aim of this study is to study the effect of non-alcoholic fatty liver disease on the reproductive function of female Wistar rats.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted on 30 female Wistar rats, which were divided into two groups. The rats in the control group received standard nutrition. The non-alcoholic fatty liver disease model was reproduced in rats of the experimental group. To verify the diagnosis in the groups, changes in animal body weight, total cholesterol, triglycerides and glucose were assessed. After the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease was established, males were placed with the females to assess the females' fertility.

RESULTS: Keeping animals on a high-carbohydrate diet led to obesity in the females of the experimental group. In rats with non-alcoholic fatty liver disease, a significant increase in the blood levels of total cholesterol and triglycerides, as well as glucose, was found. A significant decrease in the number of pregnancies was recorded in the group with non-alcoholic fatty liver disease. A decrease in the number of individuals in the offspring was also revealed.

CONCLUSIONS: The results of the experiment indicate that the use of a hypercaloric diet in rats causes the development of non-alcoholic fatty liver disease. Non-alcoholic fatty liver disease significantly reduces the fertility of female laboratory rats and reduces the number of individuals in the litter. This model can be used to study the causes of the development of the disease, as well as to better understand the mechanisms underlying reproductive dysfunction in patients.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; hepatosis; steatohepatitis; infertility; rats.

To cite this article

Brus TV, Kalinina AA, Bannova AV, Korablev RV, Brus YuS. Influence of non-alcoholic fatty liver disease on reproductive function in an experimental. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(1):37–44. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15137-44

Received: 11.12.2023 **Accepted:** 17.01.2024 **Published:** 29.02.2024

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает лидирующую позицию в структуре заболеваний печени и рассматривается как мультисистемное заболевание, ассоциированное с метаболическим синдромом [10, 12]. Как известно, МС включает такие патологические состояния, как ожирение, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет 2-го типа, гиперлипидемию и артериальную гипертензию [24].

Общая распространенность НАЖБП в мире в среднем составляет 25,24 %. Наиболее высокая распространенность наблюдается на Ближнем Востоке и в Южной Америке, наиболее низкая — в Африке [25]. По данным Всероссийского эпидемиологического исследования DIREG 2 распространенность НАЖБП в России составляет 37,3 % [9], а в Санкт-Петербурге — 49,1 % [11].

Одна из острых проблем у пациенток с НАЖБП — нарушение репродуктивной функции, в том числе ановуляторный менструальный цикл, гиперандрогенемия, синдром поликистозных яичников, бесплодие [16]. Частота бесплодия в группе женщин с НАЖБП составляет 33,6 % по сравнению с 18,6 % среди женщин с нормальной массой тела [8].

Гиперинсулинемия стимулирует синтез яичниковых андрогенов, а также ингибирует секрецию глобулинов, связывающих половые гормоны в печени, что приводит к увеличению циркуляции свободных андрогенов в кровотоке. Патологическая ИР при беременности может стать причиной развития гестационного сахарного диабета, артериальной гипертензии, привести к прерыванию беременности. Увеличивается риск осложнений и в неонатальном периоде, что связано с нарушениями развития плода, — гипертрофия и гипотрофия плода встречается у женщин с патологической ИР соответственно в 2 и в 3 раза чаще, чем у здоровых женщин [5]. Кроме того, накопление жировых отложений может привести к тканевой гипоксии, митохондриальной дисфункции и развитию окислительного стресса, приводит к активации процессов перекисного окисления липидов [2, 7].

Тем не менее влияние женских половых гормонов на развитие метаболических нарушений у пациенток с НАЖБП не до конца изучено. Для глубокого изучения механизмов взаимосвязи НАЖБП и репродуктивной дисфункции необходим поиск адекватных экспериментальных моделей. В ряде научных исследований была доказана эффективность высококалорийной диеты с повышенным содержанием углеводов («западная диета») [1]. Такая диета приближена к питанию современного человека и считается наиболее подходящей для моделирования НАЖБП. Было также обнаружено, что «диета кафетерия» отрицательно влияет на репродуктивную функцию самок, уменьшая количество ооцитов и толщину фолликулярного слоя [3, 22].

Цель исследования — изучить влияние неалкогольной жировой болезни печени на репродуктивную функцию самок крыс линии Wistar.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 30 самках крыс Wistar, массой тела на момент включения в исследование 220–240 г, на базе научно-исследовательской лаборатории кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Животные получены из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» РАМН (Ленинградская область). Перед началом исследования его план и стандартные операционные процедуры были рассмотрены и утверждены Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (№ 09/04 от 11.02.2022).

Животные были разделены на 2 группы:

1. «Контроль» (n = 15) — здоровые, интактные крысы, у которых производили исследование параметров метаболизма для расчета фоновых, референсных значений («нормальные показатели»).

2. «НАЖБП» (n = 15) — крысы, которые на протяжении всего эксперимента в течение 30 дней в качестве корма получали брикеты, содержащие пищевые компоненты в следующих соотношениях (по массе): 26 % белок, 10 % животный жир, 50 % фруктоза, 8 % целлюлоза, 5 % минеральные вещества, 1 % витамины.

Через 30 дней часть животных вывели из эксперимента (5 из контрольной группы, 5 из группы НАЖБП) для оценки параметров метаболизма.

В ходе исследования производили морфометрическую оценку изменения массы тела лабораторных животных, биохимический анализ основных метаболических показателей крови, гистологическое исследование печени. Общепринятыми методами *in vitro* определяли: уровень глюкозы, общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ).

Для оценки фертильности к оставшимся крысам (n = 10 из контрольной группы, n = 10 из группы НАЖБП) подсаживали интактных самцов (по 1 самцу и 1 самке в клетку). На следующий день производили мазок из влагалища самок и фиксировали наличие в нем живых сперматозоидов (этот день считали первым днем беременности). Через 21 день (срок нормальной беременности у крыс) регистрировали число родивших самок и оценивали количество особей в потомстве. Крысы каждой группы на протяжении беременности получали питание, соответствующее их диете.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения SPSS for Windows 13.0. Сравнение средних данных независимых выборочных совокупностей выполняли с помощью t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении вариант в выборке) и U-критерия Манна – Уитни (при распределении вариант, отличном от нормального). Статистически значимыми изменения принимали при $p < 0,05$.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15137-44

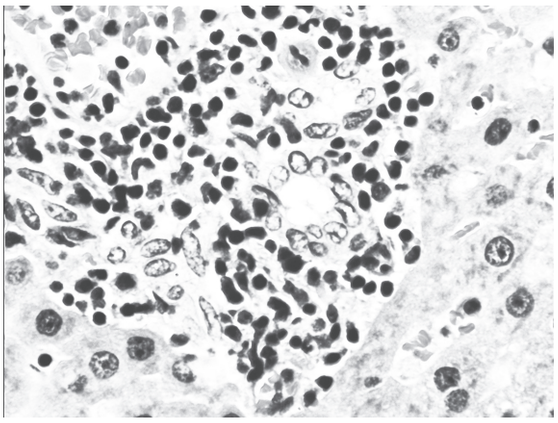


Рис. 1. Неалкогольная жировая болезнь печени (аутоптат печени, окраска гематоксилином и эозином, увел. ×40). Мононуклеарная инфильтрация
Fig. 1. Non-alcoholic fatty liver disease (liver autopsy, Hematoxylin-eosin staining, magnification ×40). Mononuclear cell infiltration

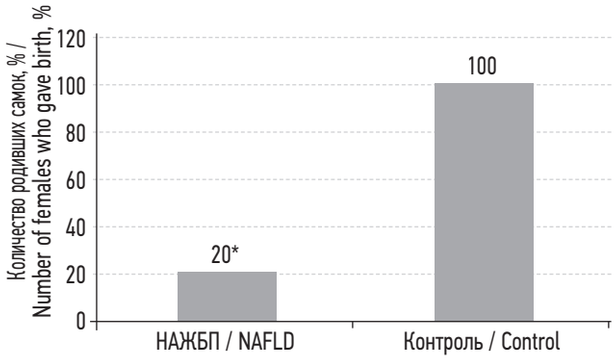


Рис. 2. Количество родивших самок крыс в экспериментальной и контрольной группах. *Отличия от группы «Контроль» достоверны на принятом уровне значимости ($p < 0,05$). НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
Fig. 2. The number of females rats who gave birth in the experimental and control groups. *Difference from the "Control" group at the established detection level ($p < 0.05$). NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease

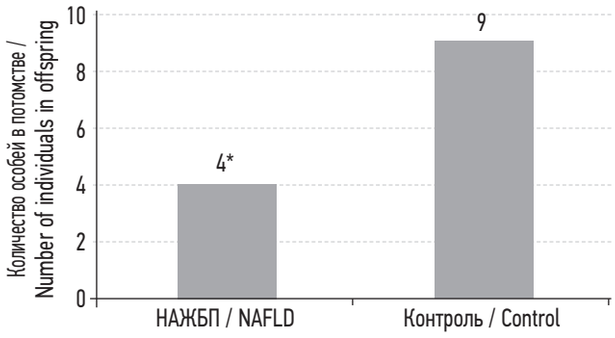


Рис. 3. Количественное сравнение родившихся особей в потомстве у экспериментальной и контрольной групп. *Отличия от группы «Контроль» достоверны на принятом уровне значимости ($p < 0,05$). НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
Fig. 3. Quantitative comparison of born individuals in offspring in experimental and control groups. *Difference from the "Control" group at the established detection level ($p < 0.05$). NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease

РЕЗУЛЬТАТЫ

При воспроизведении НАЖБП у крыс экспериментальной группы были выявлены характерные признаки — висцеральное ожирение, гипергликемия, дислипидемия.

После 30-дневной гиперкалорийной, насыщенной углеводами диеты у животных группы НАЖБП наблюдалось увеличение массы тела на 19 % (300 ± 10 г) по сравнению с контрольной группой (260 ± 7 г) ($p < 0,01$).

Основу патогенеза НАЖБП в используемой в исследовании модели поражения печени составляет глубокое нарушение липидного обмена с развитием гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. Анализ основных биохимических параметров крови выявил статистически значимое повышение уровня ТГ у животных экспериментальной группы (1,13 ± 0,53 ммоль/л) на 24 % по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Регистрировали также статистически значимое повышение уровня ОХ (2,52 ± 0,7 ммоль/л) на 45 % ($p < 0,05$) и уровня глюкозы (7,25 ± 1,1 ммоль/л) на 42 % ($p < 0,05$).

Гистологическое исследование также подтвердило различную степень выраженности морфологических изменений в экспериментальной и контрольной группах. У животных группы НАЖБП на гистологических препаратах печени регистрировали мононуклеарную инфильтрацию, гиперемию синусоидов, нарушение балочной структуры (рис. 1). В экспериментальной группе с НАЖБП наблюдалась крупнокапельная жировая дистрофия, которая характеризовалась наличием крупных липидных капель в цитоплазме гепатоцитов со смещением ядра к периферии клетки.

По прошествии 21 дня, после того как к оставшимся крысам были подсажены интактные самцы, было получено потомство. В результате развившихся тяжелых метаболических нарушений в группе животных НАЖБ способность к оплодотворению снизилась на 80 % по сравнению с контрольной группой. Все крысы (100 %) контрольной группы забеременели ($n = 10$), из группы НАЖБП ($n = 10$) — лишь 2 (20 %) (рис. 2).

У двух родивших крыс из группы НАЖБП родилось по 4 крысенка. В контрольной группе количество крысят в потомстве составило 9 ± 2 особи (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование фруктозоиндуцированной модели НАЖБП приводило к развитию основных компонентов метаболическим синдромом: НАЖБП, ожирению, дислипидемии, инсулинорезистентности. Как известно, метаболизм фруктозы значительно влияет как на липидный гомеостаз, так и на обмен глюкозы [14, 19]. Прием фруктозы усиливает липогенез *de novo* в гепатоцитах, что приводит к накоплению свободных жирных кислот (СЖК) [4, 7].

У животных экспериментальной группы развилась гипергликемия, вследствие развития инсулинорезистентности. Она может быть вызвана снижением как чувствительности клеток-мишеней к инсулину, так и рецепторов инсулина [13]. Гипертрофия жировой ткани сопровождается снижением продукции противовоспалительного адипонектина и увеличением продукции провоспалительных фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 6, лептина, резистина, которые снижают чувствительность тканей к инсулину. Предыдущие эксперименты также доказывают развитие инсулинорезистентности у животных с НАЖБП [1, 17]. Есть данные, подтверждающие увеличение числа апоптотических фолликулов у крыс с НАЖБП по сравнению с контрольной группой [6, 15].

Анализ полученных данных позволяет сделать заключение о снижении фертильности самок крыс с НАЖБП, о чем свидетельствует снижение количества родивших самок, а также уменьшение числа особей в потомстве.

Результаты настоящего эксперимента коррелируют с данными клинических исследований [7, 18, 20]. Механизмы зависимости снижения фертильности при НАЖБП сложны и многофакторны: гормональные изменения могут привести к ановуляции, снижению качества ооцитов и восприимчивости эндометрия. Одним из механизмов повреждения органелл ооцитов является липотоксичность. Избыток СЖК накапливается в виде ТГ в адипоцитах, где они оказывают повреждающее действие на клетки. При снижении способности адипоцитов аккумулировать ТГ, СЖК концентрируются в других тканях, в частности в ооцитах, оказывая токсическое действие [18, 23]. СЖК повышают количество активных форм кислорода, которые способны вызывать окислительный стресс митохондрий [7, 21].

Нередко у женщин с НАЖБП диагностируют синдром поликистозных яичников, недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла, гирсутизм, вирилизацию, гиперпластические процессы эндометрия с повышенным риском развития рака эндометрия. Все эти состояния отрицательно влияют на фертильность [20].

ВЫВОДЫ

Результаты настоящего исследования подтверждают, что использование гиперкалорийной, насыщенной углеводами диеты у крыс приводит к развитию НАЖБП, основными проявлениями которой являются: висцеральное ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность, гипергликемия. Данная диета максимально приближена к современному питанию большинства людей.

Результаты эксперимента доказывают, что развитие НАЖБП оказывает негативное влияние на репродуктивную функцию самок лабораторных крыс, что выявляется в статистически значимом снижении числа беременностей в экспериментальной группе и уменьшении числа особей в потомстве родивших самок с НАЖБП.

Применяемая в исследовании модель НАЖБП может быть использована для дальнейшего изучения ее влияния на репродуктивную систему, а также для исследования потенциальных подходов к профилактике и лечению возникающих метаболических нарушений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли равный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи 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

Authors' contribution. All authors made significant contributions to the development of the concept, research and preparation of the article and approved the final version before publication.

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., и др. Экспериментальная модель метаболического синдрома у крыс на основе высокожировой и высокоуглеводной диеты // Бюллетень сибирской медицины. 2020. Т. 19, № 4. С. 14–20. EDN: DIHLEB doi: 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20

2. Брус Т.В., Васильев А.Г. Современное представление о неалкогольной жировой болезни печени // Российские биомедицинские исследования. 2020. Т. 5, № 1. С. 18–25. EDN: YSAYYS

3. Брус Т.В., Васильев А.Г., Кравцова А.А., и др. Биомоделирование жировой дистрофии печени смешанной этиологии // Педиатр. 2023. Т. 14, № 5. С. 25–31. EDN: BNSRIF doi: 10.17816/PED625940

4. Патент на изобретение № 2757199/ 12.10.2021. Брус Т.В., Васильев А.Г., Трашков А.П., и др. Способ моделирования жировой болезни печени смешанного генеза у крыс. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2757199C1_20211012

5. Брус Т.В., Евграфов В.А. Патофизиология печеночной недостаточности // Педиатр. 2022. Т. 66, № 1. С. 55–64. EDN: CYDBYP doi: 10.17816/PED13355-64

6. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Васильева А.В., и др. Морфологические изменения печени при жировой дистрофии различной этиологии // Российские биомедицинские исследования. 2021. Т. 6, № 3. С. 21–26. EDN: MAGKAZ

7. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Беляева И.В., и др. Влияние сочетанного действия пренатального метаболического синдрома и применения различных доз глюкокортикоидов при беременности на потомство (экспериментальное исследование) // Детская медицина Северо-Запада. 2020. Т. 8, № 1. С. 66–67. EDN: ADRKIV
8. Брус Т.В., Хайцев Н.В., Кравцова А.А. Дисфункция печени в патогенезе ожоговой болезни и ее коррекция сукцинатсодержащими препаратами // Педиатр. 2016. Т. 7, № 4. С. 132–141. EDN: XRJTER doi: 10.17816/PED74132-141
9. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 25, № 6. С. 31–41. EDN: VOXFQP
10. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 2. С. 24–42. EDN: YIYGHP doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
11. Пальгова Л.К., Барановский А.Ю., Ушакова Т.И., и др. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Северо-Западном регионе России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2) // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2017. Т. 12, № 2. С. 118–135. EDN: ZDOTCB doi: 10.21638/11701/spbu11.2017.201
12. Савченко Я.В., Сергиевская З.А., Лопатиева С.О. Неалкогольная жировая дегенерация печени у людей различных возрастных групп: современный взгляд на проблему // Университетский терапевтический вестник. 2022. Т. 4, № 1. С. 11–21. EDN: OHBWEN doi: 10.56871/4338.2022.10.13.002
13. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину // Сахарный диабет. 2014. Т. 17, № 2. С. 29–40. EDN: SHBNYL doi: 10.14341/DM2014229-40
14. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г., и др. Динамика показателей красной крови у крыс с неалкогольной жировой болезнью печени и возможности ее коррекции // Клиническая патофизиология. 2017. Т. 23, № 3. С. 66–72. EDN: YPKUDT
15. Bazzano M.V., Torelli C., Pustovrh M.C., et al. Obesity induced by cafeteria diet disrupts fertility in the rat by affecting multiple ovarian targets // Reprod Biomed Online. 2015. Vol. 31, N. 5. P. 655–667. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.08.004
16. Broughton D.E., Moley K.H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact // Fertil Steril. 2017. Vol. 107, N. 4. P. 840–847. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017
17. Buyco D.G., Martin J., Jeon S., et al. Experimental models of metabolic and alcoholic fatty liver disease // World J Gastroenterol. 2021. Vol. 27, N. 1. P. 1–18. doi: 10.3748/wjg.v27.i1.1
18. Guojun C., Zhang W., Sirpa M., et al. A role for the androgen receptor in follicular atresia of estrogen receptor beta knockout mouse ovary // Biol Reprod. 2022. Vol. 66, N. 1. P. 77–84. doi: 10.1095/biolreprod66.1.77
19. Herman M.A., Birnbaum M.J. Molecular aspects of fructose metabolism and metabolic disease // Cell Metab. 2021. Vol. 33, N. 12. P. 2329–2354. doi: 10.1016/j.cmet.2021.09.010
20. Jalilian A., Kiani F., Sayehmiri F., et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome and its associated complications in Iranian women: a metaanalysis // Iran J Reprod Med. 2015. Vol. 13, N. 10. P. 591–604.
21. Marei W.F.A., Smits A., Mohey-Elsaeed O., et al. Differential effects of high fat diet-induced obesity on oocyte mitochondrial functions in inbred and outbred mice // Sci Rep. 2020. Vol. 10, N. 1. P. 9806. doi: 10.1038/s41598-020-66702-6
22. Na W., Li-Li L., Jin-Jie X., et al. Obesity accelerates ovarian follicle development and follicle loss in rats // Metabolism. 2014. Vol. 63, N. 1. P. 94–103. doi: 10.1016/j.metabol.2013.09.001
23. Wu L.L., Russell D.L., Wong S.L., et al. Mitochondrial dysfunction in oocytes of obese mothers: transmission to offspring and reversal by pharmacological endoplasmic reticulum stress inhibitors // Development. 2015. Vol. 142, N. 4. P. 681–691. doi: 10.1242/dev.114850
24. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease — A global public health perspective // J Hepatol. 2019. Vol. 70, N. 3. P. 531–544. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033
25. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // Hepatology. 2016. Vol. 64, N. 1. P. 73–84. doi: 10.1002/hep.28431

REFERENCES

1. Birulina YuG, Ivanov VV, Buiko EE, et al. High-fat, high-carbohydrate diet-induced experimental model of metabolic syndrome in rats. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2020;19(4):14–20. EDN: DIHLEB doi: 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20
2. Brus TV, Vasiliev AG. Up-to-date concept of non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Biomedical Research*. 2020;5(1):18–25. EDN: YSAYYS
3. Brus TV, Vasiliev AG, Kravcova AA, et al. Biomodeling of mixed origin fatty liver disease. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(5): 25–31. EDN: BNSRIF doi: 10.17816/PED625940
4. Patent RU No. 2757199 / 12.10.2021. Brus TV, Vasiliev AG, Trashkov AP, et al. *Method of modeling fatty liver disease of mixed genesis in rats*. Available from: https://yandex.ru/patents/doc/RU2757199C1_20211012 (In Russ.)
5. Brus TV, Evgrafov VA. Pathophysiology of hepatic insufficiency. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(3):55–64. EDN: CYDBYP doi: 10.17816/PED13355-64
6. Brus TV, Pyurveev SS, Vasilieva AV, et al. Morphological liver changes in case of various ethiology fatty dystrophy. *Russian Biomedical Research.* 2021;6(3):21–26. EDN: MAGKAZ
7. Brus TV, Pyurveev SS, Belyaeva IV, et al. Effect of the combined effect of prenatal metabolic syndrome and the use of different doses of glucocorticoids in pregnancy and offspring (experimental study). *Children's Medicine of the North-West.* 2020;8(1):66–67. EDN: ADRKIV
8. Brus TV, Khaytsev NV, Kravtsova AA. Liver dysfunction in pathogenesis of burn disease and its correction with succinate-containing drugs. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(4):132–141. EDN: XRJTER doi: 10.17816/PED74132-141
9. Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, et al. Of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–41. EDN: VOXFQP

10. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(2):24–42. EDN: YIYGHP doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
11. Palgova LK, Baranovsky AY, Ushakova TI, et al. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in the North-West region of Russia (Results of an open multicenter prospective study DIREG 2). *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2017;12(2):118–135. EDN: ZDOTCB doi: 10.21638/11701/spbu11.2017.201
12. Savchenko YaV, Sergievskaya ZA, Lopatieva SO. Non-alcoholic fatty liver degeneration in people of different age groups: a modern view of the problem. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(1):11–21. EDN: OHBWEN doi: 10.56871/4338.2022.10.13.002
13. Tkachuk VA, Vorotnikov AV. Molecular mechanisms of insulin resistance development. *Diabetes Mellitus*. 2014;17(2):29–40. EDN: SHBNYL doi: 10.14341/DM2014229-40
14. Trashkov AP, Brus TV, Vasil'ev AG, et al. Red blood indicators' dynamics in rats with non-alcoholic fatty liver disease and possibilities of its correction. *Clinical Pathophysiology*. 2017;23(3):66–72. EDN: YPKUDT
15. Bazzano MV, Torelli C, Pustovrh MC, et al. Obesity induced by cafeteria diet disrupts fertility in the rat by affecting multiple ovarian targets. *Reprod Biomed Online.* 2015;31(5):655–667. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.08.004
16. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017;107(4):840–847. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017
17. Buyco DG, Martin J, Jeon S, et al. Experimental models of metabolic and alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2021;27(1):1–18. doi: 10.3748/wjg.v27.i1.1
18. Guojun C, Zhang W, Sirpa M, et al. A role for the androgen receptor in follicular atresia of estrogen receptor beta knockout mouse ovary. *Biol Reprod*. 2022;66(1):77–84. doi: 10.1095/biolreprod66.1.77
19. Herman MA, Birnbaum MJ. Molecular aspects of fructose metabolism and metabolic disease. *Cell Metab*. 2021;33(12):2329–2354. doi: 10.1016/j.cmet.2021.09.010
20. Jalilian A, Kiani F, Sayehmiri F, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome and its associated complications in Iranian women: a metaanalysis. *Iran J Reprod Med.* 2015;13(10):591–604.
21. Marei WFA, Smits A, Mohey-Elsaeed O, et al. Differential effects of high fat diet-induced obesity on oocyte mitochondrial functions in inbred and outbred mice. *Sci Rep.* 2020;10(1):9806. doi: 10.1038/s41598-020-66702-6
22. Na W, Li-Li L, Jin-Jie X, et al. Obesity accelerates ovarian follicle development and follicle loss in rats. *Metabolism.* 2014;63(1):94–103, doi: 10.1016/j.metabol.2013.09.001
23. Wu LL, Russell DL, Wong SL, et al. Mitochondrial dysfunction in oocytes of obese mothers: transmission to offspring and reversal by pharmacological endoplasmic reticulum stress inhibitors. *Development.* 2015;142(4):681–691. doi: 10.1242/dev.114850
24. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease — A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019;70(3):531–544. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033
25. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431

ОБ АВТОРАХ

***Татьяна Викторовна Брус,** канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0001-7468-8563; eLibrary SPIN: 9597-4953; e-mail: bant.90@mail.ru

Анна Александровна Калинина, студентка 4-го курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: aa_kalinina@list.ru

Анастасия Викторовна Баннова, студентка 1-го курса 1-го медицинского факультета, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГБОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; ORCID: 0009-0007-6867-9477; e-mail: bannova06@list.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Tatiana V. Brus,** MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology with the course of Immunopathology, St. Petersburg State Medical Pediatric University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litivskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0001-7468-8563; eLibrary SPIN: 9597-4953; e-mail: bant.90@mail.ru

Anna A. Kalinina, 4th year student of the pediatric faculty, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: aa_kalinina@list.ru

Anastasia V. Bannova, 1st year student of the 1st medical faculty, S.I. Georgievsky Order of the Red Banner of Labor Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; ORCID: 0009-0007-6867-9477; e-mail: bannova06@list.ru

ОБ АВТОРАХ

Родион Владимирович Кораблев, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0004-5754-8437; eLibrary SPIN: 4969-6038; e-mail: rodion.korablev@gmail.com

Юрий Сергеевич Брус, магистрант кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0004-8932-8076; eLibrary SPIN: 4256-9672; e-mail: brusyury@gmail.com

AUTHORS' INFO

Rodion V. Korablev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology with the course of Immunopathology, St. Petersburg State Medical Pediatric University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-5754-8437; eLibrary SPIN: 4969-6038; e-mail: rodion.korablev@gmail.com

Yurii S. Brus, Master's student at the Department of Public Health and Healthcare, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-8932-8076; eLibrary SPIN: 4256-9672; e-mail: brusyury@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15145-53

Детерминанты возможных воспалительных повреждений миокарда при острых кишечных инфекциях у детей

Н.В. Гончар [1, 2], К.Д. Ермоленко [2], С.Н. Чупрова [1, 2], С.Г. Григорьев [2, 3], Д.В. Феоктистова [1], Н. Митерев [1]

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Кардиомиопатии некоронарогенной природы, включая воспалительную, относят к одной из ведущих причин инвалидизации и смертности детей и взрослых. Воспалительная кардиомиопатия в большинстве случаев является исходом миокардита в результате прямого агент-зависимого повреждения миокарда или аутоиммунных реакций при отсутствии генетической предрасположенности.

Цель — на основе клинической оценки изменений сердечно-сосудистой системы разработать дискриминантную модель для предсказания возможности повреждений миокарда воспалительного генеза при острых кишечных инфекциях у детей.

Материалы и методы. В отделении кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России в период 2020–2022 гг. последовательно наблюдали 33 ребенка в возрасте от 1 мес. до 13 лет с острыми кишечными инфекциями различной этиологии, у которых по данным клинико-лабораторного и инструментального обследования впервые в жизни выявляли изменения сердечно-сосудистой системы. Выборку формировали с помощью алгоритма диагностики воспалительных поражений миокарда в баллах, по сумме которых делали заключение об отсутствии или наличии таковых, что позволило выделить группу 1 (n = 24) и группу 2 (n = 9) соответственно. У всех детей проводили этиологическую диагностику острых кишечных инфекций, оценивали клинико-лабораторные данные, результаты 12-канальной электрокардиограммы, трансторакальной эхокардиографии. Выявляли различия в группах с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и критерия Манна – Уитни, которые считали достоверными при $p < 0,05$. Использовали метод дискриминантного анализа.

Результаты. Функциональный систолический шум и повышение кардиоспецифических ферментов отмечали реже в группе 1, чем в группе 2 (4,2 %; 22,2 % и 67 %; 100 %). Из патологических ЭКГ-изменений наблюдали нарушения процесса реполяризации (16,7 % и 33,3 % соответственно). Значимых изменений по данным трансторакальной эхокардиографии не выявлено. Вирусная этиология острых кишечных инфекций доминировала (79,2, 88,9 %). Изменения в гемограмме характеризовались высокой частотой лейкоцитоза в группе 1 (29,2 %; 0 %) и лейкопении в группе 2 (4,2 %; 22,2 %). В группе 1 отмечалась более высокая частота нейтрофилеза (79,2 %; 44,4 %), палочкоядерного сдвига (62,5 %; 22,2 %), тромбоцитоза (29,2 %; 0 %), лимфоцитопении (95,8 %; 55,6 %; $p < 0,05$), моноцитоза (8,3 %; 0 %); повышения С-реактивного белка (41,7 %; 33,3 %), аланинаминотрансферазы (29,2 %; 11,1 %), мочевины (29,2 %; 11,1 %), лейкоцитурии (16,7 %; 0 %).

Выводы. Клиническая оценка изменений сердечно-сосудистой системы при острых кишечных инфекциях у детей с использованием дискриминантной модели позволяет с высокой вероятностью (95,7 %) исключить повреждения миокарда воспалительного генеза, что имеет практическое значение.

Ключевые слова: изменения сердечно-сосудистой системы; острые кишечные инфекции; дети; диагностика.

Как цитировать

Гончар Н.В., Ермоленко К.Д., Чупрова С.Н., Григорьев С.Г., Феоктистова Д.В., Митерев Н. Детерминанты возможных воспалительных повреждений миокарда при острых кишечных инфекциях у детей // Педиатр. 2024. Т. 15. № 1. С. 45–53. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15145-53

Рукопись получена: 25.12.2023 **Рукопись одобрена:** 15.01.2024 **Опубликована:** 29.02.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15145-53

Determinants of possible inflammatory myocardial damage in acute intestinal infections in children

Natalia V. Gonchar [1, 2], Konstantin D. Ermolenko [2], Svetlana N. Chuprova [1, 2], Stepan G. Grigoriev [2, 3], Darya V. Feoktistova [1], Nikol Miterev [1]

[1] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;
[2] Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;
[3] Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Non-coronary cardiomyopathies, including inflammatory cardiomyopathies, are one of the leading causes of disability and mortality in children and adults. Inflammatory cardiomyopathy in most cases is an outcome of myocarditis as a result of direct agent-dependent myocardial damage or autoimmune reactions in the absence of genetic predisposition.

AIM: On the basis of clinical assessment of cardiovascular system changes, to develop a discriminant model to predict the possibility of myocardial damage of inflammatory genesis in acute intestinal infections (AII) in children.

MATERIALS AND METHODS: In the Intestinal Infections Department of the Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of FMBA of Russia in the period 2020-2022, 33 children aged from 1 month to 13 years with AII of different etiology were consecutively observed, in whom, according to clinical, laboratory and instrumental examination data, for the first time in their lives, changes in cardiovascular system were detected. The sample was formed using an algorithm for diagnosing inflammatory myocardial lesions in points, the sum of which concluded that there were no or presence of such, which allowed us to identify group 1 (n = 24) and group 2 (n = 9), respectively. Etiological diagnosis of acute intestinal infections was performed in all children, clinical and laboratory data, results of a 12-channel electrocardiogram (ECG), transthoracic echocardiography (EchoCG) were evaluated. The differences in the groups were revealed using the Pearson chi-squared test and the Mann–Whitney test, which were considered reliable at $p < 0.05$. The method of discriminant analysis was used.

RESULTS: Functional systolic noise and increased cardiospecific enzymes were observed less frequently in group 1 than in group 2 (4.2%; 22.2% and 67%; 100%). Of the pathological ECG changes, violations of the repolarization process were observed (16.7%; 33.3%). No significant changes in the Echo-KG were detected. The viral etiology of acute intestinal infections dominated (79.2%; 88.9%). Changes in the hemogram were characterized by a high frequency of leukocytosis in group 1 (29.2%; 0%) and leukopenia in group 2 (4.2%; 22.2%). In group 1, there was a higher frequency of neutrophilosis (79.2%; 44.4%), rod-shaped shift (62.5%; 22.2%), thrombocytosis (29.2%; 0%), lymphocytopenia (95.8%; 55.6%; $p < 0.05$), monocytosis (8.3%; 0%); increased C-reactive protein (41.7%; 33.3%), ALT (29.2%; 11.1%), urea (29.2%; 11.1%), leukocyturia (16.7%; 0%).

CONCLUSIONS: Clinical evaluation of cardiovascular system changes in children with acute intestinal infections using a discriminant model allows to exclude myocardial damage of inflammatory genesis with high probability (95.7%), which is of practical importance.

Keywords: changes in the cardiovascular system; acute intestinal infections; children; diagnostics.

To cite this article
Gonchar NV, Ermolenko KD, Chuprova SN, Grigoriev SG, Feoktistova DV, Miterev N. Determinants of possible inflammatory myocardial damage in acute intestinal infections in children. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(1):45–53. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15145-53

Received: 25.12.2023 **Accepted:** 15.01.2024 **Published:** 29.02.2024

ECO•VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Кардиомиопатии некоронарогенной природы, включая воспалительную, относятся к одной из ведущих причин инвалидизации и смертности детей и взрослых. Воспалительная кардиомиопатия в 2/3 случаев представляет собой исход миокардита в результате прямого агент-зависимого повреждения миокарда или аутоиммунных реакций при отсутствии генетической предрасположенности [6, 14]. МКБ-10, предложенная в 1989 г., шифрует кардиомиопатию при инфекционных болезнях кодом I43.0 в рубрике «Другие болезни сердца». Термин «воспалительная кардиомиопатия» используют с 1997 г. для обозначения инфекционных поражений миокарда и их последствий [12]. В 2006 г. группа экспертов Американской ассоциации сердца предложила отнести воспалительную кардиомиопатию наряду с миокардитом к группе первичных приобретенных кардиомиопатий [13].

Сегодня хорошо известно, что поражения миокарда встречаются при инфекционных заболеваниях различной этиологии [4, 10]. Острый миокардит сопровождает около 2 % всех случаев острых респираторных заболеваний [2]. У детей с острыми кишечными инфекциями (ОКИ) изменения сердечно-сосудистой системы (ССС) тоже не являются редкостью [8]. Клинические симптомы нетяжелых дистрофических и воспалительных процессов ССС при ОКИ у детей нечеткие и мало специфичные, большинство случаев миокардита протекает в легких и стертых формах, что затрудняет своевременную постановку диагноза [9]. При этом высокотехнологичные методы, позволяющие дифференцировать патологию сердца — ультразвуковые исследования с возможностью денситометрии участков миокарда, магнитно-резонансная томография с контрастированием парамагнитными препаратами, эндомиокардиальная биопсия и др., часто малодоступны или не оправданы по вопросам безопасности их использования у детей [2]. В то же время изменения ССС, такие как преходящий систолический шум в остром периоде инфекции, брадикардия в периоде реконвалесценции, повышение уровня кардиоспецифических ферментов в сыворотке крови, могут трактоваться как проявления миокардита, хотя, по сути, являются реакцией на инфекционно-воспалительный процесс и проходят бесследно [1]. Вопрос дифференциальной диагностики изменений ССС воспалительного происхождения и транзиторных реакций ССС при ОКИ у детей весьма актуален.

Цель работы — на основе клинической оценки изменений сердечно-сосудистой системы разработать дискриминантную модель для предсказания возможности повреждений миокарда воспалительного генеза при острых кишечных инфекциях у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России в период 2020–2022 гг. последовательно наблюдали 33 ребенка в возрасте от 1 мес. до 13 лет с ОКИ различной этиологии. По факту наличия или отсутствия изменений со стороны ССС дети были поделены на 2 группы. Первую группу составили 24 ребенка, у которых по данным клинико-лабораторного и инструментального обследования не выявили изменения ССС. Во вторую группу включены дети с впервые в жизни выявленными признаками поражения ССС (9 детей). В выборку не входили пациенты, имевшие врожденные пороки сердца, а также перенесшие ранее поражения сердца воспалительной или аутоиммунной природы.

При формировании выборки использовали метод диагностики поражений миокарда у детей [9]. Согласно данному методу клиническими признаками изменений ССС считали: приглушение тонов сердца, наличие шумов, тахи- или брадикардию (не соответствующих возрасту, фазе заболевания, эмоциональному состоянию), артериальную гипотензию, проявления сердечной недостаточности II–III степени тяжести (застойные хрипы в легких, пастозность или отечность, гепатомегалия).

ЭКГ-показателями изменений ССС считали: впервые выявленные нарушения ритма сердца и проводимости, нарушения процесса реполяризации, снижение вольтажа зубцов комплекса *QRS*. Эхокардиографическими признаками изменений ССС считали снижение фракции выброса.

Биохимическими показателями изменений ССС служили повышенные значения кардиоспецифических ферментов в сыворотке крови — МВ-фракции креатинкиназы (МВ-КК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспарагиновой трансаминазы (АСТ); аланиновой трансаминазы (АЛТ), увеличение отношения АСТ/АЛТ >1,75.

Поскольку большинство признаков изменений ССС при инфекционных заболеваниях у детей мало специфично, а отдельные из них соответствуют варианту нормы или имеют функциональный характер, определяли значимость симптомов патологии миокарда, оценивая их в баллах от 0 до 3, затем вычисляли общую сумму баллов [2]. При этом на 1 балл оценивали любые из следующих признаков или их сочетания: приглушение тонов сердца, наличие шумов, тахи- или брадикардию, артериальную гипотензию, проявления сердечной недостаточности II–III степени тяжести, нарушения ритма сердца и проводимости, нарушения процесса реполяризации, снижение вольтажа зубцов комплекса *QRS*, повышение двух из трех биохимических показателей — МВ-КК, ЛДГ, АСТ/АЛТ. На 2 балла оценивали снижение фракции выброса, на 3 балла — повышение трех биохимических показателей — МВ-КК, ЛДГ, АСТ/АЛТ.

Сумма баллов не более 3 соответствовала отсутствию миокардиальных повреждений воспалительного генеза, сумма балов более 3, напротив, свидетельствовала о вероятном развитии таковых. С учетом общей суммы баллов пациенты образовали две группы: «группа без миокардиальных повреждений» (группа 1, $n = 24$) — с суммой

баллов 1–3; «группа с вероятным развитием миокардиальных повреждений» (группа 2, $n = 9$) — с суммой баллов 4–5.

У всех детей с ОКИ изучали жалобы, анамнез, антропометрические показатели (с оценкой значений по центильным таблицам), данные объективного осмотра, определяли степень тяжести состояния по индексу Кларка [3, 5]; оценивали результаты клинических анализов крови и мочи, биохимических анализов крови (С-реактивного белка, глюкозы, мочевины, креатинина, амилазы, электролитов), данные копрологического исследования, ультразвукового исследования органов брюшной полости.

Верификацию этиологии ОКИ проводили с помощью бактериологического исследования фекалий, а также 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.

Электрокардиографию (ЭКГ) выполняли с помощью аппарата CardiMax FX-8222 (Fukuda Denshi Co., Ltd., Япония). в 12 отведениях, на скорости записи 50 мм/с. Интерпретацию полученных результатов осуществляли согласно общепринятым критериям [7]. Трансторакальные эхокардиографические (Эхо-КГ) исследования выполняли с помощью аппарата экспертного класса Philips EPIQ 5 (Philips, Нидерланды).

Лечение детей проводили согласно клиническим рекомендациям Минздрава России. Выписывали детей из стационара при достижении отчетливой положительной динамики клинико-лабораторных данных и ЭКГ.

Полученные данные обрабатывали статистически, определяли частоту отклонений показателей от нормы (в %), количественные показатели описывали медианой и квартилями — Me [$Q_н$–$Q_в$]. Оценку значимости различий количественных показателей в группах из-за малого числа наблюдений выполняли с помощью критерия Манна – Уитни. Оценку значимости различий частоты отклонений показателей в группах выявляли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона; различия считали достоверными при $p < 0,05$. Использовали метод дискриминантного анализа для выявления основных детерминант наличия воспалительного поражения миокарда и разработки на их основе дискриминантной модели дифференциальной диагностики наличия или отсутствия поражения миокарда у больных ОКИ [11]. Статистическая обработка проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 13 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Половой состав детей отличался несколько большим количеством мальчиков в группе 1 — 56 % и девочек в группе 2 — 77,8 % ($p > 0,05$). Возраст пациентов в группе 1 был выше — 3,0 года [1,5–5,5 года], чем в группе 2 — 2,0 года [1,0–4,0 года] ($p > 0,05$).

Выявлено доминирование вирусной этиологии ОКИ у детей в обеих группах (79,2 и 88,9 %; $p > 0,05$) с преобладанием ротавируса (58,3 и 55,6 % соответственно) (см. рисунок).

Среднетяжелые формы заболевания в обеих группах диагностировали чаще, чем легкие (70,8 и 66,7 % против 29,2 и 33,3 %), что соответствовало средним значениям



Рисунок. Частота различных этиологических форм кишечных инфекций у детей в группах
Figure. The frequency of various etiological forms of intestinal infections in children in groups

индекса Кларка в группе 1 — 9,5 [8,0–11,0] и в группе 2 — 10,0 [8,0–11,0] ($p > 0,05$). Дети в группе 1 отличались более высокими показателями роста — 4,0 балла [3,5–5,5 балла], чем в группе 2 — 2,0 балла [2,0–4,0 балла] ($p > 0,05$), а также более высокими показателями массы тела по росту — 4,0 балла [2,5–4,5 балла], чем во второй группе — 2,0 балла [1,0–4,0 балла] ($p > 0,05$), более высокими показателями индекса массы тела — 4,5 балла [3,0–5,5 балла] против 4,0 балла [1,0–5,0 балла] во второй группе ($p > 0,05$).

Изменения в гемограмме характеризовались более высокой частотой лейкоцитоза в группе 1 (29,2 %; 0 %; $p > 0,05$) и лейкопении — в группе 2 (4,2 %; 22,2 %; $p > 0,05$), что у детей в группе без миокардиальных повреждений сопровождалось более высокой частотой абсолютного (54,2 %; 33,3 %; $p > 0,05$) и относительного нейтрофилеза (79,2 %; 44,4 %; $p > 0,05$), а также более высокой частотой палочкоядерного сдвига (62,5 %; 22,2 %; $p > 0,05$), тромбоцитоза (29,2 %; 0 %; $p > 0,05$), лимфоцитопении (95,8 %; 55,6 %; $p < 0,05$), моноцитоза (8,3 %; 0 %; $p > 0,05$). Частота повышения СОЭ (54,2 %; 44,4 %; $p > 0,05$), как и частота снижения уровня гемоглобина (8,3 %; 11,1 %; $p > 0,05$) у детей в группах была невысокой.

Изменения показателей биохимического анализа крови выражались более высокой частотой повышения С-реактивного белка (41,7 %; 33,3 %; $p > 0,05$), повышения АЛТ (29,2 %; 11,1 %; $p > 0,05$), повышения мочевины (29,2 %; 11,1 %; $p > 0,05$) у детей группы 1 по сравнению с детьми группы 2. Лейкоцитурия отмечалась только у детей в группе 2 (16,7 %; $p > 0,05$).

Полученные данные свидетельствовали о более выраженных воспалительных изменениях системного характера и реакции почек у детей группы 1. При этом средняя длительность стационарного лечения в группе 2 (6,0 дней [3,0–7,0]) была выше, чем в группе 1 (4,0 дней [3,5–5,5]) ($p > 0,05$), что объяснялось более отчетливой симптоматикой изменений ССС, требующей наблюдения и своевременного лечения.

Среди признаков изменений ССС по частоте выявления в обеих группах доминировали отклонения уровня кардиоспецифических ферментов в сыворотке крови: МВ-КК (в 66,7 и 100 % случаев соответственно), ЛДГ (79,2 и 100 %), АСТ (70,8 и 88,9 %). При этом у детей группы 1 реже, чем у детей группы 2, отмечался функциональный систолический шум (4,2 и 22,2 % случаев соответственно), нарушения процесса реполяризации на ЭКГ (16,7 и 33,3 %). По данным Эхо-КГ диагностически значимых изменений воспалительной природы не выявлено.

Таким образом, у детей в группе с вероятным развитием миокардиальных повреждений более часто встречались изменения со стороны ССС, которые могут свидетельствовать о воспалительной кардиомиопатии (включая миокардит), имеющей у детей чаще вирусную этиологию, и требуют в первую очередь проведения дифференциальной диагностики.

В интересах определения детерминант наличия или отсутствия воспалительных поражений миокарда у больных ОКИ провели дискриминантный анализ на основе матрицы обучающей информации, включающей в качестве предикторов результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований, а в качестве признака отклика — наличие или отсутствие возможного повреждения миокарда воспалительного генеза. В результате пошагового отбора выделены наиболее значимые детерминанты возможного повреждения миокарда, в числе которых оказались оценочные показатели количества лейкоцитов в гемограмме (пониженное — –1, нормальное — 0, повышенное — 1), относительного количества лимфоцитов в формуле белой крови (в %) (пониженное — –1, нормальное — 0, повышенное — 1), количества плоского эпителия в общем анализе мочи (нормальное — 0, повышенное — 1), количества лейкоцитов в общем анализе мочи (нормальное — 0, повышенное — 1). На основе этих же детерминант (признаков) по данным обследования 32 больных рассчитана математико-статистическая модель в виде линейных дискриминантных функций (ЛДФ): $ЛДФ_1$ — отсутствие миокардиальных повреждений воспалительного генеза; $ЛДФ_2$ — вероятное развитие миокардиальных повреждений воспалительного генеза. Комплекс клинико-лабораторных признаков, значимо влияющих на отнесение конкретного больного к одной из групп, коды и коэффициенты признаков приведены в табл. 1.

Решение ЛДФ выполняется по следующим формулам:

$$ЛДФ_1 = –7,6 + 0,1X_1 – 14,1X_2 + 1,3X_3 + 2,3X_4,$$
$$ЛДФ_2 = –9,3 – 2,9X_1 – 8,2X_2 + 7,6X_3 + 5,6X_4,$$

где X_1–X_4 соответствуют числовым значениям признаков.

Больного относят к той группе, для которой ЛДФ имеет максимальное значение с учетом знака (табл. 2).

Дискриминантная модель у 22 из 23 (95,7 %) пациентов подтвердила отсутствие миокардиальных повреждений по данным клинической оценки, в то время как вероятное развитие миокардиальных повреждений воспалительного генеза прогнозировано моделью только у 7 из 9 пациентов (77,8 %). Более высокую чувствительность модель демонстрирует в отношении детей группы с отсутствием потенциально возможных миокардиальных повреждений воспалительного генеза. Общая диагностическая ценность созданной модели составляет 90,6 % при ее высокой статистической значимости ($p < 0,001$). Наиболее важное практическое значение имеет выделение группы без миокардиальных повреждений из общей массы детей с ОКИ, поскольку это позволяет освободить пациентов от длительного врачебного наблюдения и динамического обследования, не назначать кардиометаболическую терапию и ограничения режима. При этом группа пациентов с вероятным развитием миокардиальных повреждений требует исключения воспалительной кардиомиопатии (включая вирусные миокардиты).

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15145-53

Таблица 1. Комплекс признаков дискриминантной модели дифференциальной диагностики изменений сердечно-сосудистой системы при кишечных инфекциях у детей, коды и коэффициенты выявленных признаков

Table 1. A complex signs of a discriminant model of differential diagnosis of changes in the cardiovascular system in intestinal infections in children, codes and coefficients of the detected signs

Наименование признаков / Name of signs	Коды / Codes	Коэффициенты признаков ЛДФ / Feature coefficients of LDF		Уровень значимости, *p* / Significance level, *p*
		$ЛДФ_1$ / LDF_1	$ЛДФ_2$ / LDF_2	
Количество лейкоцитов в гемограмме / The number of leukocytes in the hemogram	X_1	0,1	–2,9	0,004
Относительное количество лимфоцитов в формуле белой крови / The relative number of lymphocytes in the white blood formula	X_2	–14,1	–8,2	0,044
Количество плоского эпителия в общем анализе мочи / The amount of squamous epithelium in the general analysis of urine	X_3	1,3	7,6	0,078
Количество лейкоцитов в общем анализе мочи / The number of white blood cells in the general analysis of urine	X_4	2,3	5,6	0,136
Константа / Constant		–7,6	–9,3	

Примечание. ДДФ — линейных дискриминантных функций. *Note*. LDF — linear discriminant functions.

Таблица 2. Классификационная матрица изменений сердечно-сосудистой системы при кишечных инфекциях у детей

Table 2. Classification matrix of changes in the cardiovascular system in intestinal infections in children

Наблюдавшиеся изменения сердечно-сосудистой системы / Observed changes in the cardiovascular system	Прогнозируемые изменения сердечно-сосудистой системы / Predicted changes in the cardiovascular system		
	отсутствие миокардиальных повреждений воспалительного генеза / absence of myocardial damage of inflammatory origin	вероятное развитие миокардиальных повреждений воспалительного генеза / probable development of myocardial lesions of inflammatory genesis	всего детей, абс. (%) / total children, abs. (%)
Отсутствие миокардиальных повреждений воспалительного генеза / Absence of myocardial damage of inflammatory origin	22	1	23 (95,7)
Вероятное развитие миокардиальных повреждений воспалительного генеза / Probable development of myocardial lesions of inflammatory genesis	2	7	9 (77,8)
Итого в прогнозе / Total in the forecast	24	8	32 (90,6)

ВЫВОДЫ

1. На основе клинической оценки изменений сердечно-сосудистой системы создана дискриминантная модель для предсказания возможности повреждений миокарда воспалительного генеза при острых кишечных инфекциях у детей. В комплекс признаков, значимо влияющих на результаты решения дискриминатных функций для конкретного пациента (отсутствие или вероятное наличие миокардиальных повреждений воспалительного генеза), входят оценочные показатели общего количества лейкоцитов, относительного количества лимфоцитов в гемограмме, количества плоского эпителия и лейкоцитов в общем анализе мочи при более высокой значимости показателей гемограммы. Максимальное значение дискриминантной функции свидетельствует в пользу диагностического заключения.

2. Созданная на основе клинико-лабораторной и инструментальной оценки изменений сердечно-сосудистой системы дискриминантная модель позволяет с чувствительностью 95,7 % исключить потенциально возможные повреждения миокарда воспалительного генеза при кишечных инфекциях у детей, что имеет важное практическое значение.

3. Предложенная модель может быть использована в качестве метода поддержки врачебных решений в вопросах дифференциальной диагностики реактивных и воспалительных миокардиальных изменений при острых кишечных инфекциях у детей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. 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.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вильчук К.У., Лашина Н.Б., Гнедько Т.В. Электрокардиографические, эхокардиографические и биохимические маркеры гипоксического поражения миокарда у новорожденных детей, рожденных путем абдоминального родоразрешения // Педиатрия. Восточная Европа. 2013. № 4. С. 59–73. EDN: RNOXZR2.

2. Патент РФ на изобретение № 2539990/ 27.01.2015. Горелов А.В., Руженцова Т.А. Способ комплексной оценки показаний к назначению кардиометаболической терапии при инфекционных заболеваниях. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2539990C2_20150127

3. Ермоленко К.Д., Гончар Н.В., Бехтерева М.К., Лобзин Ю.В. Сравнение информативности шкал Везикари и Кларка для определения тяжести вирусных кишечных инфекций и прогнозирования их исходов у детей // Журнал инфектологии. 2018. Т. 10, № 4. С. 64–71. EDN: YYNXUD doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-64-71

4. Зыбалова Т.С., Борис А.М., Савченко М.А. Механизмы повреждения и защиты в патогенезе вирусного миокардита // Кардиология в Беларуси. 2019. Т. 11, № 4. С. 619–626. EDN: HVTFSB5.

5. Климова О.И., Гончар Н.В., Раздьяконова И.В., Лобзин Ю.В. Как влияют кишечные инфекции с синдромом гемоколита на антропометрические показатели состояния питания у детей? // Педиатр. 2019. Т. 10, № 2. С. 13–20. EEDN: WXBVPS doi: 10.17816/PED10213-20

6. Курлянская Е.К. Дифференциальная диагностика дилятационной и воспалительной кардиомиопатии // Кардиология в Беларуси. 2021. Т. 13, № 5. С. 764–772. EDN: KTSMKQ doi: 10.34883/PI.2021.13.5.010

7. Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии. 2-е изд. Москва: Медпрактика-М, 2005. 544 с.

8. Руженцова Т.А. Поражения миокарда при острых кишечных инфекциях у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017. № 6. С. 43–49. EDN: ZXRCTD9.

9. Руженцова Т.А. Диагностика и терапия поражений миокарда у детей, больных острыми кишечными инфекциями (клинико-экспериментальное исследование): дисс. ... д-ра мед. наук. Москва; 2016. 401 с. EDN: XRZJKP

10. Щедрина А.Ю., Скворцов А.А., Зыков К.А., и др. Роль парвовируса B19 в развитии воспалительной кардиомиопатии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. Т. 9, № 5. С. 542–550. EDN: SDVKRZ

11. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Санкт Петербург: ВМедА. 2002. 266 с.

12. Karatolios K., Pankuweit S., Kisselbach C., Maisch B. Inflammatory cardiomyopathy // Hellenic J Cardiol. 2006. Vol. 47, N. 2. P. 54–65.

13. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies // Circulation. 2006. Vol. 113, N. 14. P. 1807–1816. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287

14. Metra M. Chronic heart failure: A position statement from the study group on advanced heart failure of the heart failure association of the European Society of Cardiology // Eur J Heart Failure. 2007. Vol. 9, N. 6–7. P. 684–694. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.04.003

REFERENCES

1. Vilchuk KU, Lashina NB, Gnedko TV. Electrocardiographic, echocardiographic and biochemical markers of hypoxic myocardial damage in newborn infants born by abdominal delivery. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2013;(4):59–73. EDN: RNOXZR2.

2. Patent RU № 2539990/ 27.01.2015. Gorelov AV, Ruzhentsova TA. *Method of complex evaluation of indications for administration of cardiometabolic therapy in case of infectious diseases*. Available from: https://yandex.ru/patents/doc/RU2539990C2_20150127

3. Yermolenko KD, Gonchar NV, Bekhtereva MK, Lobzyn YV. Comparison of Vezikari and Clark scale for determinationof of viral intestinal infections sevitity and predictingtheir outputs in children. *Journal Infectology.* 2018;10(4):64–71. EDN: YYNXUD doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-64-71

4. Zybalova TS, Boris AM, Savchenko MA. Mechanisms of damage and protection in the pathogenesis of viral myocarditis. *Cardiology In Belarus*. 2019;11(4):619–626. EDN: HVTFSB5.

5. Klimova OI, Gonchar NV, Razdyakonova IV, Lobzin YuV. How do the intestinal infections proceeding with the haemocolitis syndrome influence anthropometrical indicators of the nutritional status of children? *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(2):13–20. EEDN: WXBVPS doi: 10.17816/PED10213-20

6. Kurlyanskaya EK. Differential diagnostics of dilated and inflammatory cardiomyopathy. *Cardiology in Belarus*. 2021;13(5):764–772. EDN: KTSMKQ doi: 10.34883/PI.2021.13.5.010
7. Makarov LM. *ECG in pediatrics*. *2nd ed.* Moscow: Medpractica-M; 2005. 544 p.
8. Ruzhentsova TA. Myocardial damages in acute intestinal infections in children. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2017;(6):43–49. EDN: ZXRCTD9.
9. Ruzhentsova TA. *Diagnostics and therapy of myocardial lesions in children with acute intestinal infections (clinical and experimental study)* [Dissertation]. Moscow, 2016. 401 p. (In Russ.) EDN: XRZJKP
10. Shchedrina AYu, Skvortsov AA, Zykov KA, et al. The role of parvovirus B19 in the development of inflammatory cardiomyopathy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(5):542–50. (In Russ.) EDN: SDVKRZ
11. Yunkerov VI, Grigoriev SG. *Mathematical and statistical processing of medical research data*. Saint Petersburg: VMedA; 2002. 266 p. (In Russ.)
12. Karatolios K, Pankuweit S, Kisselbach C, Maisch B. Inflammatory cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol*. 2006;47(2):54–65.
13. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation*. 2006;113(14):1807–1816. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287
14. Metra M. Chronic heart failure: A position statement from the study group on advanced heart failure of the heart failure association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Failure*. 2007;9(6–7): 684–694. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.04.003

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Васильевна Гончар,** д-р мед. наук, профессор, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; адрес: Россия, Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, д. 41; и.о. руководителя научно-исследовательского отдела кишечных инфекций, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-5938-2934; eLibrary SPIN: 9931-7939; e-mail: nvgonchar@yandex.ru

Константин Дмитриевич Ермоленко, канд. мед. наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела кишечных инфекций, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-1730-8576; eLibrary SPIN: 5615-4022; e-mail: ermolenko.kd@yandex.ru

Светлана Николаевна Чупрова, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и детской кардиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ст. научный сотрудник научно-исследовательского отдела функциональных и лучевых методов диагностики, врач-детский кардиолог, врач функциональной диагностики, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-5661-3389; eLibrary SPIN: 8696-7178; e-mail: svetlana_ch_70@mail.ru

Степан Григорьевич Григорьев, д-р. мед. наук, профессор, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела организации медицинской помощи, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия; ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского центра ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-1095-1216; eLibrary SPIN: 2391-4846; e-mail: gsg_rj@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Natalia V. Gonchar,** MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, Honored Doctor of the Russian Federation, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 41 Kirochnaya st., Saint Petersburg, 191015, Russia; Head of the Research Department of intestinal infections, leading researcher, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-5938-2934; eLibrary SPIN: 9931-7939; e-mail: nvgonchar@yandex.ru

Konstantin D. Ermolenko, MD, PhD, Research Associate, Research Department of intestinal infections, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1730-8576; eLibrary SPIN: 5615-4022; e-mail: ermolenko.kd@yandex.ru

Svetlana N. Chuprova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; Senior Researcher of the Research Department of Functional and Radiation Diagnostic Methods, pediatric cardiologist, functional diagnostics doctor, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-5661-3389; eLibrary SPIN: 8696-7178; e-mail: svetlana_ch_70@mail.ru

Stepan G. Grigoriev, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Senior Researcher, Research Department of medical care organization, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher, Research Center, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0003-1095-1216; eLibrary SPIN: 2391-4846; e-mail: gsg_rj@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Дарья Вячеславовна Феоктистова, студентка 5-го курса, лечебный факультет, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: darya.feoktistova.2017@mail.ru

Николь Митерев, студентка 5-го курса, лечебный факультет, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: mitereva2000@mail.ru

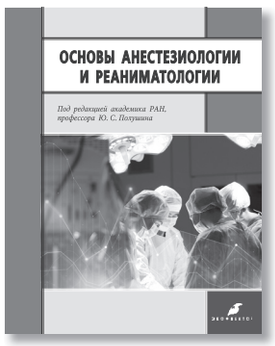
AUTHORS' INFO

Darya V. Feoktistova, 5th year student, Medical Faculty, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: darya.feoktistova.2017@mail.ru

Nikol Miterev, 5th year student, Medical Faculty, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: mitereva2000@mail.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15145-53

ЭКО • ВЕКТОР



Александрович Ю.С., Барсукова И.М.
и др.; под ред. Ю.С. Полушина
**ОСНОВЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ
И РЕАНИМАТОЛОГИИ**

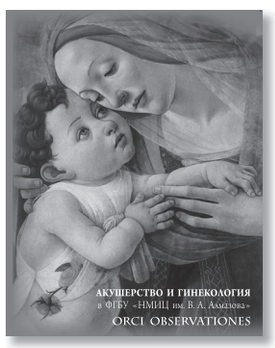
НОВИНКА



**ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДИКТИВНОЙ
МЕДИЦИНЫ**
Под ред. В.С. Баранова



Ферри Фред Ф., Багненко С.Ф.
СПРАВОЧНИК ПАЦИЕНТА ПО ФЕРРИ



**АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
В ФГБУ «НМИЦ ИМ. В.А. АЛМАЗОВА»
ORCI OBSERVATIONES**
Под ред. И.Е. Зазерской

ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН научной специализированной литературы

Разделы:

- Акушерство и гинекология
- Анестезиология и реаниматология
- Биология и биохимия
- Генетика
- Детские книги
- Для широкого круга читателей
- Инфекции
- Колопроктология
- Онкология
- Ортопедия, травматология, физическая культура
- Офтальмология
- Патологоанатомия
- Педиатрия, неонатология
- Психология
- Стоматология
- Техносферная безопасность
- Урология
- Физика
- Фитотерапия
- Хирургия
- Эпилептология

8 (812) 648-83-68 info@eco-vector.com
eco-vector.com/books

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15155-63

Цитокины как маркеры нефункционального перенапряжения у спортсменов-гребцов

Н.Д. Мамиев, В.С. Василенко, Ю.Б. Семенова, Е.Б. Карповская, А.В. Меркулова, Н.С. Канавец, В.С. Иванов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Регулярные упражнения высокой интенсивности в сочетании с другими факторами стресса и отсутствием достаточного времени для восстановления могут вызвать устойчивую провоспалительную реакцию, приводящую к системному воспалению и иммунной дисрегуляции.

Цель исследования — установить прогностическую эффективность провоспалительных IL-1β, TNFα, IL-8, противовоспалительного цитокина IL-4 и миокина IL-6 как маркеров нефункционального перенапряжения и перетренированности у спортсменов гребцов.

Материалы и методы. Всего обследовано 47 спортсменов мужчин в возрасте 18–22 лет, специализация академическая гребля, I разряд, кандидаты в мастера спорта, из них перенапряжение сердца диагностировано у 19 человек (отстранены от тренировок), а остальные 28 спортсменов были обследованы в динамике (4 раза) на общеподготовительном, специально-подготовительном, соревновательном и переходном периоде годового тренировочного цикла. Контрольная группа включала 24 здоровых донора, мужчин в возрасте 18–22 лет. Перенапряжение сердца диагностировали по данным суточного мониторирования электрокардиограммы: выявление желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол на фоне отсутствия органических изменений сердца. Содержание цитокинов в сыворотке крови определяли с помощью панели реагентов Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel 1 (Merck, Millipore) на приборе MagPix. Результаты исследования были обработаны с использованием методов параметрической статистики.

Результаты и обсуждение. У спортсменов гребцов отмечается повышение провоспалительных цитокинов, что может быть как следствием адаптационных изменений, так и признаком длительного системного воспаления. Определение IL-6, IL-8, TNFα может быть полезно для оценки адаптации организма к тренировочным нагрузкам. Наибольшие изменения уровня провоспалительных цитокинов отмечаются в соревновательный период, при этом следует учитывать, что повышение противовоспалительного цитокина IL-4 происходит в ответ на высокие уровни провоспалительных цитокинов и является признаком хорошей адаптации.

Выводы. Наибольшее значение при диагностике нефункционального перенапряжения сердца у спортсменов гребцов следует придавать повышению уровней IL-1α и IL-6 и повышению TNFα на фоне снижения IL-4.

Ключевые слова: спортсмены; нефункциональное перенапряжение; цитокины; перенапряжение сердца; диагностика.

Как цитировать

Мамиев Н.Д., Василенко В.С., Семенова Ю.Б., Карповская Е.Б., Меркулова А.В., Канавец Н.С., Иванов В.С. Цитокины как маркеры нефункционального перенапряжения у спортсменов-гребцов // Педиатр. 2024. Т. 15. № 1. С. 55–63. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15155-63

Рукопись получена: 18.12.2023 **Рукопись одобрена:** 10.01.2024 **Опубликована:** 29.02.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15155-63

Cytokines as markers of non-functional overstrain in rowing athletes

Nazar D. Mamiev, Vladimir S. Vasilenko, Yuliya B. Semenova, Ekaterina B. Karpovskaya, Anna V. Merkulova, Natalia S. Kanavets, Vladimir S. Ivanov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Regular high-intensity exercise, combined with other stressors and lack of adequate recovery time, can cause a sustained pro-inflammatory response, leading to systemic inflammation and immune dysregulation.

AIM: The aim of this study is to establish the prognostic effectiveness of proinflammatory IL-1β, TNFα, IL-8, anti-inflammatory cytokine IL-4 and myokine IL-6 as markers of dysfunctional overstrain and overtraining in rowing athletes.

MATERIALS AND METHODS: A total of 47 male athletes aged 18–22 years were examined, specializing in rowing, 1st category, candidates for master of sports. Of these, 28 were dynamic (4 times). The control group included 24 healthy donors, men aged 18–22 years. Cardiac overstrain was diagnosed based on 24-hour ECG data: identification of ventricular and supraventricular extrasystoles in the absence of organic changes in the heart. The content of cytokines in blood serum was determined using the Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel 1 reagents (Merck, Millipore) on a MagPix device. The research results were processed using parametric statistics methods.

RESULTS: Rowing athletes show an increase in pro-inflammatory cytokines, which can be both a consequence of adaptive changes and a sign of long-term systemic inflammation. Determination of IL-6, IL-8, TNFα may be useful for assessing the body's adaptation to training loads. The greatest changes in the level of pro-inflammatory cytokines are observed during the competitive period, and it should be taken into account that an increase in the anti-inflammatory cytokine IL-4 occurs in response to high levels of pro-inflammatory cytokines and is a sign of good adaptation.

CONCLUSIONS: The greatest importance in the diagnosis of non-functional cardiac overstrain in rowing athletes should be given to an increase in IL-1α and IL-6 and an increase in TNFα against the background of a decrease in IL-4.

Keywords: athletes; non-functional overstrain; cytokines; cardiac overstrain; diagnostics.

To cite this article

Mamiev ND, Vasilenko VS, Semenova YuB, Karpovskaya EB, Merkulova AV, Kanavets NS, Ivanov VS. Cytokines as markers of non-functional overstrain in rowing athletes. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(1):55–63. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15155-63

Received: 18.12.2023 **Accepted:** 10.01.2024 **Published:** 29.02.2024

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема перетренированности спортсменов привлекала внимание специалистов уже с середины прошлого века [4, 22]. Для достижения необходимого тренировочного эффекта тренировки включают короткие периоды перегрузки, за которыми следуют периоды восстановления. Эти периоды вызывают преднамеренное краткосрочное тренировочное состояние функционального перенапряжения (FOR), при котором спортивные результаты временно снижаются в ответ на тренировку. Однако при адекватном восстановлении происходит положительная физиологическая адаптация с соразмерным повышением работоспособности [23]. Напротив, при длительных периодах интенсивных тренировок или при отсутствии адекватного восстановления может возникнуть нефункциональное перенапряжение (NFOR), которое, если не принять мер, в конечном итоге может перерасти в синдром перетренированности (OTS) [3, 10]. NFOR приводит к негативным физиологическим изменениям и снижению работоспособности. В зависимости от серьезности, восстановление работоспособности до исходного состояния может занять от нескольких недель до месяцев [23]. OTS более опасен, чем NFOR, и возникает, когда накопление стресса, связанного с тренировкой, приводит к долгосрочному снижению работоспособности и сопровождается физиологической и психологической усталостью. Эта неадаптивная реакция на тренировочную нагрузку может потребовать от нескольких месяцев до нескольких лет для полного восстановления [5, 11].

Распространенность перетренированности наиболее высока в видах спорта, требующих больших объемов и повторяющихся интенсивных тренировок, таких как плавание, триатлон, велоспорт и гребля. Высококвалифицированные спортсмены в этих видах спорта часто тренируются по 4–6 ч каждый день, 6 дней в неделю, в течение нескольких месяцев без достаточного количества дней для восстановления [8]. Регулярные упражнения высокой интенсивности в сочетании с другими факторами стресса и отсутствием достаточного времени для восстановления, могут вызвать устойчивую провоспалительную реакцию, приводящую к системному воспалению и иммунной дисрегуляции [12, 14, 21], являясь медиаторами развития синдрома перетренированности [2, 14].

Существует потребность в объективных показателях, которые можно отслеживать, чтобы управлять адаптацией спортсменов к тренировочным нагрузкам и обеспечивать раннюю диагностику риска неадаптивной реакции, для предотвращения NFOR и OTS [23]. Предложено множество биомаркеров, которые используются для оценки эффективности физических упражнений. К ним относятся физиологические биомаркеры, такие как частота сердечных сокращений, артериальное давление и VO_2max, а также биохимические биомаркеры, такие как цитокины, гормоны и метаболические маркеры [13, 24, 26].

Ряд отечественных авторов рассматривает потенциально опасные нарушения — желудочковые и суправентрикулярные аритмии, включая преждевременные желудочковые сокращения — как один из признаков дезадаптации сердца к физическим нагрузкам с развитием синдрома перенапряжения сердечно-сосудистой системы, приводящего в случае дальнейшего действия нагрузок к синдрому перетренированности (у спортсмена без выявленной органической сердечно-сосудистой патологии) [1, 6].

Изменение цитокинового статуса играет существенную роль в метаболизме сердечно-сосудистой системы. Проведенные исследования показали, что сердечная дисфункция после интенсивных упражнений на выносливость связана с повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (IL) 1β (IL-1β), IL-12p70 и фактора некроза опухоли альфа (TNFα). По мнению авторов, это не доказывает причинно-следственную связь, но дает основание для дальнейших исследований, опосредует ли воспаление дисфункцию миокарда, вызванную физической нагрузкой [16]. Воспалительная роль цитокинов также может быть связана с развитием патологической гипертрофии сердца вследствие повышения уровня IL-6 [10].

В последние годы исследователи все больше внимания уделяют роли цитокинов в физической активности и упражнениях, так как они модулируют экспрессию и секрецию цитокинов [15, 20]. Одна интенсивная тренировка вызывает первоначальное (через 1–24 ч после тренировки) высвобождение провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1β и TNFα, эти маркеры обычно возвращаются к базальному уровню через 24–30 ч [12]. За активацией следует противовоспалительная реакция (через 24–72 ч после тренировки) с высвобождением противовоспалительных или регуляторных цитокинов IL-10, IL-4, IL-13 и антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL-1Ra) [12]. Разрешение воспаления имеет решающее значение для восстановления гомеостаза тканей в ответ на физические упражнения, а также улучшения мышечной функции и восстановления мышц [9].

Провоспалительные цитокины могут действовать как первоначальный стимул в центральной нервной системе, вызывая некоторую дезадаптацию вскоре после периода чрезмерных тренировок, влияя на физическую работоспособность, ограничение питания и клеточный катаболизм [14]. Вызванное физической нагрузкой высвобождение IL-1β и TNFα оказывает негативное влияние на мышцы и может быть также связано с перенапряжением и перетренированностью [20]. Однако при хорошей адаптации физические упражнения могут изменять и ослаблять воспалительные реакции [18]. Таким образом, теоретически снижение провоспалительных цитокинов, таких как IL-1β, IL-6 и TNFα, должно свидетельствовать об уменьшении воспаления, а значит, адаптации к тренировкам на заданном уровне [19].

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15155-63

Аспект, на который стоит обратить внимание при рассмотрении вопроса об использовании цитокинов в качестве биомаркеров в спорте, — это учет особенностей различных спортивных дисциплин. Каждый вид спорта характеризуется разной интенсивностью, что может характеризоваться разными изменениями значений концентрации отдельных цитокинов. Необходимо также учитывать отсутствие эталонных значений, с которыми можно было бы сравнивать результаты тестов. В настоящее время для сравнения результатов используются значения покоя, полученные из аналогичных выборок спортсменов [19].

Подчеркивается, что будущие исследования должны быть сосредоточены на определении значимости повышения или понижения конкретных цитокинов у представителей конкретного вида спорта. Мониторинг реакции цитокинов на физические упражнения поможет выявить индивидуальные различия в воспалительных и иммунных реакциях. Кроме того, использование цитокиновых биомаркеров позволит разработать более целевые вмешательства, способствующие восстановлению и адаптации к тренировкам, в частности — использование противовоспалительных вмешательств для людей с высоким цитокиновым ответом или иммуностимулирующих вмешательств при низком цитокиновом ответе [19].

Цель исследования — установить прогностическую эффективность провоспалительных IL-1β, TNFα, IL-8, противовоспалительного цитокина IL-4 и миокина IL-6 как маркеров нефункционального перенапряжения и перетренированности у спортсменов-гребцов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на базе ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта» с соблюдением стандартов Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правил клинической практики в Российской Федерации*. Всеми участниками было подписано информированное согласие на публикацию данных, полученных в результате исследований, без идентификации личности.

Для установления влияния тренировок, направленных на развитие выносливости, на уровни IL-1β, TNFα, IL-8, IL-6 IL-4 у 28 спортсменов-гребцов проведены 4 исследования: на общеподготовительном периоде, специально-подготовительном периоде, соревновательном периоде и переходном периоде тренировочного цикла.

Для выявления связи уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с перенапряжением сердца на протяжении года нами проведены исследования у 19 спортсменов-гребцов, обратившихся с жалобами на потерю работоспособности и с подтвержденными ЭКГ-признаками перенапряжения сердца.

Всего обследовано 47 спортсменов мужчин в возрасте 18–22 лет, специализация — академическая гребля, I разряд, кандидаты в мастера спорта, из них перенапряжение сердца диагностировано у 19 человек (отстранены от тренировок), а остальные 28 спортсменов были обследованы в динамике (4 раза) на общеподготовительном, специально-подготовительном, соревновательном и переходном периоде годового тренировочного цикла. Контрольная группа включала 24 здоровых донора, мужчин в возрасте 18–22 лет. Референсные интервалы представлены по данным исследования крови 281 условно-здорового донора (возраст 18–35 лет) из коллекции биобанка СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» [7].

Перенапряжение сердца диагностировали по данным суточного мониторирования ЭКГ (СМЭКГ) по Холтеру: выявление «потенциально опасных аритмий» — желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол на фоне отсутствия органических изменений сердца. Содержание цитокинов в сыворотке крови определяли с помощью панели реагентов Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel 1 (Merck, Millipore) на приборе MagPix.

Результаты исследования обработаны с использованием методов параметрической статистики. Результаты выражались в средних арифметических величинах (*M*) и средней ошибке (*m*), с использованием *t*-критерия Стьюдента. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициентов корреляции Пирсона (*r*). Статистически значимыми считали различия при $p \leqslant 0{,}05$ (вероятность различий больше 95 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучали уровень цитокинов у 28 спортсменов-гребцов на этапах годового тренировочного цикла. Концентрации всех определяемых цитокинов в группе спортсменов были статистически значимо выше по сравнению с контролем ($p \leqslant 0{,}05$–$0{,}001$), что обусловлено высокими физическими и психическими нагрузками на протяжении годового тренировочного цикла. При этом уровни TNFα, IL-1α, IL-6 и IL-8 выходили за пределы референсного интервала для лиц аналогичной возрастной группы, не занимающихся спортом (табл. 1).

На этапах тренировочного цикла прослеживается последовательное повышение среднегрупповых показателей TNFα, IL-6 и IL-8, достигающих максимальных значений при исследовании в конце годового цикла в соревновательный период (июль – август) — 206,3 ± 20,1, 76,3 ± 5,6 и 289 ± 15,9 пг/мл соответственно. При этом примерно 90 % спортсменов имели значения этих цитокинов выше референсного интервала. IL-1α оказался повышен на всех тренировочных этапах (195,8 ± 20,3, 221 ± 61,4, 263,2 ± 40,1 пг/мл), что может быть связано его участием вместе с TNFα в катаболизме жиров [25].

* Приказ Минздрава РФ от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

Таблица 1. Динамика цитокинов в крови спортсменов-гребцов на периодах тренировочного цикла
Table 1. Dynamics of cytokines in the blood of rowing athletes during the training cycle

Цитокины, пг/мл / Cytokines, pg/ml		Здоровые доноры / Healthy donors (n = 19)	Этапы исследования / Study stages (n = 28)			
			ОПП / GPP	СПП / SPP	СП / CP	ПП / TP
TNFα РИ (RI): 0–29,6	$M \pm m$	16,2 ± 0,9	87,3 ± 15,4	114,7 ± 12,8	206,3 ± 20,1**	87,5 ± 11,6
	выше РИ, % / above the RI, %	8,3	50	46,4	92,8	21,4
IL-1α РИ (RI): 0–164	$M \pm m$	93,3 ± 1,0	195,8 ± 20,3	221 ± 61,4	263,2 ± 40,1*	142 ± 33,7
	выше РИ, % / above the RI, %	8,3	32,1	67,8	75	32,1
IL-4 РИ (RI): 0–36	$M \pm m$	15,6 ± 0,7	20,1 ± 3,2	23,5 ± 1,9	36,7 ± 3,4*	24,1 ± 2,6
	выше РИ, % / above the RI, %	4,2	10,7	7,14	32,1	7,14
IL-6 РИ (RI): 0–20	$M \pm m$	9,7 ± 0,9	41,7 ± 3,4**	64,1 ± 3,8**	76,3 ± 5,6**	19,1 ± 2,8
	выше РИ, % / above the RI, %	4,2	75	82,1	89,2	32,1
IL-8 РИ (RI): 0–55	$M \pm m$	21,8 ± 1,3	88,9 ± 13,9	134,7 ± 15,5*	289 ± 15,9**	61,4 ± 11,2
	выше РИ, % / above the RI, %	12,5	32,1	53,6	89,2	25

Примечание. ОПП — общеподготовительный период; СПП — специально-подготовительный период; СП — соревновательный период; ПП — переходный период; РИ — референсный интервал по данным исследования крови условно-здоровых доноров (18–35 лет) из коллекции биобанка СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» [4]. *Различия относительно ПП статистически значимы при $p \leqslant 0{,}01$; **при $p \leqslant 0{,}001$.
Note. GPP — general preparatory period; SPP — special preparatory period; CP — competitive period; TP — transition period; RI — reference interval according to the blood test of conditionally healthy donors (18–35 years old) from the collection of the biobank of City Hospital No. 40 [4]. *Differences relative to TP are statistically significant at $p \leqslant 0.01$; **at $p \leqslant 0.001$.

Следует отметить восстановление в переходный период в среднем по группе (в пределах референсного интервала) всех определяемых цитокинов за исключением TNFα и IL-8 (87,5 ± 11,6 и 61,4 ± 11,2 пг/мл соответственно), что подтверждает, что их повышение свойственно спортсменам-гребцам вне зависимости от качества нагрузки. Уровень провоспалительного IL-4 выраженных колебаний на этапах тренировочного цикла не имел (табл. 1). Наблюдаемое на соревновательном этапе его увеличение вероятно является вторичным в ответ на увеличение TNFα и IL-8.

Таким образом, у спортсменов отмечается повышение провоспалительных цитокинов, что может быть как следствием адаптационных изменений, так и признаком длительного системного воспаления, отражающего недовосстановление мышц и необходимость введения в тренировочный процесс эффективных методов восстановления. Наибольшие изменения отмечаются в соревновательный период, при этом следует учитывать, что повышение противовоспалительного цитокина IL-4 происходит в ответ на высокие уровни провоспалительных цитокинов и является признаком хорошей адаптации. Так, по данным корреляционного анализа повышение IL-4 обусловлено повышением IL-1α и TNFα, о чем свидетельствуют статистически значимые положительные корреляции средней силы (r = +0,61 и r = +0,54 соответственно). Полученные данные согласуются с результатами других исследований [11, 14, 17, 19].

Провоспалительные цитокины TNFα, IL-1, IL-6 являются не только маркерами атеросклеротического риска, но и риска развития острых коронарных событий. Для выявления информативных маркеров нарушений адаптации к физической нагрузке, приводящих к нефункциональному перенапряжению, одним из признаков которой является перенапряжение сердца, проведено изучение уровня цитокинов в группе спортсменов-гребцов с ЭКГ-признаками перенапряжения сердца и спортсменов без признаков перенапряжения (табл. 2).

Установлено, что в группе спортсменов с перенапряжением отмечаются более высокие средние показатели провоспалительных цитокинов IL-1α и IL-6 — 323,2 ± 21,9 относительно 180,4 ± 16,8 пг/мл и 74,2 ± 6,1 относительно 21,7 ± 3,4 пг/мл ($p \leqslant 0{,}001$). Уровни провоспалительного TNFα также повышены, но в меньшей степени ($p \leqslant 0{,}01$). Снижение на этом фоне противовоспалительного IL-4 (20,4 ± 1,5 относительно 30,1 ± 2,4 пг/мл) свидетельствует о еще более выраженном нарушении адаптации. Так, по данным корреляционного анализа в группе спортсменов с перенапряжением между IL-4 и TNFα отмечается отрицательная средней силы статистически значимая корреляционная связь (r = –0,63), а в группе спортсменов без перенапряжения — статистически значимая положительная корреляционная связь средней силы (r = +0,48).

Таким образом, несмотря на функциональное повышение уровня провоспалительных цитокинов у всех спортсменов, наибольшее значение при диагностике

Таблица 2. Особенности цитокинового статуса у спортсменов с перенапряжением сердца и спортсменов без сердечно-сосудистых нарушений

Table 2. Features of cytokine status in athletes with cardiac overstrain and athletes without cardiovascular disorders

Группа / Group		Цитокины, пг/мл / Cytokines, pg/ml				
		TNFα 0–29,6	IL-1α 0–163,7	IL-4 0–35,7	IL-6 0–19,8	IL-8 0–54,5
Здоровые доноры / Healthy donors (n = 24)	$M \pm m$	16,2 ± 0,9	93,3 ± 1,01	15,6 ± 0,7	9,7 ± 0,9	21,8 ± 1,3
	выше РИ, % / above RI, %	8,3	8,3	4,2	4,2	12,5
Перенапряжение сердца / Overstrain of the heart (n = 19)	$M \pm m$	206,3 ± 20,1	323,2 ± 21,9	20,4 ± 1,5	74,2 ± 6,1	224 ± 16,3
	выше РИ, % / above RI, %	100	89,4	5,2	78,9	63,1
Без перенапряжения сердца / Without overstrain of the heart (n = 28)	$M \pm m$	119,3 ± 13,8	180,4 ± 16,8	30,1 ± 2,4	21,7 ± 3,4	189 ± 13,1
	выше РИ, % / above RI, %	53,6	42,8	35,7	42,8	60,7
Статистическая значимость различий в группах спортсменов / Statistical significance of differences in groups of athletes (t)		$p \leqslant 0,01$ (3,56)	$p \leqslant 0,001$ (5,17)	$p \leqslant 0,01$ (3,43)	$p \leqslant 0,001$ (7,52)	$p > 0,05$ (1,67)

Примечание. t — критерий Стьюдента; РИ — референсный интервал по данным исследования крови условно-здоровых доноров (18–35 лет) из коллекции биобанка СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» [4].
Note. t — the Student's criterion; RI — reference interval according to the blood test of conditionally healthy donors (18–35 years old) from the collection of the biobank of City Hospital No. 40 [4].

нефункционального перенапряжения у спортсменов-гребцов следует придавать повышению уровней IL-1α и IL-6 и повышению TNFα на фоне снижения IL-4.

Полученные данные подтверждаются исследованиями, показавшими связь уровня провоспалительных цитокинов с метаболизмом сосудистой системы, и установивших их роль в качестве предиктора кардиоваскулярных событий. Так, вызванное физической нагрузкой высвобождение IL-1 и TNFα оказывает негативное влияние на мышцы и может быть связано с перенапряжением и перетренированностью [20]. Имеются доказательства возможности определения IL-6 в качестве потенциального биомаркера нефункционального перенапряжения и синдрома перетренированности [17]. У спортсменов с дисфункцией миокарда, по сравнению с теми, у кого ее не было, наблюдалась значительно более высокая экспрессия провоспалительного цитокина TNFα [16].

ВЫВОДЫ

1. У спортсменов отмечается повышение провоспалительных цитокинов, что может быть как следствием адаптационных изменений, так и признаком длительного системного воспаления, отражающего недовосстановление мышц. Определение IL-6, IL-8, TNFα может быть полезно для оценки адаптации организма к тренировочным нагрузкам.

2. В соревновательный период отмечаются наиболее выраженное повышение уровня провоспалительных цитокинов, при этом следует учитывать, что повышение противовоспалительного цитокина IL-4 происходит в ответ на высокие уровни провоспалительных цитокинов и является признаком хорошей адаптации.

3. Наибольшее значение при диагностике нефункционального перенапряжения сердца у спортсменов-гребцов следует придавать повышению уровней IL-1α и IL-6 и повышению TNFα на фоне снижения IL-4.

4. Результаты представленного исследования имеют значение для повышения соревновательных результатов спортсменов-гребцов, поскольку хронические заболевания, характеризующиеся стойким воспалением и иммунной дисрегуляцией, серьезно ухудшают силу мышц, их выносливость, потенциал регенерации и могут стать причиной острых респираторных инфекций на пике достижения «спортивной формы».

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов и их представителей на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. 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.

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

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

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бадтиева В.А., Павлов В.И., Шарыкин А.С., и др. Синдром перетренированности как функциональное расстройство сердечно-сосудистой системы, обусловленное физическими нагрузками // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 6. С. 180–190. EDN: XSLTVZ doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-180-190

2. Василенко В.С., Левин М.Я., Семенова Ю.Б., Назаров П.Г. Цитокины как маркеры перенапряжения сердечно-сосудистой системы у спортсменов // Цитокины и воспаление. 2015. Т. 14, № 1. С. 86–90. EDN: UZMOPX

3. Даниленко Л., Калинина М., Калинин А., и др. Восстановительное лечение синдрома перенапряжения мышц спины у спортсменов, занимающихся греблей и плаванием // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8, № 2. С. 10–16. EDN: KJEPAH doi: 10.56871/MTP.2023.11.17.002

4. Земцовский Э.В. Спортивная кардиология. Санкт-Петербург: Гиппократ, 1995. 448 с. EDN: VJXJVB

5. Лопатин З.В., Василенко В.С., Карповская Е.Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта // Педиатр. 2018. Т. 9, № 6. С. 57–62. EDN: FBOJYS doi: 10.17816/PED9657-62

6. Лысенко Л.М., Кузнецова О.А., Шилина Л.В. Патологические изменения сердечно-сосудистой системы у спортсменов на фоне синдрома физического перенапряжения // Русский медицинский журнал. 2015. Т. 23, № 4. С. 239.

7. Сушенцева Н.Н., Попов О.С., Апалько С.В., и др. Биобанк как источник образцов для определения референтных интервалов концентраций циркулирующих в крови цитокинов, хемокинов и факторов роста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21, № 11. С. 25–32. EDN: NEVOCC doi: 10.15829/1728-8800-2022-3396

8. Armstrong L.E., Bergeron M.F., Lee E.C., et al. Overtraining syndrome as a complex systems phenomenon // Front Netw Physiol. 2022. Vol. 1. P. 794392. doi: 10.3389/fnetp.2021.794392

9. Beiter T., Hoene M., Prenzler F., et al. Exercise, skeletal muscle and inflammation: ARE-binding proteins as key regulators in inflammatory and adaptive networks // Exerc Immunol Rev. 2015. Vol. 21. P. 42–57.

10. Bernardo B.C., Weeks K.L., Pretorius L., McMullen J.R. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: Experimental findings and therapeutic strategies // Pharmacol Ther. 2010. Vol. 128, N. 1. P. 191–227. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.04.005

11. Carrard J., Rigort A.C., Appenzeller-Herzog C., et al. Diagnosing overtraining syndrome: A scoping review // Sports Health. 2022. Vol. 14, N. 5. P. 665–673. doi: 10.1177/19417381211044739

12. Cerqueira E., Marinho D.A., Neiva H.P., Lourenco O. Inflammatory effects of high and moderate intensity exercise — a systematic review // Front Physiol. 2019. Vol. 10. P. 1550. doi: 10.3389/fphys.2019.01550.

13. Craighead D.H., Heinbockel T.C., Freeberg K.A., et al. Time-efficient inspiratory muscle strength training lowers blood pressure and improves endothelial function, no bioavailability, and oxidative stress in midlife/older adults with above-normal blood pressure // J Am Heart Assoc. 2021. Vol. 10, N. 13. P. e020980. doi: 10.1161/JAHA.121.020980

14. da Rocha A.L., Pinto A.P., Kohama E.B., et al. The proinflammatory effects of chronic excessive exercise // Cytokine. 2019. Vol. 119. P. 57–61. doi: 10.1016/j.cyto.2019.02.016

15. Kurowski M., Seys S., Bonini M., et al. Physical exercise, immune response, and susceptibility to infections — current knowledge and growing research areas // Allergy. 2022. Vol. 77, N. 9. P. 2653–2664. doi: 10.1111/all.15328

16. La Gerche A., Inder W.J., Roberts T.J., et al. Relationship between inflammatory cytokines and indices of cardiac dysfunction following intense endurance exercise // PloS one. 2015. Vol. 10, N. 6. P. e0130031. doi: 10.1371/journal.pone.0130031

17. Lee E.C., Fragala M.S., Kavouras S.A., et al. Biomarkers in sports and exercise // J Strength Cond Res. 2017. Vol. 31, N. 10. P. 2920–2937. doi:10.1519/JSC.0000000000002122

18. Luoto R., Ruuskanen O., Ihalainen J. K., et al. Inflammatory biomarkers in elite cross-country skiers after a competition season: a case-control study // Journal of Science in Sport and Exercise. 2023. Vol. 5, N. 3. P. 254–262. doi: 10.1007/s42978-022-00186-w

19. Małkowska P., Sawczuk M. Cytokines as biomarkers for evaluating physical exercise in trained and non-trained individuals: a narrative review // Int J Mol Sci. 2023. Vol. 24, N. 13. P. 11156. doi: 10.3390/ijms241311156

20. Palmowski J., Kohnhorst S., Bauer P., et al. T-cell-derived TNF-α and a cluster of immunological parameters from plasma allow a separation between SARS-CoV-2 convalescent versus vaccinated elite athletes // Front Physiol. 2023. Vol. 14. P. 1203983. doi: 10.3389/fphys.2023.1203983

21. Roth J., Szczygiel T., Moore M., et al. Profiling inflammatory markers during the competitive season and post season in collegiate wrestlers // J Strength Cond Res. 2019. Vol. 33, N. 8. P. 2153–2161. doi: 10.1519/JSC.0000000000002360

22. Selye H.A. Syndrome produced by diverse nocuous agents // Nature. 1936. Vol. 138, N. 3479. P. 32. doi: 10.1038/138032a0

23. Symons I.K., Bruce L., Main L.C. Impact of overtraining on cognitive function in endurance athletes: a systematic review // Sports Medicine-Open. 2023. Vol. 9, N. 1. P. 69. doi: 10.1186/s40798-023-00614-3

24. Tesema G., George M., Mondal S., Mathivana D. Serum cardiac markers are inversely associated with VO_2max of amateur athletes in response to endurance training adaptations // BMJ Open Sport Exerc Med. 2019. Vol. 5, N. 1. P. e000537. doi: 10.1136/bmjsem-2019-000537

25. Van Den Eeckhout B., Tavernier J. Interleukin-1 as innate mediator of T cell immunity // Front Immunol. 2021. Vol. 11. P. 621931. doi: 10.3389/fimmu.2020.621931

26. Xu X. Effects of regular exercise on inflammasome activation-related inflammatory cytokine levels in older adults: a systematic review and meta-analysis // J Sports Sci. 2021. Vol. 39, N. 20. P. 2338–2352. doi: 10.1080/02640414.2021.1932279

REFERENCES

1. Badtieva VA, Pavlov VI, Sharykin AS, et al. An overtraining syndrome as functional cardiovascular disorder due to physical overload. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(6):180–190. EDN: XSLTVZ doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-180-190

2. Vasilenko VS, Levin MYa, Semyonova YuB, Nazarov PG. Cytokines as markers of the cardiovascular overexertion in athletes. *Cytokines and Inflammation.* 2015;14(1):86–90. EDN: UZMOPX

3. Danilenko L, Kalinina M, Kalinin A, et al. Recovery treatment overstrain syndrome of back muscles in rowing and swimming athletes. *Medicine: Theory and Practice.* 2023;8(2):10–16. EDN: KJEPAH doi: 10.56871/MTP.2023.11.17.002

4. Zemtsovsky EV. *Sport cardiology*. Saint Petersburg: Hippocrates; 1995. 448 p. (In Russ.) EDN: VJXJVB

5. Lopatin ZV, Vasilenko VS, Karpovskaya EB. Role of endothelium damage factors in the pathogenesis of cardiomyopathy surge in athletes sports. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2018;9(6):57–62. EDN: FBOJYS doi: 10.17816/PED9657-62

6. Lysenko LM, Kuznetsova OA, Shilina LV. Pathologic changes in the cardiovascular system in athletes against the background of physical overstrain syndrome. *Russian Medical Journal*. 2015;23(4):239. (In Russ.)

7. Sushentseva NN, Popov OS, Apalko SV, et al. Biobank as a source of samples for determination of concentration reference ranges for cytokines, chemokines and growth factors circulating in the blood. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(11):25–32. EDN: NEVOCC doi: 10.15829/1728-8800-2022-3396

8. Armstrong LE, Bergeron MF, Lee EC, et al. Overtraining syndrome as a complex systems phenomenon. *Front Netw Physiol*. 2022;1:794392. doi: 10.3389/fnetp.2021.794392

9. Beiter T, Hoene M, Prenzler F, et al. Exercise, skeletal muscle and inflammation: ARE-binding proteins as key regulators in inflammatory and adaptive networks. *Exerc Immunol Rev*. 2015;21: 42–57.

10. Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L, McMullen JR. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: Experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther*. 2010;128(1):191–227. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.04.005

11. Carrard J, Rigort AC, Appenzeller-Herzog C, et al. Diagnosing overtraining syndrome: A scoping review. *Sports Health*. 2022;14(5):665–673. doi: 10.1177/19417381211044739

12. Cerqueira E, Marinho DA, Neiva HP, Lourenco O. Inflammatory effects of high and moderate intensity exercise — a systematic review. *Front Physiol*. 2019;10:1550. doi: 10.3389/fphys.2019.01550.

13. Craighead DH, Heinbockel TC, Freeberg KA, et al. Time-efficient inspiratory muscle strength training lowers blood pressure and improves endothelial function, no bioavailability, and oxidative stress in midlife/older adults with above-normal blood pressure. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(13): e020980. doi: 10.1161/JAHA.121.020980

14. da Rocha AL, Pinto AP, Kohama EB, et al. The proinflammatory effects of chronic excessive exercise. *Cytokine*. 2019;119:57–61. doi: 10.1016/j.cyto.2019.02.016

15. Kurowski M, Seys S, Bonini M, et al. Physical exercise, immune response, and susceptibility to infections — current knowledge and growing research areas. *Allergy*. 2022;77(9):2653–2664. doi: 10.1111/all.15328

16. La Gerche A, Inder WJ, Roberts TJ, et al. Relationship between inflammatory cytokines and indices of cardiac dysfunction following intense endurance exercise. *PloS one*. 2015;10(6):e0130031. doi: 10.1371/journal.pone.0130031

17. Lee EC, Fragala MS, Kavouras SA, et al. Biomarkers in sports and exercise. *J Strength Cond Res.* 2017;31(10):2920–2937. doi: 10.1519/JSC.0000000000002122

18. Luoto R, Ruuskanen O, Ihalainen JK, et al. Inflammatory biomarkers in elite cross-country skiers after a competition season: a case-control study. *Journal of Science in Sport and Exercise.* 2023;5(3):254–262. doi: 10.1007/s42978-022-00186-w

19. Małkowska P, Sawczuk M. Cytokines as biomarkers for evaluating physical exercise in trained and non-trained individuals: a narrative review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):11156. doi: 10.3390/ijms241311156

20. Palmowski J, Kohnhorst S, Bauer P, et al. T-cell-derived TNF-α and a cluster of immunological parameters from plasma allow a separation between SARS-CoV-2 convalescent versus vaccinated elite athletes. *Front Physiol*. 2023;14:1203983. doi: 10.3389/fphys.2023.1203983

21. Roth J, Szczygiel T, Moore M, et al. Profiling inflammatory markers during the competitive season and post season in collegiate wrestlers. *J Strength Cond Res.* 2019;33(8):2153–2161. doi: 10.1519/JSC.0000000000002360

22. Selye HA. Syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*. 1936;138(3479):32. doi: 10.1038/138032a0

23. Symons IK, Bruce L, Main LC. Impact of overtraining on cognitive function in endurance athletes: a systematic review. *Sports Medicine-Open*. 2023;9(1):69. doi: 10.1186/s40798-023-00614-3

24. Tesema G, George M, Mondal S, Mathivana D. Serum cardiac markers are inversely associated with VO_2max of amateur athletes in response to endurance training adaptations. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2019;5(1): e000537. doi: 10.1136/bmjsem-2019-000537

25. Van Den Eeckhout B, Tavernier J. Interleukin-1 as innate mediator of T cell immunity. *Front Immunol.* 2021;11:621931. doi: 10.3389/fimmu.2020.621931

26. Xu X. Effects of regular exercise on inflammasome activation-related inflammatory cytokine levels in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Sports Sci*. 2021;39(20)2338–2352. doi: 10.1080/02640414.2021.1932279

ОБ АВТОРАХ

***Назар Джуманазарович Мамиев,** ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; ORCID: 0000-0002-1292-306X; eLibrary SPIN: 9834-5762; e-mail: nazarmamiev1986@yandex.ru

Владимир Станиславович Василенко, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8833-304X; eLibrary SPIN: 1355-1790; e-mail: vasilenkovladi@yandex.ru

Юлия Борисовна Семенова, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-4397-7079; eLibrary SPIN: 9868-7645; e-mail: ulasema@rambler.ru

Екатерина Борисовна Карповская, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-2363-6100; eLibrary SPIN: 5214-2693; e-mail: karpovskaya@yandex.ru

Анна Владимировна Меркулова, ассистент, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0006-3732-6890; e-mail: dr_anmerkulova@mail.ru

Наталья Сергеевна Канавец, канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-4693-4338; eLibrary SPIN: 1652-8330; e-mail: natalia.kanavets@mail.ru

Владимир Сергеевич Иванов, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5705-7057; eLibrary SPIN: 5790-9543; e-mail: ivanovvs@eliz-spb.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Nazar D. Mamiev,** Assistant Professor, Department of Hospital Therapy with Endocrinology Course, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-1292-306X; eLibrary SPIN: 9834-5762; e-mail: nazarmamiev1986@yandex.ru

Vladimir S. Vasilenko, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Head, Department of Hospital Therapy with Endocrinology Course, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8833-304X; eLibrary SPIN: 1355-1790; e-mail: vasilenkovladi@yandex.ru

Yuliya B. Semenova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with Endocrinology Course, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-4397-7079; eLibrary SPIN: 9868-7645; e-mail: ulasema@rambler.ru

Ekaterina B. Karpovskaya, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with Endocrinology Course, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-2363-6100; eLibrary SPIN: 5214-2693; e-mail: karpovskaya@yandex.ru

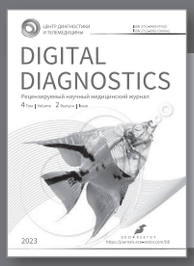
Anna V. Merkulova, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy with Endocrinology Course, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0006-3732-6890; e-mail: dr_anmerkulova@mail.ru

Natalia S. Kanavets, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy with Endocrinology Course, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-4693-4338; eLibrary SPIN: 1652-8330; e-mail: natalia.kanavets@mail.ru

Vladimir S. Ivanov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with Endocrinology Course, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5705-7057; eLibrary SPIN: 5790-9543; e-mail: ivanovvs@eliz-spb.ru

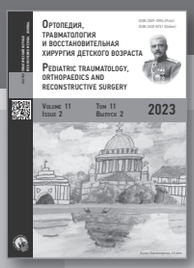
ЭКО • ВЕКТОР

Портал научных журналов



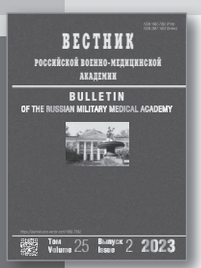
Портал создан для размещения научных журналов в сети Интернет и как система электронного документооборота для редакций на профессиональной многоязычной редакционно-издательской платформе EVESYST

https://journals.eco-vector.com





- Редакционно-издательская система дает пользователю неограниченные возможности модификации внешнего вида и функционала сайта научного журнала.
- Гибкая система электронного документооборота, настраиваемая под особенности каждого журнала/издателя.
- Система приема статей от авторов онлайн, совмещенная с системой электронного документооборота редакции.
- Поддержка различных вариантов распространения журнала: открытый доступ, отсроченный открытый доступ и подписной режим с модулем управления подпиской, гибридный доступ.
- Система рекомендована Google Scholar для наилучшей индексации публикуемого контента.
- Система поддерживается и разрабатывается международным сообществом, включая крупные вузы, IT-корпорации, исследовательские институты и библиотеки.
- Система многоязычна и позволяет публиковать контент на 30 языках.



Наши инновации платформы

- Все сервисы от Crossref: DOI, Cited-By, CrossMark, FundRef, CrossCheck (SimilarityCheck).
- Публикация статей в режиме Online First.
- Проверка оригинальности рукописей через Антиплагиат и iThenticate.
- Публикация полных текстов статей в PDF, HTML, XML JATS.
- Интеграция с базами данных: НЭБ/eLibrary.ru, EBSCO, DOAJ, SCOPUS, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, PubMed и PubMed Central, CNKI, DataCite, mEDRA, ResearchBib.
- Альтметрики и постатейная статистика от Dimensions, PlumX, Crossref Cited-By, Altmetrics.
- Модули онлайн-оплаты редакционных услуг и подписки на контент.





DOI: https://doi.org/10.17816/PED15165-78

Метаболические нарушения и андрогенный дефицит в патогенезе мочекаменной болезни

З.К. Эмиргаев, Н.С. Тагиров, А.Г. Васильев, Р.Н. Тагиров

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В данном обзоре содержится обобщение и критический анализ современных данных о патогенезе мочекаменной болезни (уролитиаз, нефролитиаз). Акцент сделан на таких вопросах, как: механизмы образования мочевых камней; факторы риска камнеобразования; роль окислительного стресса; химический состав почечных камней (и особенно оксалатов); роль бляшек Рэндалла, остеопонтина, уромодулина (белка Тамма – Хорсфолла), α-енолазы; механизм образования камней в собирательных трубочках. Рассмотрены также недостаточно изученные вопросы влияния микробиоты — (а) почек и мочевыводящих путей и (б) желудочно-кишечного тракта. Уделено внимание новым подходам к пониманию патогенеза и лечению мочекаменной болезни, а именно работам по генетике, эпигенетике, генной инженерии и протеомике. Показано несовершенство существующих экспериментальных моделей мочекаменной болезни. Отдельно рассмотрен вопрос о применении андрогенной заместительной терапии в лечении пациентов, страдающих уролитиазом. Главный теоретический результат данного аналитического обзора — обоснование представления о мочекаменной болезни как системном заболевании, при котором любое значительное отклонение констант внутренней среды нарушает тонкий баланс, обеспечивающий растворимость веществ в первичной моче и выведение их со вторичной мочой. Практический итог анализа литературы — подтверждение применимости андрогенной заместительной терапии в лечении пациентов, страдающих мочекаменной болезнью.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; уролитиаз; нефролитиаз; метаболический синдром; патогенез; андрогены.

Как цитировать

Эмиргаев З.К., Тагиров Н.С., Васильев А.Г., Тагиров Р.Н. Метаболические нарушения и андрогенный дефицит в патогенезе мочекаменной болезни // Педиатр. 2024. Т. 15. № 1. С. 65–78. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15165-78

Рукопись получена: 26.12.2023 **Рукопись одобрена:** 17.01.2024 **Опубликована:** 29.02.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15165-78

Metabolic disorders and androgen deficiency in the pathogenesis of urolithiasis

Zaur K. Emirgaev, Nair S. Tagirov, Andrei G. Vasiliev, Ruslan N. Tagirov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

This review summarizes and critically analyzes current data on the pathogenesis of urolithiasis (urolithiasis, nephrolithiasis). Emphasis is placed on such issues as: mechanisms of urinary stone formation; risk factors for stone formation; the role of oxidative stress; the chemical composition of renal stones (and especially oxalates); the role of Randall's plaques, osteopontin, uromodulin (Tamm–Horsfall protein), α-enolase; and the mechanism of stone formation in the collecting ducts. Insufficiently studied issues of microbiota influence — (a) kidney and urinary tract and (b) gastrointestinal tract are also considered. Attention is paid to new approaches to understanding the pathogenesis and treatment of urolithiasis, namely works on genetics, epigenetics, genetic engineering and proteomics. The imperfection of existing animal models of urolithiasis is shown. The issue of application of androgen replacement therapy in the treatment of patients suffering from urolithiasis is considered separately. The author considers the main theoretical result of his work to be the approval of the idea of urolithiasis as a systemic disease, in which any significant deviation of the internal environment constants violates the delicate balance that ensures the solubility of substances in primary urine and their excretion with secondary urine. The practical result is to confirm the applicability of androgen replacement therapy in the treatment of patients suffering from urolithiasis.

Keywords: athletes; non-functional overstrain; cytokines; cardiac overstrain; diagnostics.

To cite this article

Emirgaev ZK, Tagirov NS, Vasiliev AG, Tagirov RN. Metabolic disorders and androgen deficiency in the pathogenesis of urolithiasis. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(1):65–78. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15165-78

Received: 26.12.2023 **Accepted:** 17.01.2024 **Published:** 29.02.2024

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Мочекаменная болезнь (МКБ, уролитиаз, нефролитиаз) преследует человечество с древних времен [28]. Почечные камни были обнаружены в останках человека, погребенного 7 тыс. лет назад [58].

Заболеваемость МКБ в настоящее время составляет в Азии от 1 до 5 %, в Европе 5–9 %, в Северной Америке от 7 до 13 % [13] и показывает тенденцию к росту. В Китае частота МКБ приближается к 6 % [81]. В последние два десятилетия во всем мире отмечается рост распространенности МКБ [71]. Некоторые исследователи оценивают заболеваемость МКБ по всему миру величиной около 12 % [14], другие оценки даже приближаются к 15 % [39]. В Российской Федерации МКБ составляет 2/5 от числа всех заболеваний урологической природы [1, 2].

Риск рецидивов

Частота рецидивов нефролитиаза в течение первых 5 лет после первого эпизода камнеобразования составляет от 30 до 50 % [15, 39, 41], а по некоторым данным, и более 50 % [45]. За следующее пятилетие частота рецидивов возрастает до 90 %, и в результате нефролитиаз ложится тяжким экономическим бременем на пациентов и общество в целом [57]. В настоящее время не существует удовлетворительного лекарственного препарата для лечения и/или профилактики рецидивов МКБ [14].

Мочекаменная болезнь как системное заболевание

Камни в почках — минеральные отложения в чашечках и лоханке — либо находятся в свободном состоянии, либо прикреплены к почечным сосочкам. Они содержат кристаллические и органические компоненты и образуются при перенасыщении мочи минералами [6, 7, 34].

Часть исследователей указывает на то, что нефролитиаз может проявляться образованием идиопатических кальциевых камней у пациентов без отчетливых симптомов системных заболеваний [22]. Все же, по мнению большинства специалистов, метаболические изменения при МКБ не могут быть описаны как изменения обмена лишь нескольких конкретных веществ [75], и поэтому нефролитиаз предлагают считать **системным заболеванием** [18].

Степень изученности МКБ

Как и в какой степени множественные факторы (генетические, биохимические, гигиенические и др.) взаимодействуют друг с другом и приводят к образованию, росту и рецидивам конкрементов в почках, до конца не ясно [18]. Необходимость разработки патофизиологии МКБ признается очевидной [14].

МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВЫХ КАМНЕЙ

Факторы риска камнеобразования

Факторами риска камнеобразования считаются: (а) малоподвижный образ жизни [39, 71]; (б) сахарный диабет и метаболический синдром [24, 62]; (в) гипертония [39, 71] и другие сердечно-сосудистые заболевания [33]; (г) низкое потребление жидкости и высокое — белка [15]; (д) неалкогольная жировая болезнь печени [31]; (е) малый объем выделяемой мочи и дегидратация [52]; (ж) первичный гиперпаратиреоз [15] и гиперкальциурия [52]; (з) гипероксалурия, гипоцитратурия [52].

У пациентов с гиперкальциурией часто наблюдается снижение минерализации костей вплоть до остеопороза, в связи с чем им назначают препараты витамина D и/или кальция. Такие назначения повышают риск развития МКБ за счет увеличения экскреции с мочой кальция, фосфатов и оксалатов [47].

Избыточное потребление оксалата с пищей, например со шпинатом, может способствовать образованию камней, а высокое содержание кальция в пище влияет на формирование бляшек Рэндалла [17].

Химический состав почечных камней

На долю оксалата кальция (CaOx) — кальциевой соли щавелевой кислоты $CaC_2O_4 \cdot H_2O$ — приходится 65,9 % общего числа почечных камней [77, 81].

Входящие в состав почечных камней соли фосфорной кислоты также представлены, главным образом, солями кальция (CaP). Это карбапатит (carbapatite) $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, на долю которого приходится 15,6 % камней, и брушит (brushite) $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ — 1,7 % камней [77]. В сумме с CaOx соли фосфорной кислоты составляют более 80 % числа почечных конкрементов [11].

Относительно часто (12,4 %) встречаются камни, состоящие из уратов (urates) $C_5H_4N_4O_3$ — солей мочевой кислоты. Реже (2,7 %) обнаруживаются конкременты из водного фосфата магния и аммония — стирувита (struvite) $H_4MgPO_4 \cdot 6H_2O$ [11].

Цистиновые камни (cystine stones) состоят из окисленного производного аминокислоты цистеина — $(SCH_2CH(NH_2)CO_2H)_2$. На их долю приходится около 1 % МКБ у взрослых [35].

Оксалатные и уратные камни чаще встречаются у мужчин, а карбапатиты и струвиты — у женщин [20]. CaOx и карбапатиты наблюдаются чаще у людей в возрасте от 30 до 50 лет. Брушиты и струвиты преобладают у лиц моложе 20 и старше 70 лет. Ураты и струвиты чаще формируются не в почках, а в мочевом пузыре [77].

Анализ огромного статистического материала (50 тыс. больных МКБ) показал, что за последние десятилетия доля карбапатитовых камней уменьшилась, а доля брушитовых — увеличилась [23].

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15165-78

Для каждого типа камней характерна особая картина отложения минералов [27], но в понимании патогенеза наиболее распространенного типа камнеобразования — идиопатического кальциево-оксалатного камнеобразования — достигнут значительный прогресс [28].

Оксалат кальция

Конкременты, сформированные из CaOx, как сказано выше, составляют около 2/3 всех камней почки [14, 81], и оксалаты рассматриваются как основные промоторы кристаллообразования, они ускоряют кристаллизацию или агрегацию компонентов камня за счет активации нескольких механизмов [68].

Образованию камней способствует перенасыщение мочи оксалатом кальция [68]. Гомеостаз оксалатов поддерживается тонким балансом между эндогенными источниками, экзогенным поступлением и выведением из организма ряда веществ [25]. В частности, он контролируется оксалатным транспортером *SLC26A6* [59]. Эта эволюционно консервативная анионная транспортная система играет критическую роль в ионном гомеостазе и кислотно-основном балансе [67]. Помимо почек она присутствует и в стенке кишки [75].

На модели гипероксалурии *in vivo* [42] наблюдали повышенную экспрессию молекулы повреждения почек 1 (kidney injury molecule-1, KIM-1) в тканях почек крысы. Измерение содержания эктодомена молекулы KIM-1 в моче авторы предлагают в качестве маркера нефротоксичности при гипероксалурии.

Креатинин сыворотки крови

Креатинин сыворотки крови пока является наиболее распространенным методом глобальной оценки функции почек, хотя он обладает низкой чувствительностью в отношении ранних изменений скорости гломерулярной фильтрации или при односторонней почечной патологии. Авторы соглашаются с идеей использовать в качестве маркера тест на содержание KIM-1 [50].

Выведение оксалатов

Существует три основных пути выведения оксалатов: (а) снижение поступления, (б) увеличение экскреции и (в) превращение в другие вещества [75]. У пациентов с первичной или вторичной гипероксалурией, нефролитиазом, острой или хронической оксалатной нефропатией, хронической болезнью почек независимо от этиологии нарушается один или несколько из этих элементов.

Относительно образования камней в почках выдвинуты пять постулатов [68]:

1. Перенасыщение мочи и кристаллизация — движущие силы внутрипочечного выпадения кристаллов.

2. Бляшки Рэндалла — источник образования камней из CaOx.

3. Половые гормоны могут играть ключевую роль в развитии нефролитиаза и, следовательно, быть потенциальными мишенями для новых препаратов, подавляющих образование камней в почках.

4. Микробиота почки и мочевыводящих путей (включая уреазопродуцирующие бактерии), а также толстой кишки, оказывает сильное (как положительное, так и отрицательное) влияние на урологическое здоровье благодаря своей метаболической активности.

5. Иммунный ответ, и в частности дифференцировка макрофагов, играет важнейшую роль в формировании почечных кристаллов CaOx.

Все же точные механизмы образования и роста камней в почках оцениваются как «не до конца выясненные» [28].

Фиксация камня

Каким образом камни удерживаются в почке, пока они имеют небольшие размеры, до конца не изучено. Рассматриваются два варианта удержания камней на ранних стадиях процесса их формирования: один — рост на интерстициальной бляшке Рэндалла; другой — рост на минерале, сформировавшемся в виде люминальной пробки в терминальной собирательной трубочке [70].

Пока кристаллы свободно проходят по почечным канальцам и не задерживаются в почках, кристаллизация опасности не представляет [40]. Вероятно, в норме транзит мочи по нефрону происходит слишком быстро, чтобы кристаллы успели вырасти достаточно крупными для прикрепления. В почках должен существовать механизм фиксации («заякоривания») кристаллов. Их контакт с тканями вызывает повреждения и способствует прикреплению — либо к эпителиальным клеткам, либо к их базальной мембране.

Возможно, все-таки успевает произойти образование частиц, достаточно крупных, чтобы блокировать канальцы, особенно в тех местах, где нарушено течение мочи из-за изменения диаметра просвета канальца. Результатом могут стать кристаллические отложения, закупоривающие отверстия собирательных трубочек. Таким образом, фиксация происходит либо за счет образования бляшек Рэндалла, либо за счет закупорки отверстий собирательных трубочек кристаллическими пробками, либо за счет субэпителиального отложения кристаллов [40].

Бляшки Рэндалла (Randall's plaques or plugs) названы по имени описавшего их американского хирурга Александра Рэндалла [56]. Бляшки появляются сначала в тонкой части петли Генле [27]. Это апатитовые, то есть состоящие из CaP, отложения в межклеточном пространстве, расположенные близко к поверхности почечного сосочка и рассматриваемые как основа, на которой образуются мочевые камни, хотя сами камни состоят, главным образом, из CaOx [14, 22, 28, 39, 73]. Кальцификация начинается в базальной мембране петель Генле, откуда бляшки распространяются через интерстиций в сторону уротелия [21].

Внутритубулярные кристаллы, проникая в почечный интерстиций, могут вызывать изменения в эпителиальных или эндотелиальных клетках, приводящие к образованию

бляшек Рэндалла [40]. Проксимально расположенные минеральные агрегаты находятся в наружной части медуллярного комплекса и интратубулярно. Дистальная интерстициальная минерализация у верхушки сосочка, соответствующая бляшке Рэндалла, не возникает прежде проксимальной минерализации [34].

В камнях есть апатитовая область, обычно <0,5 мм в поперечнике, и в ней встречаются свободные пространства — свидетельство происхождения из соединительной ткани сосочка [70]. После прикрепления к бляшке оксалатный камень продолжает увеличиваться в размерах. При нарушении целостности уротелия участки бляшки подвергаются воздействию мочи. Процессы пересыщения, зарождения, роста, агрегации и удержания компонентов мочевого камня в канальцах следуют один за другим [14].

Остеопонтин (OPN) — белок, синтезируемый во многих органах и тканях, обладает широким спектром функций, в том числе в минерализации костей и заживлении ран. Контакт мочи, перенасыщенной кристаллами солей, OPN и уромодулином, с открытой (поврежденной) поверхностью клеток образует череду матрикса и кристаллов [21].

В почках OPN регулирует метаболизм кальция и фосфатов. Благодаря своей способности прочно связываться с гидроксиапатитом OPN в почках способствует развитию воспаления и фиброза. У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) концентрация OPN повышена в почках, крови и моче, особенно при сочетании этого заболевания с сахарным диабетом и гломерулонефритом. OPN рассматривается в качестве биомаркера ХБП [60].

В опытах *in vivo* на крысах CaOx усиливал окислительный стресс, адгезию кристаллов, экспрессию остеопонтина и KIM-1. Кроме того, наблюдалось снижение уровня цитрата мочи, а также повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови. Кальций-чувствительные рецепторы (CaSRs) также могут играть важную роль в индукции нефролитиаза [74].

Уромодулин, или белок Тамма – Хорсфолла (uromodulin aka Tamm–Horsfall protein, THP), — гликопротеин, в норме наиболее распространенный белок в моче. Экскреция его с мочой происходит в результате протеолиза предшественника, расположенного на люминальной поверхности клеток петли Генле. Это ингибитор кристаллизации кальция в почке — присутствуя в моче, он участвует в защите мочевыводящих путей от инфекций, — и эффективный биомаркер тяжести любых заболеваний почек — при ХБП концентрация THP в моче снижается, коррелируя с изменениями скорости гломерулярной фильтрации. Уровень THP в сыворотке крови тесно связан с тяжестью поражения почек [64].

Собирательные трубочки (collecting ducts or ducts of Bellini). Камни, состоящие преимущественно из CaP (гидроксиапатит, брушит), часто формируются в собирательных трубочках. Такие отложения вызывают локальное повреждение тканей и могут стать местом роста минералов [22].

В чашечках обнаруживаются цистинурические камни — многочисленные, мелкие, овальные, гладкие и желтые; что рассматривается как доказательство их образования в свободном растворе [28]. Камни, растущие на пробках в собирательных трубочках (ductal plugs), прикрепляются к кусочку апатита, но апатитовые участки обычно крупнее (часто >1 мм в длину и >0,5 мм в ширину), и они сплошные, без просветов, проходящих через них [70].

Окислительный стресс

Оксалатно-кальциевый уролитиаз — наиболее распространенный тип МКБ — связан с окислительным стрессом и воспалением/повреждением тканей [19]. Щавелевая кислота и/или кристаллы CaOx повреждают митохондрии, и те становятся источником реактивных форм кислорода в почечных эпителиальных клетках [66]. Индуцированный кислородом окислительный стресс играет ключевую роль в патогенезе МКБ [38]. Митохондриальная дисфункция участвует в удержании и агрегации кристаллов CaOx, а также в формировании бляшек Рэндалла — местах образования камней в почках [19]. Проникая в эпителиоциты, кристаллы CaOx повреждают митохондрии, из них высвобождаются реактивные формы кислорода (reactive oxygen species, ROS), которые усиливают воспалительную реакцию [66], способствуют агрегации, росту и адгезии кристаллов, что в конечном итоге приводит к образованию камней [38]. Удержанию частиц на поверхности почечных сосочков способствует повреждение клеток [14]. Продукцию ROS и прогрессирование окислительного стресса можно считать основой образования камней в почках [37].

Механизм повреждения почек в результате инфекции включает как прямую инвазию патогенов, так и отложение комплекса антиген – антитело [12].

Роль моноцитов

Взаимодействие моноцитов с растворимыми и нерастворимыми оксалатами повреждает митохондрии и нарушает окислительно-восстановительный гомеостаз [51]. Макрофаги — конечная стадия дифференцировки моноцитов крови — вызывают воспаление и так участвуют в формировании почечных кристаллов CaOx [48].

Нарушение оксалатного гомеостаза усиливает локальное воспаление в почках, а противовоспалительные лекарственные препараты смягчают последствия оксалатозависимых заболеваний [25].

Вторичный системный воспалительный ответ поддерживается высоким уровнем инсулина в сочетании с инсулинорезистентностью, и в совокупности с ожирением они составляют триаду признаков метаболического синдрома. Дисфункция эндотелия, в том числе в мочеполовой системе, участвует в развитии уролитиаза [3].

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15165-78

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ

Почка и мочевыводящие пути

Микробиота кишки состоит из комменсальных, симбиотических и патогенных микроорганизмов. У лиц, страдающих МКБ, микробиота почек и мочевыводящих путей отлична от таковой у здоровых людей: в наибольшей степени они различаются количеством микроорганизмов, принадлежащих к таксонам *Lactobacilli* и *Enterobacteriaceae* [36]. Сильными предикторами почечных камней являются *Escherichia coli, Staphylococcus* и *Lactobacillus* [30]. В образовании камней установлена роль уреазопродуцирующих бактерий *Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Providencia stuartii, Serratia marcescens* и *Morganella morganii* [36]. Кристаллы CaOx образуются в присутствии уропатогенных бактерий *E. coli* и *K. pneumoniae* [36]. В проявлении литогенного действия CaOx участвуют и непатогенные бактерии *S. aureus* и *Streptococcus pneumoniae* [36].

Микробиота почек и мочевыводящих путей может быть вовлечена в образование камней через гипероксалурию и перенасыщение CaOx, образование и агрегацию биопленок, повреждение уротелия. Бактерии связывают кристаллы CaOx, что приводит к пиелонефриту и изменениям в нефронах с образованием бляшек Рэндалла [36].

Бактерии, продуцирующие уреазу, такие как *Aspergillus chimaera, K. pneumoniae, S. aureus, P. aeruginosa*, регулируют образование CaP, расщепляя мочевину и стимулируя выработку CO_2 [26].

Желудочно-кишечный тракт

Lactobacillus участвует в метаболизме кишечных микроорганизмов, разлагая щавелевую кислоту, снижая уровень мочевой кислоты и скорости образования камней в почках. *Lactobacillus*, разлагающая оксалат, ассоциируется с более низким риском образования CaOx-камней в почках [46].

В модели мочекаменной болезни введение *Bacillus subtilis 168* (*BS168*) в желудочно-кишечный тракт *Drosophila melanogaster* снижало количество камней в мальпигиевых канальцах и повышало выживаемость насекомых, что, по мнению авторов, позволяет предложить новую микробную терапию для лечения МКБ [13].

При экспериментальном (этиленгликолевом) нефролитиазе добавление *L. plantarum N-1* (*LPN1*) в питьевую воду нормализовало обмен аргинина в микробиоте кишки крыс и уменьшало образование кристаллов CaOx в почках [44].

Данный терапевтический эффект обусловлен снижением содержания щавелевой кислоты в моче и экспрессии остеопонтина и CD44 в почках, при этом уменьшалось воспаление и восстанавливалась барьерная функция кишки, посредством воздействия на клаудин 2 (claudin-2) — белок кишечного барьера. Кроме того, вырастала продукция короткоцепочечных жирных кислот (необходимых для питания эпителиоцитов кишки) и численность полезных бактерий, продуцирующих эти кислоты [69]. *L. plantarum J-15*, воздействуя на микробиоту кишки, снижает выраженность воспаления и тем восстанавливает кишечный барьер, а это, в свою очередь, уменьшает образование камней в почках [65]. В экспериментах на мышах *L. plantarum* усиливала метаболизм оксалатов в кишке, снижала их экскрецию с мочой и отложение кристаллов [59]. Рекомбинантные молочнокислые бактерии, экспрессирующие ферменты, разрушающие оксалат, предлагаются в качестве перорального лекарственного средства при гипероксалурии [82].

Oxalobacter formigenes — грамотрицательная анаэробная бактерия, обитающая в толстой кишке. Это основной источник фермента оксалил-КоА-декарбоксилазы, который перерабатывает оксалат путем декарбоксилирования в формиат и тем способствует удалению части потенциальных источников почечных камней [58, 61].

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Генетика и генная инженерия

Выявлены генетические полиморфизмы, потенциально вовлеченные в патогенез кальциевого нефролитиаза. Установлены полиморфизмы 11 генов, ассоциированных с камнями. Гены *VDR, SLC34A1, SLC34A4*, *CLDN14* и *CaSR* кодируют белки, регулирующие канальцевую реабсорбцию фосфатов и кальция; гены *CaSR, MGP, OPN, PLAU* и *UMOD* кодируют белки, препятствующие выпадению солей кальция; ген *AQP1* кодирует водный канал в проксимальном канальце [16].

Созданы модели нокаутных мышей, у которых развивается интерстициальный кальциноз в почечных сосочках. Это мыши, дефицитные по белку Тамма – Хорсфолла, остеопонтину и одновременно по обоим названным белкам [73].

Эпигенетика

Факторы внешней среды и диета могут влиять на возникновение и развитие нефролитиаза через экспрессию генов [18]. Ингибирование экспрессии остеопонтина может ослабить повреждение почек [60]. Подавление экспрессии и высвобождения провоспалительных факторов может стать стратегией борьбы с камнями и их профилактики [75].

В качестве методов лечения также предлагаются: (а) сайленсеры генов на основе малых интерферирующих РНК; (б) рекомбинантные ферменты, расщепляющие оксалаты, и (в) штаммы бактерий, расщепляющих оксалаты [25].

Протеомика

На основе протеомики и масс-спектрометрии были созданы вычислительные инструменты для оценки взаимодействия между белками (protein-protein interactions, PPI).

Метод был применен для анализа биологических материалов, полученных от пациентов, страдающих МКБ, — мочи, матрикса почечных камней, бляшек Рэндалла, почечных сосочков, клеток почечных канальцев, митохондрий и иммунных клеток. Выявлена роль α-енолазы в качестве центрального узла PPI. Локализация α-енолазы на клеточной мембране указывает на то, что этот белок может быть рецептором кристаллов COM (CaOx monohydrate), способствующего образованию камней в почках [20, 78].

Модели МКБ

У собак и кошек образуются уролиты из оксалата кальция, которые могут быть рецидивирующими. Однако модель грызунов, на которой достоверно формировались бы бляшки Рэндалла, не создана. Ощущается потребность в подборе новой модели — животного, достаточно крупного, имеющего среду обитания, сходную с человеческой, небольшую продолжительность жизни (и меньшее время до рецидива нефролитиаза) [49].

В последнюю декаду исследования и разработки были нацелены на создание новых лекарственных средств, включая: (1) сенсибилизаторы инсулина; (2) пробиотическую терапию с использованием *O. formigenes*, рекомбинантных ферментов или инженерных бактерий; (3) методы лечения, включающие повышение секреции оксалата в просвете кишечника путем увеличения активности анионного транспортера Slc26a6, люминально-активных не всасывающихся агентов или связывающих оксалат веществ; (4) препараты, предотвращающие образование бляшек Рэндалла и/или спаек почечных клубочков [58].

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ УРОЛИТИАЗА

Традиционные методы

Риск образования камней повышается, если экскреция цитрата с мочой составляет менее 400 мг в сутки, поэтому для профилактики образования камней используется лечение цитратом калия [22].

Уровень кальция в моче >200 мг в сутки повышает риск образования камней и часто приводит к отрицательному кальциевому балансу. Снижение почечной реабсорбции кальция играет определенную роль в развитии идиопатической гиперкальциурии. Диеты с низким содержанием натрия и тиазидные диуретики (thiazide-type diuretics) снижают уровень кальция в моче и потенциально уменьшают риск рецидива камнеобразования и заболевания костей [22].

Обосновано применение щелочных агентов (alkaline agents) и тиазидов-диуретиков для снижения перенасыщения мочи минеральными веществами и предотвращения рецидивов [22]. Для профилактики камней используют также антиоксиданты, средства для связывания свободных радикалов, ингибиторы NADPH-оксидазы и ангиотензин-превращающего фермента [41].

Статины (используемые для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности) уменьшают оксалатный нефролитиаз. Это показано в экспериментах на крысах, но клинические данные об их использовании для профилактики камнеобразования пока ограничены [41].

В экспериментах на животных противовоспалительные препараты смягчают или устраняют последствия оксалатозависимых заболеваний [25].

Цистинурия может вызывать образование камней и обструкцию почек, а альфа-липоевая кислота — уменьшать отложение камней за счет ускорения растворимости цистина в моче [80].

Диета

В профилактике МКБ важную роль играют потребление жидкости (2,5–3,0 л/сут), диурез (>2,0–2,5 л/сут), модификация образа жизни и привычек (поддержание нормального индекса массы тела, компенсация жидкости при работе в условиях высокой температуры, отказ от курения), а также управление питанием (например, достаточное количество кальция 1000–1200 мг/сут, потребление натрия не более 2 г/сут (или 3–5 г/сут NaCl), ограничение продуктов, богатых оксалатами, ограничение животных белков до 0,8–1,0 г/кг массы тела в сутки [52]. Высокое суточное потребление белка повышает риск рецидива камнеобразования [15]. В диете для пациентов с кальциевыми и мочекислыми камнями в почках следует увеличить количество растительных белков и долю цитрусовых. Таким больным предлагают отказаться от приема дополнительных количеств витаминов C и D [52].

Низкобелковая диета и высокое потребление растительного белка могут снижать экскрецию цистина, тем самым влияя на образование камней [72]. Рассматривается возможность использования кофеина и бактериальной эрадикации, а также пробиотиков [52], например, лактобактерин-содержащих [80].

Эффекты высоких доз андрогенов

Метаболизм оксалатов регулируется многими гормонами, и прежде всего половыми [75]. У пациентов, страдающих МКБ, уровни общего и свободного тестостерона, а также дигидротестостерона в сыворотке крови повышены [32]. Повышенный уровень андрогенов ассоциируется с усиленной экскрецией оксалатов с мочой, высокой концентрацией их в плазме крови и отложением почечных кристаллов CaOx. В экспериментальных условиях клетки почки, обработанные тестостероном, секретируют белки, которые значительно увеличивают образование кристаллов CaOx моногидрат (COM) [20, 63]. Повышенные дозы андрогена рассматривают в качестве предвестника почечных камней [76]; они индуцируют гибель клеток почечного канальцевого эпителия [55].

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15165-78

Механизм действия высоких доз тестостерона

Андроген стимулирует гликолят-оксидазу и влияет на экскрецию оксалата с мочой [75]. Трансдукция сигнала от рецепторов андрогенов (AR) способствует прямой регуляции гликолят-оксидазы в печени и NADPH-субъединицы P22-PHOx в почечном эпителии на транскрипционном уровне, что может повышать биосинтез оксалата. Напротив, таргетирование AR с помощью усилителя деградации ASC-J9 может подавлять этот эффект [43].

Андрогенные рецепторы

Усиленная сигнализация *AR* повышает уровень гликолят-оксидазы в печени, и это может усиливать биосинтез оксалатов [43]. Подавление уровня *AR* в эпителиоцитах почечных канальцев (renal tubular epithelial cells — RTECs) способствует рекрутированию макрофагов, усилению фагоцитоза внутрипочечных кристаллов CaOx. *AR* может ингибировать фагоцитоз кристаллов CaOx, опосредованный поляризацией макрофагов M2 [79]. Все перечисленные выше эффекты связаны с **повышенными** концентрациями тестостерона.

α-Енолаза локализована на апикальной поверхности RTECs. Активируя ее, андроген усиливает связывание кристаллов COM с поверхностью эпителиоцитов [20, 63], а гибель RTECs приводит к развитию камней [54]. Роль α-енолазы как рецептора кристаллов COM подтверждена экспериментально [20, 52]. Нейтрализация поверхностной α-енолазы с помощью анти-α-енолазных антител снижает адгезию [20]. Андроген, по-видимому, ускоряет камнеобразование и за счет подавления белка остеопонтина в почках [76].

Андрогенная недостаточность и заместительная терапия

Все перечисленные выше эффекты связаны с **повышенными** концентрациями тестостерона. Заслуживает рассмотрения вопрос и об эффектах андрогенной **недостаточности**. Заболеваемость МКБ у мужчин уменьшается с возрастом параллельно снижению уровня тестостерона в сыворотке крови [32]. Андрогенный дефицит может быть дополнительным фактором камнеобразования [4, 10]. В качестве предикторов рецидивирования уролитиаза у пациентов пожилого возраста назвал в том числе: (а) отношение «свободный тестостерон / эстрадиол» в плазме крови; (б) концентрацию инсулина в плазме крови; и (в) суммарное число клинических признаков метаболического синдрома [5].

При уровнях андрогенов ниже физиологической нормы, а также при метаболических нарушениях, сопровождающих МКБ, существенно возрастает число рецидивов [8]. Метаболические нарушения и андрогенный дефицит следует рассматривать как важные составляющие патогенеза нефролитиаза. Коррекция их способна снизить выраженность симптомов МКБ, такие меры считаются обязательными при проведении хирургического лечения МКБ [8]. Эти предложения подтверждены результатами опытов на лабораторных животных [9]. Имеется также обширная сводка литературных данных о влиянии патологически высоких и патологически низких уровней тестостерона на развитие нефролитиаза [8].

Эффекты эстрогенов в мужском организме

В ряде экспериментальных моделей эстрогены оказывали ингибирующее действие на образование камней в почках. Женские половые гормоны снижают экскрецию оксалатов с мочой [32] и уровень α-енолазы, а также ее способность связывать кристаллы, формируя тем самым защитный эффект в отношении камней [53]. Эстрогены, по-видимому, препятствуют камнеобразованию, повышая экспрессию остеопонтина в почках [76]. Они способны снижать активность гликолят-оксидазы [75]. В экспериментах на мышах показано, что рецептор эстрогена β (*ERβ*) подавляет биосинтез оксалатов и повреждение почек, затормаживая экспрессию глиоксилатаминотрансферазы (AGT1), что предотвращает образование камней [83]. Однако более высокий уровень эстрадиола, по-видимому, не является защитным фактором у мужчин с МКБ, имеющих и более высокий уровень тестостерона в сыворотке крови [32].

Помимо прямого воздействия половые гормоны косвенно влияют на почечную экскрецию кальция, регулируя метаболизм кальция в кишечнике или костной ткани [29]. Эти данные используют для объяснения большей распространенности камней у мужчин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мочекаменную болезнь необходимо рассматривать как системное заболевание. Попытки развивать представления о патогенезе уролитиаза на основе одного или нескольких параметров внутренней среды организма (например, концентрации важнейших ионов или гормонов) вряд ли будут успешны. Поддержание солей и других соединений, входящих в состав мочи, в растворенном состоянии требует поддержания тонкого баланса между множеством факторов. Значительное отклонение от нормы любого из них (и в любую сторону) может нарушить баланс и привести к камнеобразованию. До настоящего времени недостаточное внимание было уделено роли, которую играют в процессах камнеобразования микроорганизмы, обитающие в мочевыводящих путях (или иногда попадающие в них), и тем более — микроорганизмы желудочно-кишечного тракта. Новые подходы к пониманию патогенеза мочекаменной болезни, ее профилактике и лечению лежат в активно разрабатываемых ныне областях — генетике, эпигенетике, генной инженерии и протеомике. Существующие животные модели мочекаменной болезни отличает излишняя упрощенность. Необходима разработка новых моделей — на животных,

более близких к человеку по массе тела, среде обитания и характеру питания. Применение андрогенной заместительной терапии в лечении больных, страдающих уролитиазом на фоне андрогенного дефицита, остается перспективным направлением исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. 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.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аничкова И.В., Архипов В.В., Бенаменьо Ж.П., и др. Клиническая нефрология детского возраста. Санкт-Петербург: Сотис, 1997. 717 с. EDN: VRKSMB

2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2005–2010 годах // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 2. С. 64–72. EDN: PDARKJ

3. Гаджиев Н.К., Малхасян В.А., Мазуренко Д.В., и др. Мочекаменная болезнь и метаболический синдром // Патофизиология камнеобразования. Экспериментальная и клиническая урология. 2018. № 1. С. 66–75. EDN: WCZJLF

4. Назаров Т.Х., Гулиев Б.Г., Стецик О.В., и др. Диагностика и коррекция метаболических нарушений у больных рецидивным уролитиазом после удаления камней эндоскопическими методами // Андрология и генитальная хирургия. 2015. Т. 16. С. 22–28. EDN: ULHBXH doi: 10.17650/2070-9781-2015-16-3-22-28

5. Ниткин Д.М. Предикторы рецидивирования мочекаменной болезни у пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса // Медицинские новости. 2017. № 11. С. 53–56. EDN: XGLPPA

6. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б. Уромодулин и его роль в образовании почечных конкрементов у детей и подростков // Children's Medicine of the North-West. 2022. Т. 10, № 1. С. 44–48.

7. Тагиров Н.С., Трашков А.П., Балашов Л.Д., Балашов Н.А. Роль андрогенного дефицита в развитии мочекаменной болезни на этиленгликолевой экспериментальной крысиной модели // Педиатр. 2015. Т. 6, № 3. С. 86–90. doi: 10.17816/PED6386-90

8. Тагиров Н. С. Патогенетическая коррекция метаболических нарушений и андрогенного дефицита в лечении больных уролитиазом (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дисс. … д-ра мед. наук. Санкт Петербург, 2019. 256 с. Доступен: https://vmeda.mil.ru/upload/site56/document_file/h5OPaCxTzp.pdf

9. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Д., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78, № 3. С. 17–21. EDN: TNJRKB

10. Шустер П.И., Глыбочко П.В. Состояние процессов камнеобразования в почках на фоне андрогенной терапии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5, № 4. С. 612–615. EDN: KXWZOF

11. Aggarwal K.P., Narula S., Kakkar M., Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators // Biomed Res Int. 2013. Vol. 2013. P. 292953. doi: 10.1155/2013/292953

12. Akagi S., Sugiyama H., Makino H. [Infection and chronic kidney disease] // Nihon Rinsho. 2008. Vol. 66, N. 9. P. 1794–1798.

13. Al K.F., Daisley B.A., Chanyi R.M., Bjazevic J., et al. Oxalate-degrading bacillus subtilis mitigates urolithiasis in a drosophila melanogaster model // mSphere. 2020. Vol. 5, N. 5. P. e00498–e00420. doi: 10.1128/mSphere.00498-20

14. Alelign T., Petros B. Kidney stone disease: an update on current concepts // Adv Urol. 2018. Vol. 2018. P. 3068365. doi: 10.1155/2018/3068365

15. Alshehri M., Alsaeed H., Alrowili M., et al. Evaluation of risk factors for recurrent renal stone formation among Saudi Arabian patients: Comparison with first renal stone episode // Arch Ital Urol Androl. 2023. Vol. 95, N. 3. P. 11361. doi: 10.4081/aiua.2023.11361

16. Arcidiacono T., Mingione A., Macrina L., et al. Idiopathic calcium nephrolithiasis: a review of pathogenic mechanisms in the light of genetic studies // Am J Nephrol. 2014. Vol. 40, N. 6. P. 499–506. doi: 10.1159/000369833

17. Bagga H.S., Chi T., Miller J., Stoller M.L. New insights into the pathogenesis of renal calculi // Urol Clin North Am. 2013. Vol. 40, N. 1. P. 1–12. doi: 10.1016/j.ucl.2012.09.006

18. D'Ambrosio V., Ferraro P.M., Lombardi G., et al. Unravelling the complex relationship between diet and nephrolithiasis: the role of nutrigenomics and nutrigenetics // Nutrients. 2022. Vol. 14, N. 23. P. 4961. doi: 10.3390/nu14234961

19. Chaiyarit S., Thongboonkerd V. Mitochondrial dysfunction and kidney stone disease // Front Physiol. 2020. Vol. 11. P. 566506. doi: 10.3389/fphys.2020.566506

20. Changtong C., Peerapen P., Khamchun S., et al. *In vitro* evidence of the promoting effect of testosterone in kidney stone disease: A proteomics approach and functional validation // J Proteomics. 2016. Vol. 144. P. 11–22. doi: 10.1016/j.jprot.2016.05.028

21. Chung H.J. The role of Randall plaques on kidney stone formation // Transl Androl Urol. 2014. Vol. 3, N. 3. P. 251–254. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.07.03

22. Coe F.L., Worcester E.M., Evan A.P. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones // Nat Rev Nephrol. 2016. Vol. 12, N. 9. P. 519–533. doi: 10.1038/nrneph.2016.101
23. Daudon M., Bouzidi H., Bazin D. Composition and morphology of phosphate stones and their relation with etiology // Urological Research. 2010. Vol. 38, N. 6. P. 459–467. doi: 10.1007/s00240-010-0320-3
24. Emami E., Heidari-Soureshjani S., Oroojeni Mohammadjavad A., Sherwin C.M. Obesity and the risk of developing kidney stones: a systematic review and meta-analysis // Iran J Kidney Dis. 2023. Vol. 1, N. 2. P. 63–72.
25. Ermer T., Nazzal L., Tio M.C., et al. Oxalate homeostasis // Nat Rev Nephrol. 2023. Vol. 19, N. 2. P. 123–138. doi: 10.1038/s41581-022-00643-3
26. Espinosa-Ortiz E.J., Eisner B.H., Lange D., Gerlach R. Current insights into the mechanisms and management of infection stones // Nat Rev Urol. 2019. Vol. 16, N. 1. P. 35–53. doi: 10.1038/s41585-018-0120-z
27. Evan A., Lingeman J., Coe F.L., Worcester E. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis // Kidney Int. 2006. Vol. 69, N. 8. P. 1313–1318. doi: 10.1038/sj.ki.5000238
28. Evan A.P., Worcester E.M., Coe F.L., et al. Mechanisms of human kidney stone formation // Urolithiasis. 2015. Vol. 43, N. S1. P. 19–32. doi: 10.1007/s00240-014-0701-0
29. Fuster D.G., Morard G.A., Schneider L., et al. Association of urinary sex steroid hormones with urinary calcium, oxalate and citrate excretion in kidney stone formers // Nephrol Dial Transplant. 2022. Vol. 37, N. 2. P. 335–348. doi: 10.1093/ndt/gfaa360
30. Gao H., Lin J., Xiong F., Yu Z., et al. Urinary microbial and metabolomic profiles in kidney stone disease // Front Cell Infect Microbiol. 2022. Vol. 12. P. 953392. doi: 10.3389/fcimb.2022.953392
31. Gianmoena K., Gasparoni N., Jashari A., et al. Epigenomic and transcriptional profiling identifies impaired glyoxylate detoxification in NAFLD as a risk factor for hyperoxaluria // Cell Rep. 2021. Vol. 36, N. 8. P. 109526. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109526
32. Gupta K., Gill G.S., Mahajan R. Possible role of elevated serum testosterone in pathogenesis of renal stone formation // Int J Appl Basic Med Res. 2016. Vol. 6, N. 4. P. 241–244. doi: 10.4103/2229-516X.192593
33. Hamano S., Nakatsu H., Suzuki N., et al. Kidney stone disease and risk factors for coronary heart disease // Int J Urol. 2005. Vol. 12, N. 10. P. 859–863. doi: 10.1111/j.1442-2042.2005.01160.x
34. Hsi R.S., Ramaswamy K., Ho SP., Stoller M.L. The origins of urinary stone disease: upstream mineral formations initiate downstream Randall's plaque // BJU Int. 2017. Vol. 119, N. 1. P. 177–184. doi: 10.1111/bju.13555
35. Jeong J.Y., Oh K.J., Sohn J.S., et al. Clinical course and mutational analysis of patients with cystine stone: a single-center experience // Biomedicines. 2023. Vol. 11, N. 10. P. 2747. doi: 10.3390/biomedicines11102747
36. Jung H.D., Cho S., Lee J.Y. Update on the effect of the urinary microbiome on urolithiasis // Diagnostics (Basel). 2023. Vol. 13, N. 5. P. 951. doi: 10.3390/diagnostics13050951
37. Khan S.R. Is oxidative stress, a link between nephrolithiasis and obesity, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, metabolic syndrome? // Urol Res. 2012. Vol. 40, N. 2. P. 95–112. doi: 10.1007/s00240-011-0448-9
38. Khan S.R. Reactive oxygen species as the molecular modulators of calcium oxalate kidney stone formation: evidence from clinical and experimental investigations // J Urol. 2013. Vol. 189, N. 3. P. 803–811. doi: 10.1016/j.juro.2012.05.078
39. Khan S.R., Pearle M.S., Robertson W.G., et al. Kidney stones // Nat Rev Dis Primers. 2016. Vol. 2. P. 16008. doi: 10.1038/nrdp.2016.8
40. Khan S.R. Histological aspects of the «fixed-particle» model of stone formation: animal studies // Urolithiasis. 2017. Vol. 45, N. 1. P. 75–87. doi: 10.1007/s00240-016-0949-7
41. Khan S.R., Canales B.K. Proposal for pathogenesis-based treatment options to reduce calcium oxalate stone recurrence // Asian J Urol. 2023. Vol. 10, N. 3. P. 246–257. doi: 10.1016/j.ajur.2023.01.008
42. Khandrika L., Koul S., Meacham RB., Koul H.K. Kidney injury molecule-1 is up-regulated in renal epithelial cells in response to oxalate *in vitro* and in renal tissues in response to hyperoxaluria *in vivo* // PLoS One. 2012. Vol. 7, N. 9. P. e44174. doi: 10.1371/journal.pone.0044174. Retraction in: PLoS One. 2020. Vol. 15, N. 6. P. e0234862
43. Liang L., Li L., Tian J., et al. Androgen receptor enhances kidney stone-CaOx crystal formation via modulation of oxalate biosynthesis & oxidative stress // Mol Endocrinol. 2014. Vol. 28, N. 8. P. 1291–1303. doi: 10.1210/me.2014-1047
44. Liu Y., Jin X., Tian L., et al. *Lactiplantibacillus plantarum* reduced renal calcium oxalate stones by regulating arginine metabolism in gut microbiota // Front Microbiol. 2021. Vol. 12. P. 743097. doi: 10.3389/fmicb.2021.743097
45. Matsuura K., Maehara N., Hirota A., et al. Two independent modes of kidney stone suppression achieved by AIM/CD5L and KIM-1 // Commun Biol. 2022. Vol. 5, N. 1. P. 783. doi: 10.1038/s42003-022-03750-w
46. Mehta M., Goldfarb D.S., Nazzal L. The role of the microbiome in kidney stone formation // Int J Surg. 2016. Vol. 36, Pt D. P. 607–612. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.11.024
47. Messa P., Castellano G., Vettoretti S., et al. Vitamin D and calcium supplementation and urolithiasis: a controversial and multifaceted relationship // Nutrients. 2023. Vol. 15, N. 7. P. 1724. doi: 10.3390/nu15071724
48. Nikolic-Paterson D.J., Wang S., Lan H.Y. Macrophages promote renal fibrosis through direct and indirect mechanisms // Kidney Int Suppl (2011). 2014. Vol. 4, N. 1. P. 34–38. doi: 10.1038/kisup.2014.7
49. O'Kell A.L., Grant D.C., Khan S.R. Pathogenesis of calcium oxalate urinary stone disease: species comparison of humans, dogs, and cats // Urolithiasis. 2017. Vol. 45, N. 4. P. 329–336. doi: 10.1007/s00240-017-0978-x
50. Olvera-Posada D., Dayarathna T., Dion M., et al. Kim-1 is a potential urinary biomarker of obstruction: results from a prospective cohort study // J Endourol. 2017. Vol. 31, N. 2. P. 111–118. doi: 10.1089/end.2016.0215
51. Patel M., Yarlagadda V., Adedoyin O., et al. Oxalate induces mitochondrial dysfunction and disrupts redox homeostasis in a human monocyte derived cell line // Redox Biol. 2018. Vol. 15. P. 207–215. doi: 10.1016/j.redox.2017.12.003
52. Peerapen P., Thongboonkerd V. Protective cellular mechanism of estrogen against kidney stone formation: a proteomics approach and functional validation // Proteomics. 2019. Vol. 19, N. 19. P. e1900095. doi: 10.1002/pmic.201900095

53. Peerapen P., Thongboonkerd V. Protein network analysis and functional enrichment via computational biotechnology unravel molecular and pathogenic mechanisms of kidney stone disease // Biomed J. 2023. Vol. 46, N. 2. P. 100577. doi: 10.1016/j.bj.2023.01.001
54. Peng Y., Fang Z., Liu M., et al. Testosterone induces renal tubular epithelial cell death through the HIF-1α/BNIP3 pathway // J Transl Med. 2019. Vol. 17, N. 1. P. 62. doi: 10.1186/s12967-019-1821-7 Erratum in: J Transl Med. 2021. Vol. 19, N. 1. P. 146.
55. Peng Y., Fang Z., Liu M., et al. Correction to: Testosterone induces renal tubular epithelial cell death through the HIF-1α/BNIP3 pathway // J Transl Med. 2021. Vol. 19, N. 1. P. 146. doi: 10.1186/s12967-021-02799-1 Erratum in: J Transl Med. 2019. Vol. 17, N. 1. P. 62.
56. Randall A. The origin and growth of renal calculi // Ann Surg. 1937. Vol. 105, N. 6. P. 1009–1027. doi: 10.1097/00000658-193706000-00014
57. Rivera M., Jaeger C., Yelfimov D., Krambeck A.E. Risk of chronic kidney disease in brushite stone formers compared with idiopathic calcium oxalate stone formers // Urology. 2017. Vol. 99. P. 23–26. doi: 10.1016/j.urology.2016.08.041
58. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis // Kidney Int. 2009. Vol. 75, N. 6. P. 585–595. doi: 10.1038/ki.2008.626
59. Shimshilashvili L., Aharon S., Moe O.W., Ohana E. Novel human polymorphisms define a key role for the SLC26A6-stas domain in protection from Ca^{2+}-oxalate lithogenesis // Front Pharmacol. 2020. Vol. 11. P. 405. doi: 10.3389/fphar.2020.00405
60. Sinha S.K., Mellody M., Carpio M.B., et al. osteopontin as a biomarker in chronic kidney disease // Biomedicines. 2023. Vol. 11, N. 5. P. 1356. doi: 10.3390/biomedicines11051356
61. Siener R., Bangen U., Sidhu H., et al. The role of *Oxalobacter formigenes* colonization in calcium oxalate stone disease // Kidney Int. 2013. Vol. 83, N. 6. P. 1144–1149. doi: 10.1038/ki.2013.104
62. Spatola L., Ferraro P.M., Gambaro G., et al. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: insulin resistance in focus // Metabolism. 2018. Vol. 83. P. 225–233. doi: 10.1016/j.metabol.2018.02.008
63. Sueksakit K., Thongboonkerd V. Protective effects of finasteride against testosterone-induced calcium oxalate crystallization and crystal-cell adhesion // J Biol Inorg Chem. 2019. Vol. 24, N. 7. P. 973–983. doi: 10.1007/s00775-019-01692-z
64. Thielemans R., Speeckaert R., Delrue C., et al. Unveiling the hidden power of uromodulin: a promising potential biomarker for kidney diseases // Diagnostics (Basel). 2023. Vol. 13, N. 19. P. 3077. doi: 10.3390/diagnostics13193077
65. Tian L., Liu Y., Xu X., et al. *Lactiplantibacillus plantarum* J-15 reduced calcium oxalate kidney stones by regulating intestinal microbiota, metabolism, and inflammation in rats // FASEB J. 2022. Vol. 36, N. 6. P. e22340. doi: 10.1096/fj.202101972RR
66. Veena C.K., Josephine A., Preetha S.P., et al. Mitochondrial dysfunction in an animal model of hyperoxaluria: a prophylactic approach with fucoidan // Eur J Pharmacol. 2008. Vol. 579, N. 1–3. P. 330–336. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.09.044
67. Wang J., Wang W., Wang H., Tuo B. Physiological and pathological functions of SLC26A6 // Front Med (Lausanne). 2021. Vol. 7. P. 618256. doi: 10.3389/fmed.2020.618256
68. Wang Z., Zhang Y., Zhang J., et al. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation (Review) // Int J Mol Med. 2021. Vol. 48, N. 2. P. 149. doi: 10.3892/ijmm.2021.4982
69. Wei Z., Cui Y., Tian L., et al. Probiotic *Lactiplantibacillus plantarum* N-1 could prevent ethylene glycol-induced kidney stones by regulating gut microbiota and enhancing intestinal barrier function // FASEB J. 2021. Vol. 35, N. 11. P. e21937. doi: 10.1096/fj.202100887RR
70. Williams J.C., Worcester E., Lingeman J.E. What can the microstructure of stones tell us? // Urolithiasis. 2017. Vol. 45, N. 1. P. 19–25. doi: 10.1007/s00240-016-0944-z
71. Wong Y.V., Cook P., Somani B.K. The association of metabolic syndrome and urolithiasis // Int J Endocrinol. 2015. Vol. 2015. P. 570674. doi: 10.1155/2015/570674
72. Woodard L.E., Welch R.C., Veach R.A., et al. Metabolic consequences of cystinuria // BMC Nephrol. 2019. Vol. 20, N. 1. P. 227. doi: 10.1186/s12882-019-1417-8
73. Wu X.R. Interstitial calcinosis in renal papillae of genetically engineered mouse models: relation to Randall's plaques // Urolithiasis. 2015. Vol. 43 Suppl. 1(01). P. 65–76. doi: 10.1007/s00240-014-0699-3
74. Xiaoran Li X., Chen S., Feng D., et al. Calcium-sensing receptor promotes calcium oxalate crystal adhesion and renal injury in Wistar rats by promoting ROS production and subsequent regulation of PS ectropion, OPN, KIM-1, and ERK expression // Ren Fail. 2021. Vol. 43, N. 1. P. 465–476. doi: 10.1080/0886022X.2021.1881554
75. Xu Z., Yao X., Duan C., et al. Metabolic changes in kidney stone disease // Front Immunol. 2023. Vol. 14. P. 1142207. doi: 10.3389/fimmu.2023.1142207
76. Yagisawa T., Ito F., Osaka Y., et al. The influence of sex hormones on renal osteopontin expression and urinary constituents in experimental urolithiasis // J Urol. 2001. Vol. 166, N. 3. P. 1078–1082.
77. Ye Z., Zeng G., Yang H., et al. The status and characteristics of urinary stone composition in China // BJU Int. 2020. Vol. 125, N. 6. P. 801–809. doi: 10.1111/bju.14765
78. Yoodee S., Thongboonkerd V. Bioinformatics and computational analyses of kidney stone modulatory proteins lead to solid experimental evidence and therapeutic potential // Biomed Pharmacother. 2023. Vol. 159. P. 114217. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114217
79. Yuan P., Sun X., Liu X., et al. Kaempferol alleviates calcium oxalate crystal-induced renal injury and crystal deposition via regulation of the AR/NOX2 signaling pathway // Phytomedicine. 2021. Vol. 86. P. 153555. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153555
80. Zee T., Bose N., Zee J., et al. α-Lipoic acid treatment prevents cystine urolithiasis in a mouse model of cystinuria // Nat Med. 2017. Vol. 23, N. 3. P. 288–290. doi: 10.1038/nm.4280
81. Zeng G., Mai Z., Xia S., et al. Prevalence of kidney stones in China: an ultrasonography based cross-sectional study // BJU Int. 2017. Vol. 120, N. 1. P. 109–116. doi: 10.1111/bju.13828
82. Zhao C., Yang H., Zhu X., et al. Oxalate-degrading enzyme recombined lactic acid bacteria strains reduce hyperoxaluria // Urology. 2018. Vol. 113. P. 253.e1–253.e7. doi: 10.1016/j.urology.2017.11.038
83. Zhu W., Zhao Z., Chou F.J., et al. The protective roles of estrogen receptor β in renal calcium oxalate crystal formation *via* reducing the liver oxalate biosynthesis and renal oxidative stress-mediated cell injury // Oxid Med Cell Longev. 2019. Vol. 2019. P. 5305014. doi: 10.1155/2019/5305014

REFERENCES

1. Anichkova IV, Arkhipov VV, Benameño JP, et al. *Clinical pediatric nephrology*. Saint Petersburg: Sotis; 1997. 717 p. EDN: VRKSMB
2. Apolikhin OI, Sivkov AV, Solntseva TV, Komarova VA. Analysis of urological morbidity in the Russian Federation within the period of 2005–2010. *Experimental and Clinic Urology.* 2012(2):64–72. EDN: PDARKJ
3. Gadzhiev NK, Malkhasyan VA, Mazurenko DV, et al. Urolithiasis and metabolic syndrome. Pathophysiology of stone formation. *Experimental & Clinical Urology.* 2018;(1):66–75. EDN: WCZJLF
4. Nazarov TH, Guliev BG, Stetsik OV, et al. Diagnostics and correction of metabolic disorders in patients with recurrent urolithiasis after endoscopic removal of stones. *Andrology and Genital Surgery.* 2015;16(3):22–28. EDN: ULHBXH doi: 10.17650/2070-9781-2015-16-3-22-28
5. Nitkin DM. Predictors of recurrent urolithiasis in patients with age-related androgenic disorders. *Medical News.* 2017;(11):53–56. EDN: XGLPPA
6. Smirnova NN, Kuprienko NB. Uromodulin and its role in the formation of renal components in children and adolescents. *Children's Medicine of the North-West.* 2022;10(1):44–48.
7. Tagirov NS, Trashkov AP, Balashov LD, Balashov NA. The role of androgenous deficiency in the development of urolitiasis in experimental ethylenglycol rat model. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2015;6(3):86–90. doi: 10.17816/PED6386-90
8. Tagirov NS. Pathogenetic correction of metabolic disorders and androgen deficiency in the treatment of patients with urolithiasis (clinical and experimental study) [Dissertation]. Saint Petersburg; 2019. 256 p. (In Russ.) Available from: https://vmeda.mil.ru/upload/site56/document_file/h5OPaCxTzp.pdf
9. Trashkov AP, Vasiliev AG, Kovalenko AD, Tagirov NS. Metabolic therapy of nephrolithiasis in two different rat models of kidney disease. *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2015;78(3):17–21. EDN: TNJRKB
10. Shuster PI, Glybochko PV. Condition of lithogenesis processes in kidneys secondary to androgynous therapies lithogenesis processes in kidneys at receiving androgynous therapy. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2009;5(4):612–615. EDN: KXWZOF
11. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res Int.* 2013;2013:292953. doi: 10.1155/2013/292953
12. Akagi S, Sugiyama H, Makino H. [Infection and chronic kidney disease]. Nihon Rinsho. 2008;66(9):1794–1798. (In Japanese).
13. Al KF, Daisley BA, Chanyi RM, Bjazevic J, et al. Oxalate-degrading bacillus subtilis mitigates urolithiasis in a drosophila melanogaster model. *mSphere*. 2020;5(5):e00498–e00420. doi: 10.1128/mSphere.00498-20
14. Alelign T, Petros B. Kidney stone disease: an update on current concepts. *Adv Urol*. 2018;2018:3068365. doi: 10.1155/2018/3068365
15. Alshehri M, Alsaeed H, Alrowili M, et al. Evaluation of risk factors for recurrent renal stone formation among Saudi Arabian patients: Comparison with first renal stone episode. *Arch Ital Urol Androl*. 2023;95(3):11361. doi: 10.4081/aiua.2023.11361
16. Arcidiacono T, Mingione A, Macrina L, et al. Idiopathic calcium nephrolithiasis: a review of pathogenic mechanisms in the light of genetic studies. *Am J Nephrol.* 2014;40(6):499–506. doi: 10.1159/000369833
17. Bagga HS, Chi T, Miller J, Stoller ML. New insights into the pathogenesis of renal calculi. *Urol Clin North Am.* 2013;40(1):1–12. doi: 10.1016/j.ucl.2012.09.006
18. D'Ambrosio V, Ferraro PM, Lombardi G, et al. Unravelling the complex relationship between diet and nephrolithiasis: the role of nutrigenomics and nutrigenetics. *Nutrients*. 2022;14(23):4961. doi: 10.3390/nu14234961
19. Chaiyarit S, Thongboonkerd V. Mitochondrial dysfunction and kidney stone disease. *Front Physiol*. 2020;11:566506. doi: 10.3389/fphys.2020.566506
20. Changtong C, Peerapen P, Khamchun S, et al. *In vitro* evidence of the promoting effect of testosterone in kidney stone disease: A proteomics approach and functional validation. *J Proteomics*. 2016;144:11–22. doi: 10.1016/j.jprot.2016.05.028
21. Chung HJ. The role of Randall plaques on kidney stone formation. *Transl Androl Urol.* 2014;3(3):251–254. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.07.03
22. Coe FL, Worcester EM, Evan AP. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(9):519–533. doi: 10.1038/nrneph.2016.101
23. Daudon M, Bouzidi H, Bazin D. Composition and morphology of phosphate stones and their relation with etiology. *Urological Research*. 2010;38(6):459–467. doi: 10.1007/s00240-010-0320-3
24. Emami E, Heidari-Soureshjani S, Oroojeni Mohammadjavad A, Sherwin CM. Obesity and the risk of developing kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Kidney Dis*. 2023;1(2):63–72.
25. Ermer T, Nazzal L, Tio MC, et al. Oxalate homeostasis. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(2):123–138. doi: 10.1038/s41581-022-00643-3
26. Espinosa-Ortiz EJ, Eisner BH, Lange D, Gerlach R. Current insights into the mechanisms and management of infection stones. *Nat Rev Urol*. 2019;16(1):35–53. doi: 10.1038/s41585-018-0120-z
27. Evan A, Lingeman J, Coe FL, Worcester E. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2006;69(8):1313–1318. doi: 10.1038/sj.ki.5000238
28. Evan AP, Worcester EM, Coe FL, et al. Mechanisms of human kidney stone formation. *Urolithiasis*. 2015;43(S1):19–32. doi: 10.1007/s00240-014-0701-0
29. Fuster DG, Morard GA, Schneider L, et al. Association of urinary sex steroid hormones with urinary calcium, oxalate and citrate excretion in kidney stone formers. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(2):335–348. doi: 10.1093/ndt/gfaa360
30. Gao H, Lin J, Xiong F, Yu Z, et al. Urinary microbial and metabolomic profiles in kidney stone disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:953392. doi: 10.3389/fcimb.2022.953392
31. Gianmoena K, Gasparoni N, Jashari A, et al. Epigenomic and transcriptional profiling identifies impaired glyoxylate detoxification in NAFLD as a risk factor for hyperoxaluria. *Cell Rep*. 2021;36(8):109526. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109526
32. Gupta K, Gill GS, Mahajan R. Possible role of elevated serum testosterone in pathogenesis of renal stone formation. *Int J Appl Basic Med Res*. 2016;6(4):241–244. doi: 10.4103/2229–516X.192593
33. Hamano S, Nakatsu H, Suzuki N, et al. Kidney stone disease and risk factors for coronary heart disease. *Int J Urol.* 2005;12(10):859–863. doi: 10.1111/j.1442-2042.2005.01160.x

34. Hsi RS, Ramaswamy K, Ho SP, Stoller ML. The origins of urinary stone disease: upstream mineral formations initiate downstream Randall's plaque. *BJU Int*. 2017;119(1):177–184. doi: 10.1111/bju.13555
35. Jeong JY, Oh KJ, Sohn JS, et al. Clinical course and mutational analysis of patients with cystine stone: a single-center experience. *Biomedicines.* 2023;11(10):2747. doi: 10.3390/biomedicines11102747
36. Jung HD, Cho S, Lee JY. Update on the effect of the urinary microbiome on urolithiasis. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(5):951. doi: 10.3390/diagnostics13050951
37. Khan SR. Is oxidative stress, a link between nephrolithiasis and obesity, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, metabolic syndrome? *Urol Res.* 2012;40(2):95–112. doi: 10.1007/s00240-011-0448-9
38. Khan SR. Reactive oxygen species as the molecular modulators of calcium oxalate kidney stone formation: evidence from clinical and experimental investigations. *J Urol*. 2013;189(3):803–811. doi: 10.1016/j.juro.2012.05.078
39. Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, et al. Kidney stones. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16008. doi: 10.1038/nrdp.2016.8
40. Khan SR. Histological aspects of the "fixed-particle" model of stone formation: animal studies. *Urolithiasis.* 2017;45(1):75–87. doi: 10.1007/s00240-016-0949-7
41. Khan SR, Canales BK. Proposal for pathogenesis-based treatment options to reduce calcium oxalate stone recurrence. *Asian J Urol.* 2023;10(3):246–257. doi: 10.1016/j.ajur.2023.01.008
42. Khandrika L, Koul S, Meacham RB, Koul HK. Kidney injury molecule-1 is up-regulated in renal epithelial cells in response to oxalate *in vitro* and in renal tissues in response to hyperoxaluria *in vivo*. *PLoS One.* 2012;7(9): e44174. doi: 10.1371/journal.pone.0044174. Retraction in: *PLoS One*. 2020;15(6): e0234862
43. Liang L, Li L, Tian J, et al. Androgen receptor enhances kidney stone-CaOx crystal formation via modulation of oxalate biosynthesis & oxidative stress. *Mol Endocrinol.* 2014;28(8):1291–1303. doi: 10.1210/me.2014-1047
44. Liu Y, Jin X, Tian L et al. *Lactiplantibacillus plantarum* reduced renal calcium oxalate stones by regulating arginine metabolism in gut microbiota. *Front Microbiol.* 2021;12:743097. doi: 10.3389/fmicb.2021.743097
45. Matsuura K, Maehara N, Hirota A, et al. Two independent modes of kidney stone suppression achieved by AIM/CD5L and KIM-1. *Commun Biol.* 2022;5(1):783. doi: 10.1038/s42003-022-03750-w
46. Mehta M, Goldfarb DS, Nazzal L. The role of the microbiome in kidney stone formation. *Int J Surg.* 2016;36(Pt D):607–612. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.11.024
47. Messa P, Castellano G, Vettoretti S, et al. Vitamin D and calcium supplementation and urolithiasis: a controversial and multifaceted relationship. *Nutrients.* 2023;15(7):1724. doi: 10.3390/nu15071724
48. Nikolic-Paterson DJ, Wang S, Lan HY. Macrophages promote renal fibrosis through direct and indirect mechanisms. *Kidney Int Suppl (2011).* 2014;4(1):34–38. doi: 10.1038/kisup.2014.7
49. O'Kell AL, Grant DC, Khan SR. Pathogenesis of calcium oxalate urinary stone disease: species comparison of humans, dogs, and cats. *Urolithiasis.* 2017;45(4):329–336. doi: 10.1007/s00240-017-0978-x
50. Olvera-Posada D, Dayarathna T, Dion M, et al. Kim-1 is a potential urinary biomarker of obstruction: results from a prospective cohort study. *J Endourol*. 2017;31(2):111–118. doi: 10.1089/end.2016.0215
51. Patel M, Yarlagadda V, Adedoyin O, et al. Oxalate induces mitochondrial dysfunction and disrupts redox homeostasis in a human monocyte derived cell line. *Redox Biol.* 2018;15:207–215. doi: 10.1016/j.redox.2017.12.003
52. Peerapen P, Thongboonkerd V. Protective cellular mechanism of estrogen against kidney stone formation: a proteomics approach and functional validation. *Proteomics.* 2019;19(19):e1900095. doi: 10.1002/pmic.201900095
53. Peerapen P, Thongboonkerd V. Protein network analysis and functional enrichment via computational biotechnology unravel molecular and pathogenic mechanisms of kidney stone disease. *Biomed J.* 2023;46(2):100577. doi: 10.1016/j.bj.2023.01.001
54. Peng Y, Fang Z, Liu M, et al. Testosterone induces renal tubular epithelial cell death through the HIF-1α/BNIP3 pathway. *J Transl Med.* 2019;17(1):62. doi: 10.1186/s12967-019-1821-7 Erratum in: *J Transl Med.* 2021;19(1):146.
55. Peng Y, Fang Z, Liu M, et al. Correction to: Testosterone induces renal tubular epithelial cell death through the HIF-1α/BNIP3 pathway. *J Transl Med.* 2021;19(1):146. doi: 10.1186/s12967-021-02799-1 Erratum in: *J Transl Med*. 2019;17(1):62.
56. Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg.* 1937;105(6):1009–1027. doi: 10.1097/00000658-193706000-00014
57. Rivera M, Jaeger C, Yelfimov D, Krambeck AE. Risk of chronic kidney disease in brushite stone formers compared with idiopathic calcium oxalate stone formers. *Urology.* 2017;99:23–26. doi: 10.1016/j.urology.2016.08.041
58. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2009;75(6):585–595. doi: 10.1038/ki.2008.626
59. Shimshilashvili L, Aharon S, Moe OW, Ohana E. Novel human polymorphisms define a key role for the SLC26A6-stas domain in protection from Ca^{2+}-oxalate lithogenesis. *Front Pharmacol.* 2020;11:405. doi: 10.3389/fphar.2020.00405
60. Sinha SK, Mellody M, Carpio MB, et al. Osteopontin as a biomarker in chronic kidney disease. *Biomedicines.* 2023;11(5):1356. doi: 10.3390/biomedicines11051356
61. Siener R, Bangen U, Sidhu H, et al. The role of *Oxalobacter formigenes* colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int.* 2013;83(6):1144–1149. doi: 10.1038/ki.2013.104
62. Spatola L, Ferraro PM, Gambaro G, et al. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: insulin resistance in focus. *Metabolism.* 2018;83:225–233. doi: 10.1016/j.metabol.2018.02.008
63. Sueksakit K, Thongboonkerd V. Protective effects of finasteride against testosterone-induced calcium oxalate crystallization and crystal-cell adhesion. *J Biol Inorg Chem.* 2019;24(7):973–983. doi: 10.1007/s00775-019-01692-z
64. Thielemans R, Speeckaert R, Delrue C, et al. Unveiling the hidden power of uromodulin: a promising potential biomarker for kidney diseases. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(19):3077. doi: 10.3390/diagnostics13193077
65. Tian L, Liu Y, Xu X, et al. *Lactiplantibacillus plantarum* J-15 reduced calcium oxalate kidney stones by regulating intestinal microbiota, metabolism, and inflammation in rats. *FASEB J.* 2022;36(6): e22340. doi: 10.1096/fj.202101972RR
66. Veena CK, Josephine A, Preetha SP, et al. Mitochondrial dysfunction in an animal model of hyperoxaluria: a prophylactic approach with fucoidan. *Eur J Pharmacol.* 2008;579(1–3):330–336. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.09.044

67. Wang J, Wang W, Wang H, Tuo B. Physiological and pathological functions of SLC26A6. *Front Med (Lausanne).* 2021;7:618256. doi: 10.3389/fmed.2020.618256
68. Wang Z, Zhang Y, Zhang J, et al. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation (Review). *Int J Mol Med.* 2021;48(2):149. doi: 10.3892/ijmm.2021.4982
69. Wei Z, Cui Y, Tian L, et al. Probiotic *Lactiplantibacillus plantarum* N-1 could prevent ethylene glycol-induced kidney stones by regulating gut microbiota and enhancing intestinal barrier function. *FASEB J.* 2021;35(11): e21937. doi: 10.1096/fj.202100887RR
70. Williams JC Jr, Worcester E, Lingeman JE. What can the microstructure of stones tell us? *Urolithiasis.* 2017;45(1):19–25. doi: 10.1007/s00240-016-0944-z
71. Wong YV, Cook P, Somani BK. The association of metabolic syndrome and urolithiasis. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:570674. doi: 10.1155/2015/570674
72. Woodard LE, Welch RC, Veach RA, et al. Metabolic consequences of cystinuria. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):227. doi: 10.1186/s12882-019-1417-8
73. Wu XR. Interstitial calcinosis in renal papillae of genetically engineered mouse models: relation to Randall's plaques. *Urolithiasis.* 2015;43 Suppl. 1(01):65–76. doi: 10.1007/s00240-014-0699-3
74. Xiaoran Li X, Chen S, Feng D, et al. Calcium-sensing receptor promotes calcium oxalate crystal adhesion and renal injury in Wistar rats by promoting ROS production and subsequent regulation of PS ectropion, OPN, KIM-1, and ERK expression. *Ren Fail.* 2021;43(1):465–476. doi: 10.1080/0886022X.2021.1881554
75. Xu Z, Yao X, Duan C, et al. Metabolic changes in kidney stone disease. *Front Immunol.* 2023;14:1142207. doi: 10.3389/fimmu.2023.1142207
76. Yagisawa T, Ito F, Osaka Y, et al. The influence of sex hormones on renal osteopontin expression and urinary constituents in experimental urolithiasis. *J Urol.* 2001;166(3):1078–1082.
77. Ye Z, Zeng G, Yang H, et al. The status and characteristics of urinary stone composition in China. *BJU Int.* 2020;125(6):801–809. doi: 10.1111/bju.14765
78. Yoodee S, Thongboonkerd V. Bioinformatics and computational analyses of kidney stone modulatory proteins lead to solid experimental evidence and therapeutic potential. *Biomed Pharmacother.* 2023;159:114217. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114217
79. Yuan P, Sun X, Liu X, et al. Kaempferol alleviates calcium oxalate crystal-induced renal injury and crystal deposition via regulation of the AR/NOX2 signaling pathway. *Phytomedicine.* 2021;86:153555. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153555
80. Zee T, Bose N, Zee J, et al. α-Lipoic acid treatment prevents cystine urolithiasis in a mouse model of cystinuria. *Nat Med.* 2017;23(3):288–290. doi: 10.1038/nm.4280
81. Zeng G, Mai Z, Xia S, et al. Prevalence of kidney stones in China: an ultrasonography based cross-sectional study. *BJU Int.* 2017;120(1):109–116. doi: 10.1111/bju.13828
82. Zhao C, Yang H, Zhu X, et al. Oxalate-degrading enzyme recombined lactic acid bacteria strains reduce hyperoxaluria. *Urology.* 2018;113:253.e1–253.e7. doi: 10.1016/j.urology.2017.11.038
83. Zhu W, Zhao Z, Chou FJ, et al. The protective roles of estrogen receptor β in renal calcium oxalate crystal formation *via* reducing the liver oxalate biosynthesis and renal oxidative stress-mediated cell injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:5305014. doi: 10.1155/2019/5305014

ОБ АВТОРАХ

Заур Келбялиевич Эмиргаев, аспирант кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 6771-7532; e-mail: zaur.emirgaev@mail.ru

Наир Сабирович Тагиров, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-4362-3369; eLibrary SPIN: 9810-1650; e-mail: ruslana73nair@mail.ru

***Андрей Глебович Васильев,** д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Руслан Наирович Тагиров, студент 5-го курса стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0002-9375-4364

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Zaur K. Emirgaev, Postgraduate Student, Pathophysiology Department, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 6771-7532; e-mail: zaur.emirgaev@mail.ru

Nair S. Tagirov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Pathophysiology Department, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-4362-3369; eLibrary SPIN: 9810-1650; e-mail: ruslana73nair@mail.ru

Andrei G. Vasiliev, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of Pathophysiology Department, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Ruslan N. Tagirov, Student, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0002-9375-4364

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15179-89

Нетрадиционные методы коррекции нарушений микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения

В.В. Баринова [1], И.О. Буштырева [1], Д.О. Иванов [2], Н.Б. Кузнецова [3], Е.Э. Артоуз [3]

[1] Клиника профессора Буштыревой, Ростов-на-Дону, Россия;
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

АННОТАЦИЯ

Рост частоты кесарева сечения, ассоциированный с увеличением числа осложнений этой операции, беспокоит не только акушеров-гинекологов во всем мире, но и педиатров. Избыточная медикализация такого биологически естественного процесса, как роды, увеличение частоты кесарева сечения, отсутствие контакта плода с микрофлорой влагалища матери, последующие сложности в налаживании грудного вскармливания непосредственно оказывают влияние на формирование микробиоты кишечника ребенка первого года жизни. На сегодняшний день микробиом кишечника рассматривается как отдельный орган человека, определяющий предрасположенность к развитию таких заболеваний, как ожирение, сахарный диабет, инсулинорезистентность, аллергия, аутизм и даже депрессия. Корректируя микробиоту кишечника ребенка первого года жизни, можно воздействовать на риски формирования этих нозологий. На сегодняшний день предложены различные способы коррекции микробиоты кишечника детей, рожденных путем кесарева сечения. Самый простой и физиологичный способ — это налаживание длительного грудного вскармливания, поскольку именно олигосахариды грудного молока способствуют росту бифидобактерий. Перспективной представляется и пробиотическая коррекция. В обзоре представлены новые технологии восстановления микробиоты кишечника детей, рожденных путем кесарева сечения, избежавших по объективным причинам контакта с микрофлорой влагалища матери. Некоторые из этих технологий являются достаточно спорными, ряд методик, как, например, вагинальное обсеменение, представляются легко выполнимыми и перспективными. Дальнейшее их изучение на больших когортах пациентов позволит оценить их безопасность и эффективность в профилактике нарушений микробиома детей первого года жизни.

Ключевые слова: вагинальное обсеменение; микробиом кишечника; кесарево сечение; лактобактерии; естественные роды.

Как цитировать

Баринова В.В., Буштырева И.О., Иванов Д.О., Кузнецова Н.Б., Артоуз Е.Э. Нетрадиционные методы коррекции нарушений микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения // Педиатр. 2024. Т. 15. № 1. С. 79–89. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15179-89

Рукопись получена: 21.12.2023 **Рукопись одобрена:** 15.01.2024 **Опубликована:** 29.02.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15179-89

Non-traditional methods of microbiota disorders correction in children born by cesarean section

Victoria V. Barinova [1], Irina O. Bushtyreva [1], Dmitry O. Ivanov [2], Natalia B. Kuznetsova [3], Ekaterina E. Artouz [3]

[1] Clinic of Professor Bushtyreva, Rostov-on-Don, Russia;
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[3] Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

The high frequency of cesarean sections, associated with an increase in the number of complications of this surgery, worries not only obstetricians and gynecologists around the world, but also pediatricians. Excessive medicalization of such a biologically natural process as childbirth, an increase in the frequency of caesarean section, the lack of contact of the fetus with the microflora of the mother's vagina, subsequent difficulties in establishing breastfeeding directly affect the formation of the intestinal microbiota of a child in the first year of life. Today, the gut microbiome is considered as a separate human organ that determines the predisposition to the development of obesity, diabetes mellitus, insulin resistance, allergies, autism and even depression. By correcting the intestinal microbiota of a child of the first year of life, it is possible to influence the risks of the formation of these diseases. The simplest and most physiological way is to establish long-term breastfeeding, since it is the oligosaccharides of the breast milk that increase the level of Bifidobacteria. Probiotic correction also seems promising. The review presents new technologies for restoring the intestinal microbiota of children born by caesarean section, who, for objective reasons, avoided contact with the mother's vaginal microflora. Some of these technologies are quite controversial, some of them, such as vaginal seeding, seem easy to implement and promising. Their further study on large cohorts of patients will make it possible to fully assess their safety and effectiveness in the prevention of microbiome disorders in children of the first year of life.

Keywords: vaginal seeding; intestinal microbiome; caesarean section; lactobacilli; vaginal delivery.

To cite this article

Barinova VV, Bushtyreva IO, Ivanov DO, Kuznetsova NB, Artouz EE. Non-traditional methods of microbiota disorders correction in children born by cesarean section. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(1):79–89. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15179-89

Received: 21.12.2023 **Accepted:** 15.01.2024 **Published:** 29.02.2024

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-кишечный тракт человека является сложной экосистемой, на формирование которой оказывает влияние множество различных факторов: диета, состояния здоровья, особенности родоразрешения — через естественные родовые пути или кесарево сечение, и др. Микробиом кишечника состоит более чем из 35 тыс. видов различных микроорганизмов, включая бактерии, вирусы, грибы и простейшие, однако основными представителями являются бактерии типов *Furmicutes* и *Bacteroidetes* [44].

Новорожденные дети начинают свою жизнь с относительно простым набором микроорганизмов, населяющих их желудочно-кишечный тракт, приобретая микробиоту, схожую с микробиотой взрослого человека, в течение первых 3 лет жизни [5, 7, 43, 44]

У младенцев, появившихся на свет через естественные родовые пути, у которых не было никакой антибактериальной терапии в течение первых 3 мес. жизни, находившихся на исключительно грудном вскармливании, в составе микробиоты кишечника преобладают лактат-продуцирующие микроорганизмы, такие как лактобактерии и стрептококки, а также лактат-утилизирующие микроорганизмы, такие как представители родов *Veillonella, Roseburia* и *Faecalibacterium*. При этом в экспериментальных моделях доказана эффективность лактат-утилизирующих бактерий в предупреждении аллергических реакций [42].

Еще в прошлом столетии было принято считать, что матка является стерильным органом, и что плод внутриутробно развивается в абсолютно стерильных условиях. Тем не менее ряд исследований подтвердил присутствие в эндометрии в состоянии физиологической нормы представителей трех типов бактерий: *Proteobacteria, Furmicutes* и *Bacteroidetes* [39]. В связи с этим можно утверждать, что кишечник плода еще внутриутробно колонизируется различными микроорганизмами матери. Кроме того, формированию микробиома кишечника новорожденного способствует контаминация микрофлорой влагалища и промежности во время естественных родов при прохождении через родовые пути матери. И именно процесс оперативного родоразрешения путем кесарева сечения может нарушить правильное формирование кишечного микробиома новорожденного.

ОСНОВНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В МИКРОБИОТЕ КИШЕЧНИКА ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ЧЕРЕЗ ЕСТЕСТВЕННЫЕ РОДОВЫЕ ПУТИ И ПУТЕМ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Множество различных внешних факторов влияет на состав и динамику микробиома на первом году жизни ребенка, при этом во многом способ появления ребенка на свет остается одним из этих важнейших факторов (см. таблицу). Микробиом кишечника детей, рожденных путем кесарева сечения, значительно отличается от такового у детей, рожденных через естественные родовые пути, у которых в составе микробиома имеется более высокое процентное соотношение *Bacteroides species* и большее микробное разнообразие в целом [11, 34]. У детей, рожденных путем кесарева сечения, в составе микробиоты кишечника преобладают *Staphylococcus* spp., что является маркером первичной контаминации микрофлорой кожи матери, а также высока доля условно-патогенных микроорганизмов — *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp. и *Clostridium* spp., кроме того, в целом снижено микробное разнообразие как последствие интраоперационной антибиотикопрофилактики до пересечения пуповины во время кесарева сечения [4, 8, 19, 23, 27, 32, 36, 37].

Такая особенность микробиома кишечника у детей, рожденных путем кесарева сечения, сохраняется как минимум до 6 мес. постнатальной жизни, даже несмотря на положительное влияние грудного вскармливания на состав микрофлоры кишечника.

Самые первые исследования в этой области показали, что состав микробиома определяется во многом способом родоразрешения, а именно контактом плода с влагалищной микрофлорой при прохождении через родовые пути, однако публикации, доказывающие это, все же ограниченны: ряд исследований проводился на единичном образце кала новорожденного, собранном в раннем неонатальном периоде, другие исследования содержали малый размер выборки — 20–30 диад мать – новорожденный [8, 13, 14, 19, 33].

Изучение процесса трансляции материнского микробиома плоду требует обязательного попарного сравнения на уровне штаммов с помощью глубокого метагеномного исследования — секвенирования. Метагеномика изучает набор генов всех микроорганизмов, находящихся в образце среды, и позволяет определить видовое разнообразие исследуемого образца без необходимости выделения и культивирования микроорганизмов. Широкое развитие метагеномики обусловлено распространением методов секвенирования нового поколения. Они позволяют получить последовательности практически всех генов каждого микроорганизма сообщества.

Важность изучения путей формирования здорового микробиома кишечника новорожденного лежит в плоскости раннего взаимодействия иммунитета новорожденного с комменсалами в желудочно-кишечном тракте, что является абсолютно естественным механизмом обучения иммунной системы и метаболического программирования. Эпидемиологические исследования показали взаимосвязь родоразрешения путем кесарева сечения с более высоким риском ожирения, астмы, аллергических реакций и иммунодефицита [9, 10, 21]. При этом крайне важно не забывать, что частота кесарева сечения в некоторых странах превышает 50 %, что значительно превышает рекомендуемые Всемирной организацией здравоохранения 15 % для обеспечения сохранности здоровья матери и плода [2, 6, 15, 16].

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15179-89

Таблица. Имеющиеся литературные данные о различиях в составе микробиоты кишечника детей первого месяца жизни в зависимости от способа рождения

Table. Available literature data on differences in the composition of the intestinal microbiota of children in the first month of life depending on the method of birth

Кесарево сечение / Cesarean section	Естественные роды / Vaginal birth	Литературный источник / Source
Снижение доли *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*, в частности *Bifidobacterium* spp. / Decrease in *Bacteroidetes* and *Actinobacteria*, particularly *Bifidobacterium* spp.	Выше представленность бактерий рода *Bifidobacterium* / Higher representation of bacteria of the genus *Bifidobacterium*	[24]
Выше доля *Clostridium* spp. / Higher proportion of *Clostridium* spp.	Ниже доля условно-патогенных и абсолютно-патогенных микроорганизмов / The proportion of opportunistic and pathogenic microorganisms is lower	[17]
Доминирование *Staphylococcus* и *Corynebacterium* в первые дни жизни / Predominance of *Staphylococcus* and *Corynebacterium* in the first days of life	Доминирование *Lactobacillus* в первые дни жизни / Predominance of *Lactobacillus* in the first days of life	[13]
Выше доля *Streptococcus, Enterococcus* и *Klebsiella* spp. / A higher proportion of *Streptococcus, Enterococcus* and *Klebsiella* spp.	Выше доля *Escherichia, Bacteroides* и *Bifidobacterium* spp. / A higher proportion of *Escherichia, Bacteroides* and *Bifidobacterium* spp.	[3, 31, 35, 41]
Меньшая относительная представленность *Actinobacteria* и *Bacteroidetes,* преобладание *Furmicutes* до 3 мес. жизни / Less relative abundance of *Actinobacteria* and *Bacteroidetes,* predominance of Furmicutes up to 3 months of life	*Bifidobacterium и Bacteroidetes* доминируют. Различия между микробиотой кишечника при кесаревом сечении и после вагинальных родов нивелируются после 6 мес. жизни / Predominance of *Bifidobacterium and Bacteroidetes*. Differences between the intestinal microbiota during cesarean section and after vaginal birth are leveled out after 6 months of life	[28]

СПОСОБ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ РИСКИ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Роль микробиоты кишечника крайне важна именно в «обучении» иммунной системы и формировании адекватной ее реактивности. Именно микробиота кишечника со сниженным микробным разнообразием, формирование которой является следствием оперативного родоразрешения, антибактериальной терапии во время беременности или в неонатальном периоде, способствует нарушенному функционированию $CD4^+$ Т-клеток, причастных к развитию аллергических реакций и атопического дерматита у детей. В этом ключе интересными представляются данные о том, что в семьях, содержащих в качестве домашних животных именно собак, а не кошек, дети значительно реже страдают аллергическими заболеваниями. Вероятно, этот факт объясняется тем, что собаки контактируют с окружающей средой несколько раз в день во время выгула, в отличие от более «домашних» кошек, и, как следствие, контакт ребенка с собакой значимо обогащает микробиоту кишечника и профилактирует аллергические реакции.

Взаимосвязь оперативного родоразрешения и аллергических реакций у детей была подтверждена в ретроспективном когортном исследовании, проведенном в США в штате Орегон, с 2005 г. Было обследовано почти 9 тыс. детей, у которых был диагностирован аллергический риноконъюнктивит, астма, атопический дерматит или пищевая аллергия. Риск аллергического риноконъюнктивита был значительно выше у детей, рожденных путем кесарева сечения. Кесарево сечение также ассоциировалось с последующим диагнозом астмы. Дети, рожденные от повторных операций кесарева сечения, имели более высокий риск аллергического риноконъюнктивита [26].

В ретроспективном обзоре Датского национального регистра родов проанализировано состояние здоровья 2 млн детей, рожденных между 1977 и 2012 г. Дети, рожденные путем кесарева сечения, имели более высокий риск развития астмы, системных заболеваний соединительной ткани, ювенильных артритов, иммунодефицитных состояний, лейкемии, воспалительных заболеваний кишечника. Поскольку в этом обзоре не оценено влияние таких факторов, как кесарево сечение после попытки влагалищных родов и разрыв плодных оболочек до операции кесарева сечения, специфический эффект недостаточного контакта с материнской влагалищной микрофлорой изолированно проанализировать сложно [30].

Проспективные исследования доказали, что ребенок, рожденный через естественные родовые пути, контаминируется вагинальной микрофлорой матери, а дети,

рожденные путем кесарева сечения, обсеменяются в первую очередь микрофлорой кожи и микрофлорой самой операционной [13, 24]. В систематическом обзоре, оценивающем связь способа родоразрешения и биологического разнообразия и типа микрофлоры кишечника в течение первого года жизни, показано, что тип микробиома кишечника у детей, находящихся на грудном вскармливании, определяется способом родоразрешения только в первые 3 мес. жизни, и эти различия полностью исчезают после полугода жизни ребенка [28].

В небольшом исследовании у 60 случайно отобранных 7-летних детей, 31 из которых был рожден путем кесарева сечения, а 29 — через естественные родовые пути, оценивали микрофлору кишечника с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Значимо более высокий уровень клостридий (которые чаще всего относятся к патогенной микрофлоре) был обнаружен у детей, рожденных через естественные родовые пути. Никаких других различий в составе микробиома кишечника, включая бифидобактерии, которые считаются показателем «здоровой» микрофлоры кишечника, обнаружено не было [29]. При этом дети с диагностированной бронхиальной астмой имели более низкий процент клостридий в образцах кала, а здоровые дети — более высокое их процентное соотношение. И хотя авторы делают вывод, что патологическое развитие микрофлоры кишечника после кесарева сечения продолжается и после периода новорожденности, взаимосвязь между естественными родами, клостридиальной колонизацией и бронхиальной астмой остается неясной.

Что касается влияния кесарева сечения на последующий риск развития ожирения, то в систематическом обзоре и метаанализе историй болезни 163 тыс. новорожденных, которые появились на свет при оперативном родоразрешении, выявлена значительная взаимосвязь повышенного индекса массы тела у подростков, а впоследствии и развитие ожирения во взрослом периоде жизни, с оперативным родоразрешением [25].

Одним из способов снизить частоту основных неинфекционных заболеваний XXI в. (ожирения, сахарного диабета, гипертонии, аллергии) безусловно является снижение частоты кесарева сечения во всем мире. Однако этот способ требует изменения подхода к перинатальной медицине в целом, обучению персонала мануальным навыкам ведения родов, и в целом является более длительным и торпидным.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДИКИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МАТЕРИНСКОЙ МИКРОБИОТЫ НОВОРОЖДЕННОМУ

С целью добиться максимального соответствия микробиоты кишечника новорожденного ребенка после кесарева сечения наиболее физиологичным параметрам, соответствующим детям, рожденным через естественные родовые пути, разработано много неоднозначных методик. Достаточно интересными и спорными предстают способы трансплантации микробиома кишечника, в том числе, например, трансплантация материнского кала новорожденному после оперативного родоразрешения [20]. Так, 7 беременным женщинами за 3 нед. до планируемого кесарева сечения брали образцы кала, которые затем в постнатальном периоде в виде раствора вводили новорожденным. Состав микробиома кишечника таких детей по своему составу значительно отличался от микробиома кишечника детей, которые также родились путем кесарева сечения, но которым не проводилось трансплантации кала, и в то же время практически не отличался от микробиома детей, рожденных естественным путем. Безопасность этой методики вызывает сомнения, поскольку полностью исключить наличие патогенной микрофлоры в микробиоте кишечника матери невозможно, а спровоцировать развитие острой кишечной инфекции у новорожденного ребенка с незрелой иммунной системой не составляет труда.

Представляет интерес научный труд, в котором исследователи попытались добиться максимального соответствия микробиома кишечника детей, рожденных путем кесарева сечения, микробиому детей, при естественном рождении. Исследователи предложили вводить постнатально 3 мл вагинального секрета младенцам сразу после кесарева сечения. Однако через 1 мес. и через 3 мес. постнатальной жизни не было обнаружено каких-либо отличий между группами исследуемых новорожденных. В обеих группах (кесарево сечение с вагинальным обсеменением постнатально и без него) отмечалось сниженное количество бактерий типа *Bacteroidetes* [40].

Перспективным, но в то же время и чрезвычайно дискутабельным, представляется метод «вагинального обсеменения» или «вагинального микробного переноса». Суть метода заключается в установке во влагалище женщины стерильного марлевого тампона за некоторое время до планового кесарева сечения с последующей обработкой этим тампоном кожи и слизистых новорожденного. При этом обязательными условиями, обеспечивающими безопасность данной методики, были отрицательный тест на В-гемолитический стрептококк, отрицательные анализы на заболевания, передающиеся половым путем (гонорея, хламидиоз, трихомониаз), а также показатели pH-метрии влагалища в диапазоне до 4,5. После кесарева сечения тампоном обрабатываются в первую очередь ротовое отверстие, нос и кожные покровы новорожденного. Таким образом, происходит имитация обсеменения кожных покровов и слизистых оболочек новорожденного влагалищной микрофлорой матери. В эпоху расцвета минимально интервенционного акушерства, ориентированного на полное отсутствие акушерской агрессии и приближенность к физиологичному естественному родоразрешению, включающего в себя такие перинатальные технологии, как отсроченное пересечение пуповины, раннее прикладывание к груди матери,

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15179-89

контакт «кожа к коже» с первых минут жизни с матерью и отцом ребенка и технологии кесарева сечения претерпевают изменения. Имитация биомеханизма родов при извлечении плода во время кесарева сечения, «медленное» кесарево сечение с возможностью проведения потуг роженицей дополняются и поиском путей «возмещения» материнской влагалищной микрофлоры для новорожденного во время оперативного родоразрешения.

Однако на сегодняшний день ни одни клинические рекомендации в мире не советуют методику вагинального обсеменения, поскольку эффективность методики не доказана на больших когортах пациентов. Например, Американское общество акушеров-гинекологов (ACOG) не рекомендует и не поддерживает рутинное проведение вагинального обсеменения, за исключением случаев проводимых клинических исследований и одобрения локальным этическим комитетом [38].

В 2016 г. проведено пилотное исследование по оценке эффективности вагинального обсеменения: обследованы 18 пар мать – новорожденный, из которых 7 были рождены через естественные родовые пути, 11 — путем планового кесарева сечения, 4 из которых было проведено вагинальное обсеменение [12]. Исследование показало, что в течение первой недели жизни состав микробиома различных биотопов детей, рожденных через естественные родовые пути, и детей, которым проводилось вагинальное обсеменение, был практически идентичным. Так, например, в течение первых 2 нед. жизни микробиом области анального отверстия у обеих групп был представлен *Lactobacillus*, затем постепенно сменялся на *Bacteroidetes*, чего нельзя сказать о детях, рожденных путем кесарева сечения при отсутствии вагинального обсеменения. У них в составе микробиоты кишечника сначала доминировали *Streptococcus* spp., являющиеся представителями кожного микробиома, а затем присоединялись представители условно-патогенной микробиоты — *Clostridia* spp. и *Klebsiella* spp. [12].

Эффективность вагинального обсеменения оценена в рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в 2021 г. [35]. Было доказано, что способ рождения значительно модулировал развитие микробиома кишечника и кожи младенцев, вагинальное обсеменение корректировало траекторию развития микробиоты новорожденных после кесарева сечения, частично приближая микробиом различных локусов к микробиому детей, рожденным через естественные родовые пути. Известно, что *Bacteroides* и *Parabacteroides*, распространенные кишечно-ассоциированные роды, ассоциированы с естественными влагалищными родами. В исследовании показано, что именно вагинальное обсеменение помогает восстановить доминирование этих родов в составе кишечной микробиоты новорожденных [35].

Изучалось также и влияние вагинального обсеменения на последующий риск развития аллергии и ожирения у детей. Было исследовано 117 новорожденных. Общий риск аллергических реакций был ниже в группе детей, которым во время кесарева сечения проводилось вагинальное обсеменение. У младенцев из этой группы относительное содержание родов *Lactobacillus* и *Bacteroides* в микробиоте кишечника было незначительно повышено при рождении и в 6 мес. жизни, а риск избыточной массы тела и ожирения был ниже в 6 мес. (0 из 57 детей и 6 из 59 детей соответственно; относительный риск 0,03 [95 % доверительный интервал 0,00–0,57]; $p = 0,03$), однако в дальнейшем этих различий обнаружено не было. Другие отсроченные исходы не отличались между группами. О нежелательных явлениях, ассоциированных с выполнением вагинального обсеменения, не сообщалось [22].

Однако описан и случай ранней неонатальной острой герпетической инфекции у новорожденного после выполнения вагинального обсеменения от матери, вероятно инфицированной вирусом простого герпеса [18]. Хотя избежать неонатального заражения зачастую невозможно и при естественных родах. В связи с этим для обеспечения безопасности этой манипуляции разработана методика ее выполнения, включающая обязательное дообследование матери. Накануне планового кесарева сечения пациентке измеряют pH влагалища с помощью тест полосок. Выполняют экспресс-тест на В-гемолитический стрептококк. Предварительно женщина обследуется в условиях женской консультации. Необходимо исключить наличие абсолютных патогенов в отделяемом из влагалища: хламидий, трихомонад, гонококков и микоплазм. При значениях pH-теста менее 4,5, отрицательном тесте на В-гемолитический стрептококк во влагалище устанавливают стерильный марлевый тампон, пропитанный стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида. Сразу перед кесаревым сечением тампон извлекают из влагалища, помещают в стерильную емкость и хранят при комнатной температуре. Как только новорожденного помещают на неонатальный столик для осмотра неонатологом после родов, в течение первой минуты после рождения марлевым тампоном обрабатывают сначала губы, затем лицо, грудь, руки, ноги, спину, гениталии и область анального отверстия. Обработка занимает около 15–20 с [38].

Существует мнение, что влияние кесарева сечения на микробиоту новорожденного и развитие соматической патологии в последующем несколько переоценено [1]. На сегодняшний день не существует исследований, которые бы четко указывали на прямую связь между кесаревым сечением и бронхиальной астмой, ожирением, диабетом, в которых бы исключались другие факторы, способствующие развитию этих заболеваний. До сих пор точно не ясно, действительно ли риск связан с самим кесаревым сечением, основными медицинскими показаниями со стороны матери или плода, которые привели к операции, или другими сопутствующими процессами, которые сопровождают либо операцию, либо ее основную медицинскую причину. На протяжении

постнатальной жизни более значимые факторы способны влиять на формирование микробиоты кишечника ребенка, а именно тип питания, принятый в конкретной семье, наличие домашних животных, место рождения — домашние роды или госпитальные, срок родов — преждевременные или срочные, география проживания, тип вскармливания постнатально — грудное или искусственное и др. [1].

Концепция «первых 1000 дней жизни» человека, определяющих во многом здоровье на многие последующие годы и склонность к тем или иным заболеваниям, ставит перед врачебным сообществом глобальную задачу откорректировать даже минимальные отклонения от нормы в детском возрасте. Поскольку в настоящий момент микробиом человека рассматривается по сути как целый отдельный орган, своевременная коррекция нарушений состава микробиоты способна профилактировать развитие заболеваний в будущем. Поиск простых и надежных способов приблизить микробиоту кишечника новорожденного к максимально физиологичным параметрам — задача современных неонатологов и педиатров.

Так, вероятно, вагинальное обсеменение представляется физиологичным и безопасным способом восстановления микрофлоры кишечника у детей, рожденных путем кесарева сечения, но при этом требует дальнейшего изучения на больших выборках новорожденных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научные данные последних лет свидетельствуют о том, что микробиом человека играет важную роль в формировании предрасположенности к различным заболеваниям. Внешние воздействия на микробиом меняют не только состав микробного профиля, но и, в конечном итоге, модулируют траекторию заболеваемости человека. Эти внешние воздействия начинаются еще с периода внутриутробного развития ребенка, поскольку при беременности состояние микробиоты влагалища, желудочно-кишечного тракта, ротовой полости матери во многом определяет исход беременности и родов. Первое массивное столкновение ребенка с микробным окружающим миром происходит именно в момент рождения, способ которого формирует первый контакт либо с вагинальной микробиотой матери при естественных родах, либо с микробиотой кожи при кесаревом сечении.

На сегодняшний день известно о четырех фазах развития микробиома кишечника ребенка: первая — от рождения и до 2 нед. жизни, характеризуется наличием *Streptococcus, Escherichia, Lactobacillus, Bifidobacterium, Clostridium, Bacteroides,* с преобладанием тех или иных родов в зависимости именно от способа родоразрешения; вторая — от 2 нед. жизни до момента введения прикорма, нарастает количество *Bacteroides*; третья — до момента завершения грудного вскармливания, наряду с ростом *Bacteroides* увеличивается и рост анаэробных грамположительных кокков; четвертая фаза характеризуется формированием «взрослого» типа микробиома кишечника и совпадает с завершением грудного вскармливания. Внешние врачебные интервенции именно на первом этапе формирования микробиома ребенка способны модулировать и становление микробиоты на остальных этапах. Некоторые из этих способов могут казаться достаточно сомнительными, как, например, трансплантация материнской микробиоты кишечника ее же ребенку путем приготовления собственных пробиотических штаммов или пероральное введение ребенку вагинального секрета матери.

Метод вагинального обсеменения сегодня является одним из самых изученных альтернативных способов восстановления микробиома новорожденного после кесарева сечения, хотя и представляется достаточно спорным и не всегда абсолютно безопасным. Вероятно, этот способ может быть перспективным вспомогательным методом воздействия на микробный мир новорожденного в группах риска нарушения формирования микробиоты у младенцев, например, от матерей с гестационным сахарным диабетом, ожирением, при индуцированных преждевременных родах по медицинским показаниям путем кесарева сечения.

Однако дальнейшее изучение методики вагинального обсеменения возможно позволит поставить этот метод в один ряд с другими современными перинатальными технологиями, приближающими кесарево сечение к естественным родам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. 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.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aagaard K.M. Mode of delivery and pondering potential sources of the neonatal microbiome // EBioMedicine. 2020. Vol. 51. P. 102554. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.015
2. Appropriate technology for birth // Lancet. 1985. Vol. 2, N. 8452. P. 436–437.
3. Azad M., Konya T., Persaud R., et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: A prospective cohort study // Br J Obstet Gynaecol. 2016. Vol. 123, N. 6. P. 983–993. doi: 10.1111/1471-0528.13601
4. Azad M., Owora A. Is early-life antibiotic exposure associated with obesity in children? // JAMA Netw Open. 2020. Vol. 3, N. 1. P. e1919694. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.19694
5. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y., et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life // Cell Host Microbe. 2015. Vol. 17, N. 5. P. 690–703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004
6. Barber E.L. Indications contributing to the increasing cesarean delivery rate // Obstet Gynecol. 2011. Vol. 118, N. 1. P. 29–38. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821e5f65
7. Bokulich N.A., Chung J., Battaglia T., et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life // Sci Transl Med. 2016. Vol. 8, N. 343. P. 343ra82. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7121
8. Brumbaugh D.E., Arruda J., Robbins K., et al. Mode of delivery determines neonatal pharyngeal bacterial composition and early intestinal colonization // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016. Vol. 63, N. 3. P. 320–328. doi: 10.1097/MPG.0000000000001124
9. Cardwell C.R., Stene L.C., Joner G., et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a metaanalysis of observational studies // Diabetologia. 2008. Vol. 51, N. 5. P. 726–735. doi: 10.1007/s00125-008-0941-z
10. Decker E., Engelmann G., Findeisen A., et al. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children // Pediatrics. 2010. Vol. 125, N. 6. P. e1433–e1440. doi: 10.1542/peds.2009-2260
11. Dominguez-Bello M.G., Godoy-Vitorino F., Knight R., Blaser M.J. Role of the microbiome in human development // Gut. 2019. Vol. 68, N. 6. P. 1108–1114. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317503
12. Dominguez-Bello M.G., De Jesus-Laboy K.M., Shen N., et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer // Nat Med. 2016. Vol. 22, N. 3. P. 250–253. doi: 10.1038/nm.4039
13. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns // Proc Natl Acad Sci USA. 2010. Vol. 107, N. 26. P. 11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107
14. Ferretti P., Pasolli E., Tett A., et al. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome // Cell Host Microbe. 2018. Vol. 24, N. 1. P. 133–145.e5. doi: 10.1016/j.chom.2018.06.005
15. Finger C. Caesarean section rates skyrocket in Brazil. Many women are opting for caesareans in the belief that it is a practical solution // Lancet. 2003. Vol. 362, N. 9384. P. 628. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14204-3
16. Gibbons L., Belizan J.M., Lauer J.A., et al. The global numbers and costs of additionally needed and unnecessary caesarean sections performed per year: overuse as a barrier to universal coverage. World Health Report. 2010. Background Paper No. 30.
17. 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 // FEMS Microbiol Ecol. 2014. Vol. 90, N. 3. P. 791–801. doi: 10.1111/1574-6941.12434.
18. Huynh J., Palasanthiran P., McMullan B. Potential transmission of herpes simplex virus via vaginal seeding // Pediatr Infect Dis J. 2018. Vol. 37, N. 11. P. e278. doi: 10.1097/INF.0000000000001965
19. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C., et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonization and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section // Gut. 2014. Vol. 63, N. 4. P. 559–566. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303249
20. Korpela K., Helve O., Kolho K.L., et al. Maternal fecal microbiota transplantation in cesarean-born infants rapidly restores normal gut microbial development: a proof-of-concept study // Cell. 2020. Vol. 183, N. 2. P. 324–334.e5. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.047
21. Kuhle S., Tong O.S., Woolcott C.G. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis // Obes Rev. 2015. Vol. 16, N. 4. P. 295–303. doi: 10.1111/obr.12267
22. Liu Y., Li H.T., Zhou S.J., et al. Effects of vaginal seeding on gut microbiota, body mass index, and allergy risks in infants born through cesarean delivery: a randomized clinical trial // Am J Obstet Gynecol MFM. 2023. Vol. 5, N. 1. P. 100793. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100793
23. Madan, J.C., Hoen, A.G., Lundgren, S.N., et al. Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-week-old infants // JAMA Pediatr. 2016. Vol. 170, N. 3. P. 212–219. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3732
24. Makino H., Kushiro A., Ishikawa E., et al. Mother-To-Infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota // PLoS One 2013. Vol. 8, N. 11. P. e78331. doi: 10.1371/journal.pone.0078331
25. Darmasseelane K., Hyde M.J., Santhakumaran S., et al. Mode of delivery and offspring body mass index, overweight and obesity in adult life: a systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2014. Vol. 9, N. 2. P. e87896. doi: 10.1371/journal.pone.0087896
26. Renz-Polster H., David M.R., Buist A.S., et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood // Clin Exp Allergy. 2005. Vol. 35, N. 11. P. 1466–1472. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02356.x
27. Reyman M., van Houten M.A., van Baarle D., et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life // Nat Commun. 2019. Vol. 10, N. 1. P. 4997. doi: 10.1038/s41467-019-13014-7
28. 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 Gastroenterol. 2016. Vol. 16, N. 1. P. 86. doi: 10.1186/s12876-016-0498-0
29. Salminen S., Gibson G.R., McCartney A.L., Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children // Gut. 2004. Vol. 53, N. 9. P. 1388–1389. doi: 10.1136/gut.2004.041640
30. Sevelsted A., Stokholm J., Bonnelykke K., Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders // Pediatrics. 2015. Vol. 135. P. e92–e98. doi: 10.1542/peds.2014-0596

31. Browne H.P., Shao Y., Lawley T.D. Mother-infant transmission of human microbiota // Curr Opin Microbiol. 2022. Vol. 69. P. 102173. doi: 10.1016/j.mib.2022.102173
32. Shao Y., Forster S.C., Tsaliki E., et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth // Nature. 2019. Vol. 574. P. 117–121.
33. Shi Y.C., Guo H., Chen J., et al. Initial meconium microbiome in Chinese neonates delivered naturally or by cesarean section // Sci Rep. 2018. Vol. 8, N. 1. P. 3255. doi: 10.1038/s41598-018-21657-7
34. Shin H., Pei Z., Martinez K.A., et al. The first microbial environment of infants born by C-section: the operating room microbes // Microbiome 2015. Vol. 3. P. 59. doi: 10.1186/s40168-015-0126-1 [published erratum appears in Microbiome 2016. Vol. 4:4].
35. Song S.J., Wang J., Martino C., et al. Naturalization of the microbiota developmental trajectory of Cesarean-born neonates after vaginal seeding // Med. 2021. Vol. 2, N. 8. P. 951–964.e5. doi: 10.1016/j.medj.2021.05.003
36. Sordillo J.E., Zhou Y., McGeachie M.J., et al. Factors influencing the infant gut microbiome at age 3–6 months: findings from the ethnically diverse Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART) // J Allergy Clin Immunol. 2017. Vol. 139, N. 2. P. 482–491.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.045
37. Stewart C.J., Ajami N.J., O'Brien J.L., et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study // Nature. 2018. Vol. 562, N. 7728. P. 583–588. doi: 10.1038/s41586-018-0617-x
38. ACOG. Vaginal Seeding. Режим доступа: https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/11/vaginal-seeding (дата обращения 09.02.2024).
39. Verstraelen H., Vilchez-Vargas R., Desimpel F., et al. Characterization of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencind of V1-2 region of the 16S rRNA gene // Peer J. 2016. Vol. 4. P. e1602. doi: 10.7717/peerj
40. Wilson B.C., Butler É.M., Grigg C.P., et al. Oral administration of maternal vaginal microbes at birth to restore gut microbiome development in infants born by caesarean section: A pilot randomised placebo-controlled trial // EBioMedicine. 2021. Vol. 69. P. 103443. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103443
41. Butler É.M., Chiavaroli V., Derraik J.G.B., et al. Maternal bacteria to correct abnormal gut microbiota in babies born by C-section // Medicine (Baltimore). 2020. Vol. 99, N. 30. P. e21315. doi: 10.1097/MD.0000000000021315
42. Yasmin F., Tun H.M., Konya T.B., et al. Cesarean section, formula feeding, and infant antibiotic exposure: separate and combined impacts on gut microbial changes in later infancy // Front Pediatr. 2017. Vol. 5. P. 200. doi: 10.3389/fped.2017.00200
43. Yassour M., Vatanen T., Siljander H., et al; DIABIMMUNE Study Group. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability // Sci Transl Med. 2016. Vol. 8, N. 343. P. 343ra81. doi: 10.1126/scitranslmed.aad0917
44. Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J., et al. Human gut microbiome viewed across age and geography // Nature. 2012. Vol. 486, N. 7402. P. 222–227. doi: 10.1038/nature11053

REFERENCES

1. Aagaard KM. Mode of delivery and pondering potential sources of the neonatal microbiome. *EBioMedicine*. 2020;51:102554. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.015
2. Appropriate technology for birth. *Lancet*. 1985;2(8452): 436–437.
3. Azad M, Konya T, Persaud R, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: A prospective cohort study. *Br J Obstet Gynaecol.* 2016;123(6):983–993. doi: 10.1111/1471-0528.13601
4. Azad M, Owora A. Is early-life antibiotic exposure associated with obesity in children? *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1919694. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.19694
5. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):690–703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004
6. Barber EL. Indications contributing to the increasing cesarean delivery rate. *Obstet Gynecol*. 2011;118(1):29–38. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821e5f65
7. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 2016;8(343):343ra82. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7121
8. Brumbaugh DE, Arruda J, Robbins K, et al. Mode of delivery determines neonatal pharyngeal bacterial composition and early intestinal colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(3):320–328. doi: 10.1097/MPG.0000000000001124
9. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a metaanalysis of observational studies. *Diabetologia*. 2008;51(5):726–735. doi: 10.1007/s00125-008-0941-z
10. Decker E, Engelmann G, Findeisen A, et al. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics.* 2010;125(6):e1433–e1440. doi: 10.1542/peds.2009-2260
11. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut*. 2019;68(6): 1108–1114. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317503
12. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*. 2016;22(3):250–253. doi: 10.1038/nm.4039
13. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(26):11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107
14. Ferretti P, Pasolli E, Tett A, et al. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing in-

fant gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2018;24(1):133–145.e5. doi: 10.1016/j.chom.2018.06.005

15. Finger C. Caesarean section rates skyrocket in Brazil. Many women are opting for caesareans in the belief that it is a practical solution. *Lancet.* 2003;362(9384):628. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14204-3

16. Gibbons L, Belizan JM, Lauer JA, et al. The global numbers and costs of additionally needed and unnecessary caesarean sections performed per year: overuse as a barrier to universal coverage. World Health Report. 2010. Background Paper No. 30.

17. Hesla HM, Stenius F, Jäderlund L, et al. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers — the ALADDIN birth cohort. *FEMS Microbiol Ecol.* 2014;90(3):791–801. doi: 10.1111/1574-6941.12434

18. Huynh J, Palasanthiran P, McMullan B. Potential transmission of herpes simplex virus via vaginal seeding. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(11):e278. doi: 10.1097/INF.0000000000001965

19. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonization and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* 2014;63(4):559–566. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303249

20. Korpela K, Helve O, Kolho KL, et al. Maternal fecal microbiota transplantation in cesarean-born infants rapidly restores normal gut microbial development: a proof-of-concept study. *Cell*. 2020;183(2):324–334.e5. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.047

21. Kuhle S, Tong OS, Woolcott CG. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(4):295–303. doi: 10.1111/obr.12267

22. Liu Y, Li HT, Zhou SJ, et al. Effects of vaginal seeding on gut microbiota, body mass index, and allergy risks in infants born through cesarean delivery: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(1):100793. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100793

23. Madan JC, Hoen AG, Lundgren SN, et al. Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-week-old infants. *JAMA Pediatr*. 2016;170(3):212–219. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3732

24. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Mother-To-Infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One.* 2013;8(11):e78331. doi: 10.1371/journal.pone.0078331

25. Darmasseelane K, Hyde MJ, Santhakumaran S, et al. Mode of delivery and offspring body mass index, overweight and obesity in adult life: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(2):e87896. doi: 10.1371/journal.pone.0087896

26. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(11):1466–1472. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02356.x

27. Reyman M, van Houten MA, van Baarle D, et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun*. 2019;10(1):4997. doi: 10.1038/s41467-019-13014-7

28. 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 Gastroenterol.* 2016;16(1):86. doi: 10.1186/s12876-016-0498-0

29. Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut*. 2004;53(9):1388–1389. doi: 10.1136/gut.2004.041640

30. Sevelsted A, Stokholm J, Bonnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*. 2015;135:e92–e98. doi: 10.1542/peds.2014-0596

31. Browne HP, Shao Y, Lawley TD. Mother-infant transmission of human microbiota. *Curr Opin Microbiol*. 2022;69:102173. doi: 10.1016/j.mib.2022.102173

32. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature.* 2019;574:117–121.

33. Shi YC, Guo H, Chen J, et al. Initial meconium microbiome in Chinese neonates delivered naturally or by cesarean section. *Sci Rep*. 2018;8(1):3255. doi: 10.1038/s41598-018-21657-7

34. Shin H, Pei Z, Martinez KA 2nd, et al. The first microbial environment of infants born by C-section: the operating room microbes. *Microbiome.* 2015;3:59. doi: 10.1186/s40168-015-0126-1 [published erratum appears in Microbiome 2016;4:4].

35. Song SJ, Wang J, Martino C, et al. Naturalization of the microbiota developmental trajectory of Cesarean-born neonates after vaginal seeding. *Med*. 2021;2(8):951–964.e5. doi: 10.1016/j.medj.2021.05.003

36. Sordillo JE, Zhou Y, McGeachie MJ, et al. Factors influencing the infant gut microbiome at age 3–6 months: findings from the ethnically diverse Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART). *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):482–491.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.045

37. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature*. 2018;562(7728):583–588. doi: 10.1038/s41586-018-0617-x

38. ACOG. Vaginal Seeding. Режим доступа: https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/11/vaginal-seeding дата обращения 09.02.2024.

39. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, et al. Characterization of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencind of V1-2 region of the 16S rRNA gene. *Peer J*. 2016;4:e1602. doi: 10.7717/peerj

40. Wilson BC, Butler ÉM, Grigg CP, et al. Oral administration of maternal vaginal microbes at birth to restore gut microbiome development in infants born by caesarean section: A pilot randomised placebo-controlled trial. *EBioMedicine*. 2021;69:103443. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103443

41. Butler ÉM, Chiavaroli V, Derraik JGB, et al. Maternal bacteria to correct abnormal gut microbiota in babies born by C-section. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(30):e21315. doi: 10.1097/MD.0000000000021315

42. Yasmin F, Tun HM, Konya TB, et al. Cesarean section, formula feeding, and infant antibiotic exposure: separate and combined impacts on gut microbial changes in later infancy. *Front Pediatr*. 2017;5:200. doi: 10.3389/fped.2017.00200

43. Yassour M, Vatanen T, Siljander H, et al; DIABIMMUNE Study Group (2016). Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci Transl Med*. 2016;8(343):343ra81. doi: 10.1126/scitranslmed.aad0917

44. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222–227. doi: 10.1038/nature11053

ОБ АВТОРАХ

***Виктория Владиславовна Баринова,** канд. мед. наук, врач–акушер-гинеколог, заместитель директора по развитию, ООО «Клиника профессора Буштыревой»; адрес: Россия, 344000, Ростов-на-Дону, пер. Соборный, д. 58/7; ORCID: 0000-0002-8584-7096; WoS Researcher ID: AAH-3314-2019; Scopus Author ID: 2578513; eLibrary SPIN: 5068-0680; e-mail: victoria-barinova@yandex.ru

Ирина Олеговна Буштырева, д-р мед. наук, профессор, директор, ООО «Клиника профессора Буштыревой», Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0001-9296-2271; eLibrary SPIN: 5009-1565; e-mail: kio4@mail.ru

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Наталья Борисовна Кузнецова, д-р мед. наук, профессор, Центр симуляционного обучения, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; главный врач, ООО «Клиника профессора Буштыревой», Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0002-0342-8745; eLibrary SPIN: 1804-5398; e-mail: lauranb@inbox.ru

Екатерина Эдуардовна Артоуз, студентка 5-го курса лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: artouz-ekaterina@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Victoria V. Barinova, PhD, MD, obstetrician-gynecologist, Deputy Director for Development, LLC "Clinic of Professor Bushtyreva"; address: 58/7, Sobornyi lane, 344000, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0002-8584-7096; WoS Researcher ID: 3314-2019; Scopus Author ID: 2578513; eLibrary SPIN: 5068-0680; e-mail: victoria-barinova@yandex.ru

Irina O. Bushtyreva, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Director, LLC "Clinic of Professor Bushtyreva", Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0001-9296-2271; eLibrary SPIN: 5009-1565; e-mail: kio4@mail.ru

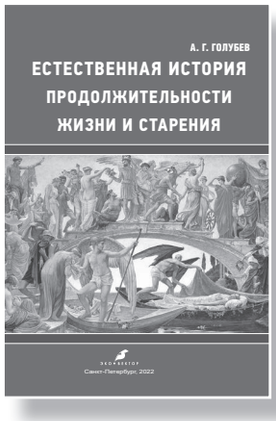
Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector, Head of the Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology of the Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Natalia B. Kuznetsova, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Simulation Training Center, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia; Chief physician, LLC "Clinic of Professor Bushtyreva", Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0002-0342-8745; eLibrary SPIN: 1804-5398; e-mail: lauranb@inbox.ru

Ekaterina E. Artouz, 5th year Student of the Faculty of Preventive Medicine, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: artouz-ekaterina@rambler.ru

ЭКО • ВЕКТОР

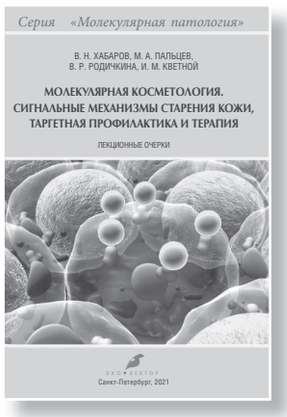
Эти книги и учебные пособия, выпущенные ООО «Эко-Вектор», можно приобрести по адресу: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 3, литера А, помещение 1Н, тел. (812)648-83-68. E-mail: nl@eco-vector.com. https://www.eco-vector.com/books



А. Г. Голубев

Естественная история продолжительности жизни и старения (2022)

Это третье издание книги, названной в первом издании 2008 года «Биология продолжительности жизни и старения». Новое название лучше соответствует результатам радикальной переработки с учетом прогресса в биологии за последнее десятилетие. Но в основе все равно лежит курс лекций для магистров по специальности «Общественное здравоохранение», который читался на биолого-почвенном факультете Санкт-Петербургского университета. Слушатели имели разные базовые биологические или медицинские специальности. Медикам надо было напоминать основы биохимии в соответствующем ракурсе, биохимиков — знакомить с болезнями пожилого возраста; тем и другим показывать особенности физиологии нейронов, важные для развития возрастных неврологических расстройств, и т. д. Без данных о молекулярных основах экспрессии генов и клеточной дифференцировки и пролиферации невозможно понимать, например, значение теломер в старении. Исследования принципов перераспределения ресурсов организма с анаболизма и размножения на самосохранение, которые сохранились в эволюции от одноклеточных до человека, идут параллельно с расшифровкой механизмов регуляции генов, от которых зависят эти балансы. Говорить о патогенезе возрастных умственных нарушений невозможно без учета особенностей формирования третичной структуры белков, важных для образования амилоидных фибрилл. Особое внимание уделяется количественным аспектам: не только «что и как», но и «сколько и почем», не просто «больше» или «меньше», но насколько это так. Ключевые положения иллюстрированы более чем сотней рисунков и схем. Издание нацелено на то, чтобы читатель мог ориентироваться в море текущей информации по геронтологии, избегая как скоропалительных выводов и спекуляций, так и неадекватности самым последним достижениям биологии, не отраженным в традиционных учебных курсах. Оно может быть полезным для читателей практического любого уровня подготовки, не только биологам и медикам. Поскольку акцент сделан не на описании частных проявлений старения, а на их основах, это — не справочник по геронтологии, а скорее путеводитель по общей биологии в геронтологическом аспекте.



В. Н. Хабаров, М. А. Пальцев, В. Р. Родичкина, И. М. Кветной

Молекулярная косметология. Сигнальные механизмы старения кожи, таргетная профилактика и терапия (2021)

Монография посвящена инновационному научно-практическому направлению современной биомедицины — молекулярной косметологии, целями которой являются изучение и разработка молекулярно-клеточных подходов для поддержания структурно-функциональной организации кожи в здоровом и эстетически красивом состоянии на протяжении всей жизни человека. В издании проанализированы современные представления о том, что именно разработка и применение различных дерматокосметологических препаратов и процедур, основанных на молекулярном изучении роли биологически активных сигнальных молекул, синтезируемых клетками кожи, открывает новые многообещающие перспективы для продления периода «красивого долголетия». Книга иллюстрирована информативными микрофотографиями и рисунками. Монография может быть адресована широкому кругу врачей — дерматологам, косметологам, эндокринологам, биохимикам, патологам, а также исследователям — биологам и студентам медицинских и биологических специальностей.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15191-100
Оригинальное исследование

Неудовлетворенность собственным телом и ассоциированные с ней факторы у подростков с нормальной массой тела

А.В. Погодина, Т.А. Астахова, Л.Н. Лебедева, Л.В. Рычкова

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Неудовлетворенность собственным телом широко распространена в популяции и связана с нарушениями пищевого поведения, тревожно-депрессивными расстройствами, низкой самооценкой. Проведено очень мало исследований этой проблемы в когорте подростков с нормальной массой тела, которые составляют большую часть всех подростков.

Цель — установить частоту, выраженность, направленность неудовлетворенности собственным телом, а также факторы, с ней ассоциированные, среди подростков с нормальной массой тела.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие десятиклассники общеобразовательных школ Иркутска (n = 244, 64,3 % девочек, 35,7 % мальчиков), которые прошли антропометрию и заполнили анкеты, включающие социально-демографические факторы, факторы образа жизни. Для оценки неудовлетворенности собственным телом применяли шкалу Коллинза, для оценки связанного со здоровьем качества жизни опросник PedsQL 4.0 (Lyon, Франция). Самооценку характеризовали с помощью опросника «Шкала самооценки» М. Розенберга.

Результаты. О желании иметь силуэты, отличные от фактических, сообщили 57 % школьников. Легкую неудовлетворенность собственным телом испытывали 39,8 % подростков, умеренную и сильную — 17,2 %. Частота и степень неудовлетворенности была сопоставимой у подростков обоего пола. Мальчики значительно чаще, чем девочки, считали себя слишком худыми и хотели набрать вес (49,4 %), тогда как 51,6 % школьниц хотели бы похудеть. Наличие неудовлетворенности собственным телом, даже легкой степени, было связано со статистически значимо более низкой самооценкой. Кроме того, умеренная/сильная неудовлетворенность была связана со снижением всех аспектов качества жизни. Установлены значимые ассоциации неудовлетворенности собственным телом и длительности времени в Интернете/социальных сетях и у телевизионных экранов.

Выводы. Результаты исследования обосновывают подход к неудовлетворенности собственным телом как к самостоятельной проблеме, требующей активного выявления и направленного воздействия, и определяют возможный вектор профилактической работы с подростками.

Ключевые слова: неудовлетворенность собственным телом; экранное время; самооценка; связанное со здоровьем качество жизни; подростки.

Как цитировать

Погодина А.В., Астахова Т.А., Лебедева Л.Н., Рычкова Л.В. Неудовлетворенность собственным телом и ассоциированные с ней факторы у подростков с нормальной массой тела // Педиатр. 2024. Т. 15. № 1. С. 91–100. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15191-100

Рукопись получена: 20.12.2023 **Рукопись одобрена:** 17.01.2024 **Опубликована:** 29.02.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15191-100
Research Article

Body dissatisfaction and associated factors in normal weight adolescents

Anna V. Pogodina, Tatyana A. Astakhova, Ludmila N. Lebedeva, Lyubov V. Rychkova

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Body dissatisfaction is widespread and is associated with eating disorders, anxiety, depression, low self-esteem. There is very little research on body dissatisfaction in normal weight adolescents, who make up the majority of all adolescents.

AIM: to establish the prevalence, degree, direction and factors associated with body dissatisfaction among adolescents with normal body weight.

MATERIALS AND METHODS: The study included tenth-graders of general education schools (*n* = 244, 64.3% girls), who underwent anthropometry and filled out questionnaires that included socio-demographic and lifestyle factors. Collins scales were used to assess body dissatisfaction, and the Russian version of the PedsQL 4.0 questionnaire (Lyon, France), was used to assess health-related quality of life. Self-esteem scores were obtained from the Rosenberg self-esteem scale.

RESULTS: The desire to have silhouettes different from the actual ones was reported by 57% of adolescents. 39.8% of adolescents had mild body dissatisfaction, moderate and severe — 17.2%. The frequency and degree of body dissatisfaction was comparable in adolescents of both sexes. Boys were much more likely than girls to consider themselves too thin and wanted to gain weight (49.4%), while 51.6% of schoolgirls would like to lose weight. Body dissatisfaction, even mild, was associated with significantly lower self-esteem. Moreover moderate/severe body dissatisfaction has been associated with a decline in all aspects of quality of life. In addition, significant associations of body dissatisfaction and the length of time on the Internet / social networks and at TV screens were established.

CONCLUSIONS: The results of the study substantiate the approach to body dissatisfaction as a problem that requires active identification and directed impact, and determine possible areas of preventive work with adolescents.

Keywords: body dissatisfaction; screen time; self-esteem; health-related quality of life; adolescents.

To cite this article

Pogodina AV, Astakhova TA, Lebedeva LN, Rychkova LV. Body dissatisfaction and associated factors in normal weight adolescents. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(1):91–100. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15191-100

Received: 20.12.2023 **Accepted:** 17.01.2024 **Published:** 29.02.2024

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Неудовлетворенность собственным телом (НСТ) характеризуется как негативное отношение человека к своему внешнему виду, массе тела (МТ), его размеру или форме и является одним из аспектов более широкой концепции образа тела. Образ тела можно определить как осознаваемую человеком систему представлений о собственном теле, включающую его отношение к телу и связанные с ним мысли и чувства [6]. НСТ возникает, когда чувства по отношению к своему телу негативны и несопоставимы с представлениями об идеальном теле. Интерес к исследованию НСТ обусловлен ее высокой распространенностью и связью с такими проблемами в сфере психического здоровья, как нарушения пищевого поведения, тревожно-депрессивные расстройства, низкая самооценка [10, 24]. Ввиду показанной в ряде исследований ассоциации НСТ с плохим качеством жизни, в некоторых странах она рассматривается как самостоятельная проблема общественного здравоохранения [16].

Современные представления о НСТ обосновывают ее изучение с позиций биопсихосоциального подхода, сочетающего в себе комплексную оценку биологических, психологических и социокультурных факторов.

Наиболее важными биологическими факторами, описываемыми в связи с НСТ у подростков, являются пол, возраст и избыточная МТ.

Считается, что девочки особенно чувствительны к происходящим в пубертатном периоде изменениям внешности, поэтому большинство исследований проблемы НСТ проводится среди девочек [1]. Вместе с тем, в последние годы отмечается рост распространенности патологии, связанной с НСТ, среди мужчин [11], что обосновывает необходимость включения мальчиков в исследования НСТ у подростков. Согласно результатам российских исследований, частота НСТ среди девочек-подростков составляет около 77 % [4, 6]. Данные о распространенности НСТ у мальчиков в России отсутствуют, что свидетельствует об одностороннем подходе к данной проблеме в нашей стране и может иметь неблагоприятные психосоциальные последствия для подростков и молодых людей мужского пола.

Исследования предшествующих лет показали, что подростки с избыточной МТ/ожирением наиболее предрасположены к развитию НСТ [20]. Вместе с тем есть свидетельства того, что НСТ свойственна и подросткам с нормальной МТ. В одном из исследований 90,5 % подростков, неудовлетворенных из-за худобы, и 55,2 % подростков, неудовлетворенных из-за избыточной МТ, имели нормальный вес [24].

В ряду психологических факторов, изучаемых в связи с НСТ у подростков, наибольшую важность имеет самооценка. Самооценка определяется совокупностью чувств и мыслей человека относительно собственной ценности, компетентности и пригодности, результатом которых является положительное или отрицательное отношение к себе [13]. Высокая самооценка считается одним из основных предикторов благоприятных исходов в таких областях, как межличностные отношения и успеваемость. Тогда как низкая самооценка связана с депрессией, антиобщественным поведением, злоупотреблением психоактивными веществами и суицидом [21].

В последние годы все больше исследований посвящено изучению связи между социокультурными факторами и отношением подростков к собственному телу. Наиболее часто изучаемыми в контексте проблемы НСТ в данной возрастной группе являются факторы семьи, отношения со сверстниками и влияние средств массовой информации [3, 14].

Вышесказанное свидетельствует о важности изучения проблемы НСТ в подростковой когорте. При этом НСТ в выборке подростков с нормальной МТ представляет собой практически неизученный ее аспект. Биопсихосоциальный подход, подразумевающий интегральную оценку биологических, психологических и социокультурных факторов, представляется наиболее оправданным в такого рода исследованиях. Вместе с тем исследований, сосредоточенных на изучении проблемы НСТ среди подростков с нормальной МТ, которые составляют основную массу подросткового населения, немного, и мы не нашли публикаций по результатам исследований, проведенных в России.

С учетом всего вышесказанного *целью* настоящего исследования было установить частоту, выраженность, направленность НСТ, а также факторы, с ней ассоциированные, среди подростков с нормальной МТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование является фрагментом исследования «Психофизиологические и социально-демографические корреляты связанного со здоровьем качества жизни у подростков старшего школьного возраста», проведенного на базе Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (Иркутск) в 2017–2018 гг. Это было сплошное одномоментное исследование, которое включало учащихся десятых классов из 14 общеобразовательных школ с территориальным охватом всех административных округов Иркутска.

Критерием включения было наличие информированного согласия подростка на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие тяжелой соматической патологии; отказ подростка от продолжения участия в исследовании на любом его этапе; наличие избыточной МТ, ожирения или дефицита МТ.

В исследование было включено 244 подростка в возрасте 16,1 ± 0,4 года, 87 (35,7 %) мальчиков и 157 (64,3 %) девочек. Группы подростков обоего пола не отличались по возрасту (p = 0,593).

Для оценки удовлетворенности собственным телом использовали схемы силуэта детского тела, предложенные

J.K. Collins [12]. Они представляют собой семь расположенных в ряд силуэтов подростковых фигур соответствующего пола, которые различаются по степени упитанности от очень худых до очень полных. Каждому участнику было предложено указать, какой силуэт отвечает его представлениям об идеальном теле, а какой соответствует фактически воспринимаемому телу. Балл НСТ получали путем вычитания порядкового номера идеального размера тела из номера воспринимаемого размера тела. На основании абсолютных значений различий в баллах НСТ участники были разделены на группы: первая — удовлетворенные формой своего тела (|НСТ| = 0); вторая — испытывающие легкую НСТ (|НСТ| = 1); и третья — испытывающие умеренную/сильную НСТ (|НСТ| > 1). Положительные значения НСТ соответствовали желанию участника быть стройнее, отрицательные — стремлению набрать вес.

Для характеристики самооценки использовали опросник «Шкала самооценки» М. Розенберга, валидность и надежность русскоязычной версии которой была подтверждена ранее [2].

Для оценки связанного со здоровьем качества жизни (СЗКЖ) были использованы самоотчеты подростков, которые заполняли российскую версию опросника Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0, Lyon, Франция) для подростков 13–18 лет [5]. В данной выборке опросник показал приемлемую надежность (альфа Кронбаха для его подшкал был в диапазоне от 0,73 до 0,80).

Социально-демографические факторы и факторы образа жизни оценивали с использованием анкет, содержащих информацию о составе семьи, числе детей в семье, порядке рождения, возрасте, образовании, занятости родителей, месте проживания ребенка, наличии собственной комнаты, самооценке подростком жилищных условий. Была также получена информация о внеклассной активности подростка, количестве часов в будние и выходные дни, проведенных за просмотром телевизора, компьютерными играми и у экрана для других целей (социальные сети, поиск информации в Интернете); расстоянии до школы; времени пребывания на свежем воздухе в течение дня; времени, затрачиваемом на выполнение домашнего задания.

Анализ данных проводили с использованием системы статистического анализа и визуализации данных R3.6.0 и интегрированной среды разработки RStudio. Проверку на соответствие распределения количественных данных нормальному закону проводили с помощью статистических критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. В зависимости от характера распределения количественные показатели были представлены в виде медиан и значений 25-го и 75-го процентилей или в виде средних и среднеквадратичных отклонений. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных значений. Различия между группами по количественным признакам оценивали с использованием критерия Краскела – Уоллиса при сравнении трех групп, с использованием критерия Манна – Уитни при попарном сравнении. При сравнении групп по номинальным признакам использовали критерий хи-квадрат. Для выявления факторов, связанных с умеренной/сильной НСТ, выполняли логистический регрессионный анализ. Наличие значимой связи между переменными определяли в тех случаях, когда 95 % доверительный интервал (ДИ), рассчитанный для полученного отношения шансов, не содержал единицу. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$ и при попарных сравнениях трех групп $p < 0,017$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Силуэт, отличный от фактического, хотели иметь 139 (57 %) подростков — 93 (59,2 %) девочки и 46 (52,9 %) мальчиков. Легкую НСТ испытывали 97 (39,8 %) подростков, умеренную и сильную — 42 (17,2 %), без статистически значимых различий по полу (рис. 1).

Направленность желаемых изменений внешнего облика у мальчиков и девочек была противоположной ($p < 0,001$). Мальчики значительно чаще, чем девочки, считали себя худыми и хотели набрать вес — 43 (49,4 %). Среди девочек хотели набрать вес только 12 (7,6 %) школьниц, тогда как 81 (51,6 %) хотела похудеть. При этом 30 (19,1 %) девочек считали, что им нужно быть намного стройнее, и 10 (11,5 %) мальчиков считали себя слишком худыми (рис. 2).

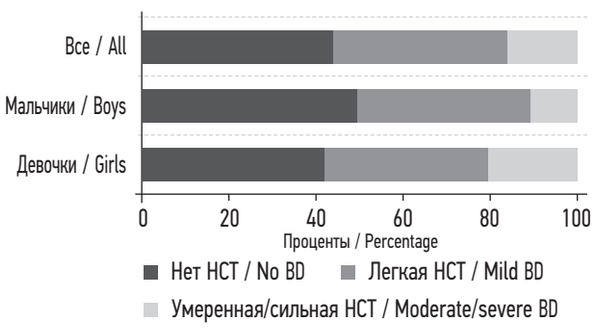


Рис. 1. Частота и степень неудовлетворенности собственным телом (НСТ) у подростков с нормальной массой тела
Fig. 1. Frequency and degree of body dissatisfaction (BD) in adolescents with normal body weight

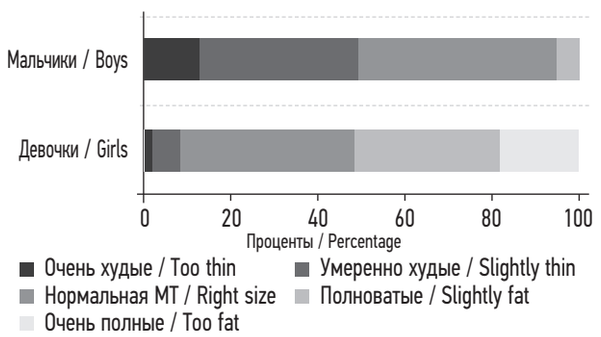


Рис. 2. Восприятие образа собственного тела у подростков обоего пола
Fig. 2. Comparison of body image perception by sex

Для дальнейшего анализа были сформированы три группы, включавшие школьников, полностью удовлетворенных собственным телом, подростков с легкой НСТ и с умеренной/сильной НСТ. Данные группы не отличались по полу, возрасту, стадии полового созревания и антропометрическим параметрам. Не было также статистически значимых межгрупповых различий по социально-демографическим переменным. Различия близкие к значимым были получены для параметров проживания подростков в неполных семьях и занятий организованным спортом. Значимые различия между группами были выявлены по длительности времени нахождения у телевизионных экранов и времени, проводимого в социальных сетях / Интернете (табл. 1). Следует заметить, что время, проводимое в соцсетях и Интернете школьниками с умеренной/сильной НСТ, было статистически значимо больше такового не только по сравнению со школьниками без НСТ ($Z = 3,1$, $p = 0,002$ и $Z = 3,4$, $p = 0,001$ — для будних и выходных дней соответственно), но и с легкой НСТ ($Z = 2,7$, $p = 0,007$ и $Z = 3,1$, $p = 0,002$ — для будних и выходных дней соответственно).

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп подростков с разной степенью неудовлетворенности собственным телом
Table 1. Comparison of adolescents by the degree of body dissatisfaction

Переменные / Variables	*n*	Нет НСТ / No BD *n* = 105 (43 %)	*n*	Легкая НСТ / Mild BD *n* = 97 (39,8 %)	*n*	Умеренная/сильная НСТ / Moderate/severe BD *n* = 42 (17,2)	*p*
Мальчики / Boys, *n* (%)	105	41 (39)	97	36 (37,1)	42	10 (23,8)	0,203
Девочки / Girls, *n* (%)		64 (60,9)		61 (62,9)		32 (76,2)	
Возраст, лет / Age, years	105	16,1 ± 0,4	97	16,1 ± 0,4	42	15,9 ± 0,5	0,230
Неполная семья / Single-parent family, *n* (%)	102	27 (25,7)	96	27 (27,8)	42	19 (45,2)	0,069
Спортивные секции / Sports clubs, *n* (%)	104	44 (42,3)	97	32 (33)	42	10 (23,8)	0,087
Телевидение в будние дни / TV on weekdays							
<2 ч / <2 h, *n* (%)	104	57 (54,8)	95	47 (49,5)	42	19 (45,2)	0,019
>2, но <5 ч / >2 but <5 h, *n* (%)		44 (42,3)		46 (48,4)		17 (40,5)	
>5 ч / >5 h, *n* (%)		3 (2,9)		2 (2,1)		6 (14,3)	
Телевидение в выходные дни / TV on weekends							
<2 ч / <2 h, *n* (%)	100	45 (45)	90	27 (30)	41	12 (29,3)	0,004
>2, но < 5 ч / >2 but <5 h, *n* (%)		46 (46)		53 (58,9)		17 (41,5)	
>5 ч / >5 h, *n* (%)		9 (9)		10 (11,1)		12 (29,3)	
Компьютерные игры в будние дни / Computer games on weekdays							
<2 ч / <2 h, *n* (%)	105	77 (73,3)	96	64 (66,7)	42	33 (78,6)	0,670
>2, но < 5 ч / >2 but <5 h, *n* (%)		25 (23,8)		28 (29,2)		8 (19,1)	
>5 ч / >5 h, *n* (%)		3 (2,9)		4 (4,2)		1 (2,4)	
Компьютерные игры в выходные дни / Computer games on weekends							
<2 ч / <2 h, *n* (%)	101	72 (71,3)	91	60 (65,9)	41	30 (73,2)	0,556
>2, но < 5 ч / >2 but <5 h, *n* (%)		20 (19,8)		26 (28,6)		9 (21,9)	
>5 ч / >5 h, *n* (%)		9 (8,9)		5 (5,5)		2 (4,9)	
Соцсети, Интернет в будние дни / Social networks, Internet on weekdays							
<2 ч / <2 h, *n* (%)	105	48 (45,7)	96	35 (36,5)	42	6 (14,3)	0,0003
>2, но < 5 ч / >2 but <5 h, *n* (%)		49 (46,7)		52 (54,2)		24 (57,1)	
>5 ч / >5 h, *n* (%)		8 (7,6)		9 (9,4)		12 (28,6)	
Соцсети, Интернет в выходные дни / Social networks, Internet on weekends							
<2 ч / <2 h, *n* (%)	101	40 (39,6)	91	30 (33)	41	5 (12,2)	0,002
>2, но < 5 ч / >2 but <5 h, *n* (%)		44 (43,6)		46 (50,6)		19 (46,3)	
>5 ч / >5 h, *n* (%)		17 (16,8)		15 (16,5)		17 (41,5)	

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15191-100

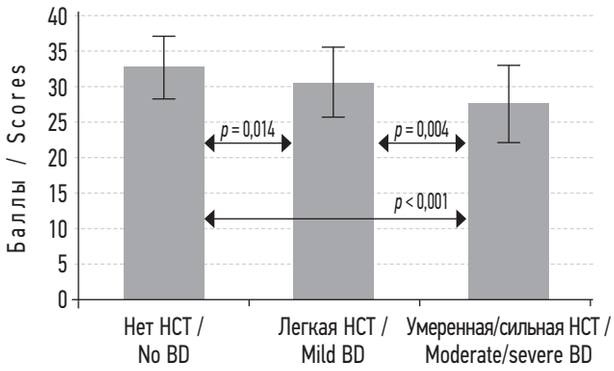


Рис. 3. Баллы самооценки у подростков без неудовлетворенности собственным телом (НСТ) и с разной степенью неудовлетворенности собственным телом (средние, среднеквадратичные отклонения)
Fig. 3. Self-esteem scores in adolescents by body dissatisfaction (BD, means, standard deviations)

Большинство (n = 159; 65,2 %) подростков в нашем исследовании имели высокую самооценку, низкую — 36 (14,7 %), среднюю — 62 (25,4 %). Самооценка подростков с умеренной/сильной НСТ была значительно ниже, чем у подростков двух других групп — Z = 2,9, p = 0,004 и Z = 4,7, p = 0,000002, по сравнению с подростками без НСТ и с легкой НСТ соответственно. Самооценка подростков с легкой НСТ была ниже, чем у подростков без НСТ — Z = 2,5, p = 0,014 (рис. 3).

СЗКЖ подростков с легкой НСТ было сопоставимым с таковым у подростков без НСТ, в то время как СЗКЖ подростков с умеренной/сильной НСТ во всех доменах было значительно ниже такового у подростков двух других групп (рис. 4).

Следующим этапом было определение факторов, связанных с наличием умеренной/сильной НСТ у подростков. Результаты однофакторного регрессионного анализа приведены в табл. 2. В многомерных моделях значимую

Таблица 2. Факторы, связанные с умеренной/сильной неудовлетворенностью собственным телом у подростков с нормальной массой тела
Table 2. Factors associated with moderate/severe body dissatisfaction in normal weight adolescents

Переменные / Variables	Однофакторный анализ / Univariate			Многофакторный анализ / Multivariate, R^2 = 0,14, n = 154			Многофакторный анализ / Multivariate, R^2 = 0,14, n = 154		
	ОШ / OR	95 % ДИ / 95 % CI	p	ОШ / OR	95 % ДИ / 95 % CI	p	ОШ / OR	95 % ДИ / 95 % CI	p
Неполная семья / Single-parent family	2,4	1,13–5,05	0,023	–	–	–	–	–	–
Спортивные секции / Sports clubs	0,4	0,19–0,96	0,039	–	–	–	–	–	–
Время у телевизора / TV time	1,4	1,09–1,68	0,006	–	–	–	1,4	1,1–1,74	0,005
Социальные сети / Интернет / Social networks/Internet	1,4	1,17–1,77	0,001	1,4	1,1–1,71	0,005	–	–	–
Самооценка / Self-esteem	–	–	–	0,4	0,25–0,72	0,001	0,4	0,22–0,62	0,000

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал для ОШ. *Note*. OR — odds ratio; CI — confidence interval for OR.

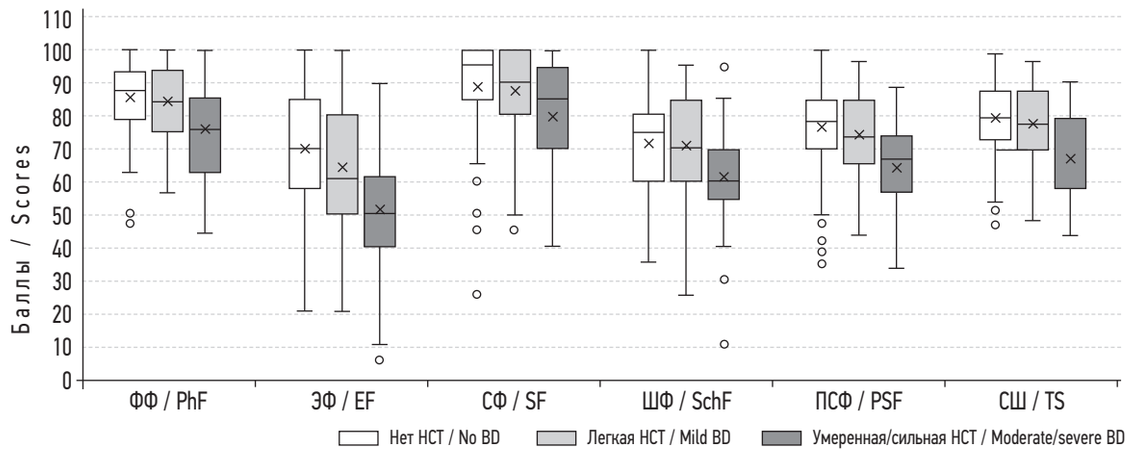


Рис. 4. Связанное со здоровьем качество жизни у подростков без неудовлетворенности собственным телом (НСТ) и с разной степенью неудовлетворенности собственным телом (25-й и 75-й квартили, мин – макс). × — среднее арифметическое; «–» медианы; «◦» — выбросы; ФФ — физическое функционирование; ЭФ — эмоциональное функционирование; СФ — социальное функционирование; ШФ — школьное функционирование; ПСФ — психосоциальное функционирование; СШ — суммарная шкала
Fig. 4. Health-related quality of life in adolescents by body dissatisfaction, BD (25th and 75th quartiles, min–max). × — means; "–" — medians; "◦" — outliers; PhF — physical functioning; EF — emotional functioning; SF — social functioning; SchF — school functioning; PSF — psychosocial functioning; TS — total scale

связь с НСТ подтвердили только переменные экранного времени. Значимость этих ассоциаций сохранялась и при введении в модели переменной самооценки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование было первым российским исследованием проблемы НСТ у подростков с нормальной МТ, основанным на принципах биопсихосоциального подхода. Полученные результаты свидетельствуют о том, что более половины школьников со здоровым весом хотели бы иметь силуэт, отличный от того, в котором они себя ощущают. Вместе с тем предшествующие исследования также демонстрируют высокую распространенность НСТ не только среди подростков, но и среди взрослых людей, что привело к появлению термина «нормативная неудовлетворенность телом», который возводит данные переживания в категорию нормативно приемлемых для современного человека [7]. Однако в нашем исследовании 17,2 % участников имели умеренную/сильную НСТ, которую вряд ли можно объяснить «нормативным» недовольством.

В зарубежных исследованиях частота НСТ среди детей и подростков с нормальной МТ варьирует от 56 до 74 % [9, 18, 20]. Такие вариации могут быть связаны с разными возрастными диапазонами участников и выбранными диагностическими инструментами. Однако следует заметить, что частота умеренной/сильной НСТ в исследованиях, использующих для диагностики НСТ рисуночные шкалы, соответствует таковой в нашей выборке российских подростков и находится в диапазоне от 16 до 17,43 % [20, 22].

Другим важным результатом нашего исследования была сопоставимая частота и степень НСТ у российских школьников обоего пола. Это корреспондирует с результатами исследований, проведенных в США и Китае [20, 21], но в исследовании, выполненном в Японии, показано, что среди подростков со здоровым весом НСТ встречается чаще и сильнее проявляется у девочек [22].

В нашем исследовании профиль НСТ у мальчиков и девочек с нормальной МТ имел противоположную направленность: девочки хотели быть стройнее, в то время как мальчики стремились иметь более крупные силуэты. Эти результаты, впервые описанные в российской выборке, были ожидаемы и уже описывались зарубежными авторами [20, 24]. Наиболее логичным объяснением разнонаправленных векторов НСТ у мальчиков и девочек является влияние на подростков общепринятых идеалов красоты, ориентированных на женскую худобу и сильное, мускулистое, мужское тело. Это предположение находит подтверждение в том, что из всех поведенческих переменных, протестированных в нашем исследовании на предмет возможных ассоциаций с НСТ, значимую связь с ней показали время у экранов телевизора и время, затрачиваемое на просмотр интернет-страниц и общение в социальных сетях.

Предшествующие исследования показали, что как традиционные (телевидение), так и более современные (социальные сети) медиаресурсы являются важными источниками социокультурного давления, пагубно воздействующими на восприятие образа собственного тела и способствующими формированию НСТ [17, 23]. Это давление усиливается нереалистичностью транслируемых СМИ «идеальных» тел. Кроме того, социальные сети, интернет-сайты предоставляют подросткам возможности для сравнения своей внешности с внешностью других людей. Неблагоприятное социальное сравнение также повышает вероятность НСТ.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что даже легкая НСТ у подростков сопряжена со значительным снижением самооценки. Это было также продемонстрировано в выборке девочек 12–15 лет в школах Москвы, Санкт-Петербурга и Сочи [6]. Полученные результаты позволяют высказать предположение, что связь между образом тела и самооценкой с наибольшей вероятностью объясняется не действительными размерами силуэта, а влиянием субъективных и психологических факторов, как то несоответствие фактического тела имеющимся у подростка представлениям об идеальном теле, а также результатами сравнения своего тела с «идеальными» телами, демонстрируемыми в соцсетях и по телевидению. В качестве звена, связывающего время у телевизора, в социальных сетях и Интернете, с НСТ может также выступать онлайн-виктимизация [23]. Кибербуллинг — нередкое явление в подростковой среде и, кроме проблем с самооценкой, может приводить к возникновению депрессии, тревоги и нарушений образа тела [19]. Следует, однако, подчеркнуть, что связь между НСТ и экранным временем у подростков в нашей выборке сохраняла свою значимость и после учета переменной самооценки, то есть имела самостоятельный характер. Это говорит о том, что медийный прессинг оказывает влияние на восприятие собственного тела не только у подростков со сниженной самооценкой.

СЗКЖ является важной психосоциальной переменной, характеризующей самооценку физического, эмоционального и социального благополучия. Показанная в нашем исследовании связь между умеренной/сильной НСТ и ухудшением всех аспектов СЗКЖ свидетельствует о наличии выраженного дистресса, затрагивающего как физическое, так и психоэмоциональное функционирование подростка. Учитывая то, что у подростков с нормальной МТ отсутствуют объективные предпосылки для возникновения НСТ, ее можно рассматривать как одно из проявлений низкой самооценки. В исследовании девушек-подростков было показано, что участницы с высокой самооценкой обычно не усваивают социокультурный идеал худобы, что снижает вероятность возникновения НСТ [8]. И наоборот, подростки с низкой самооценкой более склонны воспринимать медийные образцы идеальных тел, что негативно сказывается на восприятии собственного тела [15].

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15191-100

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показали, что распространенность НСТ у школьников с нормальной МТ обоего пола высока, что требует проведения хорошо спланированных исследований данной проблемы на репрезентативных выборках, включающих как девочек, так и мальчиков. Результаты таких исследований помогут выработать согласованный подход к проблеме. НСТ у подростков связана с низкой самооценкой и худшим качеством жизни, что позволяет рассматривать ее как маркер нарушенного психологического благополучия. Активное выявление НСТ при помощи простых диагностических инструментов может помочь сформировать группы риска для последующей углубленной оценки. Показанная в данном исследовании независимая связь НСТ со временем, проводимым подростками у телеэкрана и в социальных сетях / Интернете, может быть обоснованием для организации в школах мероприятий, направленных на обсуждение аспектов, связанных с телом, в том числе формирование правильного отношения к собственному телу, разъяснение нереалистичности образов тела, транслируемых СМИ, и пагубных последствий НСТ для психологического здоровья.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках выполнения государственной бюджетной темы НИР 0416-2021-001 «Ключевые закономерности и механизмы формирования нарушений здоровья детей и подростков как основа персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике в современной педиатрии».

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

Этическое утверждение. Все участники добровольно подписали форму информированного согласия до включения в исследование.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. 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.

Funding source. The article has been prepared within the framework of the state budgetary theme of Research work 0416-2021-001 "Key regularities and mechanisms of formation of health disorders in children and adolescents as a basis for a personalized approach to diagnosis, treatment and prevention in modern pediatrics".

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

Ethical approval. All participants voluntarily signed an informed consent form prior to inclusion in the study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ерохина Е.А., Филиппова Е.В. Образ тела и отношение к своему телу у подростков: семейные и социокультурные факторы влияния (по материалам зарубежных исследований) // Современная зарубежная психология. 2019. Т. 8, № 4. С. 57–68. EDN: KYICJF doi: 10.17759/jmfp.2019080406

2. Золотарева А.А. Валидность и надежность русскоязычной версии шкалы самооценки М. Розенберга // Вестник Омского университета. Серия «Психология». 2020. № 2. С. 52–57. EDN: UAKGXS doi: 10.24147/2410-6364.2020.2.52-57

3. Келина М.Ю., Маренова Е.В., Мешкова Т.А. Неудовлетворенность телом и влияние родителей и сверстников как факторы риска нарушений пищевого поведения среди девушек подросткового и юношеского возраста // Психологическая наука и образование. 2011. Т. 16, № 5. С. 44–51. EDN: OYBGHR

4. Кирюхина Н.А., Польская Н.А. Эмоциональная дисрегуляция и неудовлетворенность телом в женской популяции // Клиническая и специальная психология. 2021. Т. 10, № 3. С. 126–147. EDN: YHYQTI doi: 10.17759/cpse.2021100308

5. Никитина Т.П. Разработка и оценка свойств PedsQL для исследования качества жизни детей 8–18 лет: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2005. 127 с. EDN: NQCBLL

6. Резник А.Д., Карнацкая Л.А. Возможности экспресс-диагностики неудовлетворенности телом у девочек-подростков // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2021. Т. 1. С. 39–50. EDN: SHIHHU

7. Фаустова А.Г., Яковлева Н.В. Проблемы дефиниции и измерения нормативной неудовлетворенности телом в клинической психологии // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2017. Т. 5, № 3(18). С. 359–380. EDN: ZGWJIT doi: 10.23888/humJ20173359-380

8. Caqueo-Urízar A., Ferrer-García M., Toro J., et al. Associations between sociocultural pressures to be thin, body distress, and eating disorder symptomatology among chilean adolescent girls // Body Image. 2011. Vol. 8, N. 1. P. 78–81. doi: 10.1016/j.bodyim.2010.11.004

9. Carvalho G.X., Nunes A.P.N., Moraes C.L., Veiga G.V.D. Body image dissatisfaction and associated factors in adolescents // Cien Saude Colet. 2020. Vol. 25, N. 7. P. 2769–2782. doi: 10.1590/1413-81232020257.27452018

10. Claumann G.S., Pinto A de A., Silva D.A.S., Pelegrini A. Prevalence of suicidal thoughts and behaviors and its association with body dissatisfaction in adolescents // J Bras Psiquiatr. 2018. Vol. 67, N. 1. P. 3–9. doi: 10.1590/0047-2085000000177

11. Cohn L. Introduction to the special issue on males with eating disorders // Eat Disord. 2012. Vol. 20, N. 5. P. 345. doi: 10.1080/10640266.2012.715511

12. Collins M.E. Body figure perceptions and preferences among preadolescent children // Int J Eat Disord. 1991. Vol. 10, N. 2. 199–208. doi: 10.1002/1098-108x(199103)10:2<199::aid-eat2260100209>3.0.co;2-d
13. Fortes L. de S., Cipriani F.M., Coelho F.D., et al. Does self-esteem affect body dissatisfaction levels in female adolescents? // Rev Paul Pediatr. 2014. Vol. 32, N. 3. P. 236–240. doi: 10.1590/0103-0582201432314
14. Finne E., Bucksch J., Lampert T., Kolip P. Physical activity and screen-based media use: cross-sectional associations with health-related quality of life and the role of body satisfaction in a representative sample of German adolescents // Health Psychol Behav Med. 2013. Vol. 1, N. 1. P. 15–30. doi: 10.1080/21642850.2013.809313
15. Flament M.F., Hill E.M., Buchholz A., et al. Internalization of the thin and muscular body ideal and disordered eating in adolescence: the mediation effects of body esteem // Body Image. 2012. Vol. 9, N. 1. P. 68–75. doi: 10.1016/j.bodyim.2011.07.007
16. Griffiths S., Murray S.B., Bentley C., et al. Sex differences in quality of life impairment associated with body dissatisfaction in adolescents // J Adolesc Health. 2017. Vol. 61, N. 1. P. 77–82. doi: 10.1016/j.jadohealth.2017.01.016
17. Kelly Y., Zilanawala A., Booker C., Sacker A. Social media use and adolescent mental health: Findings from the UK Millennium Cohort Study // EClinicalMedicine. 2019. Vol. 6. P. 59–68. doi: 10.1016/j.eclinm.2018.12.005
18. Kim W.K, Chung W.C., Oh D.J. The relationship between body shape perception and health behaviors among Korean normal-weight adolescents using Korea Youth Risk Behavior Web-Based Survey // J Exerc Rehabil. 2019. Vol. 15, N. 6. P. 793–803. doi: 10.12965/jer.1938535.266
19. Landoll R.R., Greca L.A., Lai B.S., et al. Cyber victimization by peers: Prospective associations with adolescent social anxiety and depressive symptoms // J Adolesc. 2015. Vol. 42. P. 77–86. doi: 10.1016/j.adolescence.2015.04.002
20. Liu W., Lin R., Guo C., et al. Prevalence of body dissatisfaction and its effects on health-related quality of life among primary school students in Guangzhou, China // BMC Public Health. 2019. Vol. 19, N. 1. P. 213. doi: 10.1186/s12889-019-6519-5
21. McClure A.C., Tanski S.E., Kingsbury J., et al. Characteristics associated with low self-esteem among US adolescents // Acad Pediatr. 2010. Vol. 10, N. 4. P. 238–244.e2. doi: 10.1016/j.acap.2010.03.007
22. Nomura K., Itakura Y., Minamizono S., et al. The association of body image self-discrepancy with female gender, calorie-restricted diet, and psychological symptoms among healthy junior high school students in Japan // Front Psychol. 2021. Vol. 12. P. 576089. doi: 10.3389/fpsyg.2021.576089
23. Sampasa-Kanyinga H., Hamilton H.A. Social networking sites and mental health problems in adolescents: the mediating role of cyberbullying victimization // Eur Psychiatry. 2015. Vol. 30. P. 1021–1027. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.09.011
24. Soares Filho L.C., Batista R.F.L., Cardoso V.C., et al. Body image dissatisfaction and symptoms of depression disorder in adolescents // Braz J Med Biol Res. 2020. Vol. 54, N. 1. P. e10397. doi: 10.1590/1414-431X202010397

REFERENCES

1. Erokhina EA, Filippova EV. Body image and attitude to one's body in adolescent: family and sociocultural factors (based on foreign researches). *Journal of Modern Foreign Psychology*. 2019;8(4):57–68. doi: 10.17759/jmfp.2019080406
2. Zolotareva AA. Validity and reliability of the Russian version of the Rosenberg self-esteem scale. *Herald of Omsk University. Series: Psychology*. 2020;(2):52–57. EDN: UAKGXS doi: 10.24147/2410-6364.2020.2.52-57
3. Kelina MYu, Marenova EV, Meshkova TA. Body dissatisfaction and influence of parents and peers as risk factors for eating disorders among girls of adolescent and young age. *Psychological Science and Education.* 2011;16(5):44–51. EDN: OYBGHR
4. Kiriukhina NA, Polskaya NA. Emotion dysregulation and body dissatisfaction in female population. *Clinical Psychology and Special Education.* 2021;10(3):126–147. EDN: YHYQTI doi: 10.17759/cpse.2021100308
5. Nikitina TP. Development and evaluation of the properties of PedsQL for the study of the quality of life of children 8–18 years old [Dissertation]. Moscow, 2005. 127 p. (In Russ.) EDN: NQCBLL
6. Reznik AD, Karnackaja LA. The possibility of rapid assessment the body dissatisfaction among adolescents girls. *Problems of School and University Medicine and Health*. 2021;(1):39–50. (In Russ.)
7. Faustova AG, Jakovleva NV. The problems of definition and measurement of normative dissatisfaction with a body in clinical psychology. *Personality in a Changing World: Health, Adaptation, Development*. 2017;5(3(18)):359–380. EDN: ZGWJIT doi: 10.23888/humJ20173359-380
8. Caqueo-Urízar A, Ferrer-García M, Toro J, et al. Associations between sociocultural pressures to be thin, body distress, and eating disorder symptomatology among Chilean adolescent girls. *Body Image*. 2011;8(1):78–81. doi: 10.1016/j.bodyim.2010.11.004
9. Carvalho GX, Nunes APN, Moraes CL, Veiga GVD. Body image dissatisfaction and associated factors in adolescents. *Cien Saude Colet*. 2020;25(7):2769–2782. doi: 10.1590/1413-81232020257.27452018
10. Claumann GS, de Araújo Pinto A, Santos Silva DA, Pelegrini A. Prevalence of suicidal thoughts and behaviors and its association with body dissatisfaction in adolescents. *J Bras Psiquiatr*. 2018;67(1):3–9. doi: 10.1590/0047-2085000000177
11. Cohn L. Introduction to the special issue on males with eating disorders. *Eat Disord.* 2012;20(5):345. doi: 10.1080/10640266.2012.715511
12. Collins ME. Body figure perceptions and preferences among preadolescent children. *Int J Eat Disord.* 1991;10(2):199–208. doi: 10.1002/1098-108x(199103)10:2<199::aid-eat2260100209>3.0.co;2-d
13. Fortes L. de S, Cipriani FM, Coelho FD, et al. Does self-esteem affect body dissatisfaction levels in female adolescents? *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(3):236–240. doi: 10.1590/0103-0582201432314
14. Finne E, Bucksch J, Lampert T, Kolip P. Physical activity and screen-based media use: cross-sectional associations with health-related quality of life and the role of body satisfaction in a representative sample of German adolescents. *Health Psychol Behav Med*. 2013;1(1):15–30. doi: 10.1080/21642850.2013.809313
15. Flament MF, Hill EM, Buchholz A, et al. Internalization of the thin and muscular body ideal and disordered eating in adolescence: the mediation effects of body esteem. *Body Image*. 2012;9(1):68–75. doi: 10.1016/j.bodyim.2011.07.007

16. Griffiths S, Murray SB, Bentley C, et al. Sex differences in quality of life impairment associated with body dissatisfaction in adolescents. *J Adolesc Health*. 2017;61(1):77–82. doi: 10.1016/j.jadohealth.2017.01.016
17. Kelly Y, Zilanawala A, Booker C, Sacker A. Social media use and adolescent mental health: Findings from the UK Millennium Cohort Study. *EClinicalMedicine*. 2019;6:59–68. doi: 10.1016/j.eclinm.2018.12.005
18. Kim WK, Chung WC, Oh DJ. The relationship between body shape perception and health behaviors among Korean normal-weight adolescents using Korea Youth Risk Behavior Web-Based Survey. *J Exerc Rehabil*. 2019;15(6):793–803. doi: 10.12965/jer.1938535.266
19. Landoll RR, Greca LA, Lai BS, et al. Cyber victimization by peers: Prospective associations with adolescent social anxiety and depressive symptoms. *J Adolesc*. 2015;42:77–86. doi: 10.1016/j.adolescence.2015.04.002
20. Liu W, Lin R, Guo C, et al. Prevalence of body dissatisfaction and its effects on health-related quality of life among primary school students in Guangzhou, China. *BMC Public Health*. 2019;19(1):213. doi: 10.1186/s12889-019-6519-5
21. McClure AC, Tanski SE, Kingsbury J, et al. Characteristics associated with low self-esteem among US adolescents. *Acad Pediatr*. 2010;10(4):238–244.e2. doi: 10.1016/j.acap.2010.03.007
22. Nomura K, Itakura Y, Minamizono S, et al. The association of body image self-discrepancy with female gender, calorie-restricted diet, and psychological symptoms among healthy junior high school students in Japan. *Front Psychol*. 2021;12:576089. doi: 10.3389/fpsyg.2021.576089
23. Sampasa-Kanyinga H, Hamilton HA. Social networking sites and mental health problems in adolescents: the mediating role of cyberbullying victimization. *Eur Psychiatry*. 2015;30:1021–1027. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.09.011
24. Soares Filho LC, Batista RFL, Cardoso VC, et al. Body image dissatisfaction and symptoms of depression disorder in adolescents. *Braz J Med Biol Res*. 2020;54(1):e10397. doi: 10.1590/1414-431X202010397

ОБ АВТОРАХ

***Анна Валерьевна Погодина,** д-р мед. наук, главный научный сотрудник, отдел педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; адрес: Россия, 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; ORCID: 0000-0001-8533-3119; eLibrary SPIN: 6059-0340; e-mail: pogodina_av@inbox.ru

Татьяна Александровна Астахова, канд. мед. наук, научный сотрудник, отдел педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия; ORCID: 0000-0003-1427-4734; eLibrary SPIN: 3596-8613; e-mail: tatjana_astahova@mail.ru

Людмила Николаевна Лебедева, лаборант-исследователь, отдел педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия; ORCID: 0000-0002-7289-6024; eLibrary SPIN: 8326-8481; e-mail: leb_46@mail.ru

Любовь Владимировна Рычкова, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор, отдел педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия; ORCID: 0000-0002-0117-2563; eLibrary SPIN: 1369-6575; e-mail: clinica_zam@inbox.ru

AUTHORS' INFO

***Anna V. Pogodina,** MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Project Leader, Pediatrics Department, Scietific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; address: 16 Timiryazeva str., Irkutsk, 664003, Russia; ORCID: 0000-0001-8533-3119; eLibrary SPIN: 6059-0340; e-mail: pogodina_av@inbox.ru

Tatyana A. Astakhova, MD, PhD, Researcher, Pediatrics Department, Scietific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia; ORCID: 0000-0003-1427-4734; eLibrary SPIN: 3596-8613; e-mail: tatjana_astahova@mail.ru

Ludmila N. Lebedeva, Research Assistant, Pediatrics Department, Scietific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia; ORCID: 0000-0002-7289-6024; eLibrary SPIN: 8326-8481; e-mail: leb_46@mail.ru

Lyubov V. Rychkova, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the RAS, Director, Pediatrics Department, Scietific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia; ORCID: 0000-0002-0117-2563; eLibrary SPIN: 1369-6575; e-mail: clinica_zam@inbox.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED151101-108
Оригинальное исследование

Суицидальный риск у подростков с девиантным поведением с разным уровнем жизнестойкости

И.А. Горьковая, В.И. Рождественский, В.В. Титова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Актуальность исследования обусловлена необходимостью повышения эффективности программ превенции суицидального риска у подростков на фоне роста числа суицидов. По данным современных исследований именно жизнестойкость является важнейшим ресурсом личности подростка, снижающим риск совершения суицида.

Цель исследования — изучение показателей суицидального риска у подростков с девиантным поведением с разным уровнем жизнестойкости.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 63 подростка 14–17 лет. Исследование проводилось при помощи теста жизнестойкости в модификации Е.Н. Осина и Е.И. Рассказовой и опросника суицидального риска А.Г. Шмелева в адаптации Т.Н. Разуваевой.

Результаты. Низкий и средний уровни жизнестойкости распределились практически поровну, за исключением 8 % подростков с высоким уровнем. Выявлена отрицательная связь компонента жизнестойкости «Вовлеченность» с показателем суицидального риска «Аффективность» ($p < 0,05$) при низком уровне жизнестойкости и показателем «Несостоятельность» ($p < 0,01$) при среднем уровне. При низком уровне жизнестойкости обнаружена взаимосвязь между компонентом «Контроль» и показателем суицидального риска «Максимализм» ($p < 0,05$). Компонент «Принятие риска» не коррелирует ни с одним из показателей суицидального риска. У подростков с девиантным поведением с низким уровнем жизнестойкости суицидальный риск во многом обусловлен внешними причинами, тогда как со средним уровнем жизнестойкости суицидальный риск во многом определяется внутренними причинами.

Выводы. Полученные данные позволяют выделить в качестве мишеней психологической коррекции для снижения суицидального риска у подростков с девиантным поведением повышение вовлеченности в жизненные события с их контролем и формированием уверенности в собственных силах при низком уровне жизнестойкости, формирование запрета любых форм суицидального поведения при среднем уровне жизнестойкости, повышение активности вне зависимости от уровня жизнестойкости.

Ключевые слова: подростки с девиантным поведением; низкий уровень жизнестойкости; средний уровень жизнестойкости; суицидальный риск.

Как цитировать

Горьковая И.А., Рождественский В.И., Титова В.В. Суицидальный риск у подростков с девиантным поведением с разным уровнем жизнестойкости // Педиатр. 2024. Т. 15. № 1. С. 101–108. DOI: https://doi.org/10.17816/PED151101-108

Рукопись получена: 26.12.2023 **Рукопись одобрена:** 18.01.2024 **Опубликована:** 29.02.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED151101-108
Research Article

Suicide risk in adolescents with deviant behavior and different hardiness levels

Irina A. Gorkovaya, Vladimir I. Rozhdestvenskiy, Vlada V. Titova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The paper discusses the role of hardiness in adolescents with deviant behavior as a personal resource in coping with the challenges of the modern world and its contribution to the prevention of suicide risk in the situation of the increasing prevalence of suicide in adolescence.

AIM: The aim is to study the indicators of suicide risk in adolescents with deviant behavior and different hardiness levels.

MATERIALS AND METHODS: The study involved 63 adolescents aged 14–17 years. The study was carried out using the Hardiness Survey by E.N. Osin and E.I. Rasskazova; A Suicide Risk Questionnaire modified by T.N. Razuvaeva.

RESULTS: Low and medium hardiness levels were distributed almost equally, with the exception of 8% of adolescents with high hardiness level. The component of hardiness "Commitment" has a negative association with the indicator of suicidal risk "Affectivity" ($p < 0,05$) at low hardiness level and with "Failure" ($p < 0,01$) at medium hardiness level. The component of hardiness "Control" is also correlated with the indicator of suicidal risk "Maximalism" ($p < 0,05$) at low hardiness level. There was found no associations between the component of hardiness "Challenge" and the indicators of suicide risk. In adolescents with deviant behavior the suicide risk greatly determined by external reasons at low hardiness level and by internal reasons at medium hardiness level.

CONCLUSIONS: These findings allow to identify the following targets of psychological correction to reduce suicidal risk in adolescents with deviant behavior: increasing commitment in life events with their control and the formation of self-confidence at low hardiness level, formation of a ban of any form of suicidal behavior at medium hardiness level, increasing activity regardless of hardiness level.

Keywords: adolescents with deviant behavior; low hardiness level; medium hardiness level; suicide risk.

To cite this article

Gorkovaya IA, Rozhdestvenskiy VI, Titova VV. Suicide risk in adolescents with deviant behavior and different hardiness levels. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(1):101–108. DOI: https://doi.org/10.17816/PED151101-108

Received: 26.12.2023 **Accepted:** 18.01.2024 **Published:** 29.02.2024

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние годы регистрируется увеличение количества суицидов, которые занимают третье место среди причин смерти несовершеннолетних старшего подросткового возраста. Сделано предположение о возможно большей распространенности подростковых суицидов за счет их регистрации как несчастные случаи [2]. Актуальность рассматриваемой проблемы доказывается в ряде исследований. Так, при обследовании 451 учащегося 6–9 классов общеобразовательных школ с нормативным поведением обнаружился факт наличия высокой склонности к суицидальному поведению, «у более трети респондентов выявлен высокий уровень антивитальных переживаний, ощущение потери смысла жизни, обесценивание значимости собственной личности, неблагополучие во взаимоотношениях с ближайшим окружением» [8].

В последние годы разрабатываются программы немедицинского профиля превенции суицидального поведения. Эффективность предложенных программ также является объектом научного анализа. Несмотря на довольно многочисленные разработки программ превенции суицидальности у подростков, распространенность суицидального риска не снижается. Так, при анализе 15 апробированных русскоязычных программ превенции отмечается, что 13 из них направлены на психокоррекционную работу с подростками с целью повышения стрессоустойчивости, навыков саморегуляции, повышения самооценки и т. д., в ряде случаев с привлечением близких к ним взрослых [13]. В другом теоретическом обзоре для изучения отобраны так же 13 программ, в которые входят, в том числе, занятия с родителями подростков и их учителями [4, 5]. В результате анализа авторы пришли к выводу о низкой эффективности информирования окружающих подростка взрослых как фактора превенции подростковых суицидов.

В связи с этим идет поиск детерминант, определяющих степень суицидального риска у подростков. Представляется целесообразным обратиться к феномену «жизнестойкости» как личностному ресурсу, связанному с адаптационным потенциалом, совладающим поведением.

Ряд авторов на основании эмпирических обследований подростков констатировали факт обратной связи между жизнестойкостью и суицидальным риском у подростков [1, 15]; чем ниже жизнестойкость и показатель вовлеченности, тем больше склонность к девиантному поведению [10]; отсутствие гендерных различий по показателям жизнестойкости с более высоким суицидальным риском у девочек [14]; средний уровень жизнестойкости выявляется у половины подростков мужского и женского пола с нормативным поведением со средним и высоким уровнем суицидального риска у каждого четвертого из них [3], может служить основой для снижения суицидального риска [16]. В другом эмпирическом исследовании при обследовании 90 подростков 15–18 лет, учащихся в учреждении среднего профессионального образования, выявлен низкий уровень жизнестойкости с высоким суицидальным риском в нестандартных ситуациях у 31 % подростков, наряду с этим высокий уровень жизнестойкости у 56 % из них; компоненты жизнестойкости имеют связи отрицательные с депрессией и положительные с активностью, стрессоустойчивостью [6]. Интересные результаты получены в ходе другого исследования, где средний уровень жизнестойкости у суицидентов, у лиц с тяжелыми соматическими заболеваниями и соматически здоровых встречается практически у каждого второго респондента, тогда как высокий уровень жизнестойкости наблюдается у половины соматически больных и здоровых респондентов и только у 10 % суицидентов и, соответственно, у 40 % из них низкий уровень жизнестойкости [7], суицидальное поведение в анамнезе можно соотнести по негативному воздействию на жизнестойкость и стрессоустойчивость подростков из неблагополучных семей [9].

Таким образом, анализ научных публикаций свидетельствует о том, что жизнестойкость несомненно влияет на риск суицидального поведения, но эмпирических исследований показателей суицидального риска у подростков с девиантным поведением с учетом показателей и уровней жизнестойкости явно недостаточно.

Цель исследования — изучение показателей суицидального риска у подростков с девиантным поведением с разным уровнем жизнестойкости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 63 подростка 14–17 лет с опытом употребления психоактивных веществ, мелких краж, актов вандализма, прогулов уроков в школе и т. д. Исследование проводилось при помощи краткой версии теста жизнестойкости в модификации Е.Н. Осина и Е.И. Рассказовой [11]. По результатам методики сформированы две группы: 1-я группа — 28 (44 %) подростков с низким уровнем жизнестойкости и 30 (48 %) подростков со средним уровнем жизнестойкости; 5 (8 %) — подростков с высоким уровнем жизнестойкости были исключены из исследования. Суицидальный риск исследовался с помощью опросника суицидального риска А.Г. Шмелева в адаптации Т.Н. Разуваевой [12]. Для статистической обработки результатов исследования применяли программный пакет SPSS, с помощью которого рассчитывали описательные статистики ($M \pm S$), U-критерий Манна – Уитни, а также осуществляли корреляционный анализ (коэффициент Спирмена, r).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования компонентов жизнестойкости у подростков с девиантным поведением с низким/средним уровнем жизнестойкости представлены в табл. 1.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED151101-108

Полученные результаты констатируют факт статистически значимого снижения выраженности всех компонентов жизнестойкости у подростков с девиантным поведением с низким уровнем жизнестойкости по сравнению с подростками с девиантным поведением при среднем уровне.

Результаты исследования показателей суицидального риска у подростков с девиантным поведением с низким/средним уровнем жизнестойкости представлены в табл. 2.

Все показатели суицидального риска более выражены у подростков с девиантным поведением с низким уровнем жизнестойкости по сравнению с подростками со средним уровнем. При этом более высокие значения на статистически значимом уровне обнаружены по таким показателям суицидального риска, как «уникальность», «несостоятельность» и с наибольшей разницей «временная перспектива». Результаты корреляционного анализа проиллюстрированы в табл. 3.

Такие компоненты жизнестойкости, как «Вовлеченность» и «Контроль» связаны всего с тремя из девяти показателей суицидального риска (табл. 3). Компонент «Принятие» не имеет статистически значимых связей ни с одним из показателей суицидального риска у подростков с девиантным поведением вне зависимости от уровня жизнестойкости. В результате проведения корреляционного анализа обнаружен интересный факт связи на уровне между показателями суицидального риска «Демонстративность», «Аффективность», «Уникальность», «Несостоятельность», «Временная перспектива» как при низком, так и при средним уровне жизнестойкости у подростков с девиантным поведением. Выявлено также, что

Таблица 1. Описательные статистики компонентов жизнестойкости у подростков с девиантным поведением с разным уровнем жизнестойкости

Table 1. Descriptive statistics of components of hardiness in adolescents with deviant behavior and different hardiness levels

Компоненты / Components	Низкий уровень жизнестойкости / Low hardiness level (*M* ± *S*)	Средний уровень жизнестойкости / Medium hardiness level (*M* ± *S*)	*U*-критерий Манна – Уитни / Mann–Whitney *U*-test
Вовлеченность / Commitment	14,03 ± 3,78	21,03 ± 3,03	0,000***
Контроль / Control	11,14 ± 3,42	17,00 ± 2,47	0,000***
Принятие риска / Challenge	6,71 ± 2,52	11,70 ± 3,01	0,000***

Примечание / *Note*. ***p < 0,001.

Таблица 2. Описательные статистики суицидального риска у подростков с девиантным поведением с разным уровнем жизнестойкости

Table 2. Descriptive statistics of suicide risk in adolescents with deviant behavior and different hardiness levels

Параметры / Indicators	Низкий уровень жизнестойкости / Low hardiness level (*M* ± *S*)	Средний уровень жизнестойкости / Medium hardiness level (*M* ± *S*)	*U*-критерий Манна – Уитни / Mann–Whitney *U*-test
Демонстративность / Demonstrativeness	2,48 ± 1,45	2,12 ± 1,24	0,324
Аффективность / Affectivity	3,61 ± 1,89	2,97 ± 1,71	0,155
Уникальность / Uniqueness	2,31 ± 1,49	1,48 ± 1,46	0,043*
Несостоятельность / Failure	3,85 ± 1,93	2,50 ± 1,90	0,010**
Социальный пессимизм / Social pessimism	3,25 ± 1,32	2,76 ± 1,27	0,145
Слом культурных барьеров / Breaking down cultural barriers	2,46 ± 1,76	2,22 ± 1,53	0,484
Максимализм / Maximalism	2,05 ± 1,98	1,92 ± 2,15	0,716
Временная перспектива / Time perspective	2,98 ± 1,43	1,43 ± 1,32	0,000***
Антисуицидальный фактор / Antisuicidal factor	3,77 ± 2,47	4,58±2,32	0,186

Примечание / *Note*. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.

Таблица 3. Взаимосвязи компонентов жизнестойкости и показателей суицидального риска у подростков с девиантным поведением с низким уровнем жизнестойкости, r_s

Table 3. Correlation between components of hardiness and indicators of suicide risk in adolescents with deviant behavior and low hardiness level, r_s

Шкала / Factor	Низкий уровень жизнестойкости / Low hardiness level		Средний уровень жизнестойкости / Medium hardiness level
	Показатель суицидального риска / Indicators of suicide risk		
	аффективность / affectivity	максимализм / maximalism	несостоятельность / failure
Вовлеченность / Commitment	–0,424*	0,030	–0,545**
Контроль / Control	–0,211	–0,447*	–0,086
Принятие риска / Challenge	0,101	0,335	0,143

Примечание / *Note*. *p < 0,05; **p < 0,01.

показатели суицидального риска «Слом культурных барьеров» при низком уровне жизнестойкости и «Антисуицидальный фактор» при среднем уровне жизнестойкости не коррелируют ни с одним из рассматриваемых показателей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленная более низкая выраженность всех компонентов жизнестойкости при ее низком уровне у подростков с девиантным поведением свидетельствует о неуверенности в себе, чувстве «отверженности» сверстниками и близкого круга взрослых, чувстве незащищенности от воздействий внешнего мира и невозможности контроля за событиями в своей жизни с беспомощностью в решении возникающих проблем. Совокупность низких значений компонента жизнестойкости «Принятие риска» (p < 0,001) и высоких значений показателя суицидального риска «Временная перспектива» (p < 0,001) указывает на пассивную жизненную позицию у подростков с девиантным поведением с низким уровнем жизнестойкости по сравнению с подростками с девиантным поведением со средним уровнем. Это проявляется в сужении у них круга интересов, нежелании предпринимать волевые усилия при обучении в школе и приобретении жизненного опыта, в ориентации на сиюминутное проживание без конкретных поэтапных жизненных планов в ближайшей и дальней перспективе, отказ от любых видов деятельности при незначительных трудностях, низкая оценка своих возможностей и предупреждающее переживание возможных неудач. Выявленная отрицательная «Я-концепция» при низком уровне жизнестойкости у подростков с девиантным поведением находит подтверждение в высоких значениях показателей суицидального риска «Несостоятельность» (p < 0,01) и «Уникальность» (p < 0,05) с подростками группы сравнения. Наибольшую тревогу вызывает сочетание субъективной оценки тотальной несостоятельности во всех сферах жизнедеятельности с восприятием нестандартности собственной жизненной ситуации, что повышает суицидальный риск у подростков с девиантным поведением с низким уровнем жизнестойкости. Наряду с этим следует отметить у рассматриваемой группы подростков фактор, снижающий суицидальный риск — «Слом культурных барьеров», корреляционные связи которого с остальными показателями суицидального риска не выявлены. Иными словами, подростки с девиантным поведением с низким уровнем жизнестойкости не склонны к импульсивным суицидальным попыткам, модели суицидального поведения у них не сформированы; суицидальный риск у них связан с внешними ситуационными причинами.

Корреляционный анализ показателей суицидального риска и компонентов жизнестойкости у подростков с девиантным поведением с низким уровнем жизнестойкости указывает на связь интереса и вовлеченности в события окружающей жизни с понижением эмоционального реагирования на возникающие трудности. Наряду с этим, у подростков с девиантным поведением со средним уровнем жизнестойкости повышение субъективного представления о собственной состоятельности коррелирует со снижением суицидального риска. При среднем уровне жизнестойкости у подростков с девиантным поведением выявляется связь между контролем над событиями собственной жизни со снижением инфантильной, «черно-белой» их оценки. Обращает на себя внимание, что компонент жизнестойкости «Принятие риска» не коррелирует ни с одним из показателей суицидального риска, следовательно, подростки с девиантным поведением в принципе недостаточно активны в усвоении знаний через опыт в условиях неопределенности, когда нет гарантированного, по их мнению, успеха.

У подростков с девиантным поведением со средним уровнем жизнестойкости был обнаружен фактор, резко повышающий суицидальный риск, — это отсутствие связей показателя «Антисуицидальный фактор» с любым другим показателем суицидального риска и компонентов жизнестойкости. Данный факт указывает на отсутствие «табу» на суицидальное поведение, его греховности на фоне сниженного чувства ответственности за родных.

На основании этих данных можно утверждать, что суицидальный риск у подростков с девиантным поведением со средним уровнем жизнестойкости в большой степени определяется внутренними причинами.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность низкого и среднего уровней жизнестойкости у подростков с девиантным поведением распределилась практически поровну, тогда как высокий уровень встречается менее чем у каждого десятого обследованного подростка. Выраженность компонентов жизнестойкости «Вовлеченность», «Контроль», «Принятие риска» статистически значимо ниже у подростков с девиантным поведением с низким уровнем жизнестойкости по сравнению с тем же контингентом подростков со средним уровнем.

2. У всех обследованных подростков с девиантным поведением обнаружен высокий суицидальный риск, но причины его могут быть различными. При низком уровне жизнестойкости у подростков с девиантным поведением выявленная субъективная оценка тотальной несостоятельности во всех сферах жизнедеятельности в сочетании с пассивной жизненной позицией, утратой контроля на фоне неспособности адекватного планирования ближайшего и отдаленного будущего повышает суицидальный риск; определяется в основном внешними причинами. При среднем уровне жизнестойкости суицидальный риск связан с допустимостью суицидального поведения со снижением ответственности перед близкими окружающими; определяется в основном внутренними причинами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

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

Этическое утверждение. Все участники добровольно подписали форму информированного согласия до включения в исследование.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. 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.

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

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

Ethical approval. All participants voluntarily signed an informed consent form prior to inclusion in the study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверин В.А., Виленская Г.А., Дандарова Ж.К., и др. Психология человека от рождения до смерти: младенчество, детство, юность, взрослость, старость. Санкт-Петербург: Президент-Нева, 2002. 652 с. EDN: BABVZV

2. Алимов А.О., Алимова Н.И. Современное состояние риска суицидального поведения личности // Международный научно-исследовательский журнал. 2023. № 1(127). С. 67. EDN: MENGYN doi: 10.23670/IRJ.2023.127.133

3. Васягина Н.Н., Рудницкая А.И. Формирование жизнестойкости как условие профилактики суицида у обучающихся // Педагогическое образование в России. 2023. № 4. С. 103–111. EDN: IMRXMJ

4. Виндорф С.А. Особенности психологической работы с подростками группы риска по возникновению наркозависимости // Педиатр. 2013. Т. 4, № 4. С. 116–119. EDN: SAHNQZ doi: 10.17816/PED44116-119

5. Вихристюк О.В. К вопросу о современных программах профилактики суицидального поведения подростков и молодежи (обзор некоторых зарубежных программ) // Социальные науки и детство. 2020. Т. 1, № 1. С. 47–57. EDN: ADLNKB doi: 10.17759/ssc.2020010104

6. Евсеенкова Е.В., Борисенко Ю.В. Взаимосвязь риска аутодеструктивного поведения старших подростков с уровнем жизнестойкости // Вектор науки Тольяттинского государственного университета. Серия «Педагогика, психология». 2020. № 3(42). С. 54–62. EDN: LEZRJM doi: 10.18323/2221-5662-2020-3-54-62

7. Ефимова О.И., Салахова В.Б., Егорова О.И. Жизнестойкость как превентивный фактор суицидального поведения личности // Образование личности. 2019. № 3–4. С. 142–150. EDN: MAGCKY

8. Истомина С.В., Быкова Е.А. Соотношение показателей антивитальности и жизнестойкости у подростков // Казанский педагогический журнал. 2022. Т. 5, № 154. С. 199–208. EDN: UJVUEH doi: 10.51379/KPJ.2022.156.6.025

9. Кузьмишина Т.Л., Крайнова Ю.Н., Долинская Л.А. Гендерные особенности стрессоустойчивости и жизнестойкости подростков из неблагополучных семей // Ученые записки. Электронный научный журнал Курского государственного университета. 2023. № 3(67). С. 330–335. EDN: MCPKRZ

10. Лазарева Ю.В., Говендяева А.А. Особенности жизнестойкости и склонность к девиантному поведению в подростковом возрасте // ЦИТИСЭ. 2021. № 2(28). С. 447–460. EDN: LABPAE doi: 10.15350/2409-7616.2021.2.42

11. Осин Е.Н., Рассказова Е.И. Краткая версия теста жизнестойкости: психометрические характеристики и применение в орга-

низационном контексте // Вестник Московского университета. 2013. № 2 С. 147–165. EDN: QCTPYN
12. Разуваева Т.Н. Диагностика личности. Шадринск: Исеть; 1993. 26 с.
13. Розанов В.А., Семенова Н.В., Самерханова К.М., Вукс Д.О. Программы превенции самоубийств (систематический обзор русскоязычных источников) // Суицидология. 2023. Т. 14, № 1(50). С. 38–64. EDN: BRAZRZ doi: 10.32878/suiciderus.23-14-01(50)-38-64
14. Степанова О.В. Гендерные особенности суицидального риска и жизнестойкости в подростковом возрасте. В кн.: XLVII Региональная студенческая научно-практическая конференция: тезисы докладов. В 2 ч. Часть 2. Омск; 2023. С. 428–430. EDN: SVZYLC
15. Тишко А.М. Развитие жизнестойкости в условиях психологического консультирования как профилактика суицидального поведения у подростков. В кн.: XII Международный конкурс научно-исследовательских работ: тезисы докладов. Часть 2. Уфа; 2023. С. 197–201. EDN: OTOGDM
16. Фаустова И.В., Филатова И.Ю. Развитие жизнестойкости у современной молодежи как профилактика суицида. В кн.: Материалы VIII Международной очно-заочной научно-практической конференции: сборник статей. Орел; 2022. С. 104–108. EDN: QXOOYG

REFERENCES

1. Averin VA, Vilenskaya GA, Dandarova ZhK, et al. *Human psychology from birth to death: infancy, childhood, youth, adulthood, old age*. Saint Petersburg: President-Neva; 2002. 652 p. EDN: BABVZV
2. Alimov AO, Alimova NI. The current state of research on personal suicidal risk behaviour. *International Research Journal*. 2023;(1(127)):67. EDN: MENGYN doi: 10.23670/IRJ.2023.127.133
3. Vasyagina NN, Rudnitskaya AI. Formation of resilience as a condition for the prevention of suicide in students. *Pedagogical Education in Russia.* 2023;(4):103–111. EDN: IMRXMJ
4. Vindorf SA. Features of psychological work with teenagers of group of risk on drug addiction emergence. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2013;14(4):116–119. EDN: SAHNQZ doi: 10.17816/PED44116-119
5. Vikhristyuk OV. On the issue of modern programs for the prevention of suicidal behavior of adolescents and young people (review of some foreign programs). *Social Sciences and Childhood.* 2020;1(1):47–57. EDN: ADLNKB doi: 10.17759/ssc.2020010104
6. Evseenkova EV, Borisenko YuV. The correlation between the risk of self-injurious behavior in late adolescence and the hardiness level. *Science Vector of Togliatti State University. Series: Pedagogy, Psychology*. 2020;3(42):54–62. EDN: LEZRJM doi: 10.18323/2221-5662-2020-3-54-62
7. Efimova OI, Salakhova VB, Egorova OI. Hardiness as a preventive factor of suicide behaviour of the personality. *Obrazovanie Lichnosti*. 2019;(3–4):142–150. EDN: MAGCKY
8. Istomina SV, Bykova EA. The ratio of indicators of anti-vitality and resilience at adolescents. *Kazan Pedagogical Journal*. 2022;5(154):199–208. (In Russ.) EDN: UJVUEH doi: 10.51379/KPJ.2022.156.6.025
9. Kuz'mishina TL, Kraynova YuN, Dolinskaya LA. Gender peculiarities of the hardiness of adolescents from dysfunctional families. *Uchenye zapiski. Elektronnyy nauchnyy zhurnal kurskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2023; 3(67):330–335. (In Russ.) EDN: MCPKRZ
10. Lazareva YuV, Govendyaeva AA. Features of hardiness and tendency to deviant behavior in adolescence. *TsITIS*. 2021;2(28):447–460. EDN: LABPAE doi: 10.15350/2409-7616.2021.2.42
11. Osin EN, Rasskazova EI. A short version of the hardiness test: psychometric properties and organizational application. *Moscow University Psychology Bulletin.* 2013;2:147–165. EDN: QCTPYN
12. Razuvaeva TN. *Diagnostics of personality*. Shadrinsk: Iset; 1993. (In Russ.)
13. Rozanov VA, Semenova NV, Samerkhanova KM, Vuks DO. Suicide prevention programs (systematic review of Russian-language scientific sources). *Suicidology (Russia).* 2023;14(1(50)):38–64. (In Russ.) EDN: BRAZRZ doi: 10.32878/suiciderus.23-14-01(50)-38-64
14. Stepanova OV. Gender features of suicidal risk and resilience in adolescence. In: *Proceedings of the XLVII Regional Student Scientific-Practical Conference*. Part 2. Omsk; 2023. P. 428–430. (In Russ.) EDN: SVZYLC
15. Tishko AM. Development of resilience in the conditions of psychological counseling as a prevention of suicidal behavior in adolescents. In: *Proceedings of the XII International Competition of Scientific Research Works*. Part 2. Ufa; 2023. P. 197–201. EDN: OTOGDM
16. Faustova IV, Filatova IYu. Development of resilience in modern youth as a prevention of suicide. In: Materials of the VIII International full-time scientific-practical conference: collection of articles. Orel; 2022 P. 104–108. EDN: QXOOYG

ОБ АВТОРАХ

***Ирина Алексеевна Горьковая,** д-р психол. наук, профессор, заведующая, кафедра психосоматики и психотерапии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-1488-4746; eLibrary SPIN: 1604-2157; e-mail: iralgork@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Irina A. Gorkovaya,** Dr. Sci. (Psychology), Professor, Head, Department of Psychosomatics and Psychotherapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-1488-4746; eLibrary SPIN: 1604-2157; e-mail: iralgork@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Владимир Игоревич Рождественский, канд. психол. наук, доцент, кафедра психосоматики и психотерапии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0003-6356-8090; eLibrary SPIN: 7731- 6637; e-mail: countrozh@mail.ru

Влада Викторовна Титова, канд. мед. наук, доцент, кафедра психосоматики и психотерапии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0003-2706-0804; eLibrary SPIN: 4313-6792; e-mail: vivlan2001@mail.ru

AUTHORS' INFO

Vladimir I. Rozhdestvenskiy, PhD, Associate Professor, Department of Psychosomatics and Psychotherapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0003-6356-8090; eLibrary SPIN: 7731- 6637; e-mail: countrozh@mail.ru

Vlada V. Titova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Psychosomatics and Psychotherapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0003-2706-0804; eLibrary SPIN: 4313-6792; e-mail: vivlan2001@mail.ru