

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Самарский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ШАДРИНА

Инна Лерьевна

**ВЛИЯНИЕ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ЖЕЛЕЗОМ НА СОСТОЯНИЕ
ЗДОРОВЬЯ И МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА МАЛЬЧИКОВ-
ПОДРОСТКОВ**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

доцент Е.А. Балашова

Самара – 2023

Оглавление

Введение	2
Глава 1. Влияние концентрации железа в организме на состояние здоровья детей и подростков	12
1.1 Состояние здоровья мальчиков-подростков	12
1.2 Дефицит железа как фактор состояния здоровья детей. Распространенность ЖДС.....	15
1.3 Влияние дефицита железа на состояние здоровья детей и подростков	19
1.4 Влияние дефицита железа и его последующей коррекции на состав кишечной микробиоты.....	21
Глава 2. Материалы и методы	32
2.1 Дизайн исследования	32
2.1.1 Место проведения исследования	32
2.1.2 Объект исследования	33
2.1.3 Общий план исследования.....	33
2.1.4 Лабораторные критерии	40
2.1.5 Саплементация железом.....	41
2.2 Методы статистической обработки результатов исследования	42
2.3 Характеристика объекта исследования	44
Глава 3. Распространенность железодефицитных состояний у мальчиков-подростков и их взаимосвязь с физическим развитием	52
3.1 Распространенность железодефицитной анемии и латентного дефицита железа у мальчиков-подростков.....	52
3.2. Параметры физического развития в группах сравнения	53
3.3. Влияние дефицита железа на функциональное состояние организма	61
3.4. Влияние дефицита железа на память и внимание.....	64
Резюме.....	67
Глава 4. Результаты саплементации железом мальчикам-подросткам ..	69
4.1 Влияние саплементации железом на показатели общего анализа крови и сывороточного ферритина.....	69

4.2 Влияние саплементации железом в различной дозе на функциональное состояние мальчиков-подростков	70
4.3 Влияние саплементации железом в различной дозе на память и внимание	73
Резюме.....	78
Глава 5. Влияние дефицита железа и саплементации железом в различной дозировке на видовой состав культурома кишечного содержимого.....	80
5.1 Видовой состав микробиоты кишечника мальчиков-подростков I-II группы здоровья	80
5.2 Особенности микробиоты кишечника у подростков с ЛДЖ в сравнении со здоровыми	87
5.3 Динамика видового состава микроорганизмов, выделенных из кишечного содержимого пациентов, после терапии препаратами железа.....	90
5.3.1 Динамика микробиоты здоровых подростков, получавших дозу препарата железа в пределах физиологической потребности.....	91
5.3.2 Динамика микробиоты подростков с ЛДЖ, получавших профилактическую дозу препарата железа	96
Клинический пример	101
Резюме.....	103
Заключение	105
Выводы	110
Практические рекомендации	110
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	111
Список литературы	113
Список сокращений	146

Введение

Актуальность темы исследования

Дефицит железа остается глобальной проблемой здравоохранения. Согласно данным ВОЗ, в Российской Федерации распространенность анемии любой этиологии среди детей от 6 месяцев до 5 лет составила 21,9% [211], при этом дефицит железа остается первостепенным фактором ее развития [88]. В то же время, традиционными группами риска развития железодефицитной анемии (ЖДА) являются женщины и дети младшего возраста [200]. Частота железодефицитных состояний (ЖДС) у подростков значимо ниже: в среднем от 1% до 8% [24, 62]. Кроме того, начиная с подросткового возраста, описаны выраженные гендерные различия в частоте ЖДС со значительным преобладанием у девушек [68, 78, 209]. Тем не менее, имеющиеся сложности сбора статистических данных по частоте ЖДС приводят к тому, что сведений о распространенности ЖДА и особенно ЛДЖ в России нет [64]. В результате резолюция экспертного совета «Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации» (июнь 2020 г.) отмечена необходимость проведения масштабных эпидемиологических исследований по частоте ЖДА в России и ее отдельных регионах со стратификацией по полу, возрасту, социально-экономическому положению, а также отмечена значимость создания федерального регистра пациентов с ЖДА и ДЖ [64].

Необходимо отметить, что у подростков существуют дополнительные факторы риска железодефицитных состояний: недостаточное поступление железа с пищей в связи с несбалансированной диетой, повышенные потребности ввиду ускоренных темпов роста (пубертатный «скачок» роста) и заболевания и состояния, сопровождающиеся повышенными потерями железа [28]. Повышенная потребность в железе может быть связана и с интенсивными физическими нагрузками, особенно у спортсменов [21] и частота дефицита железа у юношей-спортсменов достигает 5-30% [161, 178]. Другим фактором риска железодефицитных состояний в подростковом возрасте, вероятно

реализуемом через хроническое воспаление, является избыточная масса тела и ожирение [226]. Необходимость изучения дефицита железа, его влияния и факторов риска у подростков мужского пола подчеркивается результатами исследования Eiduson R et al., согласно которым частота дефицита железа у подростков и молодых мужчин мужского пола 12,6% и при использовании существующих методов отбора для скрининга он будет пропущен у 100% амбулаторных пациентов [208].

На сегодняшний день накоплено достаточно сведений, подтверждающих негативное влияние дефицита железа на физическое и психомоторное развитие [11, 189], однако большинство исследований сосредоточены на железодефицитной анемии и детях младшего возраста и не рассматривают проблему латентного дефицита железа у подростков, особенно у мальчиков.

При выборе тактики терапии ЖДА большинство отечественных и зарубежных педиатров, особенно в амбулаторных условиях, отдает предпочтение пероральным препаратам, которые являются простым, дешевым и достаточно эффективным способом лечения дефицита железа [194]. Основными проблемами при их назначении являются плохой комплаенс, высокая частота побочных эффектов, например, частота гастроинтестинальной токсичности достигает 30-70%, неэффективность при мальабсорбции и/или продолжающейся кровопотере, необходимость длительного курса применения [194]. Одним из новых возможных рисков саплементации железом является нежелательное влияние на микробиоту [148]. Данные экспериментальных и клинических исследований по данному вопросу крайне противоречивы. Кроме того, в тех случаях, когда изменения микробиоты обнаруживаются, их долгосрочные эффекты не известны. Еще больше неопределенности имеется в отношении тактики ведения латентного дефицита железа, который имеет скудную клиническую симптоматику или ее полное отсутствие, не определяется при проведении стандартного

скринингового обследования в амбулаторных условиях, а имеющиеся схемы терапии фактически не регламентированы и являются эмпирическими как в РФ, так и за рубежом [36, 37].

Таким образом, необходимо проведение исследований влияния железодефицитных состояний, в первую очередь латентного дефицита железа, и их последующей коррекции на различные аспекты состояния мальчиков подросткового возраста, в том числе на состав кишечной микробиоты.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день хорошо изучена проблема негативных эффектов дефицита железа во время беременности и в раннем детском возрасте [12, 48, 75, 81, 99, 131, 143]. Однако степень влияния дефицита железа, развивающегося в подростковом возрасте, на функциональные и когнитивные возможности организма до сих пор не известна, также, как и потенциальная польза от его коррекции или дополнительной саплементации железом. Особенно мало изучены клинические эффекты устранения латентного дефицита железа. Имеющиеся исследования по влиянию дефицита железа и его коррекции на функциональные возможности преимущественно проводятся на спортсменах и, вероятно, плохо переносятся на популяцию подростков. Существуют немногочисленные исследования, изучающие эффекты дефицита железа и его коррекции на когнитивные возможности подростков и молодых взрослых [116, 121]. Тем не менее, мета-анализ не обнаружил ассоциации не только саплементации железом, но и запасов железа, латентного дефицита железа и ЖДА с когнитивными функциями у подростков [218].

На сегодняшний день существует ограниченное число исследований влияния дефицита железа на состав кишечной микробиоты, большинство из которых проведены на животных моделях. Часто результаты этих исследований противоречивы, тем не менее, все они показывают, что дефицит

железа приводит к изменениям микробиоты [126, 130]. Клинические исследования малочисленные и часто показывают противоречивые результаты [98, 167]. Исследования отечественных авторов вопроса связи микробиоты и железа единичные [33, 34].

Цель исследования

Оптимизация тактики амбулаторного ведения и профилактики железодефицитных состояний у мальчиков-подростков с учетом возможного влияния саплементации на функциональные возможности организма, состояние памяти и внимания, а также состав просветной микробиоты кишечника.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность латентного дефицита железа (ЛДЖ) и ЖДА у мальчиков-подростков
2. Определить влияние ЛДЖ, развивающегося в подростковом возрасте, на физическое и половое развитие мальчиков
3. Выявить влияние ЛДЖ, развивающегося в подростковом возрасте, на функциональные резервы и память и внимание детей
4. Оценить эффективность приема препаратов железа при ЛДЖ, а также влияние саплементации железом в различной дозировке на функциональные возможности организма, а также память и внимание с учетом первоначальных запасов железа
5. Установить особенности микробиоты кишечника у здоровых подростков в зависимости от состояния запасов железа и показателей общего анализа крови
6. Проанализировать влияние саплементации препаратом железа в различной дозировке на состав микробиоты кишечника

Научная новизна результатов исследования

Установлена высокая частота (19,2%) ЖДС у мальчиков-подростков I-II группы здоровья. Проведена оценка физического развития методом антропометрии и биоимпедансометрии в данной группе в зависимости от обеспеченности железом, показано негативное влияние ЖДС на половое развитие мальчиков.

Впервые доказаны положительные эффекты назначения железа в дозе физиологической потребности здоровым мальчикам-подросткам без железодефицитных состояний на функциональные возможности организма.

Впервые в РФ в условиях, стандартизированных по особенностям питания, проживания, физических нагрузок и гигиенических условий, определено влияние ЛДЖ на состав микробиоты кишечника у мальчиков подросткового возраста в виде достоверных различий в частоте встречаемости штаммов представителей родов *Bacteroides*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* и *Streptococcus*.

Впервые проведен сравнительный анализ состава микробиоты на фоне приема пероральных препаратов железа и доказана зависимость выявляемых изменений в зависимости от дозировки. Впервые показан положительный эффект саплементации железом в дозе физиологической потребности на микробиоту кишечника в виде общего повышения видового разнообразия, увеличения количества выделенных штаммов и расширение разнообразия среди представителей родов *Bacteroides*, *Parabacteroides* и *Lactobacillus*, а также увеличения частоты выделения штаммов *Bifidobacterium adolescentis*.

Доказано, что 30-дневный курс применения препаратов железа в половине лечебной дозы не повышает видовое разнообразие микробиоты и приводит к снижению количества представителей Actinobacteria преимущественно за счет *Bifidobacterium spp.* и Firmicutes за счет *Streptococcus spp.*, а также к увеличению количества *Lactobacillus spp.* и расширению их видового спектра.

На основании полученных результатов оформлена заявка на патент РФ на способ коррекции состава микробиоты кишечника с помощью железа (III) гидроксида полимальтозата (рег. №2022126827 от 14.10.2022).

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлена частота железодефицитных состояний у мальчиков подросткового возраста, что может явиться основой для разработки программ групповой профилактики в амбулаторном звене.

Выявленная достоверная корреляция жировой массы и висцерального жира с уровнем сывороточного ферритина является обоснованием использования при диагностике ЖДС у детей с ожирением референсных значений сывороточного ферритина, применяемых при воспалении, или определения растворимых трансферриновых рецепторов.

Доказанный негативный эффект ЛДЖ на темпы полового развития мальчиков определяет необходимость ранней диагностики и своевременной коррекции дефицита железа в данной группе.

Выявленный в результате проведения исследования положительный эффект саплементации железом в дозе физиологической потребности на функциональные и когнитивные возможности, а также состав кишечной микробиоты здоровых подростков обосновывает проведение курсовой саплементации в данной группе в периоды повышенных нагрузок и функциональной напряженности.

Установление влияния железодефицитных состояний и последующей саплементации на состав просветной микробиоты кишечника расширяет теоретические знания о механизмах регуляции микробиоты, а разработанный на их основании способ расширяет лечебные возможности коррекции нежелательных изменений микробиоты.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении данных литературы по проблеме дефицита железа у детей; проведении экспериментального клинического нерандомизированного исследования состояния здоровья детей, страдающих ЖДС. Диссертационная работа проводилась поэтапно по плану, соответствующему ее цели и задачам. Объектами исследования стали дети подросткового возраста – здоровые и с железодефицитными состояниями. В ходе выполнения работы использовались современные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Железодефицитные состояния, преимущественно в латентной форме, встречаются с достаточно высокой частотой у мальчиков-подростков I-II группы здоровья
2. ЛДЖ, развивающийся в подростковом возрасте, коррелирует с замедлением полового развития, но практически не влияет на физическое развитие.
3. Для подростков, страдающих ЛДЖ, характерно снижение функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы и тенденция к снижению памяти и внимания.
4. 30-дневный курс терапии препаратами железа оказывает умеренное влияние на повышение функциональных резервов у подростков с ЛДЖ, тогда как саплементация железом в дозе физиологической потребности детям с адекватными его запасами дает значимое улучшение показателей мышечной силы, физической подготовленности, памяти и внимания.
5. Железодефицитные состояния способствуют модификации микробиоты кишечника у подростков на видовом уровне.

6. Саплементация железом подросткам в дозе, соответствующей изначальным запасам железа, приводит к расширению видового состава и общего числа выделенных штаммов и эрадикации нежелательных микроорганизмов, причем изменения более выражены у детей без железодефицитных состояний.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.21 – Педиатрия. Медицинские науки – и областям исследования п. №4 «обмен веществ у детей, микронутриентная недостаточность», п. №6 «внутренние болезни детей».

Степень достоверности результатов

Использование достаточного объема клинического материала, наличие репрезентативной выборки обследованных определяют достоверность полученных в ходе научного исследования результатов. Дизайн исследования соответствует целям и задачам. Выбранные методы статистической обработки отвечают современным требованиям доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации констатировала, что все материалы диссертации достоверны и получены лично автором, выполнявшим работу на всех этапах исследования.

Апробация результатов исследования

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедр педиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (СамГМУ) Минздрава России 18.10.2022 г., протокол №3.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на межрегиональном научном форуме по вопросам педиатрии «Детский Врач. Инновации. Наука. Практика» (Самара, 2021), Поволжском региональный научный форум по вопросам охраны женского, мужского и детского здоровья

«Мы и наши дети» (Самара, 2021), региональной научно-образовательной конференции «Междисциплинарные подходы к диагностике и лечению в педиатрии» (Тольятти, 2021), общероссийской конференции «Flores vitae. Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии» (Сочи, 2022), XIX Конгрессе педиатров России с международным участием (Москва, 2022).

Внедрение результатов исследования в практику

Использование способа коррекции состава микробиоты кишечника у детей подросткового возраста с ЖДС жизни внедрено в практическую деятельность ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая поликлиника №15» (акт внедрения от 12.12.2022), ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника №3» (акт внедрения от 14.12.2022), ГБУЗ СО «Самарская городская больница №7» (акт внедрения от 16.01.2023), а также ФГКОУ «Самарский кадетский корпус Министерства Внутренних дел Российской Федерации» (акт внедрения от 16.01.2023).

Основные научные положения используются в научной и педагогической работе кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (акт внедрения от 17.01.2023).

Личный вклад автора

Подбор и клинико-anamnestическое обследование детей, разработка протоколов исследования, анализ литературы, сбор материала для проведения лабораторных исследований, динамический контроль за лечением пациентов с ЖДС, интерпретация клинико-лабораторных результатов, статистический анализ, подготовка основных публикаций по теме исследования, оформление работы выполнены лично автором диссертационной работы.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 7 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, подана заявка на патент РФ (рег. №2022126827 от 14.10.2022).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 84 работы отечественных и 160 работ иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 33 таблицами и 18 рисунками.

Глава 1. Влияние концентрации железа в организме на состояние здоровья детей и подростков

1.1 Состояние здоровья мальчиков-подростков

Состояние здоровья подростков в РФ согласно данным литературы не имеет тенденции к улучшению [72]. Несмотря на то, что в группе детей раннего возраста традиционно регистрируется наибольшая заболеваемость, она преимущественно связана с высоким уровнем острых респираторных заболеваний, тогда как по мере взросления детей происходит накопление хронических заболеваний. Например, среди подростков Якутии в препубертатном возрасте 19,2 % девочек и 18,7 % мальчиков имели I группу здоровья, в дальнейшем со вступлением в пубертат число здоровых среди девочек сократилось до 11,5 %, а среди мальчиков до 9,4 % [71]. За последнее десятилетие в состоянии здоровья подростков отмечается рост общей заболеваемости практически по всем классам болезней, значительное увеличение доли заболеваний с хроническим и рецидивирующим течением, нарастание уровня инвалидности, рост социально-значимых заболеваний [9]. Например, по результатам комплексных осмотров детей 0-17 лет в Астраханской области в 2019 году произошел рост числа заболеваний по сравнению с 2018 годом в 1,2 раза, а по сравнению с 2017 – в 4,3 раза [44]. Еще большую значимость эти данные приобретают в свете тенденции к сокращению числа подростков [26].

Важное значение имеет состояние здоровья мальчиков-подростков и юношей так как оно определяет социально-экономический и оборонный потенциал общества. Уровень заболеваемости среди мальчиков подросткового возраста отражает те же тенденции, что и уровень заболеваемости подростков в целом и неуклонно растет. Среди нарушений здоровья подростков одно из первых мест занимают функциональные отклонения [35, 40, 70]. Например, согласно исследованию Пшеничной Е.В. и соавт., из 547 условно здоровых мальчиков допризывного возраста у 9,3%

выявлены нарушения ритма сердца, потребовавшие углубленного обследования [58]. По данным НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков Научного центра здоровья детей с 1990 по 2015 гг. распространенность функциональных отклонений среди московских юношей 15-17 лет возросла на 170%, а хронических болезней – на 71% [60]. Необходимо отметить, что рост распространенности функциональных отклонений и хронических болезней у юношей был более значительным, чем у девушек (118% и 21% соответственно). У мальчиков по сравнению с девочками в большей степени распространены следующие нарушения здоровья: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, избыточная масса тела и ожирение, уплощение стоп и плоскостопие, функциональные нарушения ротоносоглотки и бронхиальная астма, артериальная гипертензия, а также чаще встречались случаи неблагоприятного течения функциональных расстройств и хронических болезней [59]. В результате каждый третий призывник является негодным к службе по причине неудовлетворительного состояния здоровья [27, 79], а доля полностью годных (без минимальных ограничений) не превышает 30-35 % [38, 80]. При этом ведущими причинами не годности к военной службе являются: болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, психические расстройства, болезни органов пищеварения, болезни нервной системы. Кроме того, с увеличением возраста увеличивается не только процент подростков с хронической патологией, но и распространенность сочетанной патологии. Так, результаты осмотра и опроса 1180 юношей 15-26 лет показали, что в 15-летнем возрасте все респонденты, имеющие хроническую патологию, указали только одно заболевание, в 16 лет на наличие 2 заболеваний указали 19,0%, в 17 лет – 29,2%, а в возрастной категории 18-26 лет – 34,8% [30]. Выявляются и негативные тенденции в самооценке состояния здоровья мальчиками-подростками: среди мальчиков 15 лет не считали себя здоровыми 29,4%, а к 18-26 годам число таких юношей увеличилось до 66,5% [30].

Также у современных мальчиков-подростков в динамике снизились показатели физической подготовленности и работоспособности, поэтому около половины юношей-старшеклассников не могут выполнить нормативы физической подготовленности [83]. Высока распространенность и алиментарных дефицитов. Например, среди юношей выпускников средней школы дефицит массы тела обнаруживается в 25% случаев, недостаточность питания по результатам медицинского освидетельствования выявляется у 35,3% призывников [3, 14]. По результатам применения информационно-аналитической модели оценки состояния здоровья юношей призывного возраста оказалось, что болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ имеют относительно низкий уровень обращаемости, но при первоначальной постановке на воинский учет выявляются у значительного числа освидетельствованных – на данную группу заболеваний приходится 13,8% всех ограничений годности [7, 82], то есть данные группы заболеваний являются не диагностированными и требуют активного выявления со стороны врача.

Кадеты являются особой группой мальчиков-подростков. По результатам имеющихся исследований их состояние здоровья и уровень физического развития часто выше, чем в популяции [6, 70], что в некоторой степени связано с особенностями набора в кадетские училища: принимаются только годные по состоянию здоровья мальчики. Тем не менее, даже среди мальчиков-кадетов I-II группы здоровья выявляется достаточно большой процент с дисгармоничным физическим развитием [76], а по результатам исследования Новиковой И.И. к 16-17 годам удельный вес воспитанников, имеющих гармоничное физическое развитие, ниже, чем у школьников, не обучающихся в организациях кадетского типа [46]. При динамическом исследовании (2016-2020 гг.) кадетов 10-11 лет по результатам теста Люшера выявляются выраженные отклонения общего настроения в 9,8-29% случаев и поведения в 6,5-12% случаев [69]. По уровню силы нервной системы большинство учащихся - 65% - характеризуются очень слабой нервной системой, 15% -

слабой, 5% - средней и 15% очень сильной. Очень низкий уровень развития у испытуемых переключаемости внимания отмечается у 35% мальчиков на начало учебного года и у 30% на конец учебного года. Несмотря на то, что мальчики-кадеты считаются условно здоровыми, в среднем у 2,6% диагностированы заболевания нервной системы.

1.2 Дефицит железа как фактор состояния здоровья детей. Распространенность ЖДС.

Одним из наиболее распространенных нарушений обмена веществ является дефицит железа. Существует две основные нозологические формы данного состояния – латентный дефицит железа, характеризующийся тканевой сидеропенией при нормальном уровне эритроцитов и гемоглобина, и железодефицитная анемия, являющаяся крайним проявлением ЛДЖ с полным истощением запасов железа в организме и последующим нарушением эритропоэза [73]. Риск развития дефицита железа определяется нарушением баланса потребностей, поступления и потерь железа. Соответственно, ЛДЖ и ЖДА развиваются в случае нарушения поступления железа в организм из-за пищевого дефицита или нарушенного всасывания, повышенной потребности, не покрываемой стандартным количеством железа в диете, в следствие быстрого роста в раннем периоде детства и подростковом возрасте, при беременности и лактации, а также при повышенных потерях железа из-за оккультных кровопотерь [47]. Для подростков могут действовать все описанные причины: пищевой дефицит из-за приверженности рестриктивным диетам, повышенные потребности, особенно в случае активных занятий спортом, а также нарушенное всасывание и повышенные потери из-за хронической патологии ЖКТ, которая формируется к подростковому возрасту, и меноррагий у девушек [24, 47].

Несмотря на важность проблемы, оценить распространенность ЖДС, а особенно ЛДЖ, затруднительно. Статистические данные о распространенности ЖДА не фиксируются - в отчетных формах данная

нозология шифруется в классе анемий (D50-D64), в который входят анемии, связанные с питанием, в том числе ЖДА, гемолитические анемии и апластическая анемия. Возможно только предполагать истинную частоту ЖДА, исходя из теории, мало подкрепленной реальными исследованиями, о том, что дефицит железа является причиной анемий в 80-90% случаев в детском возрасте [32]. Ситуация с ЛДЖ еще сложнее – сведения о распространенности дефицита железа без анемии теряются в рубрике «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E89)» и не подлежат анализу.

Второй проблемой изучения распространенности ЖДС являются особенности диагностики – чтобы констатировать наличие дефицита железа необходимо проведение биохимического исследования с определением уровня сывороточного ферритина, растворимых трансферриновых рецепторов или других маркеров запасов железа в организме [200]. Проведение таких исследований крайне затруднительно в амбулаторных условиях и в отсутствии изменений в общем анализе крови не осуществляется. Таким образом, установление ЛДЖ фактически является случайной находкой при обследовании пациента «по стандарту».

В случае проведения исследований, изучающих проблему ЖДС, наиболее частыми популяциями, на которых они проводятся, являются дети младшего возраста, беременные и девочки-подростки. Частота ЖДС у мальчиков-подростков, помимо постулирования положения о более низкой частоте, остается по большей части неизвестной.

В целом распространенность анемии у подростков следует тем же трендам, что и у детей младшего возраста и беременных: обратно пропорционально социально-экономическому уровню страны. Например, в Йемене 29,4% мальчиков в возрасте 15-19 лет страдают анемией (без уточнения этиологии) [207], в Непале анемия определяется у 10,9-24% мальчиков 10-19 лет [140, 206], в Индии у 17,6% мальчиков того же возраста [95]. Распространенность анемии любой этиологии у мальчиков 12-19 лет в Эфиопии составила 9,4%

[96]. В то же время необходимо отметить, что по результатам мета-анализа, мужской пол ($OR = 1,11$; 95% ДИ: 1,03-1,19), также как гипотрофия и низкорослость, является фактором риска анемии в Эфиопии [188]. Также и в исследовании в Узбекистане среди детей 11-14 лет при более высокой частоте ЖДА у девочек (34,9% по сравнению с 21,0% у мальчиков), частота ЛДЖ не отличалась: 25,3% у девочек, 27,0% у мальчиков [31].

Частота ЖДА в более развитых странах значительно ниже. Например, у мальчиков-подростков 14-16 лет в Турции составила 3,6% (6 человек из 164 обследованных), при этом ЖДА установлена только у 4 из них, то есть распространенность ЖДА была 2,4% [236]. Частота ЛДЖ в данном исследовании не определялась. Другое исследование, также в Турции, показало еще более низкую частоту анемии у мальчиков 12-16 лет – 1,6%, при этом авторы не указывают частоту ЖДА у мальчиков кроме указания на то, что из всех случаев анемии, независимо от пола детей, ЖДА установлена в 59% случаев [210]. В Норвегии у мальчиков-подростков частота дефицита железа составила 1,6%, а ЖДА – 0,6% [224], в Испании – 13,5% и 2,3% соответственно [213].

Данные по распространенности ЖДА и ЛДЖ у мальчиков в РФ единичны.

У взрослых мужчин в РФ по результатам профилактического исследования частота анемии составила 2,8%, а при обращении за медицинской помощью – 5,1% [52]. В то же время интересно отметить результаты исследования Морозовой Е.А. и соавт., согласно которым при обследовании 450 человек, обратившихся в поликлинику, анемия обнаружена у 21%. Несмотря на то, что авторы делают вывод о преобладании женщин с анемией (51 женщин по сравнению с 42 мужчинами), при пересчете с учетом доли каждого пола в обследованной популяции оказывается, что среди 313 женщин анемия обнаружена у 16,3%, тогда как среди 137 мужчин – у 30,7% [45].

По данным Шарухо Г.В. и соавт., в возрасте до 14 лет ЛДЖ выявляется у 20,6% мальчиков, а в подростковом возрасте распространенность данного состояния возрастает до 32,1% [13]. Интересно отметить, что в оба возрастных

периода частота ЛДЖ у девочек была ниже, чем у мальчиков – 7,8% и 30,3% соответственно.

Значительно более низкие результаты получены в исследовании Тарасовой И.С.: при обследовании юношей 16-23 лет ЖДА выявлена у 2,7% юношей, а ЛДЖ только у 2,1% [74].

Исследование, основанное на выявлении жалоб, соответствующих сидеропеническому синдрому, показало вероятную распространенность ЛДЖ с частотой 11,25% у юношей 17-21 года [50]. Значимым ограничением в использовании этих результатов является отсутствие лабораторного подтверждения дефицита железа. Несмотря на существование исследований, показывающих высокую корреляцию присутствия 4 и более симптомов сидеропенического синдрома с ЛДЖ, каждый из них в отдельности крайне неспецифичен.

Несомненно, спортсмены имеют дополнительные риски развития анемии и ЖДС [154]. Несмотря на то, что ЖДС более распространены у женщин-спортсменок, частота ЖДА у мужчин, занимающихся спортом высших достижений, схожа с частотой ЖДА у женщин в общей популяции [94, 215]. Распространенность ЖДС среди спортсменов значительно зависит от вида спорта, а также используемых критериев дефицита железа. Например, потребность в железе у спортсменов, занимающихся видами спорта на выносливость, особенно у марафонцев, увеличена в среднем на 70% [242]. Пороговые значения сывороточного ферритина для определения дефицита железа у подростков, занимающихся спортом, предлагаются в возрасте 12-15 лет 20 мкг/л, а старше 15 лет – 30 мкг/л [170]. Соответственно, по результатам исследования Калинченко С.Ю. среди 13 здоровых юношей и мужчин 18-34 лет, занимающихся вольной борьбой, ЛДЖ при использовании стандартных пороговых значений будет обнаружен только у 1 человека, а если учесть нормы для спортсменов – у 3 [63].

Необходимо отметить, что группа спортсменов значимо чаще принимают разнообразные пищевые добавки. Например, среди 164 юных спортсменов

(средний возраст 16,6 лет) в Германии 80% употребляли различные пищевые добавки, при этом саплементация железом без учета приема витаминно-минеральных и мультиминеральных комплексов была на 6 по частоте месте (34,1%) [127].

1.3 Влияние дефицита железа на состояние здоровья детей и подростков

Данные о влиянии дефицита железа и ЖДА на физическое развитие крайне неоднозначны. В младенческом и раннем детском возрасте показаны негативные эффекты как недостаточного, так избыточного потребления железа, тогда как некоторые исследования вообще не смогли обнаружить какой-либо взаимосвязи между линейным ростом детей и железом [119, 146, 185, 188, 199]. В период полового созревания скорость роста детей выше, чем в любом другом постнатальном возрасте кроме младенчества, что приводит к значительному увеличению объема крови и мышечной массы. В связи с этим, именно подростковый возраст является вторым критическим периодом для проявления негативного влияния дефицита железа на линейный рост, однако исследований, позволяющих подтвердить или опровергнуть эту теорию не существует.

Влияние дефицита железа на репродуктивное здоровье достаточно полно изучено у девушек: даже ЛДЖ приводит к снижению овариального резерва [22], также ЛДЖ в высоком проценте случаев – 43% - выявляется у женщин с бесплодием [41]. Исследования полового развития и репродуктивной функции у юношей преимущественно проводятся на популяции пациентов с перегрузкой железа [155, 216], тогда как влияние ЖДС практически не изучено.

Дефицит железа, с анемией или без нее, может снижать мышечную силу и работоспособность, тогда как саплементация железом приводит к увеличению потребления кислорода, снижению ЧСС, снижению концентрации лактата и мышечной усталости [187, 238]. По данным Arsenault et al. Низкий уровень

сывороточного ферритина ассоциирован у женщин с более низкими показателями во время челночного бега, а у мужчин – с более низкими результатами прыжков в длину [190]. Интересно отметить, что согласно данным Tsai et al. мужчины с легкой анемией, зачисленные в тайваньские вооруженные силы, с большей вероятностью оказывались в 10% с наихудшими результатами стандартного теста бега на 3000 м, но в 10% с наилучшими результатами анаэробного теста, такого как 2-минутный тест на отжимание [105].

Негативные эффекты ЖДС на психомоторное развитие достаточно изучены у детей младшего возраста [197], причем многие исследования показывают долгосрочные последствия перенесенного в младенчестве дефицита железа. Например, в исследовании Reyes et al. оказалось, что подростки 15-16 лет с ЖДС в младенчестве показывали меньшую скорость обучения, чем подростки с нормальными запасами железа на первом году жизни [222]. В другом исследовании, дети, перенесшие ЖДС в возрасте 12-18 месяцев, при последующем обследовании в 11-17 лет по сравнению со здоровыми чаще сообщали о наличии социальных проблем, тревожности, а их родители чаще отмечали наличие у подростков социальных проблем, посттравматических стрессовых расстройств, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, оппозиционном поведении, агрессии и склонности к нарушению правил [157].

У школьников с ЖДА выявляется утомляемость, слабость, раздражительность, отсутствие способности к сосредоточиванию, вниманию на окружающих предметы и снижение интереса к обучению. Также как у детей младшего возраста, у подростков ЖДА ассоциирована с неадекватными поведенческими реакциями [123, 160]. Например, анкетирование детей 5-12 лет в Боготе показало, что дефицит железа, анемия повышают экстернализацией поведенческих проблем в 5,9 (95% ДИ: 1,0-10,7) и 6,6 (95% ДИ: 1,9-11,3) раз соответственно [171].

Нарушение когнитивных функций является известным негативным последствием ЖДА, например, в исследовании Halterman et al. у детей с дефицитом железа риск получить оценки ниже среднего по математике был в два раза выше, чем у детей с нормальным статусом железа (ОШ: 2,3; 95% ДИ: 1,1–4,4). Повышенный риск сохранялся и у детей с ЛДЖ (ОШ: 2,4; 95% ДИ: 1,1–5,2) [162]. Также имеющиеся исследования показывают улучшение когнитивных функций на фоне саплементации железом [193]. С другой стороны, некоторые исследования обнаруживают такие негативные эффекты только для ЖДА, но не для ЛДЖ, таким образом, возможно значимое влияние оказывает не дефицит железа, а анемия [166]. Тем не менее, мета-анализ не обнаружил ассоциации запасов железа, ЛДЖ, ЖДА и саплементации железом с когнитивными функциями у подростков [218]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования данной проблемы.

1.4 Влияние дефицита железа и его последующей коррекции на состав кишечной микробиоты

Согласно современным представлениям, микробиота является важным фактором здоровья человека [142]. Нормальная микробиота кишечника участвует в метаболических процессах организма хозяина, включая пищеварение, защитных функциях, катаболизме не перевариваемых макроорганизмом пищевых веществ, синтезе аминокислот, созревании местной иммунной системы, обмене желчи и метаболизме лекарственных препаратов [102, 128]. Индивидуальный состав микробиоты зависит от генетических факторов, определяющих иммунную реактивность и метаболизм хозяина, и факторов внешней среды, в том числе пищевого фактора. Хорошо известно влияние таких факторов как диета, включая естественное и искусственное вскармливание, уровень гигиены, болезни, прием медикаментов, хирургические вмешательства, госпитализации, стресс, занятия спортом, курение, алкоголизм, старение [139], однако вклад каждого фактора в формирование и функционирование нормальной микробиоты не

очевиден. Конкурентная борьба микроорганизмов за питательные вещества – сложные углеводы и белки, не всосавшиеся в верхних отделах ЖКТ, – является важным механизмом контроля патологической микробиоты [201]. Помимо макроэлементов важную роль играют и минералы, такие как железо. Железо относится к эссенциальным микроэлементам как для человека, так и для микроорганизмов.

Микроорганизмы нормальной микробиоты кишечника можно условно разделить на два класса: зависимые от железа и не требующие или незначительно требующие железо. К последним относятся лактобактерии, у которых роль железа выполняет марганец, а также *Borrelia burgdorferi* [241]. Независимость от железа объясняет и высокую концентрацию лактобактерий в молоке, который относится к крайне обедненной железом средой из-за присутствия лактоферрина. Кроме того, некоторые виды стрептококков в условиях дефицита железа также могут переходить на использование марганца. Бифидобактерии, являющиеся доминантными микроорганизмами у младенцев на естественном вскармливании, могут захватывать железо пермеазой двухвалентных металлов, но не синтезируют сидерофоры, поэтому также не имеют преимуществ в условиях избытка железа [112].

В ЖКТ млекопитающих в зависимости от имеющихся запасов всасывается только 5-20% поступающего с пищей железа, а остальное достигает кишечной микробиоты, однако в аэробных условиях железо в форме Fe^{3+} является практически не растворимым элементом, требующем специальных механизмов транспорта. Двухвалентное железо является гораздо более растворимой формой железа, однако обнаруживается преимущественно в анаэробных и кислотных условиях, а в присутствии кислорода является высоко токсичным элементом, вызывающим сильный оксидантный стресс, а также в условиях избытка конкурирует с другими металлами, нарушая их нормальную связь с белками и рецепторами [111, 201]. В результате бактерии сформировали высоко эффективные механизмы захвата трехвалентного

железа, наиболее распространенной и специализированной из которых является Feo-uptake система [184]. Двухвалентное железо поглощается бактериями с помощью сидерофор, гемовое железо – с помощью гемофор [201].

Стимулирующее влияние железа на рост микроорганизмов, привело к формированию систем, ограничивающих его доступность для микроорганизмов, таких как липокалин-2, который нарушает интернализацию сидерофор в комплексе с железом, гепсидин, который вызывает деградацию ферропортина макрофагов и энтероцитов, и лактоферрин, дополнительно связывающего свободное железо [183, 201]. Ответным механизмом со стороны бактерий является синтез «скрытых» сидерофор, которые не связываются липокалином, таких как сальмохелин и аэробактин [43, 201].

Таким образом, железо, являясь важным элементом роста и патогенности бактерий, вероятно влияет на состав нормальной микробиоты кишечника.

На сегодняшний день существует ограниченное число исследований влияния дефицита железа на состав кишечной микробиоты, большинство из которых проведены на животных моделях. Часто результаты этих исследований противоречивы, тем не менее, все они показывают, что дефицит железа приводит к изменениям микробиоты [126, 130, 152]. Наиболее часто на животных моделях описывают снижение *Bacteroides*, рост порядка *Enterobacterales*, избыток *Lactobacillus spp.* и общее снижение видового разнообразия. При этом введение дополнительного железа может оказывать как негативное, так и позитивное влияние в зависимости от первоначальных условий исследования. Например, исследование Pereira DI et al. показало повышение, хотя и частичное, микробного разнообразия у крыс со смоделированной ЖДА на фоне последующей саплементации железом, то есть нивелирование негативных последствий дефицита железа на микробиоту [125]. С другой стороны, дополнительное железо оказывало негативное

влияние на восстановление нормальной микробиоты у крыс после курса антибактериальной терапии: отмечался повышенный рост представителей родов *Parasutterella* и *Bacteroidetes*, снижение распространенности *Bilophila* spp. и *Akkermansia* spp., а также метаболические изменения в виде снижения уровня бутиратов [204]. Dostal A et al. в исследовании *in vitro* обнаружили снижение содержания *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* и резкое повышение содержания *Bacteroidaceae* в условиях очень высокого содержания железа [176].

Тем не менее, некоторые исследования показывают влияние не столько самой саплементации или дозы железа, сколько дополнительных факторов, одним из которых является форма железа [151, 203], а рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Alexeev EA et al. не обнаружило значимого влияния саплементации железом на микробное разнообразие микробиоты крыс [137]. Таким образом, помимо самого факта саплементации железом, вероятно, важное значение имеет химическая форма железа, его доступность для микроорганизмов, а также другие сопутствующие факторы, такие как возраст и изначальное состояние микробиоты.

Клинические исследования микробиоты людей на фоне дефицита железа, несмотря на их ограничения, также показали различия в зависимости от содержания железа. Результаты исследования Muleviciene A et al. показали различия микробиоты у детей 6-32 месяцев с впервые выявленной ЖДА [167]. В группе ЖДА обнаружено увеличение *Bacteroidetes* (18,8% против 9,4% у здоровых) и *Proteobacteria* (5,2% против 3,9% у здоровых) и снижение *Actinobacteria* (19,3% против 27,5% у здоровых) и *Verrucomicrobia* (0,7% против 3,0% у здоровых). Микробиота пациентов с ЖДА значительно обеднена представителями *Coriobacteriaceae* и обогащена *Veillonellaceae* и *Enterobacterales*. *Clostridium neonatale* обнаружена только у детей с ЖДА.

Исследования данной проблемы в РФ – единичные и их результаты несколько отличаются от мировых. Например, по данным Каримовой М.Н. и соавт. при обследовании 103 детей в возрасте от 2 до 5 лет с ЖДА и 20 практически здоровых того же возраста обнаружено обеднение флоры кишечника как лактобактериями, так и бифидобактериями с увеличением содержания лактазонегативных и энтерогеморрагических эшерихий, а также кандид и условно патогенных энтеробактерий [33]. Снижение содержания лакто- и бифидобактерий у детей с ЖДА обнаружено и в исследовании Квашниной Л.В. и соавт. [34].

Крайне интересная теория выдвинута в исследовании Soriano-Lerma A et al., согласно которой изменения микробиоты носят приспособительный характер: снижение числа зависимых от железа бактерий повышает биодоступность этого микроэлемента для макроорганизма [152]. Предполагаемым механизмом влияния является продукция лактата или короткоцепочечных жирных кислот, которые, изменяя кислотность содержимого кишечника, повышают растворимость железа и его доступность для всасывания [89, 201], а также продукция пара-гидроксифенилмолочной кислоты, которая восстанавливает трехвалентное железо до двухвалентного [156]. Например, в исследовании Норре М et al. оказалось, что добавление *Lactobacillus plantarum* 299v во фруктовый напиток, содержащий 2,1 мг/100 мл дегидрата лактата железа и 50 мг/100 мл аскорбиновой кислоты, привело к значительному повышению абсорбции железа: 28,8 (14,7) против 19,3 (6,0) процентов (n=21, p <0,004) [214]. По данным Christides T et al. in vitro пробиотики повышают биодоступность железа из заменителей грудного молока [120]. В то же время исследование Rosen GM et al. не показало преимуществ добавления *Lactobacillus plantarum* 299v в терапию железодефицитной анемии у детей [240]. Тем не менее, по результатам мета-анализа 2019 года, в который было включено 8 исследований, оказалось, что применение пробиотика *Lactobacillus plantarum* 299v существенно повышает

всасывание железа [89]. Другой пребиотик, влияние которого на эффективность и переносимость терапии ЖДА – *Bacillus coagulans*. По данным Квашниной Л.В. и соавт. применение данного пребиотика в течение 30 дней во время терапии ЖДА у детей 1-6 лет приводит к нормализации видового состава кишечной микробиоты и значительно повышает эффективность терапии, так в группе детей, получавших монотерапию препаратами железа (n=20), фактически не произошло изменения уровня выбранных показателей контроля запасов железа: уровень сывороточного ферритина до лечения 1,41 (0,20), после лечения 1,53 (0,25), уровень железа 13,1 (0,4) и 14,5 (0,8) соответственно, не смотря на нормализацию показателей общего анализа крови [34]. Интересно отметить, что еще в 1998 году предложен метод терапии ЖДА с использованием имплантации лакто- и бифидобактерий при помощи колоноскопа, который не получил широкого распространения [49].

С другой стороны, исследование McClorry S et al. [98], в которое были включены здоровые доношенные младенцы 12 месяцев (в анализ микробиома вошло 36 мальчиков и 32 девочки) не показало значимых отличий. PCoA анализ результатов 16S-РНК секвенирования не обнаружил отчетливой кластеризации, однако выявлено снижение продуцентов бутирата в группе ЖДА. Исследование Dostal A et al., изучавшее влияние саплементации железом на микробиоту 6-11-летних детей (n=73) в Южной Африке, также не показало отличий состава кишечной микробиоты в зависимости от изначального состояния запасов железа [136].

В целом необходимо отметить, что результаты клинических исследований влияния дефицита железа на состав микробиоты крайне противоречивы [221], что в некоторой степени можно объяснить различиями в объекте и методах исследования. Также на результаты исследований может быть изначальное состояние и стабильность состава микробиоты участников исследования: для здоровых людей характерен устойчивый состав

микробиоты [233], поэтому наибольший эффект железо будет оказывать на изначально неустойчивой экосистеме пациентов.

Нежелательные эффекты саплементации железом на микробиоту кишечника детей обнаружен во многих клинических исследованиях (таб. 1.1). Можно посчитать, что дети в развивающихся странах изначально имеют неблагоприятное соотношение энтеро-, бифидо- и лактобактерий, а саплементация железом только усиливает эти различия. Это отмечают и авторы исследования, обнаружившие высокий процент *Proteobacteria* – 38%, тогда как в большинстве исследований он обычно не более 10% [173]. Эту теорию в целом подтверждают результаты исследования в США: употребление продуктов прикорма, фортифицированных железом, привело к снижению распространенности штаммов семейств *Bifidobacteriaceae* и *Lactobacillaceae* на фоне роста бактероидов у детей первого года жизни [134]. Тем не менее, авторы отмечают, что помимо железа на состав микробиоты могли оказать влияние такие факторы как более высокое содержание фитатов и клетчатки в группе каш, другие неконтролируемые пищевые факторы, отсутствие саплементации другими микронутриентами, разное содержание олигосахаридов в грудном молоке или просто случайность. При этом, в отличие от исследований в развивающихся странах, не обнаружено роста или увеличения разнообразия потенциально патологических микроорганизмов.

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования влияния железа на микробиоту содержат противоречивые результаты. Важным фактором, определяющими взаимоотношения микробиоты и железа, помимо дозы и формы железа, является первоначальный уровень его запасов в организме. Кроме того, вероятность нежелательных эффектов вероятно усиливается в условиях относительного преобладания патогенных видов, неустойчивого первоначального состояния микробиоты на фоне заболевания и сроков воздействия – саплементация до окончательного формирования микробиоты. Нужно отметить, что долгосрочные эффекты, особенно

клинические, таких изменений не известны. В связи с этим, необходимо проведение исследований влияния дополнительной саплементации железом у детей с различным базовым уровнем запасов железа на состав кишечной микробиоты и изучение клинического значения этого влияния.

Таблица 1.1 Результаты клинических исследований влияния саплементации железом на микробиоту кишечника

Исследование	Особенности проведения	Популяция	Вмешательство	Контроль	Уровень кальпротектина	Изменения микробиоты
Rahman et al., 2021 [132]	Высокая концентрация железа в грунтовых водах	2-5 лет	Домашняя саплементация, 60 дней 1) 12.5 мг Fe (фумарат железа), 300 мкг эквивалента ретинола, 5 мг Zn, 30 мг витамин С, 0.15 мг фолиевая кислота – 26 детей 2) то же, но 5 мг Fe (фумарат железа) – 27 детей	нет	-	Нет эффекта на общий состав микробиоты, относительное содержание Enterobacteriaceae и Bifidobacteriaceae и их соотношение, не выявлена ассоциация с уровнем Hb и СФ
Tang et al., 2017 [174]	Высокая распространенность малярии	45 детей 6 месяцев, доношенные, вес при рождении >2500 г, грудное вскармливание, Hb >100 г/л	Домашняя саплементация, 3 мес. 1) 12.5 mg Fe, 5 мг Zn, 300 мкг витамин А, 30 мг витамин С, 0.16 мг фолиевая кислота – детей 2) то же, но без Fe – детей	да, 15 детей (плацебо)	Не изменился	Снижение содержания Actinobacteria и Bifidobacterium в группе +Fe, снижение Bifidobacterium в контрольной группе, снижение Escherichia/Shigella в группе -Fe и контрольной, но не в группе +Fe. Рост Clostridium только в группе -Fe
Zimmermann et al., 2010 [229]	Высокая инфекционная заболеваемость, изначально высокая концентрация Enterobacteriaceae, зараженность анкилостомой 52%, неэффективность саплементации	6-14 лет	Фортифицированные печенья 20 мг Fe в день 4 раза в неделю, 6 месяцев – 69 детей	да, 70 детей без саплементации	Достоверный рост по сравнению с контролем	Отсутствие изменений общего числа бактерий, бактериоидов и Bifidobacterium, рост Enterobacteriaceae и снижение Lactobacillus в основной группе. Обнаружение Salmonella у 23.3% детей основной и 16.6% контрольной группы. Отсутствие корреляции с параметрами запасов железа
Krebs et al., 2013 [134]	-	5 месяцев, доношенные, на исключительно грудном вскармливании	В качестве первого и основного прикорма с 6 до 9 мес. 1) мясное пюре (1.0 мг Fe) – 4 ребенка 2) каша, обогащенная Fe (7.8 мг) и Zn – 6 детей 3) каша, обогащенная Fe (6.2 мг) – 4 ребенка	нет	-	Снижение Bifidobacterium, Rothia и Lactobacillales в группе +Fe, рост Bacteroidales. Рост Clostridium группа XIVa (продуценты бутирата) на 40% в группе мяса и только на 10% в группе +Fe и +Fe+Zn. Отсутствие ассоциации числа Proteobacteria и отдельных видов (Escherichia, Klebsiella, Haemophilus, Shigella) с питанием Относительное число Enterobacteriaceae ниже в группе мяса и +Fe+Zn

Owolabi et al., 2021 [196]	После саплементации дозозависимое улучшение гематологических показателей во всех группах (распространенность анемии 41,7%, 27,0% и 17,6%)	12-36 мес., доношенные рожденные естественным путем, без тяжелых хронических заболеваний, Hb 70-109 г/л, гипотрофия (рост или вес Z score в пределах -1- -3 SD)	Мультинутриентный напиток на основе молока, содержащий в том числе Fe 1.12 мг/100 мл 1) 200 мл – 34 ребенка 2) 400 мл – 37 детей 3) 600 мл – 34 ребенка	нет	-	Значительное влияние без линейной связи с дозой. Наибольшее содержание Enterobacteriaceae и самое высокое соотношение Enterobacteriaceae-Bifidobacteriaceae в группе 400 мл, наименьшее в группе 500 мл. Содержание Bifidobacteriaceae, патогенной E. coli не отличалось.
Tang et al., 2016 [133]	-	9-24 мес. с ДЖ или ЖДА	Домашняя саплементация, 8 недель, ежедневно Fe 6 мг/кг, витамин E 18 мг – 37 детей	да, 15 детей, Fe 6 мг/кг + плацебо	Отсутствие достоверных отличий	Значительные изменения микробиоты. Контроль по сравнению с основной группой – снижение Bacteroidaceae, рост Lachnospiraceae, Roseburia (продуцент бутирата). У всех участников снижение Escherichia
Jaeggi et al., 2015 [173]	Район проведения эндемичен по малярии	6 мес., без хронических заболеваний, Hb ≥ 70 г/л	Домашняя саплементация, 4 месяца 1) витаминно-минеральный комплекс + 2.5 мг Fe (этилендиаминтетрауксусной кислоты железо (III) натриевая соль) – 28 детей 2) 12.5 мг Fe (фумарат железа), 300 мкг эквивалента ретинола, 5 мг Zn, 30 мг витамин C – 26 детей	да, то же без Fe 1) 21 ребенок 2) 26 детей	Достоверно выше на фоне саплементации в группе +12.5 мг Fe, но не в группе +2.5 мг Fe, рост у детей с нормальными запасами железа, но не у детей с ДЖ	На фоне саплементации Fe (любая концентрация) выше содержание Clostridium и Escherichia/Shigella, тенденция к более низкому содержанию Bifidobacterium, рост обнаружения патогенной E. coli. Группа +2.5 мг Fe по сравнению с контролем – выше содержание Escherichia/Shigella и Roseburia, рост обнаружения патогенной E. coli, преимущественно у детей с ДЖ, но не у здоровых. Группа +12.5 мг Fe по сравнению с контролем – выше содержание Фирмикут, Bacteroides, Clostridium и Escherichia/Shigella, ниже содержание Bifidobacterium.
Paganini et al., 2017 [205]	-	155 детей 6.5–9.5 мес., здоровые, Hb > 70 г/л, рост или вес Z score > -3 SD	Домашняя саплементация, 4 мес. 1) витаминно-минеральный комплекс + микробная фитаза + 2.5 мг Fe (этилендиаминтетрауксусной кислоты железо (III) натриевая соль) и 2.5 мг Fe (фумарат железа) – 49 детей 2) то же + галактоолигосахариды – 48 детей	да, 48 детей, поливитамины (без Fe) + микробная фитаза	Отсутствие различий	Значительные изменения микробиоты. В группе 1 по сравнению с контролем ниже содержание Lactobacillus, Bifidobacterium, выше содержание Clostridiales и Enterobacteriaceae, по сравнению с группой 2 ниже содержание Bifidobacterium и Lactobacillus, выше содержание Clostridiales, Ruminococcaceae, Lachnospiraceae и Erysipelotrichaceae. Группа 2 по сравнению с контролем – отсутствие значимых отличий. Гены вирулентности и токсичности в группе 1 не чаще, чем в контроле

Popovic et al., 2021 [191]	-	6-24 мес., дети с диареей в предшествующие 7 дней исключены	Домашняя саплементация, 12 мес. 1) 12,5 мг Fe, 50 мг витамин С, 300 мкг витамин А, 5 мкг витамин Д, 0.15 мг фолиевая кислота – 29 детей 2) то же + 10 мг Zn – 27 детей	да, 24 ребенка без саплементации	-	Выраженное влияние на состав микробиоты, снижение общего микробного разнообразия, снижение Anaerostipes, Anaerosalibacter и Clostridium XI, повышение колонизации простейшими и мукромикцетами
Qasem et al., 2017 [103]	-	4-6 мес., здоровые, доношенные с весом при рождении >2500 г, без ВПР и заболеваний, на исключительно грудном вскармливании	В качестве первого и основного прикорма с 6 до 9 мес. 1) каша, обогащенная Fe (8.8 мг Fe) – 22 ребенка 2) каша, обогащенная Fe с фруктами (8.8 мг Fe) – 28 детей 3) мясное пюре (1.3 мг Fe) – 32 ребенка	нет	Отсутствие достоверных различий между группами	Снижение среднего относительного содержания Bifidobacteriaceae в группах 1 и 2, но не группе 3, наибольший рост числа Bacteroidetes в группе 1, Enterobacteriaceae больше в группе 3. Отличия становятся незначимыми после поправки на множественные сравнения
Dostal et al., 2014 [136]	-	6-11 лет, без хронических заболеваний, Hb >80 г/л, СФ <20 мкг/л или цинк протопорфирин >70 мкмоль/моль гем или TfR >8.3 мг/л	38 недель, 50 мг Fe (сульфат железа) 4 раза в неделю – 73 ребенка	да, 1) 27 детей - плацебо 2) 24 ребенка с нормальными запасами железа	Отсутствие различий между группами	Отсутствие значимых различий с учетом базового уровня микробиоты до саплементации

Глава 2. Материалы и методы

2.1 Дизайн исследования

Проведено экспериментальное клиническое нерандомизированное исследование влияния дефицита железа и его коррекции на функциональные возможности подростков 12-15 лет, а также численное и видовое разнообразие микробиоты кишечника.

Первичные конечные точки: уровень СФ, индекс видового разнообразия.

Вторичные конечные точки: мышечная сила, время выполнения пробы Генчи, ЧСС и АД в покое и при нагрузке, число попыток на заучивание 10 слов, время решения красно-черных таблиц, время выполнения пробы Бурдона.

2.1.1 Место проведения исследования

Исследование выполнено на кафедре госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета, ФГКОУ «Самарский кадетский корпус Министерства Внутренних дел Российской Федерации». Проведение исследования в учреждении закрытого типа позволило исключить влияние таких переменных факторов микробиоты кишечника как рацион питания и гигиенические условия, так как все учащиеся проживают на территории училища и получают одинаковый с учетом возраста и физического развития рацион. Кроме того, все подростки в соответствии с условиями приема в училище – I или II группы здоровья, поэтому на результаты исследования не будут оказывать влияние хронические заболевания, плановый прием медикаментов и биологически активных добавок. Особенностью кадетского учреждения является круглосуточное пребывание на территории учебного заведения, строгий распорядок дня, ношение военной формы, включение в образовательную программу элементов военной подготовки, обязательные дополнительные занятия в спортивных секциях, помимо уроков физкультуры.

2.1.2 Объект исследования

Критерии включения в исследование: возраст на момент проведения исследования от 12 до 15 полных лет, согласие родителей или законных представителей на участие в исследовании.

Критерии исключения – отказ от участия в исследовании, острые инфекционные заболевания, сопровождающиеся гипертермией, в течение всего периода исследования, диарея в течение 7 дней до лабораторного исследования, невозможность проведения общего анализа крови и/или биохимического анализа крови (образование сгустка, гемолиз, недостаточный объем материала для исследования), невозможность проведения исследования микробиоты (отсутствие стула в течение 3 дней), возникновение любых побочных эффектов саплементации железом, описанных ниже, или любых других за исключением изменения цвета кала.

2.1.3 Общий план исследования

При включении в исследование всем детям проведено полное клиническое обследование, с привлечением узких специалистов (хирург-ортопед, офтальмолог, эндокринолог, стоматолог), термометрия, антропометрия (длина тела стоя и сидя, масса тела, окружность грудной клетки, талии, бедер, головы) в рамках профилактического осмотра в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.08.2017 №514н «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних».

Параметры физического развития (рост, индекс массы тела) оценивались в соответствии с рекомендациями ВОЗ [149].

Избыточная масса тела констатировалась при индексе массы тела (ИМТ) превышающим средние значения более чем на 1 SD, ожирение – при ИМТ > +2SD, дефицит массы тела при ИМТ меньше средних значений на 2 SD. Дополнительно измерялся состав тела методом биоимпедансометрии [10]. Оценка процента жировой массы проводилась в соответствии с данными

McCarthy H. et al. [114], избыточное содержание жировой ткани устанавливалось выше 85 центиля для соответствующего возраста, ожирение – выше 95 центиля, дефицит жировой ткани – ниже 2 центиля.

Коэффициент пропорциональности рассчитывался по формуле: $((L1 - L2)/L2) * 100$, где L1 – рост стоя, L2 – рост сидя. Нормальным считался коэффициент пропорциональности 87-92% [16].

Для определения типа телосложения подростков был рассчитан индекс Пинье по формуле: $\text{рост, см} - (\text{масса тела, кг} + \text{окружность грудной клетки, см})$. При индексе Пинье > 30 определялся астенический тип телосложения, 10-30 – нормостенический и < 10 – гиперстенический [77].

Оценка показателей полового развития подростков проведена по методике Таннер в ходе планового осмотра детским эндокринологом. Оценивалась степень выраженности вторичных половых признаков с интегрированием показателей в половую формулу VPLAxF [39].

Дополнительно проводилось измерение функционального состояния организма. Измерялись параметры мышечной силы, частота сердечных сокращений и артериальное давление в покое, проба Мартине-Кушелевского, проба Генчи, координаторные пробы [42].

Мышечная сила определялась кистевым динамометром путем проведения трех измерений и фиксации максимального результата [16]. Дополнительно рассчитывался силовой показатель по формуле: $\text{мышечная сила, даН} / \text{вес, кг} * 100\%$. Полученный показатель сравнивался с нормативным [5].

Проба Генчи проводилась как измерение секундомером времени задержки дыхания после обычного выдоха и определяла степень толерантности к гипоксии.

Частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление измерялось автоматическим тонометром.

Нормальным артериальное давление у детей до 16 лет считалось ниже 90 перцентиля соответствующего пола и возраста. Артериальное давление ≥ 90 перцентиля, но < 95 перцентиля считалось повышенным, а при значении артериального давления ≥ 95 перцентиля диагностировалась артериальная гипертензия (< 95 перцентиля + 12 мм рт. ст. – 1 степени, ≥ 95 перцентиля + 12 мм рт. ст. – 2 степени) [1].

Физическая подготовленность оценивалась по следующим тестам: подтягивание из виса на высокой перекладине, поднимание туловища из положения лежа на спине, прыжок в длину с места толчком двумя ногами, челночный бег 3x10 м, бег на 60 м и бег на 2000 м. Оценка проводилась в соответствии с нормами ГТО для соответствующей возрастной группы (Приказ Министерства спорта РФ от 19 июня 2017 г. N 542 "Об утверждении государственных требований Всероссийского физкультурно-спортивного комплекса "Готов к труду и обороне" (ГТО) на 2018-2021 годы") [55].

Оценка полученных результатов проводилась в соответствии с возрастно-половыми нормативами: P25-P75 – средние значения, P1-P25 – ниже среднего, P75-P100 – выше среднего.

Для оценки памяти и внимания проведены пробы на запоминание 10 слов А.Р. Лурия, красно-черные таблицы Горбова и корректурная проба [66].

С помощью методики заучивания 10 слов оценивалась кратковременная и долговременная слухоречевая память. Для исключения заучивания, подросткам предъявляли три набора слов (набор №1: стол, вода, кот, лес, хлеб, брат, гриб, окно, мёд, дом; набор №2: дым, сон, шар, пух, звон, куст, час, лёд, ночь, пень; набор №3: лес, хлеб, окно, стул, вода, брат, конь, гриб, игла, мед), выбранных случайным образом. Испытуемому предлагается прослушать десять слов, а затем воспроизвести в любом порядке. Затем такая процедура

повторяется еще 4 раза. Через 40-50 минут испытуемого снова просят воспроизвести слова [15].

Полученные результаты оценивались следующим образом: объем слов, воспроизводимых на каждом этапе запоминания, характер воспроизведения (замены, повторы воспроизводимых слов, другие неточности), динамика объема воспроизводимых слов (равномерно возрастающая, с «провалами»), максимальный объем правильно воспроизведенных слов, среднее число воспроизведенных слов. С учетом этих оценочных критериев выделяются следующие уровни развития произвольной слуховой памяти:

- высокий уровень - с каждым воспроизведением количество правильно названных слов увеличивается, к пятому воспроизведению ребенок воспроизвел 9-10 слов; замены, повторы воспроизводимых слов, другие неточности отсутствуют; динамика объема воспроизводимых слов носит равномерно возрастающий характер
- средний уровень - с каждым воспроизведением количество правильно названных слов увеличивается, к пятому воспроизведению ребенок воспроизвел 6-8 слов; замены, повторы воспроизводимых слов, другие неточности отсутствуют; динамика объема воспроизводимых слов носит равномерно возрастающий характер
- низкий уровень - с каждым воспроизведением количество правильно названных слов не увеличивается: остается неизменным или уменьшается, к пятому воспроизведению ребенок воспроизвел 1-5 слов; присутствуют замены, повторы воспроизводимых слов или другие неточности; динамика объема воспроизводимых слов носит неравномерный характер.

С использованием красно-черных таблиц Горбова помимо основных свойств активного внимания, также диагностируется темп психомоторных реакций и наличие истощаемости, устойчивости, концентрации и избирательности внимания. Таблицы обладают равной степенью трудности,

они почти не запоминаются и поэтому их можно использовать повторно [2]. Исследование проводится с помощью специальных бланков, на которых 25 красных и 24 черных числа. Испытуемый должен вначале отыскать черные числа в порядке возрастания, затем красные числа в убывающем порядке. Третье задание заключается в попеременном поиске черных чисел в возрастающем и красных чисел в убывающем порядке. Основной показатель – время выполнения. Первые два задания выполняются с использованием одного бланка, третье задание – на другом бланке. Инструкция к тесту: «На Вашем бланке 25 красных и 24 черных числа. Вы должны отыскать черные числа в возрастающей последовательности (от 1 до 24), а затем красные числа в убывающей последовательности (от 25 до 1). Каждый раз, находя необходимое число, запишите букву, соответствующую этому числу». Время выполнения задания фиксируется. «Возьмите второй бланк. Теперь Вы должны отыскивать красные числа в убывающем порядке, и черные числа в возрастающем порядке одновременно, попеременно. Например, красная цифра 25, черная цифра 1, красная цифра 24, черная цифра 2 и так далее.

При оценке результатов определялось среднее время за первые две пробы, среднее число ошибок за первые две пробы, переключение внимания рассчитывалось как разница времени, затраченного на третью пробу и суммы времени, затраченного на первую и вторую пробу.

Корректирующая проба Бурдона предназначена для исследования степени концентрации и устойчивости внимания. Обследование проводится с помощью специальных бланков с рядами расположенных в случайном порядке букв, что исключает эффект заучивания, так как выбором букв можно варьировать, используя при этом один и тот же бланк. Исследуемый просматривает текст или бланк ряд за рядом и вычеркивает определенные указанные в инструкции буквы или знаки. Инструкция к тесту «На бланке с буквами вычеркните, просматривая ряд за рядом, все буквы «Е». Через каждые

60 секунд по моей команде отметьте вертикальной чертой, сколько знаков Вы уже просмотрели (успели просмотреть)».

При оценке результатов пробы учитывалось: общее время выполнения, точность (процент правильно отмеченных букв от числа букв, которые нужно было отметить), продуктивность (пересчет числа обработанных знаков за 10 минут), устойчивость (сумма точности и продуктивности, переведенных в баллы), устойчивость за каждый временной отрезок (число обработанных знаков, разделенное на число затраченных секунд) и график устойчивости, по которому определялась утомляемость (снижение устойчивости за минуту), вработываемость (повышение устойчивости за минуту), плато или зигзагообразная кривая [67].

Состояние запасов железа и эритропоэза у подростков оценивалось при включении в исследование путем подсчета показателей общего анализа крови и определения уровня сывороточного ферритина. Для исключения ложноотрицательных результатов под влиянием воспаления определен уровень С-реактивного белка количественным методом.

В 0 день исследования произведен забор венозной крови в пробирки Vacuett (Greiner, Австрия) с активатором свертывания (4,5 мл) для определения сывороточного ферритина и С-реактивного белка в сыворотке и в пробирки Vacuett (Greiner, Австрия) с 3ЭДТА (4,5 мл) для определения общего анализа крови. Доставка материала в лабораторию осуществлялась в течение не более 3 часов с момента забора.

Общий анализ крови проведен на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i (Sysmex, Япония) методом флуоресцентной проточной цитометрии, уровень сывороточного ферритина и С-реактивного белка – на автоматическом биохимическом анализаторе Integra 400 plus (Roche, Швейцария) иммунотурбидиметрическим методом.

Детям с выявленным ДЖ проведено контрольное лабораторное исследование после 1 месяца перорального приема препаратов железа с целью определения эффективности проводимой терапии препаратами железа и принятия решения о ее пролонгации.

В 0 день (+2 дня) исследования произведен забор кала для определения базисного уровня содержания классов микроорганизмов. Контрольное исследование проведено после 1 месяца перорального приема препаратов железа.

Материал собирался в стерильный пластиковый одноразовый контейнер с ложечкой и закручивающейся крышкой. Контейнер маркировался с указанием данных пациента, даты и времени сбора материала и доставлялся в микробиологическую лабораторию в изотермических условиях в течение 2 часов после сбора. В лаборатории осуществлялся посев исследуемого материала на расширенный перечень искусственных питательных сред с последующим культивированием как в аэробной, так и анаэробной газовой атмосфере. Первичный посев осуществлялся на 5% кровной агар с дефибрированной кровью, висмут-сульфитный агар, SS-агар, селективную среду для выделения анаэробных организмов, универсальную хромогенную среду, маннитоловый агар, среды для селективного выделения лактобактерий и бифидобактерий, клостридий, а также агар Сабуро (HiMedia, Индия). Для создания анаэробных условий использовали газогенерирующие пакеты (Анаэрогаз, Россия). Культивирование посевов осуществлялось при температуре 37⁰С в течение 3-7 суток в зависимости от особенностей метаболизма искомым представителей.

Идентификацию выделенных культур проводили с помощью MALDI-ToF – матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации, который основан на многократном воздействии лазерного импульса на бактериальные клетки, помещенные на мишень и предварительно покрытые раствором матрицы. В качестве матрицы использована α -циано-4-гидроксикоричная

кислота (HCCA), (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Для идентификации выделенных культур применялся метод прямого нанесения. Метод заключается в непосредственном нанесении одиночной колонии (или ее части) тонким слоем на единичную лунку 96-луночной мишени, начиная от середины лунки по спирали. В течение часа после нанесения биоматериал покрывался 1 мкл свежеприготовленного раствора матрицы (HCCA).

2.1.4 Лабораторные критерии

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, анемией считалось снижение уровня гемоглобина ниже 120 г/л, дефицит железа диагностировался при снижении уровня сывороточного ферритина менее 15 мкг/мл при нормальном уровне СРБ, определенном количественным методом [200]. Железодефицитная анемия устанавливалась при сочетании анемии и дефицита железа, латентный дефицит железа – при наличии дефицита железа и отсутствии анемии.

Гипохромией считалось снижение MCH ниже 26 пг, микроцитозом – снижение MCV ниже 80 фл, анизоцитозом – уровень RDW-CV выше 14% [18, 200].

Для идентификации культур использовалась стандартная библиотека спектров компании Bruker Daltonik GmbH. Оценка результата идентификации с использованием MALDI-ToF масс-спектрометра проводилась автоматически, с помощью программного обеспечения MALDI Biotyper RTC по уровню коэффициента совпадения (Score) от 0 до 3, при этом идентификация при уровне 0,000-1,699 рассматривалась как низкодостоверная, идентификация до рода высокодостоверная при значениях – 1,700-1,999, идентификация высокодостоверная до вида при значениях – 2,000-2,999, в соответствии с рекомендациями производителя оборудования.

2.1.5 Саплементация железом

По результатам анализов дети разделены на три ветви: здоровые, с ЛДЖ и с ЖДА. Все дети с 1 по 31 день исследования получали пероральные препараты железа.

В качестве препарата для саплементации железом использовался железа (III) гидроксид полимальтозат. По данным мета-анализа данная форма железа переносится лучше солевых препаратов железа, вызывает меньше нежелательных явлений [239] и при этом высоко эффективен в терапии ЖДА [135].

В соответствии с официальной инструкцией и физиологическими потребностями, здоровые подростки получали 15 мг/сутки (1,5 мл) железа (III) гидроксид полимальтозата в виде сиропа 1 раз в день во время завтрака на 1-30 день исследования включительно [181]. Дети с установленным латентный дефицитом железа получали 2,5 мг/кг/сутки, а с ЖДА – 5 мг/кг/сутки железа (III) гидроксид полимальтозата в виде жевательных таблеток в зависимости от массы тела 1 раз в день во время завтрака на 1-30 день исследования включительно.

В соответствии с приказом МВД России от 23.06.2020 №444 "О некоторых вопросах продовольственного обеспечения отдельных категорий сотрудников и иных категорий лиц в органах внутренних дел Российской Федерации в мирное время" (Зарегистрирован в Минюсте России 24.09.2020 N 60013) [54] все дети с момента поступления в кадетский корпус получали ежедневно 1 драже поливитаминного препарата («Ревит»: аскорбиновая кислота 35 мг, ретинола пальмитат 1.38 мг, рибофлавин 1 мг, тиамин гидрохлорид 1 мг). Так как витамин С по некоторым данным улучшает биодоступность препаратов железа [17, 23] или, как минимум, не оказывает влияния на всасывание железа [230], данное назначение не отменялось и препараты принимались совместно.

Опрос с целью выявления и регистрации возможных нежелательных эффектов саплементации, включая головную боль, изменение цвета кала, диарею, тошноту, боль в животе, запор, рвоту, изменение цвета эмали зубов, гастрит, зуд, сыпь, крапивницу, эритему, мышечные спазмы и миалгию производился ежедневно, полный клинический осмотр всех участников исследования проводился на 7, 14, 21 день исследования.

2.2 Методы статистической обработки результатов исследования

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (σ). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$; $Q3$). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента.

Различия показателей считались статистически значимыми если р-значение было меньше уровня значимости 0,05.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Полученное значение точного критерия Фишера Р более 0,05 свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Значение Р менее 0,05 – об их наличии.

При сравнении средних показателей, рассчитанных для связанных выборок (значений показателя до и после саплементации железом), использовался парный t-критерий Стьюдента.

Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Уилкоксона.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент

ранговой корреляции Спирмена. Значимость коэффициента корреляции проверялась с помощью критерия Стьюдента.

2.3 Характеристика объекта исследования

В связи с ограниченным числом детей, обучающихся в кадетском корпусе, и малым размером группы подростков с ЖДС, выявленных при первоначальном обследовании, набор подростков в исследование проведен двукратно: в период с 18.03.2021 по 30.04.2021 и с 08.11.2022 по 16.12.2022 методом сплошной выборки в рамках планового профилактического осмотра с донабором в группу ЖДС. При первом наборе скринировано 136 подростков, исключено из исследования (острые инфекционные заболевания, образование сгустка при заборе крови, жидкий стул в дни обследования) 14 человек, всего обследовано 122 человека. При втором наборе скринирован 151 подросток, исключено из исследования (острые инфекционные заболевания, жидкий стул в дни обследования) 8 человек, всего обследовано 143 человека.

Согласно вышеописанным критериям, на момент включения в исследование при первом наборе ЖДА обнаружена у 3 подростков, ЛДЖ – у 20, при втором наборе выявлено 2 подростка с ЖДА и 26 с ЛДЖ. Схема исследования представлена на рисунке 1.1.

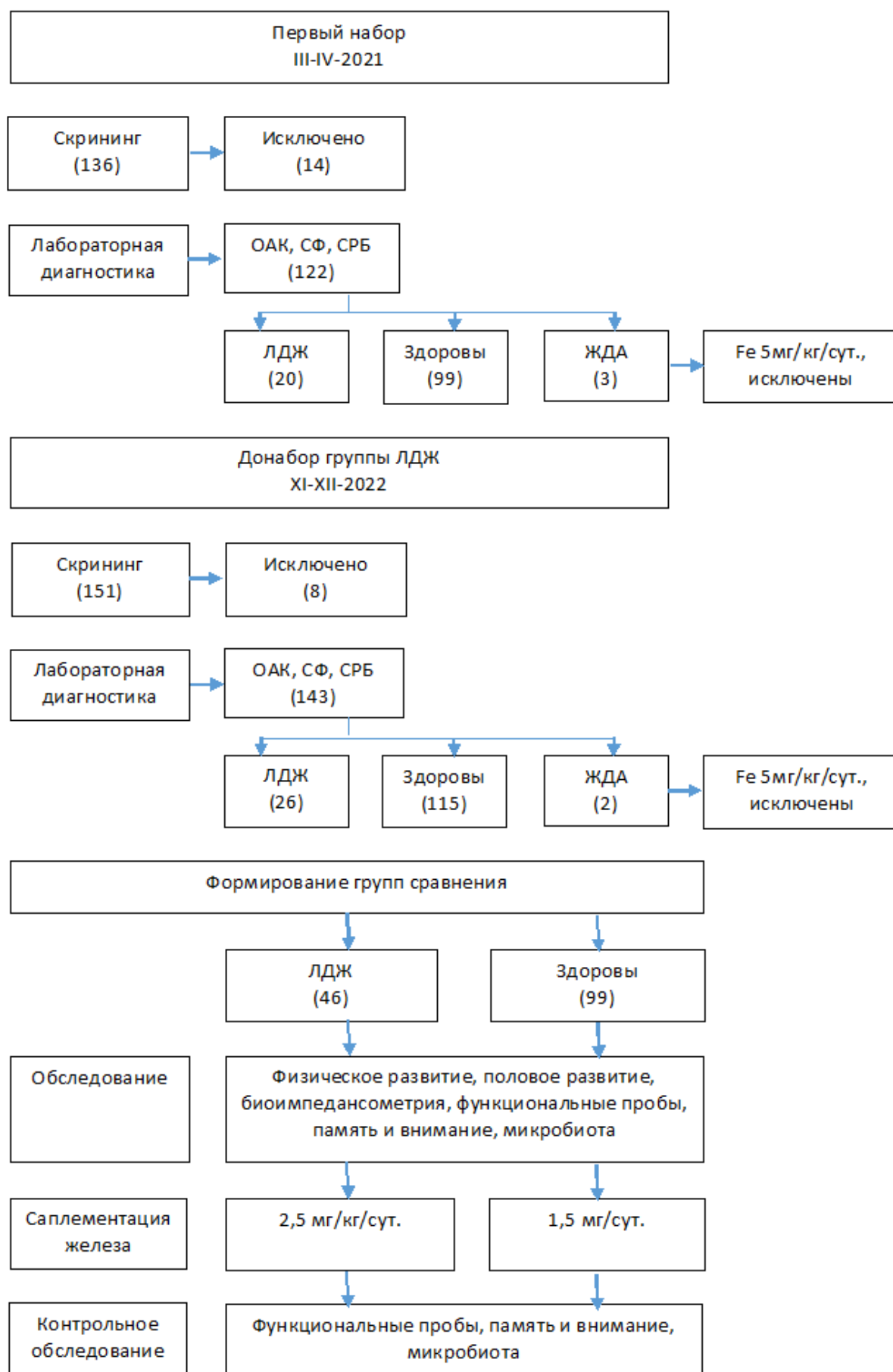


Рисунок 2.1 Схема исследования

Среди 5 детей с диагностированной ЖДА при контрольном обследовании уровень гемоглобина в пределах возрастной нормы был у 3 детей, тогда как в 2 случаях отмечалась отрицательная динамика уровня гемоглобина. Динамика показателей ОАК и запасов железа у детей с ЖДА представлена в таблице (таб. 2.1).

Таблица 2.1 Показатели ОАК и запасов железа у детей с ЖДА до и после лечения препаратами железа в течение 30 дней

Показатель	До лечения	После лечения	p
**Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,01 (4,0; 4,06)	4,47 (4,11; 4,63)	0,125
*Гемоглобин, г/л	107,4 (9,34)	111,5 (13,1)	0,152
*MCV, фл	73,0 (4,77)	72,4 (5,0)	0,885
*MCH, пг	25,02 (0,73)	23,96 (2,62)	0,322
*RDW-CV, %	14,1 (2,8)	18,8 (1,5)	0,018
*Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,94 (1,47)	5,04 (0,75)	0,246
*Тромбоциты, $\times 10^9/л$	313,6 (72,9)	269,4 (45,4)	0,290
*С-реактивный белок, г/л	0,89 (0,79)	0,48 (0,36)	0,446
*Сывороточный ферритин, мкг/л	9,2 (3,4)	16,5 (8,9)	0,235

* - нормальное распределение, M (σ). Парный t критерий для связанных выборок

** - распределение, отличное от нормального, Me (Q_1 ; Q_3). W критерий Уилкоксона

Подросткам с ЖДА проведено обследование согласно протоколу в полном объеме, а также саплементация железом в лечебной дозе, однако в связи с их незначительным общим количеством, а также потенциальным влиянием на изучаемые параметры не дефицита железа, а анемии, дети с ЖДА были исключены из последующего анализа. Данные об этой группе подростков представлены только в подглаве 3.1 «Распространенность железодефицитной анемии и латентного дефицита железа у мальчиков-подростков».

Таким образом, в основную группу детей с ЛДЖ вошло 46 человек. В связи с достаточным числом детей, составивших контрольную группу здоровых при первом наборе (99 человек), принято решение не включать дополнительно подростков с нормальными показателями ОАК и запасов железа из второго набора в исследование.

Средний возраст подростков составил 14,8 (0,9) лет, возраст в группах сравнения не отличался: в основной группе 14,6 (0,9) лет, в контрольной группе 14,8 (0,7) ($p=0,278$).

Обучение мальчиков-кадетов характеризуется повышенными физическими нагрузками и повышенным питанием, в связи с этим и необходимостью оценки возможности переноса полученных в исследовании результатов на общую популяцию, мы сравнили уровень физической нагрузки и особенности питания кадетов и учеников общеобразовательных школ с одной стороны, и юношей-спортсменов, обучающихся в спортивных школах, школах олимпийского резерва.

Занятия физической культурой мальчиками-кадетами регламентируется Приказом Министерства просвещения Российской Федерации №1312 от 31.05.2021 [57] «Об утверждении федерального базисного учебного плана и примерных учебных планов для образовательных учреждений Российской Федерации, реализующих программы общего образования» и методическими рекомендациями о введении третьего часа физической культуры [51] и составляют 2 часа в неделю плюс 1 час дополнительных занятий, что соответствует занятиям школьника в общеобразовательной школе. Данное количество часов не учитывает дополнительные занятия учеников общеобразовательной школы в спортивных секциях. Отличием физической подготовки кадетов являются дополнительные занятия строевой подготовкой – 55 минут в день 5 дней в неделю, которая предусматривает наличие теоретической части. Таким образом, физическая активность кадетов составляет 8 часов в неделю. Максимальный объем недельной тренировочной нагрузки у юношей-спортсменов составляет до 6 часов в неделю на спортивно-оздоровительном этапе, до 8 часов на этапе начальной подготовки, до 12-18 часов на тренировочном этапе, до 24 часов на этапе совершенствования спортивного мастерства и до 32 часов на этапе высшего спортивного мастерства [56]. Таким образом, физические нагрузки мальчиков-кадетов

соответствуют начальной подготовке юных спортсменов или стандартной физической нагрузке учащихся общеобразовательной школы при учете занятий в спортивной секции.

Питание детей, обучающихся в кадетском корпусе, учитывает повышенные потребности в микро- и макронутриентах и регламентируются СанПиНом 2.3/2.4.3590-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации общественного питания населения», утвержденным постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 27 октября 2020 г. № 32 [53]. Сравнение среднесуточных пищевых наборов для детей 12 лет и старше и кадетов, обучающихся в 5-8 классе (11-14 лет), что соответствует популяции в нашем исследовании, представлен в таблице 2.2.

Таблица 2.2 Сравнение среднесуточных наборов пищевой продукции для организации питания детей от 12 до 18 лет и кадетов 5-8 классов (СанПиН 2.3/2.4.3590-20)

Наименование видов пищевой продукции питания	Дети 12 лет и старше	Кадеты 5-8 класс	Процент от нормы для обучающихся в общеобразовательных школах
Хлеб ржаной, г	120	120	100%
Хлеб пшеничный, г	200	200	100%
Мука пшеничная, г	20	35	175%
Крупы, бобовые, г	50	50	100%
Макаронные изделия, г	20	20	100%
Картофель, г	187	300	160%
Овощи (свежие, мороженые, консервированные), г	320	430	134%
Фрукты свежие, г	185	400	216%
Сухофрукты, орехи, г	20	90	450%
Соки плодовоовощные, напитки витаминизированные, в т.ч. инстантные, мл	200	200	100%
Мясо 1 категории (в т.ч. субпродукты - печень, язык, сердце), г	118	100	85%
Птица (цыплята-бройлеры потрошенные - 1 кат), г	53	55	104%
Рыба (филе), в т.ч. филе слабо или малосоленое, г	77	90	117%
Молоко, мл	350	300	86%

Кисломолочная пищевая продукция, мл	180	200	111%
Творог (5% - 9% м.д.ж.), г	60	60	100%
Сыр, г	15	15	100%
Сметана, мл	10	15	150%
Масло сливочное, г	35	50	143%
Масло растительное, мл	18	20	111%
Яйцо, шт.	1	1	100%
Сахар, г	35	35	100%
Кондитерские изделия, г	15	20	133%
Чай, г	2	1	50%
Какао-порошок, кофейный напиток, г	2,2	6	273%
Дрожжи хлебопекарные, г	0,3	2	667%
Крахмал, г	4	1,2	30%
Соль пищевая поваренная йодированная, г	5	4	80%
Специи, г	2	-	-

Таким образом, среднесуточный пищевой набор кадетов в среднем отличается от пищевого набора школьника общеобразовательной школы на 49%, а если исключить четыре основные категории, по которым отмечаются максимальные различия (свежие фрукты, сухофрукты, какао и дрожжи), то средние различия составляют всего 7%. Необходимо отметить, что наибольшие отличия отмечаются по калориям и продуктам, богатым углеводами. В то же время нормативы в отношении мяса и субпродуктов у кадетов даже ниже и составляют всего 85% от нормы для школьника общеобразовательной школы.

Рацион мальчиков-кадетов значительно отличается от рациона спортсменов, который регламентирован приказом [56] (таб. 2.3).

Таблица 1 Сравнение среднесуточных наборов пищевой продукции для организации питания кадетов 5-8 классов и юношей-спортсменов (приказ Минспорта РФ №999)

Наименование видов пищевой продукции питания	Кадеты 5-8 класс	Юноши-спортсмены			Процент от нормы для юношей-спортсменов, занимающихся видами спорта группы «а»
		а	б	в	
Хлеб ржаной, г	120	150	150	250	80%
Хлеб пшеничный, г	200	150	200	200	133%

Крупы, бобовые, мука, г	85	70	90	120	121%
Макаронные изделия, г	20	-	-	-	-
Картофель, г	300	250	300	400	120%
Овощи (свежие, мороженые, консервированные), г	430	300	400	400	143%
Фрукты свежие, г	400	450	500	500	89%
Сухофрукты, орехи, г	90	60	60	80	150%
Соки плодовоовощные, напитки витаминизированные, в т.ч. инстантные, мл	200	350	400	600	57%
Мясо, субпродукты и мясопродукты, г	100	365	450	470	27%
Птица (цыплята-бройлеры потрошенные - 1 кат), г	55	55	60	80	100%
Рыба (филе), в т.ч. филе слабо или малосоленое, г	90	80	110	110	113%
Молоко (цельное, кефир, ряженка и другое), мл	500	550	600	800	91%
Творог (5% - 9% м.д.ж.), г	60	70	90	100	86%
Сыр, г	15	30	30	30	50%
Сметана, мл	15	25	30	30	60%
Масло сливочное, г	50	70	80	80	71%
Масло растительное, мл	20	20	20	25	100%
Яйцо, шт.	1	1	1	2	100%
Сахар, конфеты, мармелад, халва, мед, варенье, джем, повидло, мучные кондитерские изделия (печенье, галеты пряники), г	55	220	300	360	25%
Чай, какао-порошок, кофейный напиток, г	7	10	10	10	70%
Дрожжи хлебопекарные, г	2	-	-	-	-
Крахмал, г	1,2	-	-	-	-
Соль пищевая поваренная йодированная, г	4	-	-	-	-
Морская капуста, г	-	25	25	25	-

а, б, в – группы видов спорта: а – виды спорта, связанные с кратковременными, но значительными физическими нагрузками; б – виды спорта, характеризующиеся большим объемом и интенсивностью физической нагрузки; в – виды спорта, связанные с длительными и напряженными физическими нагрузками.

Оказалось, что разница между рационами мальчиков-кадетов и спортсменов в среднем составляет 89%. При этом необходимо отметить, что рацион кадетов содержит больше пшеничного хлеба, макаронных изделий, картофеля, сухофруктов и орехов, то есть, как и при сравнении с учениками общеобразовательных школ, высококалорийных, богатых углеводами

продуктов. В то же время норма мяса и субпродуктов у кадетов составляет всего 27% от нормы для спортсменов.

Таким образом, по уровню физической активности и особенностям питания мальчики-кадеты не соответствуют статусу юношей-спортсменов и умеренно отличаются от учеников общеобразовательных школ. Кроме того, уже на этапе оценки заложенных норм питания у мальчиков-кадетов выявлен возможный фактор риска ЖДС – недостаточное количество мяса и субпродуктов в рационе.

Глава 3. Распространенность железодефицитных состояний у мальчиков-подростков и их взаимосвязь с физическим развитием

3.1 Распространенность железодефицитной анемии и латентного дефицита железа у мальчиков-подростков

Проведенное сплошное обследование 265 мальчиков-подростков I-II группы здоровья выявило, что распространенность ЖДА невысока и составила 1,9% (5), однако еще у 46 человек (17,4%) обнаружен ЛДЖ, таким образом, общая распространенность дефицита железа – 19,2% (51). Сравнительная характеристика основных лабораторных показателей детей групп сравнения приведен в таблице 3.1.

Таблица 3.1 Основные параметры ОАК и запасов железа у детей групп сравнения

Показатель	ЖДА, n=5	ЛДЖ, n=46	Здоровые, n=99
**Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,01 (4,00; 4,06)	4,86 (4,78; 4,99)	4,94 (4,75; 4,99)
**Гемоглобин, г/л	108,0 (99,0; 115,0)	134,0 (127,0; 140,0)	141,0 (136,0; 148,5)
*MCV, фл	73,3 (4,8)	80,1 (5,0)	81,5 (4,0)
*МСН, пг	25,0 (0,7)	28,0 (2,1)	28,7 (1,4)
**Сывороточный ферритин, мкг/л	10,8 (6,3; 11,0)	12,1 (9,2; 13,1)	33,2 (24,2; 48,1)
**С-реактивный белок, мг/л	0,5 (0,4; 1,0)	0,71 (0,31; 1,34)	0,4 (0,22; 0,87)

* - нормальное распределение, М (σ)

** - распределение, отличное от нормального, Me (Q_1 ; Q_3)

Таким образом, выявленная нами частота железодефицитных состояний была значимо выше ожидаемой. Возможным объяснением относительно высокой частоты анемии в популяции детей, не входящих в группу риска по ЖДА, может быть так называемая «спортивная» анемия. Например, среди подростков школы олимпийского резерва анемия обнаружена у 3,1% юношей, что значительно ниже, чем у девушек (27,1%) [61], однако выше, чем 0,9% в общей популяции [62]. А в исследовании Саранета FD, в которое вошло 298 спортсменов в возрасте 10-17 лет (213 – мужской пол), частота анемии у юношей была даже выше: 17,4% по сравнению с 14,1% у девушек [97]. С другой стороны, необходимо отметить, что «спортивная» анемия часто представляет собой ложную анемию, связанную с увеличением объема

плазмы на фоне интенсивных тренировок, при этом абсолютный объем эритроцитов увеличен по сравнению со средним в популяции [100]. В нашем исследовании все случаи анемии были связаны с дефицитом железа (средний уровень сывороточного ферритина 9,6 мкг/л при значении СРБ <5 мг/л) и, несмотря на относительно высокий уровень физической активности, как мы обосновывали выше, учащиеся кадетского училища не могут быть отнесены к спортсменам. Также необходимо отметить, что в исследовании Захаровой И.Н. дефицит железа у юношей 11-17 лет обнаружен также в значительном проценте случаев – 12,4% (24) [78]. И практически такая же частота дефицита железа – 12,6% - при нулевой частоте ЖДА обнаружена в исследовании Eiduson R. et al. у подростков и молодых мужчин [208].

Необходимо отметить, что часть детей, обучающихся в училище, является сиротами или находится под опекой. В нашем исследовании социальный статус не оказывает влияния на риск развития дефицита железа: среди детей с ЖДС находились под опекой 10,9% (5), тогда как в контрольной группе – 21,2% (21) ($p=0,165$).

3.2. Параметры физического развития в группах сравнения

Основные антропометрические показатели в группах сравнения не отличались (таб. 3.2).

Таблица 3.2 Антропометрические параметры у детей групп сравнения

Показатель	Основная группа, n=46	Контрольная группа, n=99	p
*Рост, см	166,4 (8,0)	166,3 (9,4)	0,978
*ИМТ	21,6 (2,1)	21,3 (3,1)	0,464
*Вес, кг	59,6 (8,0)	59,2 (11,0)	0,781
**Окружность талии, см	71,0 (70,0; 76,0)	71,0 (65,0; 75,0)	0,196
*Окружность бедер, см	90,5 (4,9)	89,7 (6,3)	0,389
**Окружность запястья, см	16,4 (16,0; 17,0)	16,0 (15,5; 16,5)	0,128
*Окружность грудной клетки при максимальном выдохе, см	89,2 (7,4)	87,9 (7,4)	0,331
*Окружность грудной клетки при максимальном вдохе, см	82,1 (6,2)	81,3 (6,9)	0,485

*Окружность плеча при максимальном напряжении мышц, см	28,7 (3,1)	27,9 (3,2)	0,200
*Окружность плеча в расслабленном состоянии, см	25,7 (2,3)	25,4 (2,7)	0,373
*Окружность головы, см	55,5 (1,5)	55,4 (1,6)	0,829

* - нормальное распределение, М (σ). t критерий Стьюдента

** - распределение, отличное от нормального, Me (Q₁; Q₃). U критерий Манна-Уитни

У детей групп сравнения не обнаружено отличий телосложения, оцененного по коэффициенту пропорциональности, индексу талия/бедра, индексу стени и индексу Пинье.

У большинства обследованных детей ИМТ был в пределах нормы: 63,0% (29) в основной и 58,6% (58) в контрольной группе (p=0,610). Избыточная масса тела обнаружена у 28,3% (13) и 32,3% (32) детей групп сравнения соответственно, у 1 ребенка основной группы (2,2%) и 4 детей контрольной группы (4,0%) выявлено ожирение. Дефицит массы тела по ИМТ установлен у 6,5% (3) и 5,1% (5) детей групп сравнения.

Также не отличалась толщина подкожно-жировой складки, измеренная при помощи калипера (таб. 3.3). Среднее значение в основной группе составило 7,5 мм (6; 9,5), тогда как в контрольной группе – 9,0 мм (6,75; 10,5) (p=0,228).

Таблица 3.3 Результаты калиперометрии детей групп сравнения

Толщина складки, мм	Основная группа, n=46	Контрольная группа, n=99	p
в области двуглавой мышцы	8,0 (4,0; 9,0)	7,0 (4,0; 9,0)	0,625
в области трехглавой мышцы	10,0 (8,0; 12,0)	10,0 (6,0; 11,0)	0,703
в области угла лопатки	10,0 (8,0; 12,0)	10,0 (8,0; 12,0)	0,885
в области паховой складки	8,0 (7,0; 10,0)	8,0 (7,0; 10,0)	0,409

распределение, отличное от нормального, Me (Q₁; Q₃). U критерий Манна-Уитни

Ни для одного из перечисленных антропометрических параметров не обнаружено корреляции с уровнем сывороточного ферритина.

Всем детям проведена биоимпедансометрия. По результатам анализа состава тела объем жировой массы, ее процент, а также объем висцерального

жира в группах не отличался. Так, жировая масса в основной группе составляла 12,7 (3,4) кг, тогда как в контрольной группе – 13,0 (4,8) кг, $p=0,675$, процент жировой массы 21,4 (5,4) кг и 21,5 (5,8) кг соответственно ($p=0,874$). Интересно отметить, что при использовании в качестве критерия избыточной массы тела не ИМТ, а процента жировой массы по данным биоимпедансометрии, значительно изменяется доля детей, которым может быть диагностирована избыточная масса тела и ожирение (рис. 3.1), однако различия между группами остаются незначимыми ($p=0,534$).

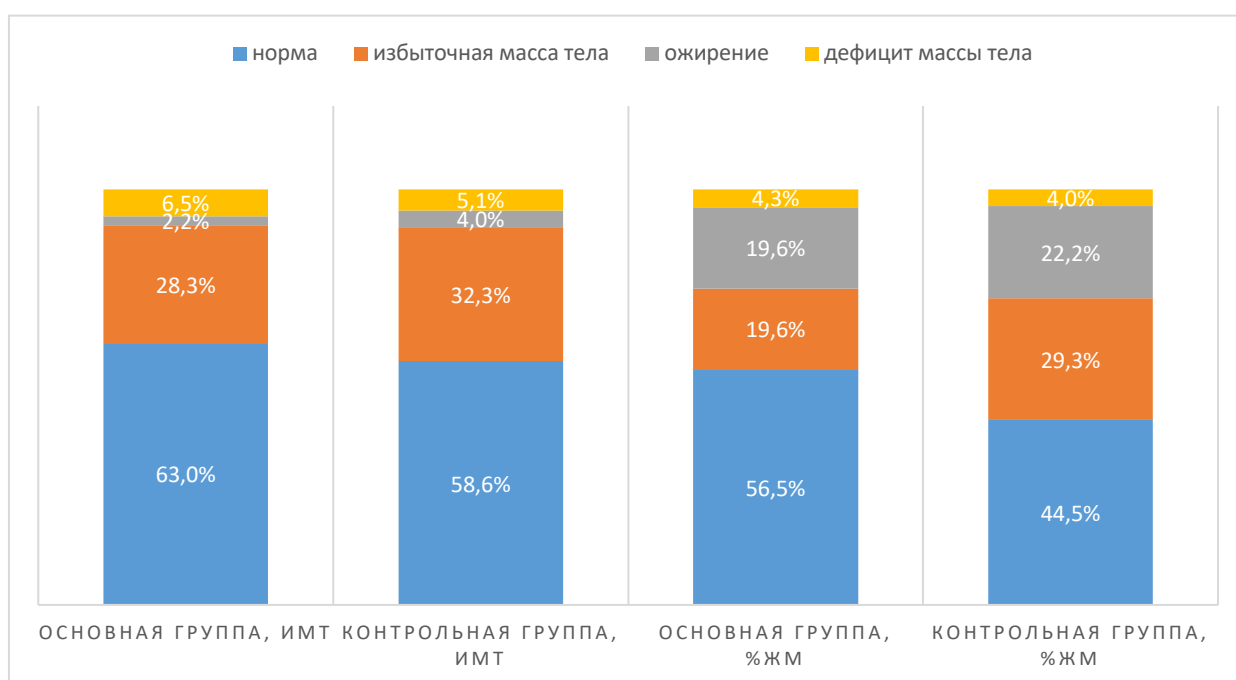


Рисунок 3.1 Распределение детей групп сравнения по массе тела, оцененной по ИМТ и по проценту жировой ткани при биоимпедансометрии

Распространенность ожирения среди мальчиков значительно изменяется в зависимости от выбранного метода, увеличиваясь без учета разделения на группы с 3,4% по ИМТ до 21,4% по проценту жировой ткани при биоимпедансометрии. Очевидно, что распространенность, полученная по ИМТ, гораздо ближе к мировым и общероссийским данным. Так, среди мальчиков Свердловской области распространенность ожирения составила 6,5-8,0% (у детей 15-17 и 10-14 лет соответственно) [4], в Тюменском регионе 8,7% мальчиков младшего школьного возраста страдают ожирением [19].

Согласно данным формы профилактических отчетов №030-ПО/о-17, в 2019 году в Самарской области всего зарегистрировано 3,7% детей с ожирением. При этом частота ожирения среди мальчиков была еще ниже – 1,3%. Избыточная масса тела у мальчиков 10-17 лет выявлена в ходе профилактических осмотров у 13,0%. В то же время, сплошные осмотры в школах показали, что наибольшая распространенность ожирения фиксировалась у девочек 8-9 лет (15%) и мальчиков в 10-11 лет (12%) [25]. Возможным объяснением отличий распространенности ожирения в нашем исследовании могут быть особенности выборки – обследовались здоровые мальчики без хронической патологии, получающие большую часть времени (учебный год) адекватное сбалансированное питание и физические нагрузки. В тоже время необходимо отметить, что несмотря на указанные особенности выборки, выявлен не нулевой уровень ожирения, что указывает на необходимость поиска факторов риска, не связанных с образом жизни. Выявленный процент избыточной жировой массы по результатам биоимпедансометрии значительно превышает ожидаемый. Занимаясь данным вопросом более подробно, мы изучили совпадение и несовпадение определения избыточной массы тела и ожирения у детей этими двумя методами – ИМТ и по проценту жировой массы при биоимпедансометрии. Без учета разделения на группы, диагноз избыточной массы тела по ИМТ или по проценту жировой ткани может быть установлен 73 подросткам, ожирение – 34. При этом совпадение диагнозов (и ИМТ и процент жировой ткани) произошло в 20,5% (15) случаев в отношении избыточной массы тела и 11,8% (4) в отношении ожирения. Известно, что на результаты определения ИМТ влияют такие факторы как возраст, пол и стадия полового созревания, этническая принадлежность, объем мышечной массы и рост [92, 93]. ИМТ может давать ложноположительные результаты при значительном относительном объеме мышечной массы и ложноотрицательные результаты при висцеральном типе ожирения на фоне низкой мышечной массы. В связи с этим, мы проанализировали результаты определения процента жировой ткани

и ИМТ с учетом типа телосложения детей, оцененного по индексу Пинье (таб. 3.4).

Таблица 3.4 Частота выявления избыточной массы тела и ожирения у кадетов в зависимости от типа телосложения

Тип телосложения	Избыточная масса тела, n=73				Ожирение, n=34			
	совпадение	только ИМТ	только % ЖТ	p	совпадение	только ИМТ	только % ЖТ	p
Нормостеническое	9,6% (7)	35,6% (26)	16,4% (12)	<0,001	0% (0)	0% (0)	47,1% (16)	0,002
Астеническое	0% (0)	0% (0)	15,1% (11)		0% (0)	0% (0)	11,8% (4)	
Гиперстеническое	12,3% (9)	8,2% (6)	2,7% (2)		11,8% (4)	14,7% (5)	14,7% (5)	

Таким образом, ИМТ как показатель избыточной массы тела и ожирения отражает патологические изменения только при «классическом» ожирении, сопровождающимся гиперстеническим типом телосложения и не выявляет висцеральное ожирение при нормальном весе. По проблеме метаболического ожирения при условно нормальном весе существует небольшое количество статей, однако они находятся в соответствии с полученными нами данными [145].

Из других показателей биоимпедансометрии в группах сравнения не отличался объем и процент активной клеточной массы и скелетной мышечной массы (таб. 3.5).

Таблица 3.5 Сравнение отдельных показателей биоимпедансометрии у детей групп сравнения

Показатель	Основная группа, n=46	Контрольная группа, n=99	p
Активная клеточная масса, кг	25,4 (4,8)	25,2 (5,3)	0,826
% активной клеточной массы	53,9 (3,2)	54,4 (3,2)	0,415
Скелетная мышечная масса, кг	27,3 (4,1)	26,8 (4,1)	0,494
% скелетной мышечной массы	58,0 (1,9)	58,3 (4,2)	0,619

нормальное распределение, M (σ).

Несмотря на отсутствие различий в распространенности железодефицитных состояний в группах, мы проанализировали уровень

сывороточного ферритина с учетом установленной избыточной массы тела и ожирения. В связи с вышеописанными отличиями между методами, подгруппы сформированы двумя способами – по ИМТ и по проценту жировой ткани при биоимпедансометрии (таб. 3.6). Дети с дефицитом массы исключены.

Таблица 3.6 Уровень сывороточного ферритина у детей в зависимости от массы тела, оцененной по ИМТ и по проценту жировой ткани при биоимпедансометрии (без учета первоначального разделения на подгруппы)

Разделение на подгруппы по ИМТ			
	Избыточная масса тела и ожирение, n=50	Норма, n=87	p
Сывороточный ферритин, мкг/л	30,7 (19,3; 45,7)	28,7 (17,2; 43,3)	0,617
	Ожирение, n=5	Норма, n=87	p
Сывороточный ферритин, мкг/л	40,6 (36,7; 50,0)	28,7 (17,2; 43,3)	0,247
Разделение на подгруппы по проценту жировой массы при биоимпедансометрии			
	Избыточная масса тела и ожирение, n=69	Норма, n=70	p
Сывороточный ферритин, мкг/л	35,15 (20,8; 48,6)	18,8 (16,4; 20,0)	<0,001
	Ожирение, n=31	Норма, n=70	p
Сывороточный ферритин, мкг/л	40,8 (19,4; 56,3)	18,8 (16,4; 20,0)	0,012

распределение, отличное от нормального, Me (Q₁; Q₃). U критерий Манна-Уитни

Таким образом, оказалось, что при учете процента жировой массы, определенной методом биоимпедансометрии, уровень сывороточного ферритина достоверно выше у детей с избыточной массой тела и, особенно, с ожирением. Литературные данные по вопросу взаимосвязи ожирения и дефицита железа можно характеризовать как неоднородные. С одной стороны, существуют исследования, в ходе которых не выявлено никакой взаимосвязи этих состояний [217, 232], с другой стороны мета-анализ подтвердил связь ЖДА и ожирения у детей (ОШ 2,1, 95% ДИ 1,4-3,2) [202]. Объяснением таких различий может быть механизм развития дефицита железа при ожирении через хроническое воспаление, которое модулирует уровень гепсидина, что, в свою очередь, приводит к сниженной абсорбции железа в кишечнике [175]. Так как сывороточный ферритин является острофазовым показателем, его

уровень также повышается при воспалении и тем самым маскирует существующий дефицит железа. Поэтому использование других параметров, отражающих запасы железа в организме и независящих от воспаления, например, растворимых трансферриновых рецепторов или коррекция референсных значений для сывороточного ферритина на воспаление могут дать более достоверные результаты [217], а для определения избыточной массы тела и ожирения должен использоваться метод биоимпедансометрии.

Дальнейшее изучении возможной ассоциации с уровнем сывороточного ферритина показало корреляцию для показателей, характеризующих жировой обмен по результатам биоимпедансометрии, но не ИМТ (таб. 3.7).

Таблица 3.7 Корреляция уровня СФ, мкг/л, с массой тела и отдельными показателями биоимпедансометрии, характеризующими жировой обмен

Масса тела, кг	ИМТ	Жировая масса	Висцеральный жир	% жировой массы	% скелетной мышечной массы
$r_s = 0,118$ $p = 0,165$	$r_s = 0,037$ $p = 0,665$	$r_s = 0,210$ $p = 0,013$	$r_s = 0,208$ $p = 0,014$	$r_s = 0,239$ $p = 0,005$	$r_s = -0,136$ $p = 0,111$

Rho коэффициент Спирмена, значимые различия при $p < 0,05$.

Полученные результаты согласуются с данными других исследований, которые также не выявили связи ИМТ и отдельных антропометрических параметров с дефицитом железа [164].

В ходе оценки полового развития составлены половые формулы по J.M. Tanner [84]: лобковое оволосение (P1-5), аксиллярное оволосение (A1-3), развитие гениталий (G1-6). Дополнительно оценивали изменение голоса (V0-2), формирование щитовидного хряща (L0-2) и оволосение лица (F0-5) [39]. В целом половое развитие всех мальчиков соответствовало возрастной норме, что объясняется широкими возрастными пределами начала пубертата: у мальчиков они составляют 9-14 лет [8]. Тем не менее оказалось, что, несмотря на отсутствие различий возраста обследованных детей, темпы полового развития в основной группе были ниже, чем в контрольной. Так, лобковое оволосение в основной группе оценено на 2,5 (2; 3), тогда как в контрольной группе – на 3 (3; 4) балла ($p=0,009$), а развитие гениталий на 3 (2; 4) и 4 (3; 5)

баллов соответственно ($p=0,022$). По степени аксиллярного оволосения достоверных различий не получено ($p=0,296$). Кроме того, выявлена корреляция между уровнем полового развития и уровнем сывороточного ферритина у мальчиков-подростков: для лобкового оволосения $r_s = 0,186$, $p = 0,028$, для развития гениталий – $r_s = 0,224$, $p = 0,008$.

Таким образом, физическое развитие мальчиков-подростков с дефицитом железа не отличалось от здоровых сверстников. Учитывая то, что питание детей в течение учебного года не отличалось, а по результатам осмотра врачом-педиатром и узкими специалистами не выявлено различий между группами в частоте заболеваний (рис. 3.2), вероятно существование других факторов, влияющих на эффективность всасывания алиментарного железа. Исключение в плане выявленной патологии составляют патология опорно-двигательного аппарата, которая встречалась чаще у детей с ЛДЖ: 23,9% (11) против 9,1% (9) в контрольной группе ($p=0,020$).

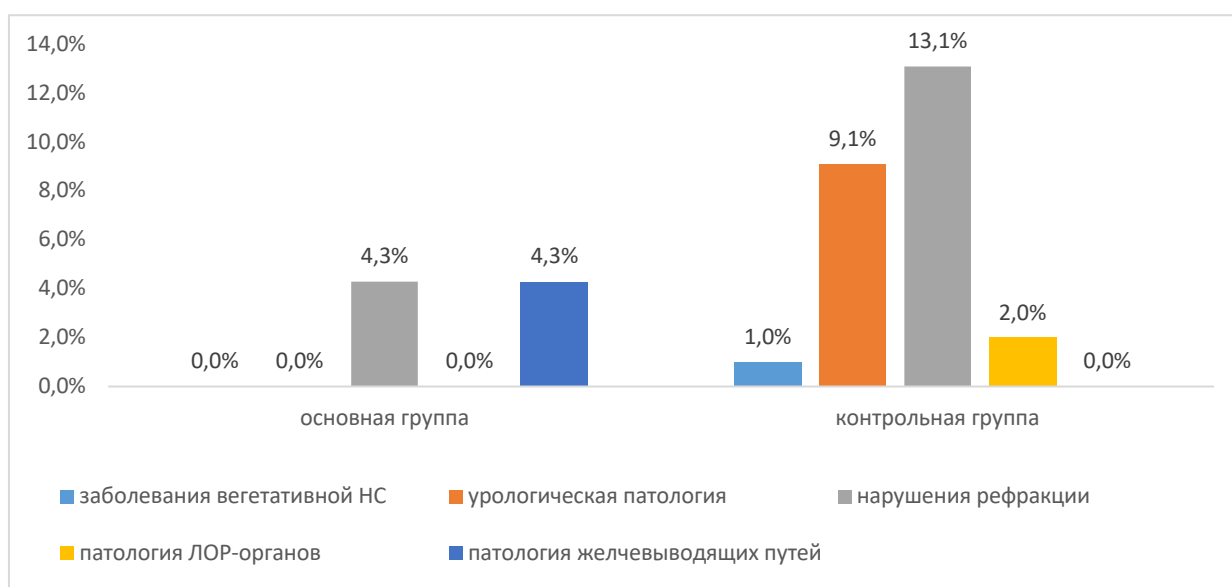


Рисунок 3.2 Частота соматической патологии, выявленной по результатам углубленного профилактического осмотра узкими специалистами

Наши результаты подчеркивают необходимость изучения проблемы железодефицитных состояний не только в традиционных группах риска, но и у мальчиков подросткового возраста.

3.3. Влияние дефицита железа на функциональное состояние организма

С целью определения влияния дефицита железа на функциональное состояние организма мальчиков-подростков, нами проведен ряд проб на этапе включения в исследование.

Адаптивные возможности дыхательной системы оценены по пробе Генчи. Серединное время задержки дыхания составило 20'' (15; 23), при этом в группе ЛДЖ время пробы Генчи было значимо короче: 17'' (11; 22) против 20'' (16; 25) у здоровых ($p=0,016$).

В покое показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений в группах сравнения, несмотря на известное влияние анемии на сердечно-сосудистую систему, не отличалась (таб. 3.8).

Таблица 3.8 Показатели, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы, детей групп сравнения в покое

Показатель	Основная группа, n=46	Контрольная группа, n=99	p
ЧСС, в минуту	82,2 (14,9)	82,3 (15,2)	0,984
САД, мм рт. ст.	124,5 (14,1)	121,8 (12,2)	0,264
ДАД, мм рт. ст.	69,3 (7,4)	69,9 (10,1)	0,659
ПАД, мм рт. ст.	55,2 (13,5)	51,9 (12,1)	0,151

нормальное распределение, M (σ). t критерий Стьюдента

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы определялось по результатам пробы Мартине-Кушелевского (таб. 3.9, 3.10). Помимо ЧСС и АД после нагрузки анализировалось время восстановления показателей, степень их изменения и степень напряженности в абсолютных цифрах и в соответствии с центильными таблицами для детей соответствующего пола и возраста.

Таблица 3.9 Показатели пробы Мартине-Кушелевского детей групп сравнения (абс. значения)

Показатель	Основная группа, n=46	Контрольная группа, n=99	p
*ЧСС1, в минуту	87,9 (12,6)	86,9 (17,7)	0,704
*САД1, мм рт. ст.	129,0 (10,8)	130,3 (14,4)	0,545
*ДАД1, мм рт. ст.	67,2 (8,1)	69,3 (10,1)	0,197
*ПАД1, мм рт. ст.	61,7 (9,8)	60,4 (15,8)	0,533

*Время восстановления АД, сек.	150,0 (93,6)	152,4 (93,4)	0,885
**Время восстановления ЧСС, сек.	120,0 (120,0; 180,0)	120,0 (60,0; 120,0)	0,001

* - нормальное распределение, М (σ). t критерий Стьюдента

** - распределение, отличное от нормального, Me (Q₁; Q₃). U критерий Манна-Уитни

Таблица 3.10 Показатели пробы Мартине-Кушелевского детей групп сравнения (оценка по центильным таблицам)

Показатель		Основная группа, n=46	Контрольная группа, n=99	p
Время восстановления АД, сек.	P1-P25	52,2% (24)	51,5% (51)	0,906
	P25-P75	28,3% (13)	31,3% (31)	
	P75-P100	19,6% (9)	17,2% (17)	
Время восстановления ЧСС, сек.	P1-P25	13,0% (6)	39,4% (39)	<0,001
	P25-P75	39,1% (18)	38,4% (38)	
	P75-P100	47,8% (22)	22,2% (22)	
Изменение ЧСС, %	P1-P25	89,1% (41)	97,0% (96)	1,000
	P25-P75	0% (0)	0% (0)	
	P75-P100	10,9% (5)	3,0% (3)	
Изменение САД, %	P1-P25	54,3% (25)	59,6% (59)	0,429
	P25-P75	34,8% (16)	35,4% (35)	
	P75-P100	10,9% (5)	5,1% (5)	
Изменение ДАД, %	P1-P25	15,2% (7)	19,2% (19)	0,257
	P25-P75	73,9% (34)	60,6% (60)	
	P75-P100	10,9% (5)	20,2% (20)	
Изменение ПАД, %	P1-P25	60,9% (28)	60,6% (60)	0,928
	P25-P75	32,6% (15)	34,3% (34)	
	P75-P100	6,5% (3)	5,1% (5)	
Степень напряжения	P1-P25	84,8% (39)	94,9% (94)	0,051
	P25-P75	15,2% (7)	4,0% (4)	
	P75-P100	0% (0)	1,0% (1)	

Критерий Хи-квадрат для произвольных таблиц

При анализе полученных данных выявлено, что степень изменения ЧСС и АД в группах сравнения не отличалась, однако для детей с ЖДС характерно достоверно более медленное восстановление ЧСС, а также более высокую степень напряжения ($p=0,051$), что отражает повышенную нагрузку, создаваемую дефицитом железа на сердечно-сосудистую систему. Особую значимость эти изменения приобретают в свете того, что уровень гемоглобина у детей был в пределах нормы, таким образом, негативное влияние оказывает не анемия, а именно дефицит железа.

Оценка мышечной силы кистевым динамометром не выявила различий между сравниваемыми группами: 32,8 (7,8) даН против 31,5 (7,9) даН ($p=0,383$).

Средние значения показателей физической подготовленности в группах до саплементации не отличались (таб. 3.11).

Таблица 3.11 Показатели физической подготовленности детей групп сравнения до саплементации

Показатель	Основная группа, n=46	Контрольная группа, n=99	p
**подтягивание из виса на высокой перекладине, число раз	6,0 (1,0; 10,0)	5,0 (0,0; 9,0)	0,614
**поднимание туловища из положения лежа на спине, число раз	49 (41; 54)	47 (40; 49)	0,139
*прыжок в длину с места толчком двумя ногами, см.	192,0 (20,7)	195,4 (24,7)	0,485
**челночный бег 3х10 м, сек.	7,7 (7,4; 7,9)	7,8 (7,45; 8,2)	0,235
**бег на 60 м, сек.	9,1 (8,5; 9,4)	9,0 (8,6; 9,6)	0,710
**бег на 2000 м, мин. сек.	10,02 (9,4; 12,42)	10,12 (9,39; 13,16)	1,000

* - нормальное распределение, M (σ). t критерий Стьюдента

** - распределение, отличное от нормального, Me (Q_1 ; Q_3). U критерий Манна-Уитни

При проведении координаторной пробы оказалось, что время выполнения пробы каждой степени сложности не отличалось, хотя в основной группе отмечалась тенденция к сокращению времени выполнения, что, вероятно, отражает утомляемость (рис. 3.3).

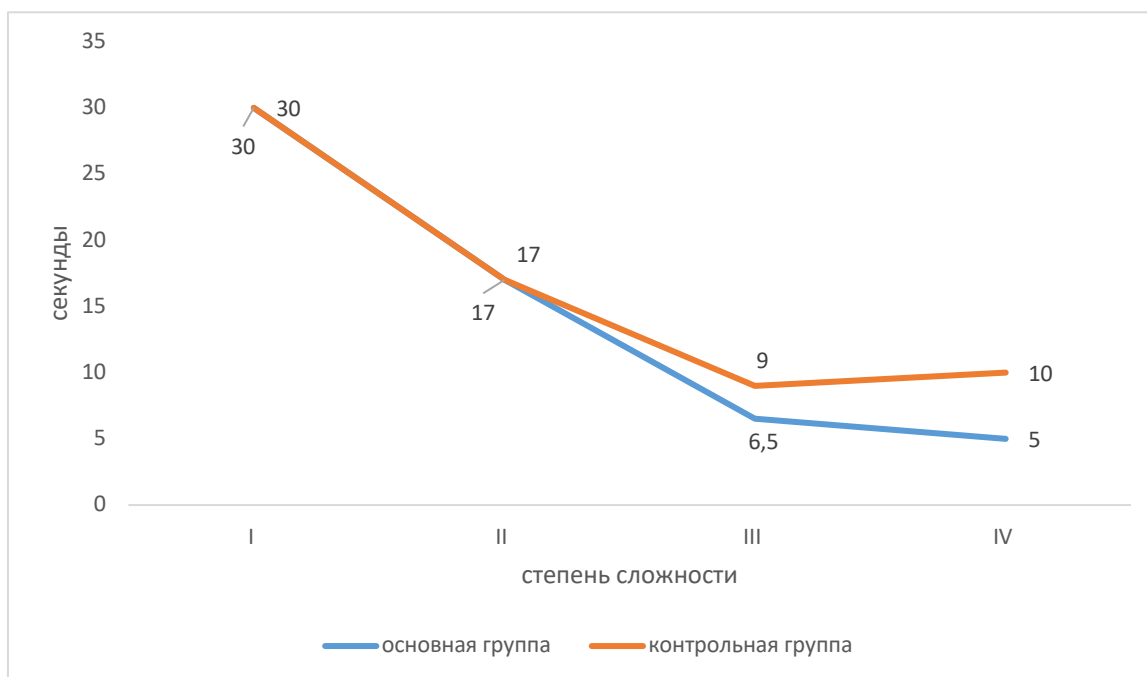


Рисунок 3.3 Результаты координаторной пробы детей групп сравнения

3.4. Влияние дефицита железа на память и внимание

Литературные данные о влиянии дефицита железа и ЖДА на когнитивные возможности характеризуются высокой неоднородностью. Существуют как исследования, показывающие необратимые последствия дефицита железа, особенно в раннем возрасте [131, 143], а также связь с другими нейро-когнитивными нарушениями [143, 172]. С другой стороны, некоторые исследования не выявляют значимого влияния дефицита железа на когнитивное развитие [244] или даже говорят о негативном влиянии избыточной саплементации железом в младенчестве на дальнейшее развитие [179]. Дополнительно проблема осложняется тем, что большинство исследований сосредоточено на детях младшего возраста, хотя в последнее время появляются данные о влиянии дефицита железа с анемией и без нее, и в пожилом возрасте [177]. В связи с этим, мы изучили особенности памяти и внимания у детей с ЛДЖ в сравнении со здоровыми.

Проба с запоминанием 10 слов не выявила различий между группами: запомнили все слова 39,1% (18) детей основной группы и 40,4% (40) детей контрольной группы ($p=0,885$). Серединное число запомненных слов также не

отличалось: 6 (5; 8) в основной и 6 (5; 7) в контрольной группе ($p=0,434$). Нормальный тип кривой запоминания слов (к третьему повторению исследуемый воспроизводит 9 или 10 слов и при последующих повторениях удерживается на числах 9 или 10) выявлен у 52,2% (24) детей с ЛДЖ и 46,5% (46) детей группы сравнения ($p=0,523$).

Таблица 3.12 Тип кривой запоминания 10 слов (проба Лурии)

Тип кривой	Основная группа, n=46	Контрольная группа, n=99	p
нормальная	52,2% (24)	46,5% (46)	0,700
плато	6,5% (3)	4,0% (4)	
снижение	4,3% (2)	3,0% (3)	
зигзагообразная	41,3% (17)	46,5 (46)	

Критерий Хи-квадрат для произвольных таблиц

Патологическая кривая запоминания слов, характеризующая утомление (снижение числа запомненных слов при последующих попытках), несколько чаще, но без достаточного уровня достоверности различий, встречалась в группе ЛДЖ (таб. 3.11). В результате интегральной оценки пробы у большинства детей установлен высокий уровень слуховой памяти (67,4% (31) в основной и 61,6% (61) в контрольной группе, $p=0,500$).

Исследование переключения внимания показало тенденцию к более низким показателям в группе дефицита железа: подростки с ЛДЖ затрачивали достоверно большее время на выполнение первых двух заданий, однако к третьей пробе, вероятно происходило вработывание и различия между группами нивелировались (таб. 3.13).

Таблица 3.13 Исследование внимания детей групп сравнения с использованием красно-черных таблиц Горбова

Показатель		Основная группа, n=46	Контрольная группа, n=99	p
Проба 1	Время, сек.	133 (100; 240)	110 (93; 146)	0,019
	Ошибки, шт.	0 (0; 25)	0 (0; 1)	0,101
Проба 2	Время, сек.	145 (100; 206)	115 (95; 137)	0,029
	Ошибки, шт.	0 (0; 24)	0 (0; 0)	0,010
Среднее время, сек.		133 (97; 192,5)	111 (94; 142,5)	0,062
Среднее число ошибок, шт.		0 (0; 24,5)	0 (0; 1)	0,185
Проба 3	Время, сек.	481 (453; 596)	509 (401; 675)	0,966
	Ошибки, шт.	20,0 (3; 38)	27 (5; 39,5)	0,328

Переключение, сек.	216 (55; 310)	260 (129; 455)	0,029
--------------------	---------------	----------------	-------

распределение, отличное от нормального, Me (Q₁; Q₃). U критерий Манна-Уитни

По результатам корректурной пробы Бурдона обнаружено, что степень концентрации и устойчивость внимания у детей с дефицитом железа достоверно не отличается от здоровых (таб. 3.13).

Таблица 3.14 Результаты корректурной пробы детей групп сравнения (абсолютные значения)

Показатель	Основная группа, n=46	Контрольная группа, n=99	p
Общее время выполнения, сек.	206,5 (180; 237)	195 (159,5; 235,5)	0,094
Точность, %	90,0 (82,0; 95,0)	94,0 (88,0; 97,0)	0,054
Мощность	0,30 (0,23; 0,36)	0,34 (0,23; 0,42)	0,088
Продуктивность, знаки	3138,0 (2734,2; 3600,0)	3323,1 (2751,6; 4062,7)	0,094

распределение, отличное от нормального, Me (Q₁; Q₃). U критерий Манна-Уитни

При балльной оценке показателей дети с ЖДС по всем показателям пробы получили более низкие значения, причем в отношении точности и устойчивости внимания различия между группами были достоверными (таб. 3.15).

Таблица 3.15 Результаты корректурной пробы детей групп сравнения (балльная оценка)

Показатель, баллы	Основная группа, n=46	Контрольная группа, n=99	p
Точность	9 (2; 13)	12 (7,5; 19)	0,037
Продуктивность	13 (11; 16)	15 (11; 19,5)	0,060
Устойчивость	23 (15; 30)	28 (21; 36)	0,010

распределение, отличное от нормального, Me (Q₁; Q₃). U критерий Манна-Уитни

Тем не менее, уровень устойчивости ниже среднего и низкий обнаружен одинаково часто у детей с ЛДЖ и у здоровых: 43,5% (20) против 38,3% (38) (p=0,285).

Таким образом, для мальчиков-подростков, страдающих дефицитом железа, характерна тенденция к более высокой утомляемости при выполнении заданий, связанных с вниманием, по сравнению со здоровыми. Полученные данные соответствуют результатам исследования Dziembowska I et al., согласно которым женщины с дефицитом железа (сывороточный ферритин <12 мкг/л) не отличались от здоровых по уровню интеллекта от здоровых,

однако для выполнения теста на интеллект им требовалось достоверно больше времени, что может отражать пониженную выносливость [192]. Также по результатам Ji X et al. дефицит железа негативно влиял на пространственное и абстрактное мышление [182]. С другой стороны, согласно исследованию Cook RL et al., влияние на уровень внимания оказывала ЖДА, но не дефицит железа [166].

Резюме

По результатам сплошного обследования мальчиков-подростков I-II группы здоровья частота ЖДА составила 1,9% (5), частота ЛДЖ – 17,4% (46), таким образом, общая распространенность ЖДС – 19,2% (51).

Физическое развитие детей с ЛДЖ, оцененное по традиционным параметрам (рост, вес, окружности, коэффициент пропорциональности, индекс талия/бедра, индекс стениии, индекс Пинье), не отличалось от здоровых детей и не коррелировало с уровнем сывороточного ферритина. Избыточная масса тела и ожирение, определяемые по ИМТ, не отличались в группах сравнения и не коррелировали с уровнем сывороточного ферритина. Избыточная масса тела и ожирение, определяемые как процент жировой массы по результатам биоимпедансометрии, встречались несколько чаще в контрольной группе (различия не достоверны). При этом уровень сывороточного ферритина достоверно выше у детей с избыточной массой тела (35,15 (20,8; 48,6) мкг/л против 18,8 (16,4; 20,0) мкг/л, $p < 0,001$) и, особенно, с ожирением (40,8 (19,4; 56,3) мкг/л против 18,8 (16,4; 20,0) мкг/л, $p = 0,012$). Для жировой массы, висцерального жира и процента жировой массы обнаружена корреляция с уровнем сывороточного ферритина.

В ходе оценки полового развития обнаружено его соответствие возрастной норме у всех мальчиков. В основной группе темпы полового развития отставали от такового в контрольной группе: лобковое оволосение в основной группе оценено на 2,5 (2; 3), тогда как в контрольной группе – на 3

(3; 4) балла ($p=0,009$), развитие гениталий на 3 (2; 4) и 4 (3; 5) баллов соответственно ($p=0,022$). Выявлена корреляция между уровнем полового развития и уровнем сывороточного ферритина у мальчиков-подростков: для лобкового оволосения $r_s = 0,186$, $p = 0,028$, для развития гениталий – $r_s = 0,224$, $p = 0,008$.

Результаты оценки функциональных проб показали умеренное негативное влияние ЛДЖ на адаптивные возможности дыхательной системы и сердечно-сосудистой системы и большую склонность к утомляемости: среднее время пробы Генчи составило 20'' (16; 25) у здоровых и 17'' (11; 22) при дефиците железа ($p=0,016$); время восстановления ЧСС по результатам пробы Мартине-Кушелевского 120 (120; 180) секунд и 120 (60; 120) секунд соответственно ($p=0,001$). Мышечная сила и показатели физической подготовленности детей групп сравнения не отличались ($p>0,05$).

Исследование памяти и внимания выявило незначительные различия между группами с тенденцией к более низким показателям в группе с ЛДЖ и достоверными различиями по отдельным показателям тестов.

Глава 4. Результаты саплементации железом мальчикам-подросткам

4.1 Влияние саплементации железом на показатели общего анализа крови и сывороточного ферритина

Все дети с ЛДЖ получали препарат железа в половине лечебной дозировки согласно инструкции, в течение 30 дней. Несмотря на изначально нормальные показатели, по результатам контрольного обследования произошло достоверное увеличение уровня гемоглобина, эритроцитов и сывороточного ферритина. Тем не менее, нормализация уровня сывороточного ферритина (>15 мкг/л) произошла только у 67,4% (31) детей (таб. 4.1), а уровень сывороточного ферритина остался достоверно более низким, чем у детей без дефицита железа при первоначальном обследовании (18,0 (13,4; 21,3) мкг/л против 33,2 (24,2; 48,1) мкг/л, $p<0,001$).

Таблица 4.1 Динамика отдельных показателей общего анализа крови и запасов железа после саплементации железом

Показатель	До лечения, n=46	После лечения, n=46	p
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,86 (4,78; 4,99)	4,90 (4,68; 5,2)	0,017
Гемоглобин, г/л	134,0 (127,0; 140,0)	136,5 (131,0; 143,0)	0,020
MCV, фл	80,0 (79,5; 82,7)	80,8 (76,2; 84,3)	0,406
MCH, пг	28,0 (26,2; 29,3)	28,1 (26,3; 29,6)	0,884
RDW-CV, %	13,7 (10,1; 14,6)	15,4 (14,7; 16,2)	$<0,001$
Сывороточный ферритин, мкг/л	12,1 (9,2; 13,1)	18,0 (13,4; 21,3)	$<0,001$
С-реактивный белок, г/л	0,71 (0,31; 1,34)	0,58 (0,31; 1,15)	0,705

распределение, отличное от нормального, Me (Q₁; Q₃). W критерий Уилкоксона

Изучение эритроцитарных индексов показало, что достоверно изменился только показатель ширины распределения эритроцитов в объеме (RDW-CV) как маркер ответа на терапию ($p < 0,001$). При первоначальном обследовании у детей с ЛДЖ гипохромия (MCH < 26 пг) выявлена в 23,9% (11) случаев, микроцитоз (MCV < 80 фл) – в 34,8% (16), анизоцитоз (RDW-CV $> 14\%$) – в 45,6% (21). После проведения саплементации патологические изменения индексов эритроцитов сохранялись у 19,6% (9), 28,3% (21) и 91,3% (42) детей соответственно.

4.2 Влияние саплементации железом в различной дозе на функциональное состояние мальчиков-подростков

На фоне саплементации железом не произошло достоверных изменений результатов пробы Генчи как у здоровых детей ($p=0,881$), так и у детей с ЛДЖ ($p=0,615$). Тем не менее, между группами сохранились достоверные различия ($p=0,011$): продолжительность задержки дыхания у здоровых составила 21 (14,5; 29) у здоровых и 17 (15; 22) секунд у детей с ЛДЖ (рис. 4.1).

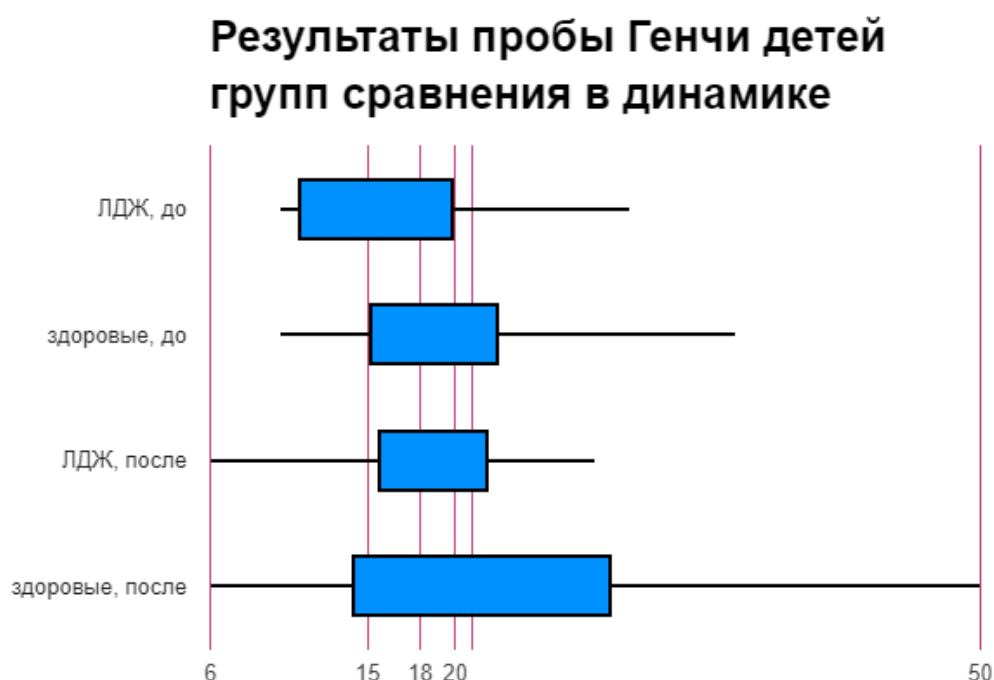


Рисунок 4.1 Результаты пробы Генчи до и после лечения в группах сравнения

Частота сердечных сокращений в покое достоверно уменьшилась в обеих группах (таб. 4.2), что может отражать позитивное влияние саплементации железом на сердечно-сосудистую систему, однако, может быть обусловлено сторонними факторами или погрешностями измерения. При этом различий между группами после лечения не обнаружено ($p=0,208$).

Показатели артериального давления в основной группе после лечения не изменились, тогда как в контрольной группе отмечается снижение

диастолического артериального давления, что, также, как и ЧСС, может быть обусловлено сторонними факторами (таб. 4.2).

Таблица 4.2 Показатели, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы, детей групп сравнения в покое до и после лечения

Показатель	Основная группа, n=46		p	Контрольная группа, n=99		p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
ЧСС, уд. в мин.	82,2 (14,9)	76,2 (12,2)	0,003	82,3 (15,2)	79,1 (14,6)	0,009
САД, мм рт. ст.	124,5 (14,1)	121,2 (9,5)	0,220	121,8 (12,2)	119,8 (13,9)	0,218
ДАД, мм рт. ст.	69,3 (7,4)	67,03 (8,5)	0,112	69,9 (10,1)	65,2 (8,9)	<0,001
ПАД, мм рт. ст.	55,2 (13,5)	54,2 (7,9)	0,633	51,9 (12,1)	54,6 (12,3)	0,044

нормальное распределение, М (σ). Парный t критерий для связанных выборок

Оценка результатов пробы Мартине-Кушелевского показала следующее. После саплементации время восстановления артериального давления не отличалось у здоровых детей и детей с ЛДЖ как в абсолютных цифрах 120'' (60; 180) и 120'' (60; 180) соответственно ($p=0,620$), так и при оценке по центильным таблицам ($p=0,715$) (рис. 4.2).

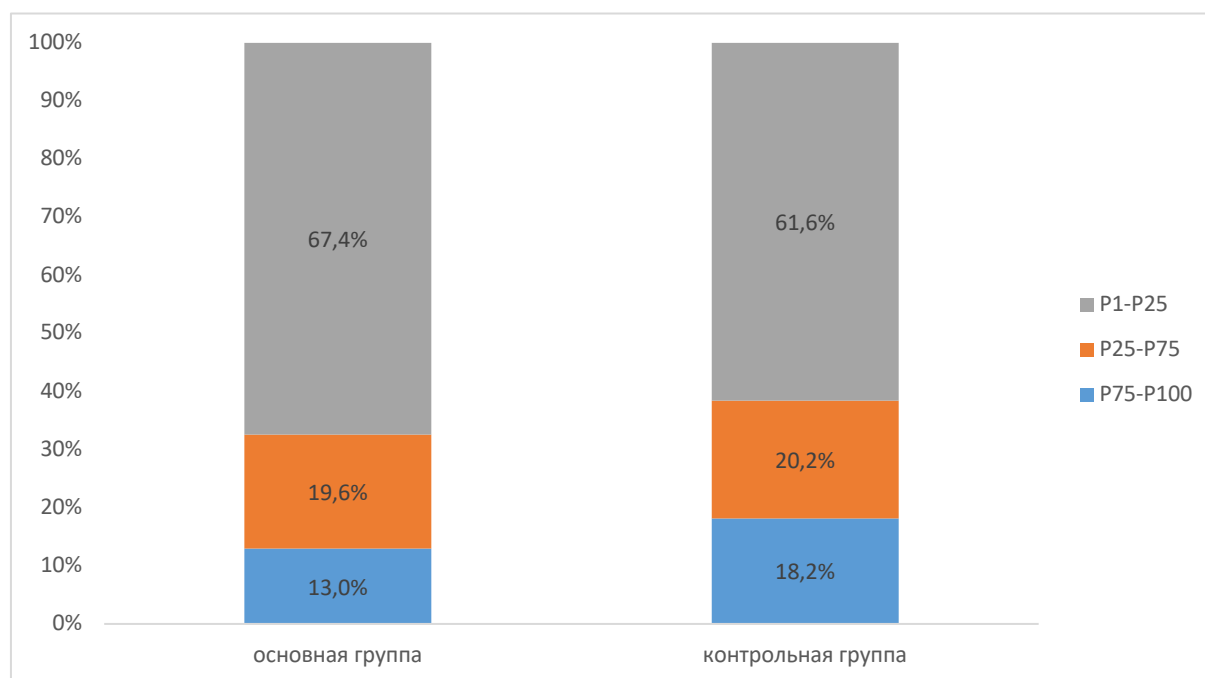


Рисунок 4.2 Время восстановления артериального давления детей групп сравнения после саплементации, оцененное по центильным таблицам

Внутри групп также не произошло значимых изменений: в основной группе $p=0,088$, в контрольной группе $p=0,062$.

Степень изменения артериального давления в группах также не отличалась (таб. 4.3), тогда как время восстановления ЧСС достоверно уменьшилось в основной группе ($120''$ (120; 180) против $120''$ (120; 120), $p < 0,001$) и не изменилось в контрольной группе ($120''$ (60; 120) против $120''$ (60; 120), $p=0,704$).

Таблица 4.3 Показатели пробы Мартине-Кушелевского детей групп сравнения до и после лечения

Показатель	Основная группа, n=46		p	Контрольная группа, n=99		p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Изменение САД, %	7,9 (9,6)	4,3 (10,0)	0,096	6,1 (13,9)	8,6 (12,3)	0,499
Изменение ДАД, %	0,5 (13,0)	-2,9 (6,5)	0,322	-1,3 (15,2)	2,2 (14,4)	0,181
Изменение ПАД, %	19,0 (25,0)	16,0 (25,0)	0,534	18,0 (26,3)	18,7 (32,3)	0,880
Степень напряжения	16,0 (25,0)	13,0 (15,0)	0,457	6,3 (15,0)	6,7 (12,6)	0,913

нормальное распределение, M (σ). Парный t критерий для связанных выборок

Мышечная сила, измеренная кистевым динамометром, в группах сравнения также, как и до лечения, после лечения не отличалась: 33,8 (7,3) даН в группе дефицита железа и 32,9 (7,3) в контрольной группе ($p=0,472$), однако изучение парного t-критерия для двух зависимых выборок показало, что если для основной группы различия до и после лечения были несущественными ($p=0,091$), то для контрольной группы мышечная сила достоверно повысилась ($p=0,001$). Результаты не изменялись при учете массы тела и расчете силового показателя ($p=0,090$ и $p=0,001$ соответственно).

Изучение динамики показателей физической подготовленности в основной группе путем расчета t-критерия и критерия Уилкоксона для парных выборок показало достоверные различия ($p=0,002$) только для одного показателя – бега на 60 метров. В контрольной группе обнаружена положительная динамика в отношении трех показателей – подтягиваний из виса на высокой перекладине ($p < 0,001$), прыжка в длину ($p=0,003$) и бега на 60

метров (0,001). При этом различий между основной и контрольной группой после саплементации не обнаружено: для бега на 60 метров 9,0 (8,5; 9,4) сек. против 8,8 (8,4; 9,3) сек. ($p=0,464$), для прыжка в длину 192,0 (180,0; 210,0) см. против 200,0 (185,0; 215,0) см. ($p=0,158$), для подтягиваний 5,0 (1,0; 8,0) против 5,0 (1,5; 10,0) раз ($p=0,650$).

При проведении координаторной пробы оказалось, что в контрольной группе время выполнения по четырем степеням сложности улучшилось, причем для III и IV степени сложности – достоверно (для I степени $p=0,138$, для II – $p=0,237$, для III – $p=0,005$, для IV – $p=0,001$). В основной группе отмечается тенденция к улучшению показателей (рис. 4.3), однако достоверные различия выявлены только для II степени сложности (для I степени $p=0,145$, для II – $p<0,001$, для III – $p=0,189$, для IV – $p=0,361$).

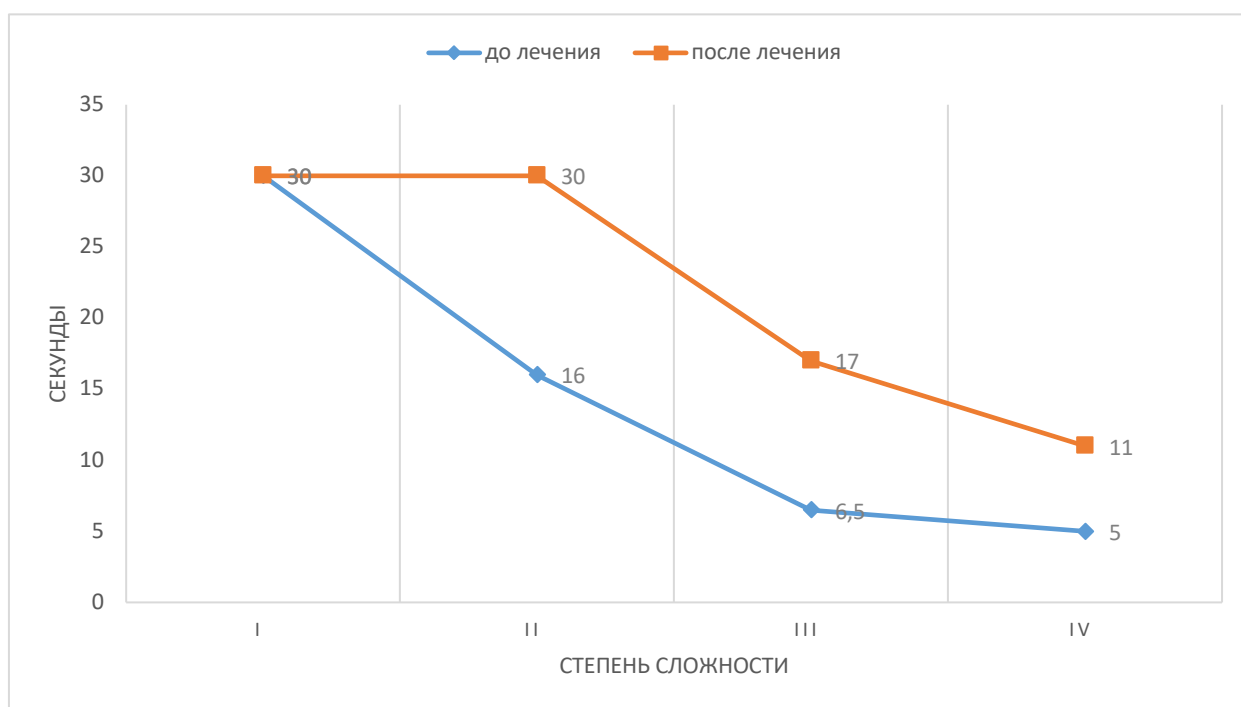


Рисунок 4.3 Результаты координаторной пробы детей основной группы до и после лечения

4.3 Влияние саплементации железом в различной дозе на память и внимание

По результатам пробы с запоминанием 10 слов достоверных различий до и после проведения саплементации практически не обнаружено. Подростки

основной группы в среднем запоминали 7,4 (6,8; 8,0) слов, тогда как подростки контрольной группы – 7,6 (6,8; 8,2) слов ($p=0,159$).

Тем не менее, в обеих группах увеличилось среднее число правильно воспроизведенных слов в первую попытку: в основной группе 7 (6; 7) против 6 (5; 8) слов, $p=0,058$, а в контрольной группе – 7 (5; 8) против 6 (5; 7) слов, $p=0,003$. Процент детей, которые за пять попыток воспроизвели все слова остался практически неизменным, также, как и среднее число запомненных слов. В основной группе запомнили все слова 50,0% (23) детей (до лечения – 43,5% (18), $p=0,294$), в контрольной группе – 42,4% (42) детей (до лечения – 40,4% (40), $p=0,773$), различия между группами после лечения также незначительны ($p=0,394$).

Несмотря на отсутствие достоверных различий по частоте отдельных видов кривой запоминания (таб. 4.4), необходимо отметить, что и в основной и в контрольной группе произошло снижение доли детей с патологической кривой запоминания, характеризующей утомление (снижение) и эмоциональную вялость (плато).

Таблица 4.4 Динамика частоты различных типов кривой запоминания в группах сравнения до и после саплементации железом

Тип кривой	Основная группа, n=46		p	Контрольная группа, n=99		p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
нормальная	52,2% (24)	54,3% (25)	0,353	46,5% (46)	48,5% (48)	0,773
плато	6,5% (3)	2,2% (1)		4,0% (4)	1,0% (1)	
снижение	4,3% (2)	0% (0)		3,0% (3)	1,0% (1)	
зигзагообразная	41,3% (17)	43,5% (20)		46,5 (46)	49,5% (49)	

Критерий Хи-квадрат для произвольных таблиц

Интегральная оценка пробы у большинства детей, также, как и до проводимой терапии, показала высокий уровень слуховой памяти (76,1% (35) в основной и 61,6% (61) в контрольной группе, $p=0,082$) с отсутствием значимых различий с результатами до терапии. Отмечается небольшое снижение числа детей с низкой интегральной оценкой пробы: в основной

группе с 4,3% (2) до 0% (0) ($p=0,495$), а в контрольной – с 5,1% (5) до 2,0% (2) ($p=0,445$).

Исследование переключения внимания показало достоверное улучшение практически по всем показателям в контрольной группе и улучшение по большинству показателей в основной группе (таб. 4.5). При сравнении результатов групп после лечения ни по одному из параметров значимых отличий не обнаружено.

Таблица 4.5 Динамика результатов исследования внимания детей групп сравнения с использованием красно-черных таблиц Горбова до и после лечения

Показатель		Основная группа, n=46		p	Контрольная группа, n=99		p
		до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Пр. 1	Время, сек.	133 (100; 240)	119 (92; 131)	0,016	110 (93; 146)	108 (90; 129)	0,002
	Ошибки, шт.	0 (0; 25)	0 (0; 0)	<0,001	0 (0; 1)	0 (0; 0)	<0,001
Пр. 2	Время, сек.	145 (100; 206)	110,5 (103; 125)	0,088	115 (95; 137)	98 (84; 120)	<0,001
	Ошибки, шт.	0 (0; 24)	0 (0; 0)	0,001	0 (0; 0)	0 (0; 0)	<0,001
Среднее время, сек.		140 (101,5; 192,5)	118 (107; 135)	0,017	111 (94; 142,5)	106,5 (87; 125,5)	<0,001
Среднее число ошибок, шт.		0 (0; 24,5)	0 (0; 0,5)	<0,001	0 (0; 1)	0 (0; 0)	<0,001
Пр. 3	Время, сек.	481 (453; 596)	490 (415; 532)	0,065	509 (401; 675)	485 (363; 600)	0,055
	Ошибки, шт.	20,0 (3; 38)	15 (6; 29)	0,414	27 (5; 39,5)	19 (3; 31)	0,013
Переключение, сек.		216 (55; 310)	233 (117; 290)	0,623	260 (129; 455)	274 (168; 379,5)	0,867

распределение, отличное от нормального, Me (Q₁; Q₃). W критерий Уилкоксона

По результатам корректурной пробы Бурдона обнаружено улучшение показателей продуктивности у детей основной группы и улучшение показателей продуктивности и мощности у детей контрольной группы. Время выполнения достоверно сократилось в обеих группах (таб. 4.6).

Таблица 4.6 Динамика результатов корректурной пробы детей групп сравнения до и после лечения (абсолютные значения)

Показатель	Основная группа, n=46		p	Контрольная группа, n=99		p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Общее время выполнения, сек.	206,5 (180; 237)	180 (149; 233)	0,002	195 (159,5; 235,5)	173 (150,5; 199,5)	<0,001
Точность, %	90,0 (82,0; 95,0)	91,0 (86,0; 96,0)	0,714	94,0 (88,0; 97,0)	94,0 (89; 98)	0,966
Мощность	0,30 (0,23; 0,36)	0,24 (0,18; 0,35)	0,129	0,34 (0,23; 0,41)	0,28 (0,21; 0,39)	0,022
Продуктивность, знаки	3138,0 (2734,2; 3600,0)	3600,0 (2781,1; 4349,0)	0,001	3323,1 (2728,5; 4018,6)	3745,7 (3248,6; 4305,7)	<0,001

распределение, отличное от нормального, Me (Q₁; Q₃). W критерий Уилкоксона

При балльной оценке показателей обнаружена положительная динамика в обеих группах в отношении продуктивности (таб. 4.7).

Таблица 4.7 Динамика результатов корректурной пробы детей групп сравнения до и после лечения (балльная оценка)

Показатель, баллы	Основная группа, n=46		p	Контрольная группа, n=99		p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Точность	9 (2; 13)	10 (6; 15)	0,933	12 (7,5; 19)	12 (8; 19)	0,897
Продуктивность	13 (11; 16)	16 (11; 21)	0,002	15 (11; 19,5)	17 (14; 21)	<0,001
Устойчивость	23 (15; 30)	25 (18; 33)	0,067	28 (21; 36)	30 (23; 37)	0,063

распределение, отличное от нормального, Me (Q₁; Q₃). W критерий Уилкоксона

Интегральная оценка, также, как и до лечения, показала у большинства детей средний уровень устойчивости (рис. 4.4), однако в обеих группах произошло снижение доли детей с низкими показателями, причем в контрольной группе – достоверное (значение критерия χ^2 для произвольных таблиц $p=0,047$).

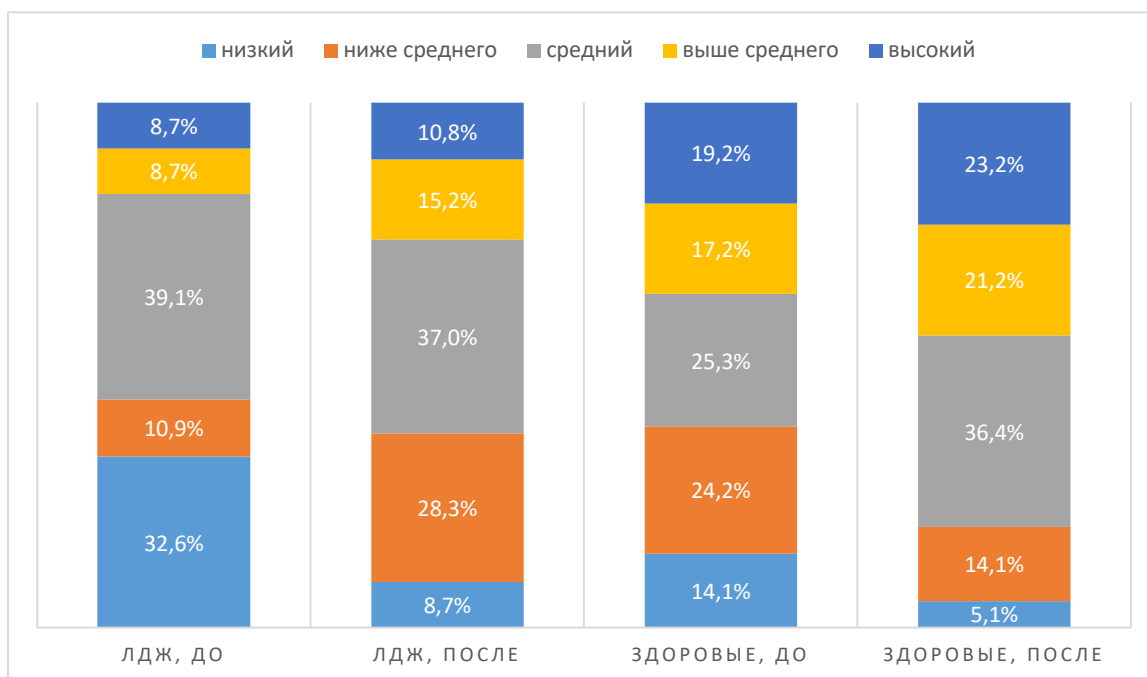


Рисунок 4.4 Динамика итоговой оценки корректурной пробы детей групп сравнения до и после лечения

Построение поминутного графика устойчивости внимания показало уменьшение доли детей с его снижением в обеих группах (рис. 4.5). Анализ произвольных таблиц сопряженности выявил достоверные различия частот отдельных видов кривых в контрольной группе ($p=0,005$), но не в основной группе ($p=0,091$).

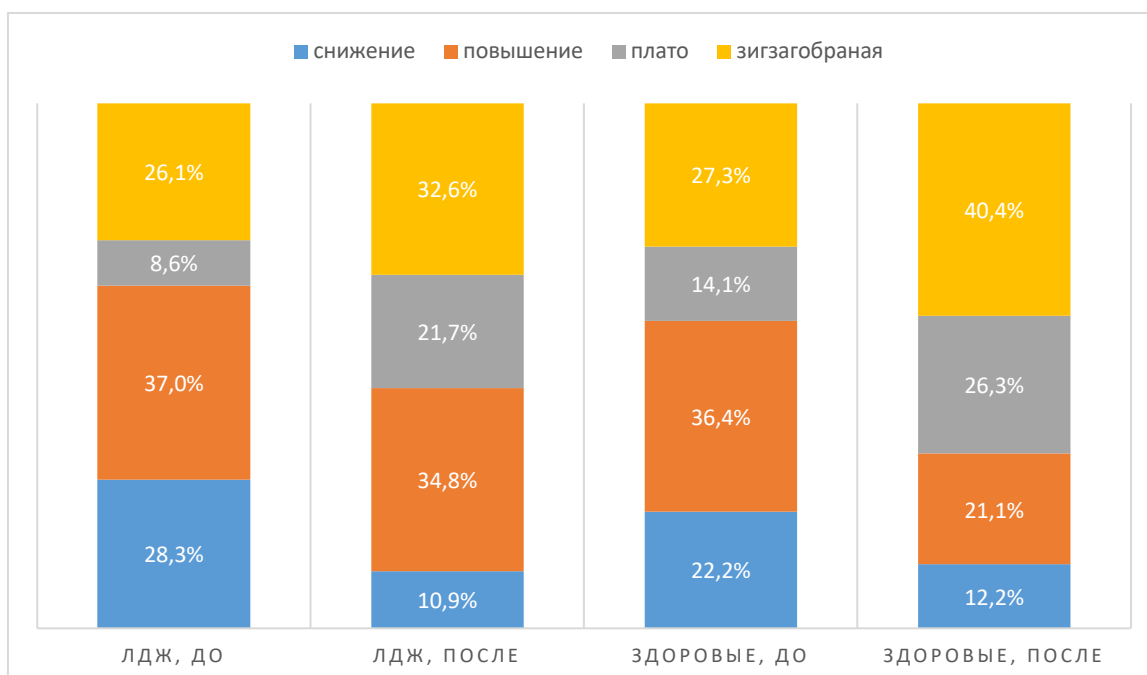


Рисунок 4.5 Динамика частот различных видов кривых устойчивости внимания в группах сравнения до и после лечения

Таким образом, саплементация железом оказала умеренное положительное влияние на память и внимание мальчиков-подростков с изначально нормальным уровнем сывороточного ферритина. У мальчиков, страдающих дефицитом железа, положительный эффект был незначительным, что может говорить о недостаточной продолжительности терапии.

Полученные результаты в целом соответствуют литературным данным. В исследовании Scott SP et al. саплементация железом детям 12-16 лет в течении 6 месяцев привела к улучшению внимания и памяти, время реакции снизилось в два раза по сравнению с контролем [121]. При изучении 18-недельной саплементации железом молодым женщинам (18-27 лет) выявлены не только положительные изменения скорости реакции при выполнении заданий на память и внимание, но и изменения активности головного мозга, выявленной по ЭЭГ [116].

Резюме

По результатам контрольного обследования после 30 дней приема препарата железа в профилактической у детей с ЛДЖ произошло достоверное увеличение уровня эритроцитов, гемоглобина и сывороточного ферритина. При этом нормализация уровня сывороточного ферритина произошла только у 67,4% (31) детей.

Саплементация железом не оказала значимого влияния на дыхательную систему: результаты пробы Генчи в динамике не изменились, как у здоровых детей ($p=0,881$), так и у детей с ЛДЖ ($p=0,615$). Отмечено положительное влияние саплементации на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, проявляющееся в достоверном снижении ЧСС в покое в обеих группах и уменьшении времени восстановления ЧСС при проведении пробы Мартине-Кушелевского в основной группе (120'' (120; 180) против 120'' (120; 120), $p < 0,001$).

Показатели физической подготовленности, мышечной силы и координации изменились на фоне саплементации преимущественно у детей с изначально адекватными запасами железа в организме. Так, мышечная сила не изменилась у детей с ЛДЖ ($p=0,091$) и увеличилась в контрольной группе ($p=0,001$). У детей с ЛДЖ улучшились показатели одного параметра физической подготовленности – бега на 60 метров ($p=0,002$), тогда как в контрольной группе – трех показателей: подтягиваний из виса на высокой перекладине ($p<0,001$), прыжка в длину ($p=0,003$) и бега на 60 метров ($p=0,001$).

Также, как и в отношении физической подготовленности, анализ динамики проб на память и внимание выявил умеренное положительное влияние на память и внимание здоровых мальчиков-подростков и меньший эффект у мальчиков, страдающих ЛДЖ. Изучение результатов пробы с запоминанием 10 слов в динамике выявило тенденцию к улучшению в обеих группах без достаточного уровня достоверности различий. Исследование переключения внимания показало достоверное улучшение практически по всем показателям в контрольной группе и улучшение по большинству показателей в основной группе. По результатам корректурной пробы Бурдона обнаружено улучшение показателей продуктивности у детей основной группы ($p=0,001$) и улучшение показателей продуктивности ($p<0,001$) и мощности ($p=0,022$) у детей контрольной группы. Время выполнения достоверно сократилось в обеих группах (в основной группе $p=0,002$, в контрольной – $p<0,001$).

Глава 5. Влияние дефицита железа и саплементации железом в различной дозировке на видовой состав культурома кишечного содержимого

В соответствии с дизайном исследования было проведено комплексное микробиологическое исследование 290 проб кишечного содержимого от 145 обследованных пациентов. В результате проведенного исследования было выделено и идентифицировано 1912 штаммов микроорганизмов, среди которых представители 139 видов микроорганизмов.

5.1 Видовой состав микробиоты кишечника мальчиков-подростков I-II группы здоровья

В результате проведенного микробиологического исследования проб кишечного содержимого на первом этапе было выделено и идентифицировано 875 штаммов микроорганизмов – представителей 90 видов. Среди выделенных микроорганизмов доминировали представители прокариот, на долю которых пришлось 870 (99,4%) штамм. Помимо них, было выделено 5 (0,6%) штаммов грибов рода *Candida*.

Общий спектр выделенных групп бактерий представлен на рисунке 5.1.

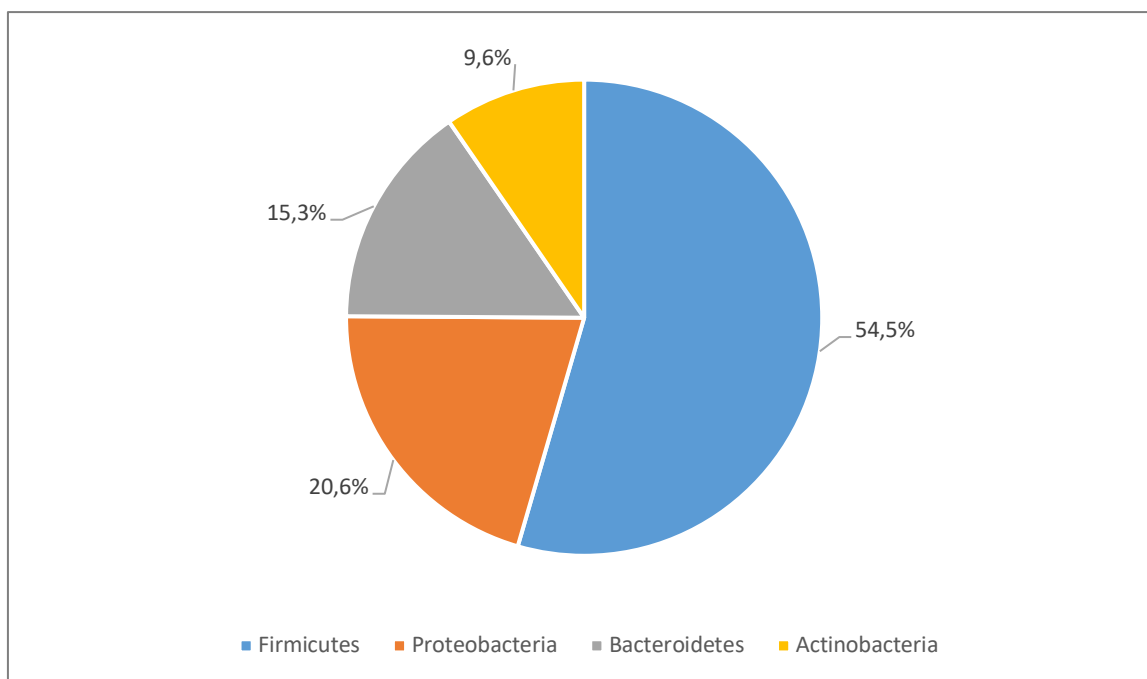


Рисунок 5.1 Общий спектр групп бактерий, выделенных у пациентов до начала терапии (6 %)

По данным, представленным на рисунке видно, что наиболее многочисленной группой бактерий были представители Firmicutes (474 штамма, среди которых были представители 10 родов), что соотносится с литературными данными [243]. Среди данного типа бактерий наибольшее количество выделенных штаммов (278 – 58,6%) приходилось на представителей *Enterococcus* spp., в числе которых были *E. faecium* 126 (45,3%) штаммов, *E. durans* – 109 (39,2%) штаммов, *E. faecalis* – 41 (14,7%) и по 1 (0,4%) штамму *E. gallinarum* и *E. hirae*.

В норме *Enterococcus* обнаруживаются в кишечнике человека (<1% в подвздошной кишке, до 1% в толстой кишке [86]) и представлены преимущественно *E. faecalis* либо *E. faecium*. Помимо них также часто выделяют *E. cecorum* и *E. durans* [118], изредка обнаруживают *E. caseliflavus*, *E. hirae*, *E. gallinarum*, *E. avium* [231]. Роль энтерококков в здоровье человека неоднозначна. С одной стороны, они являются комменсалами, могут стимулировать работу иммунной системы и участвуют в поддержании гомеостаза кишечника [87]. С другой стороны, энтерококки могут являться патогенами, а также вероятно играют определенную роль в онкогенезе толстой кишки [117].

Стоит также отметить широкий спектр представителей рода *Lactobacillus* – 84 (17,7%) штаммов, представленный 15 видами. Доминирующими среди них были *L. plantarum* – 15 (17,8%) штаммов, *L. mucosae* и *L. ruminis* – по 14 (16,7%) штаммов, *L. gasseri* – 9 (10,7%) штаммов. Кроме того, выделено по 6 (7,1%) штаммов *L. Rhamnosus*, *L. paracasei* и *L. salivarius*, по 3 (3,6%) штамма *L. amylovorus* и *L. brevis*, по 2 (2,4%) штамма *L. oris*, и *L. vaginalis*, а также по 1 (1,2%) штамму *L. antri*, *L. parabuchneri*, *L. reuteri* и *L. sakei*.

Lactobacillus – род грамположительных факультативно анаэробных или микроаэрофильных бактерий является известным представителем нормальной микробиоты кишечника. В последние годы увеличивается число исследований, показывающих роль *Lactobacillus*, преимущественно *L.*

plantarum, в процессе всасывания железа. Например, в исследовании Axling U, et al. [227] 4-недельная саплементация 20 мг железа в сочетании с пробиотиком Lp299v здоровым спортсменкам с латентным дефицитом железа привела к более значимому повышению уровня сывороточного ферритина по сравнению с саплементацией только железа (13,6 против 8,2 мкг/л, $p = 0,056$). Также в группе комбинированного назначения отмечалось достоверное повышение бодрости при приеме Lp299v по сравнению с приемом только железа через 12 недель (3,5 против 0,1, $p = 0,015$). И хотя существуют исследования, не показавшие преимуществ комбинации приема железа с Lp299v [240], последний мета-анализ, в который вошло 12 исследований, продемонстрировал значительное увеличение всасывания железа после введения пробиотика Lp299v со средним размером эффекта вмешательства 0,55 (95% ДИ 0,22–0,88, $p = 0,001$) [89].

Выделено 6 штаммов *Lactococcus* spp. (*L. garviae* – 5, *L. lactis* – 1 штамм), а также 2 штамма грамположительных анаэробных кокков *Peptoniphillus* spp. (по 1 штамму *P. harei* и *P. turrelliae*), которые наряду с предыдущими представителями входят в состав нормальной микробиоты кишечника.

Обращает на себя внимание тот факт, что в 7 (1,5%) пробах были выделены бактерии рода *Staphylococcus*, из них в 3 (0,6%) – *S. aureus*. Данный микроорганизм имеет потенциальное клиническое значение и может быть причиной различных патологических состояний, в том числе аллергических заболеваний, инфекций различной локализации, антибиотик-ассоциированной диареи, псевдомембранозного колита, гистологически отличного от вызываемого *C. difficile*, колонизация *S. aureus* приводит к значительным смещениям нормальной микробиоты [234]. В тоже время, необходимо отметить, что по данным различных исследований, частота выделения *S. aureus* у здоровых взрослых составляет 10-20%, то есть существенно выше, чем обнаруженная нами [158]. В 4 пробах выделены штаммы *S. haemolyticus* (2 штамма) и *S. hominis* (2 штамма).

Выявлен широкий спектр бактерий рода *Streptococcus* – 87 штаммов, среди которых отмечены представители 11 видов (рис. 5.2).

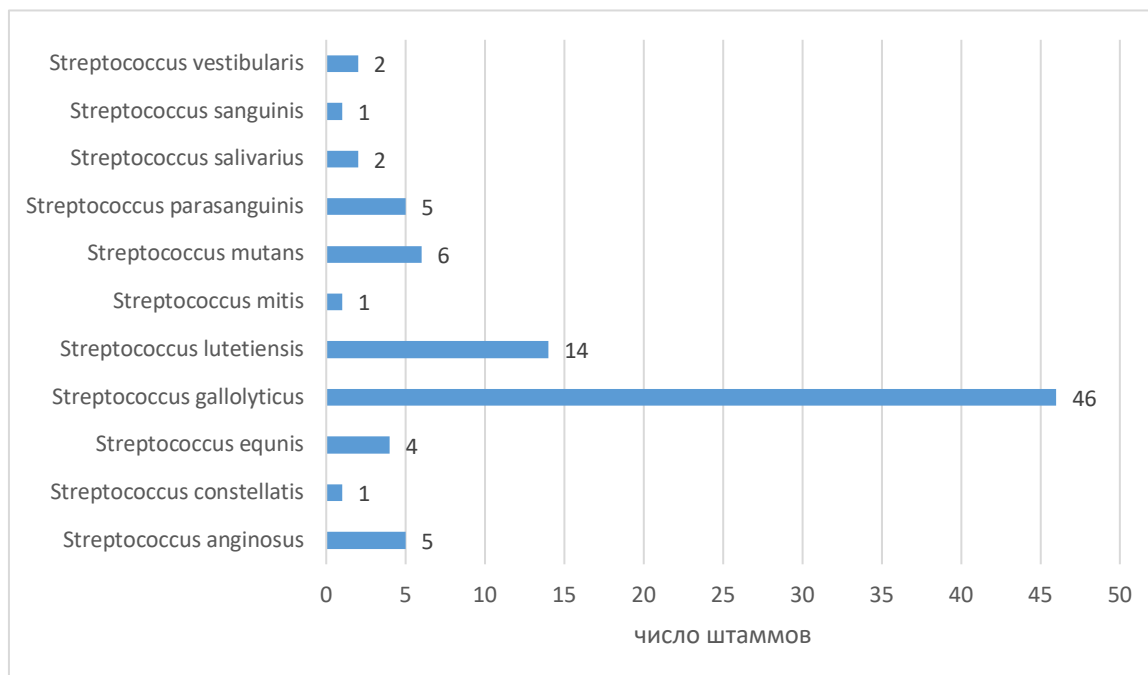


Рисунок 5.2 Видовое разнообразие штаммов бактерий рода *Streptococcus*, выделенных у пациентов до начала терапии (в штаммах)

Доминирующими видами у пациентов до приема препаратов железа являются *S. gallolyticus* и *S. lutetiensis*. С клинической точки зрения наиболее интересен вид *S. gallolyticus*, который является нормальным компонентом микробиоты многих млекопитающих и птиц и, в том числе, обнаруживается в кишечнике человека [115]. Обнаружение *S. gallolyticus* ассоциировано не только с инфекционными заболеваниями, такими как эндокардит и бактериемия преимущественно у пожилых и иммунокомпрометированных пациентов, но и с гепатобиллиарной патологией, синдромом раздраженного кишечника и колоректальным раком [223]. Обнаружение *S. gallolyticus* в культурах крови пациентов является показанием к проведению колоноскопии: при инвазивной инфекции *S. gallolyticus* у 70% пациентов с по результатам колоноскопии диагностируется рак толстой кишки, по сравнению с 32% у пациентов без инфекции, но с симптомами или осложненным по колоректальному раку семейным анамнезом [104]. Присутствие *S. gallolyticus* увеличивается в опухолевых тканях толстой кишки примерно в 10 раз по

сравнению со здоровыми [91], а *S. gallolyticus*-специфические антитела выявляются у 68% пациентов с колоректальным раком по сравнению с 17% в контрольной популяции того же пола и возраста [159]. *S. lutetiensis* в свою очередь, является менее изученным видом, однако данные о снижении данного вида у детей с тиками, позволяют предположить противовоспалительные свойства [122].

Кроме этого в структуре Firmicutes выделено 4 штамма *Eubacterium limosum* и 1 штамм *Weissella veridencens*, у двух пациентов выявлена *Clostridium perfringens*, а также у 3 пациентов штаммы рода *Bacillus* (по 1 штамму *B. cereus*, *B. licheniformis*, *B. subtilis*).

Среди представителей типа Proteobacteria, на долю которых пришлось 179 штаммов, можно выделить 2 основные группы: неферментирующие грамотрицательные бактерии – 21 штамм, и представители порядка Enterobacterales – 158 штаммов.

Доминирующими в последней группе были *E.coli* – 141 штамм, выделенные у подавляющего большинства обследованных. Однако, обращает на себя внимание тот факт, что у 3 обследованных пациентов не было выявлено лактозопозитивной кишечной палочки в отобранных пробах, что может свидетельствовать о микробиологических нарушениях.

Кроме этого выделено 12 штаммов бактерий рода *Citrobacter*, преобладающим видом был *Citrobacter freundii*, отмеченный у 9 пациентов, также выделено 2 штамма *Citrobacter murlinae* и 1 штамм *Citrobacter braakii*. Реже встречались представители рода *Enterobacter* (3 штамма), представленные двумя видами – *Enterobacter kobei* (1 штамм) и *Enterobacter cloacae* (2 штамма). Оба выделенных штамма бактерий рода *Klebsiella* относились к виду *Klebsiella pneumoniae*.

В группе неферментирующих грамотрицательных бактерий отмечено значительное видовое разнообразие выделенных штаммов. Так по одному

пациенту имели рост *Achromobacter ruhlandii* и *Shewanella putrifaciens*, редко выделяемых из кишечника, и, вероятно, явившихся следствием колонизации из водных объектов. У четверых пациентов отмечен рост бактерий рода *Acinetobacter* (по 2 штамма *Acinetobacter lwoffii* и *Acinetobacter johnsonii*) нередко выделяющихся у детей и подростков с задней стенки глотки, что по всей видимости является следствием колонизации кишечника оральной микробиотой. У троих пациентов отмечен рост бактерий рода *Comamonas*, среди которых *Comamonas kerstersii*, *Comamonas aquatica* и *Comamonas testosteroni*, выделенные по 1 штамму. Бактерии рода *Comamonas* редко связаны с развитием инфекций у людей, тем не менее, *Comamonas kerstersii* описан как причинный возбудитель перфоративного аппендицита у детей и подростков [90, 108].

Отдельно необходимо отметить факт выделения у 6 пациентов штаммов бактерий рода *Pseudomonas*, среди которых 3 штамма *Pseudomonas aeruginosa*, 2 штамма *Pseudomonas oleovorans*, а также 1 штамм *Pseudomonas putida*.

Кроме этого у 4 пациентов выделена культура *Sutterella watdworthensis*, по литературным данным выделяемая в норме в составе кишечного микробиома человека, а также 2 штамма бактерий рода *Aeromonas*. Роль *Sutterella* spp. в микробиоте человека до сих пор является мало изученной и часто противоречивой, несмотря на то, что данный микроорганизм является широко распространенным: *Sutterella watdworthensis* обнаруживается у 71-86% взрослых и детей [85, 235], а доля *Sutterella* spp. в дуоденальном содержимом достигает 19% у здоровых детей [129]. В литературе имеются данные о потенциальной связи *Sutterella watdworthensis* с воспалительными заболеваниями кишечника, метаболическим синдромом, синдромом Дауна и аутизмом, однако результаты исследований малочисленные и часто прямо противоречат друг другу [195].

Среди представителей Bacteroidetes выделено 133 штамма, относящихся классификационно к 3 родам – *Alipistes*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*.

Наибольшее видовое разнообразие отмечалось среди представителей рода *Bacteroides*, на долю которых пришлось 122 штамма (рис. 5.3), что характерно для людей, придерживающихся диеты со значительной долей продуктов животного происхождения [141].

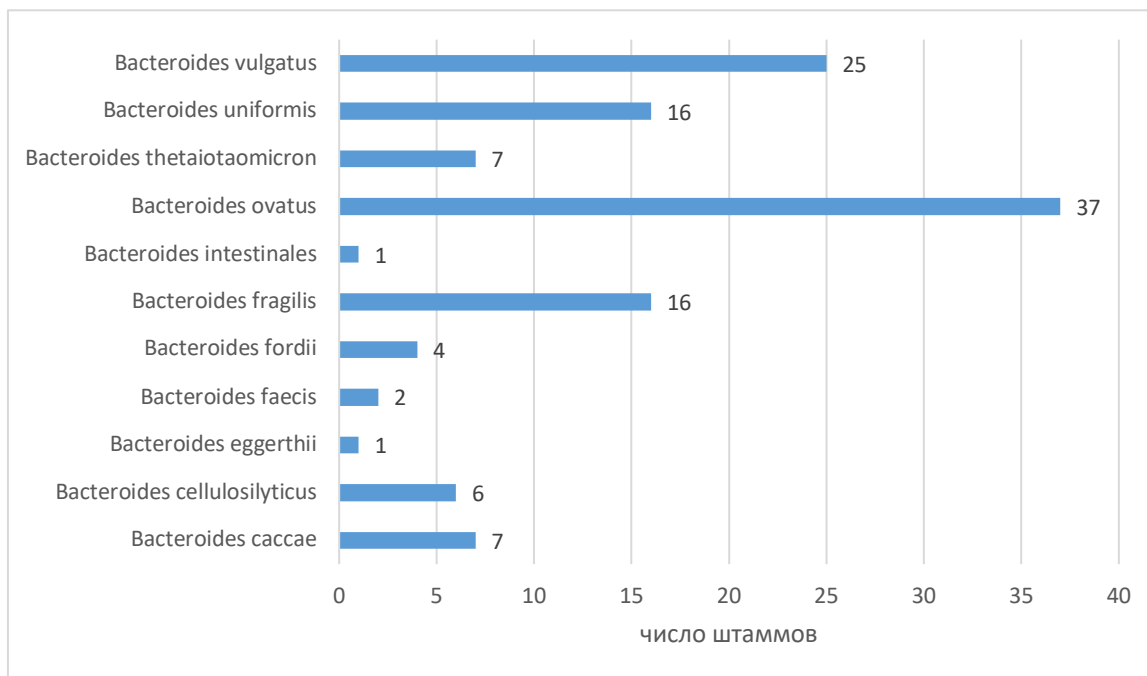


Рисунок 5.3 Видовое разнообразие штаммов бактерий рода *Bacteroides*, выделенных у пациентов до начала терапии (в штаммах)

Доминирующими видами у пациентов до начала приема препаратов железа были *Bacteroides ovatus* и *Bacteroides vulgatus*, на третьем месте по распространенности в равной степени часто встречались *Bacteroides uniformis* и *Bacteroides fragilis*. В целом видовая структура соответствует литературным данным [225].

Среди бактерий *Parabacteroides* spp. выделено 10 штаммов, среди которых 9 штаммов – *Parabacteroides distasonis* и 1 штамм – *Parabacteroides merdae*. Также выделен 1 штамм *Alipistes onderdonkii*.

Самыми немногочисленными оказались представители типа *Actinobacteria* – 83 штамма, представленные 3 родами – *Bifidobacterium*, *Collinsella* и *Corynebacterium*. Доминирующими среди них были *Bifidobacterium* spp. – 77 штаммов, из них наиболее часто встречались *Bifidobacterium longum* 57 штаммов, реже *Bifidobacterium bifidum* – 9 штаммов,

Bifidobacterium catenulatum и *Bifidobacterium adolescentis* – 8 и 3 штамма, соответственно. У одного пациента выделена культура *Collinsella aerofaciens*, являющейся нормальным представителем микробиоты толстой кишки. Среди 6 штаммов бактерий рода *Corynebacterium* доминировала *Corynebacterium aurimucosum* – 4 штамма, по 1 штамму *Corynebacterium amycolatum* и *Corynebacterium simulans*.

5.2 Особенности микробиоты кишечника у подростков с ЛДЖ в сравнении со здоровыми

Нами была проведена сравнительная оценка особенностей микробиома кишечного содержимого у пациентов ЖДС и без них (таб. 5.1)

Таблица 5.1 Сравнительная характеристика микробиома кишечного содержимого у пациентов с разными исходными показателями железа

Вид микроорганизма	Основная группа, n=46	Контрольная группа, n=99	p
<i>Bacteroides</i>			
<i>Bacteroides spp.</i>	41	81	
<i>Bacteroides caccae</i>	2	5	1,000
<i>Bacteroides cellulosilyticus</i>	4	2	0,081
<i>Bacteroides eggerthii</i>	0	1	1,000
<i>Bacteroides faecis</i>	0	2	1,000
<i>Bacteroides fordii</i>	4	0	0,009
<i>Bacteroides fragilis</i>	5	11	1,000
<i>Bacteroides intestinales</i>	0	1	1,000
<i>Bacteroides ovatus</i>	12	25	1,000
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	0	7	0,098
<i>Bacteroides uniformis</i>	5	11	1,000
<i>Bacteroides vulgatus</i>	9	16	0,641
<i>Parabacteroides spp.</i>	3	7	
<i>Parabacteroides distasonis</i>	3	6	1,000
<i>Parabacteroides merdae</i>	0	1	1,000
<i>Actinobacteria</i>			
<i>Bifidobacterium spp.</i>	21	56	
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	0	3	0,552
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	0	9	0,058
<i>Bifidobacterium catenulatum</i>	3	5	0,709
<i>Bifidobacterium longum</i>	18	39	1,000
<i>Firmicutes</i>			

<i>Enterococcus spp.</i>	102	176	
<i>Enterococcus durans</i>	39	70	0,098
<i>Enterococcus faecalis</i>	21	20	0,003
<i>Enterococcus faecium</i>	42	84	0,428
<i>Enterococcus gallinarum</i>	0	1	1,000
<i>Enterococcus hirae</i>	0	1	1,000
<i>Lactobacillus spp.</i>	37	47	
<i>Lactobacillus amylovorus</i>	3	0	0,031
<i>Lactobacillus antri</i>	0	1	1,000
<i>Lactobacillus brevis</i>	3	0	0,031
<i>Lactobacillus gasseri</i>	8	1	<0,001
<i>Lactobacillus mucosae</i>	7	7	0,138
<i>Lactobacillus oris</i>	0	2	1,000
<i>Lactobacillus parabuchneri</i>	0	1	1,000
<i>Lactobacillus paracasei</i>	0	6	0,177
<i>Lactobacillus plantarum</i>	5	10	1,000
<i>Lactobacillus reuteri</i>	0	1	1,000
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	0	6	0,177
<i>Lactobacillus ruminis</i>	6	8	0,373
<i>Lactobacillus sakei</i>	0	1	1,000
<i>Lactobacillus salivarius</i>	5	1	0,012
<i>Lactobacillus vaginalis</i>	0	2	1,000
<i>Streptococcus spp.</i>	35	52	
<i>Streptococcus anginosus</i>	5	0	0,003
<i>Streptococcus constellatis</i>	0	1	1,000
<i>Streptococcus equinis</i>	3	1	0,094
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	18	28	0,196
<i>Streptococcus lutetiensis</i>	2	12	0,226
<i>Streptococcus mitis</i>	0	1	1,000
<i>Streptococcus mutans</i>	3	3	0,382
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	3	2	0,327
<i>Streptococcus salivarius</i>	0	2	1,000
<i>Streptococcus sanguinis</i>	0	1	1,000
<i>Streptococcus vestibularis</i>	0	2	1,000

У пациентов с разными исходными показателями уровня железа имеются достоверные статистические различия в отношении ряда бактериальных представителей. Так, в частности, у пациентов с ЛДЖ отмечалась достоверно более высокая частота встречаемости штаммов *Bacteroides fordii*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus amylovorus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus salivarius*, а также *Streptococcus anginosus*. Несмотря на то, что на

современном этапе знаний и представлений о метаболизме указанных бактерий не представляется возможным говорить об их потенциальной роли в развитии ЛДЖ, имеющиеся малочисленные исследования позволяют предположить неслучайное изменение числа штаммов. С одной стороны, увеличение числа отдельных видов *Lactobacillus* может отражать известную независимость данного вида от концентрации железа в окружающей среде [241]. С другой стороны, некоторые исследования показывают непосредственное влияние *Lactobacillus* на всасывание железа, таким образом, увеличение числа этих видов может быть адаптивным в условиях низкого содержания железа в кишечном содержимом [237]. В то же время, нельзя не отметить результаты изучения микробиоты женщин с ЖДА в Южной Индии [186]. Согласно данным Balamurugan R et al. ЖДА приводила к прямо противоположной картине – при ЖДА число лактобактерий снижалось.

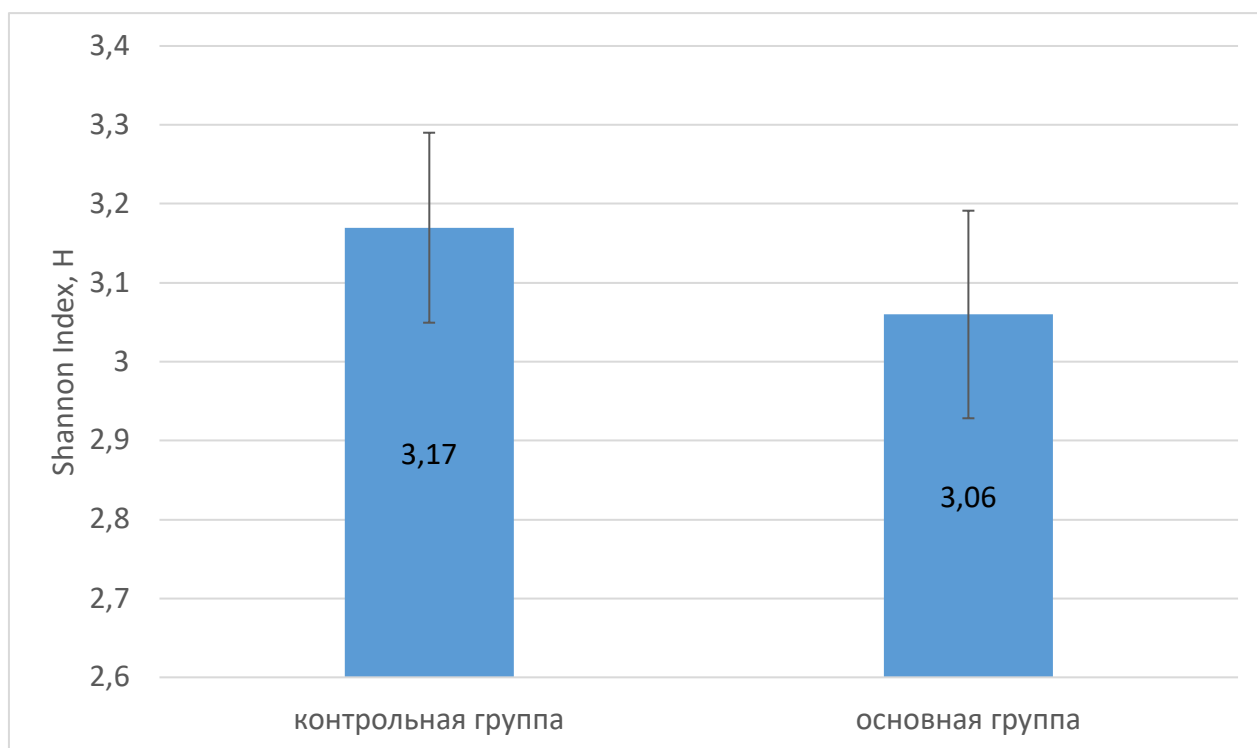


Рисунок 5.4 Сравнение индекса видового разнообразия Шеннона у детей с ЛДЖ и здоровых

Индекс видового разнообразия Шеннона в основной группе был 3,06. В контрольной группе отмечается большее видовое разнообразие: индекс Шеннона – 3,17, тем не менее, сравнение индексов видового разнообразия с

использованием t-теста Хатчесона (рис. 5.4) показало отсутствие достоверных различий между группами до лечения ($p=0,218$).

5.3 Динамика видового состава микроорганизмов, выделенных из кишечного содержимого пациентов, после терапии препаратами железа

В результате повторного микробиологического исследования 145 проб кишечного содержимого было выделено и идентифицировано 1037 штаммов микроорганизмов – представителей 115 видов. В результате проведенного лечения у пациентов расширился видовой состав выделенной флоры и общее количество штаммов, сравнение количества штаммов, выделенных до и после проведенного лечения, с использованием критерия Уилкоксона были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Таблица 5.2 Динамика медианного значения количества штаммов в пробе у пациентов до и после терапии препаратами железа

Количество видов	Me	Q ₁ ; Q ₃	n	p
до терапии	5	4; 7	145	< 0,001
после терапии	7	5; 9	145	

Среди выделенных микроорганизмов доминировали представители прокариот, на долю которых пришлось 1032 (99,5%) штаммов (рис. 5.5). Помимо них, было выделено 5 (0,5%) штаммов грибов рода *Candida*.

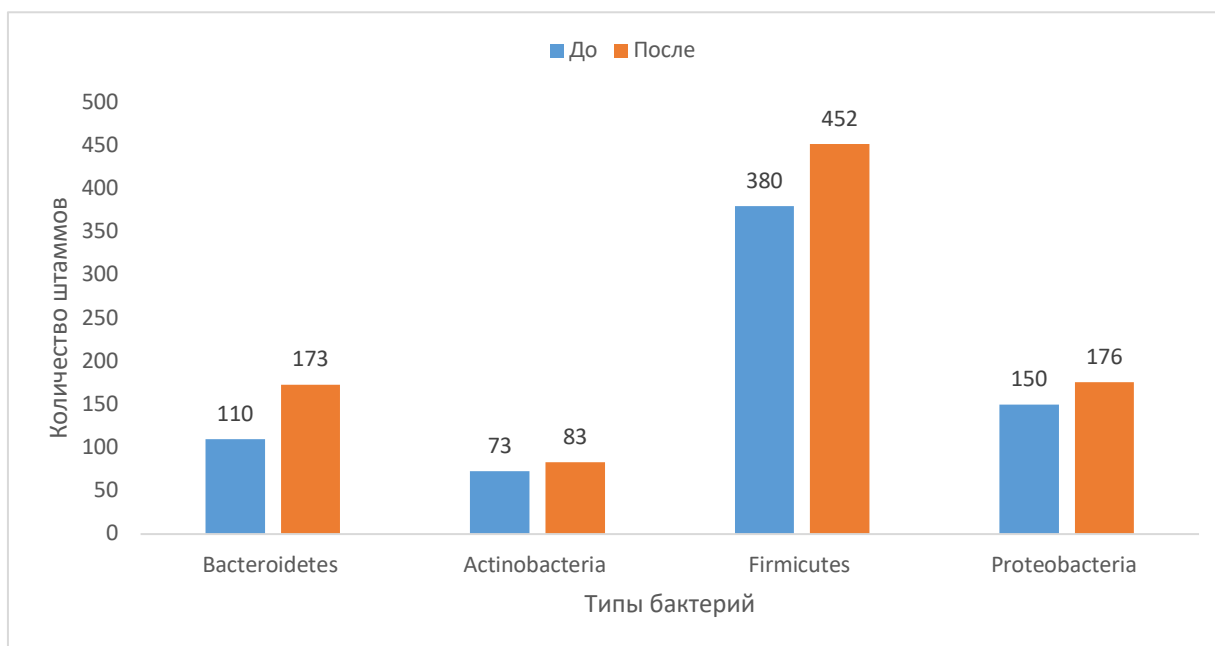


Рисунок 5.5 Спектр типов бактерий, выделенных у пациентов до и после терапии суммарно (в штаммах)

5.3.1 Динамика микробиоты здоровых подростков, получавших дозу препарата железа в пределах физиологической потребности

В результате проведенной саплементации железом в размере физиологической потребности у подростков с изначально нормальными запасами железа и показателями общего анализа крови расширился видовой состав выделенной флоры и общее количество выделенных штаммов (таб. 5.3).

Таблица 5.3 Динамика медианного значения количества штаммов в пробе у здоровых подростков до и после саплементации железом

Количество видов	Me	Q ₁ ; Q ₃	n	p
до терапии	5	4; 7	99	< 0,001
после терапии	7	5; 9	99	

Также достоверно увеличился индекс видового разнообразия Шеннона ($p < 0,001$): с 3,17 до 3,60 (95% ДИ 0,120-0,104) (рис. 5.6).

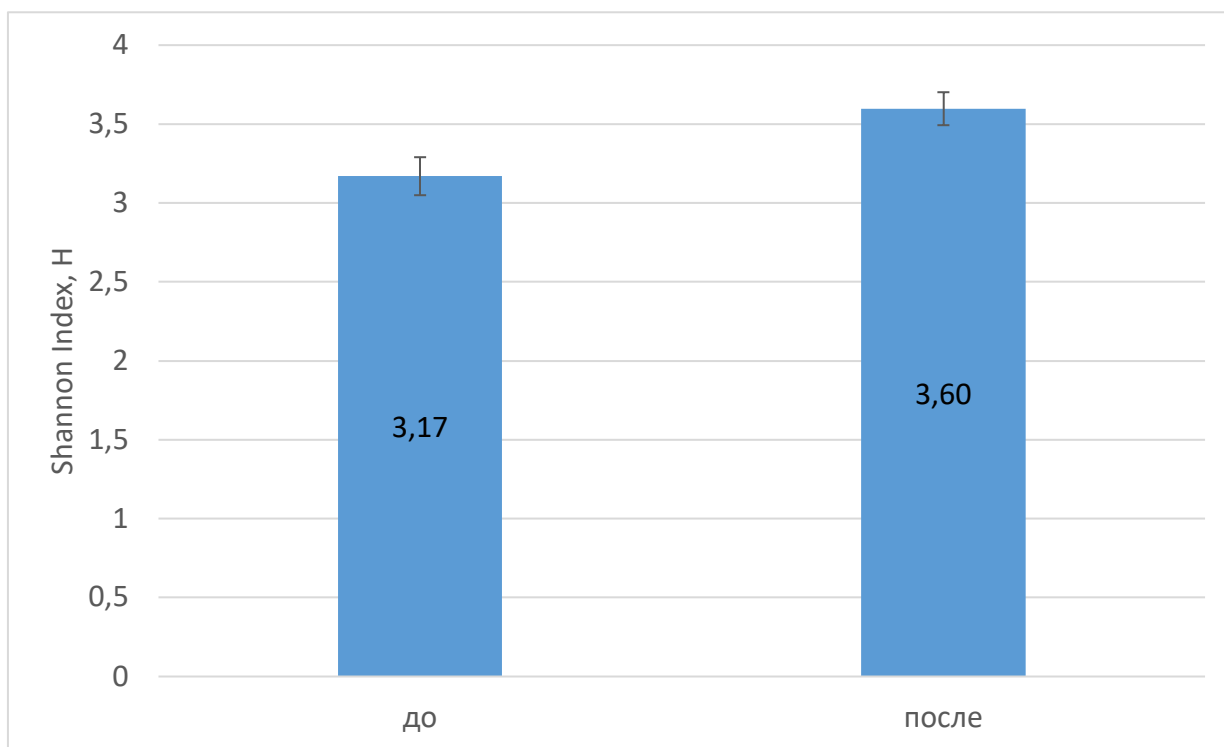


Рисунок 5.6 Динамика видового разнообразия, оцененного по индексу Шеннона, у здоровых подростков после приема железа в размере физиологической потребности

У обследованных пациентов были выявлены динамические изменения в составе культурома кишечного содержимого (рис. 5.7).

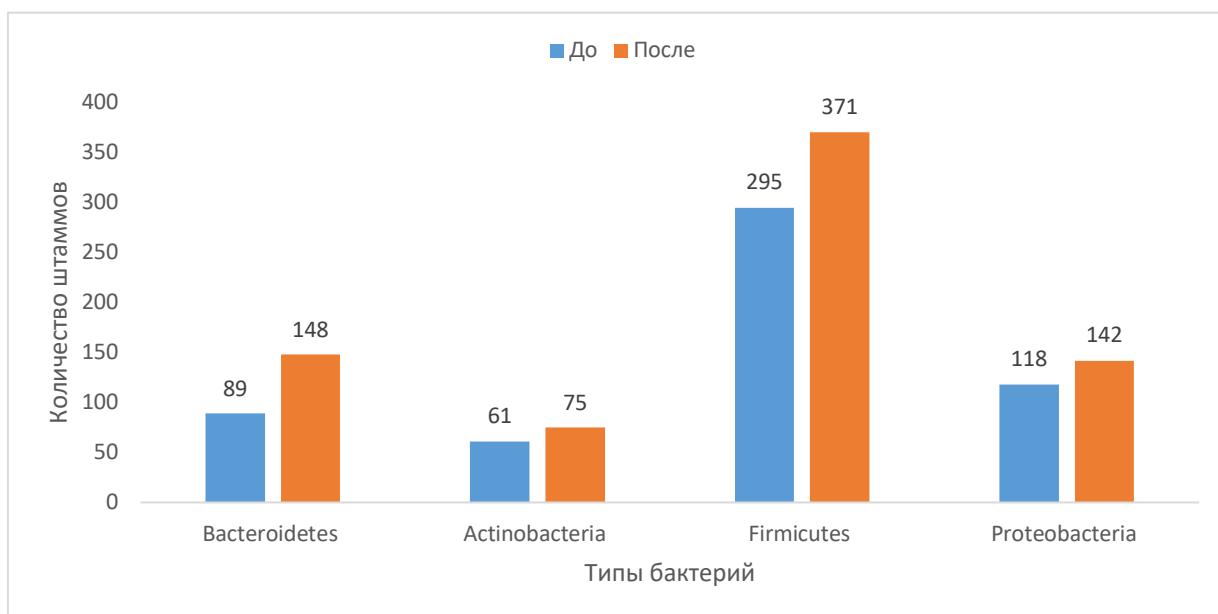


Рисунок 5.7 Спектр типов бактерий, выделенных у здоровых подростков до и после лечения (в штаммах)

На фоне проведенной терапии препаратами железа отмечается увеличение количества выделенных штаммов Bacteroidetes в 1,66 раза, Actinobacteria в 1,23 раза, Firmicutes в 1,26 раза и Proteobacteria в 1,2 раза.

В видовой структуре бактерий – представителей Bacteroidetes отмечается увеличение количества выделенных штаммов и расширение разнообразия среди представителей родов *Bacteroides* и *Parabacteroides* (таб. 5.4).

Таблица 5.4 Динамика видового состава представителей родов *Bacteroides* и *Parabacteroides* в культуроме толстой кишки пациентов, получавших профилактическую дозу препаратов железа

Вид микроорганизма	до лечения	после лечения	p
<i>Parabacteroides spp.</i>	7	24	
<i>Parabacteroides merdae</i>	1	5	0,098
<i>Parabacteroides goldsteinii</i>	0	4	0,044
<i>Parabacteroides distasonis</i>	6	15	0,038
<i>Bacteroides spp.</i>	81	124	
<i>Bacteroides caccae</i>	5	4	0,733
<i>Bacteroides cellulosilyticus</i>	2	7	0,089
<i>Bacteroides eggerthii</i>	1	2	0,561
<i>Bacteroides faecis</i>	2	2	1,000
<i>Bacteroides fordii</i>	0	1	0,317
<i>Bacteroides fragilis</i>	11	19	0,113
<i>Bacteroides intestinales</i>	1	0	0,317
<i>Bacteroides ovatus</i>	25	33	0,212
<i>Bacteroides salyersiae</i>	0	1	0,317
<i>Bacteroides stercoralis</i>	0	2	0,156
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	7	10	0,447
<i>Bacteroides uniformis</i>	11	23	0,024
<i>Bacteroides vulgatus</i>	16	20	0,462

Отмечается достоверное увеличение количества штаммов *Parabacteroides goldsteinii* и *Parabacteroides distasonis*, а также *Bacteroides uniformis*, расширение видового разнообразия представителей родов *Bacteroides* с 10 до 13 видов и *Parabacteroides* с 2 до 3 видов. Необходимо отметить, что для всех трех видов в последние годы описан ряд положительных эффектов, включая противовоспалительный, улучшение чувствительности тканей к инсулину и метаболизма липидов, снижение активности ХОБЛ [109, 110, 150, 153].

Среди представителей типа Actinobacteria не выявлено значимых динамических изменений, однако после терапии отмечено увеличение общего количества штаммов с 61 до 75, нарастание частоты выделения штаммов

Collinsella spp., а также появление в посевах штаммов *Eggerthella* spp. Видовой спектр бифидобактерий до и после терапии представлен в таб. 5.5.

Таблица 5.5 Динамика видового состава представителей *Bifidobacterium* spp. в кишечном содержимом пациентов, получавших профилактическую дозу препаратов железа

Вид микроорганизма	до лечения	после лечения	p
<i>Bifidobacterium</i> spp.	56	59	
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	3	15	0,004
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	9	13	0,366
<i>Bifidobacterium catenulatum</i>	5	2	0,249
<i>Bifidobacterium longum</i>	39	29	0,135

На фоне терапии препаратами железа не происходит общего увеличения количества и расширение видового состава выделенных штаммов, однако обращает на себя внимание достоверное увеличение частоты выделения штаммов *Bifidobacterium adolescentis*, а также тенденция к снижению распространенности *Bifidobacterium longum*. На сегодняшний день имеются данные как минимум о противовоспалительных свойствах *Bifidobacterium adolescentis*, способности модулировать иммунный ответ и микробиоту кишечника [107, 113].

Выявлены существенные изменения в динамике штаммов Firmicutes до и после проведенной терапии, что наиболее наглядно продемонстрировано в отношении родов *Lactobacillus*, *Streptococcus* и *Enterococcus* (таб. 5.6).

Таблица 5.6 Динамика видового состава представителей родов *Lactobacillus*, *Streptococcus* и *Enterococcus* в кишечном содержимом пациентов, получавших профилактическую дозу препаратов железа

Вид микроорганизма	до лечения	после лечения	p
<i>Lactobacillus</i> spp.	47	94	
<i>Lactobacillus agilis</i>	0	1	0,317
<i>Lactobacillus antri</i>	1	0	0,317
<i>Lactobacillus brevis</i>	0	1	0,317
<i>Lactobacillus crispatus</i>	0	1	0,317
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	0	19	<0,001
<i>Lactobacillus fermentum</i>	0	1	0,317
<i>Lactobacillus gasseri</i>	1	9	0,010
<i>Lactobacillus mucosae</i>	7	7	1,000
<i>Lactobacillus oris</i>	2	0	0,156
<i>Lactobacillus otakiensis</i>	0	1	0,317

<i>Lactobacillus parabuchneri</i>	1	2	0,561
<i>Lactobacillus paracasei</i>	6	12	0,139
<i>Lactobacillus plantarum</i>	10	17	0,148
<i>Lactobacillus reuteri</i>	1	0	0,317
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	6	5	0,757
<i>Lactobacillus ruminis</i>	8	8	1,000
<i>Lactobacillus sakei</i>	1	2	0,561
<i>Lactobacillus salivarius</i>	1	2	0,561
<i>Lactobacillus suebicus</i>	0	2	0,156
<i>Lactobacillus vaginalis</i>	2	4	0,408
<i>Streptococcus spp.</i>	53	40	
<i>Streptococcus alactolyticus</i>	0	2	0,156
<i>Streptococcus anginosus</i>	0	1	0,317
<i>Streptococcus constellatis</i>	1	0	0,317
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0	1	0,317
<i>Streptococcus equinis</i>	1	5	0,098
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	28	8	<0,001
<i>Streptococcus lutetiensis</i>	12	11	0,825
<i>Streptococcus mitis</i>	1	0	0,317
<i>Streptococcus mutans</i>	3	1	0,313
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	2	2	1,000
<i>Streptococcus salivarius</i>	2	7	0,089
<i>Streptococcus sanguinis</i>	1	0	0,317
<i>Streptococcus vestibularis</i>	2	2	1,000
<i>Enterococcus spp.</i>	176	201	
<i>Enterococcus durans</i>	70	71	0,876
<i>Enterococcus faecalis</i>	20	42	<0,001
<i>Enterococcus faecium</i>	84	85	0,841
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1	1	1,000
<i>Enterococcus gilvus</i>	0	1	0,317
<i>Enterococcus hirae</i>	1	0	0,317
<i>Enterococcus raffinosus</i>	0	1	0,317

На фоне проведенной саплементации железом отмечается расширение видового состава и общего числа выделенных штаммов *Lactobacillus spp.*, причем распространенность штаммов *Lactobacillus delbruekii* и *Lactobacillus gasseri* увеличилась с достаточной степенью достоверности.

У данных пациентов также отмечено статистически значимое снижение количества штаммов *Streptococcus gallolyticus* – в 3,5 раза в сравнении с исходными показателями ($p < 0,001$).

Кроме этого, установлено значительное увеличение количества штаммов *Enterococcus faecalis* ($p < 0,001$).

На фоне терапии препаратами железа выявлено расширение видового разнообразия за счет появления новых таксонов, не представленных в составе культурома при первичном обследовании, в частности родов *Clostridium*, *Pediococcus*, *Paenibacillus*, *Mitsiokella*, *Lysinibacillus*.

Также отмечается расширение видового состава бактерий рода *Staphylococcus* с 3 до 7 видов.

В структуре Proteobacteria также отмечается расширение видового спектра представителей порядка Enterobacterales с 106 до 124, при этом отмечено увеличение количества штаммов *Klebsiella* spp., по сравнению с исходными значениями, а также появление штаммов *Hafnia alvei* и *Providencia* spp.

5.3.2 Динамика микробиоты подростков с ЛДЖ, получавших профилактическую дозу препарата железа

У подростков с ЛДЖ в отличие от здоровых не произошло повышение индекса видового разнообразия Шеннона: 3,07 против 3,06 до саплементации (95% ДИ 0,132-0,142), $p = 0,918$ (рис. 5.8), а различия выраженности видового разнообразия со здоровыми детьми усилились за счет выраженных изменений в контрольной группе и приобрели достаточный уровень значимости: $p < 0,001$ (рис. 5.8).

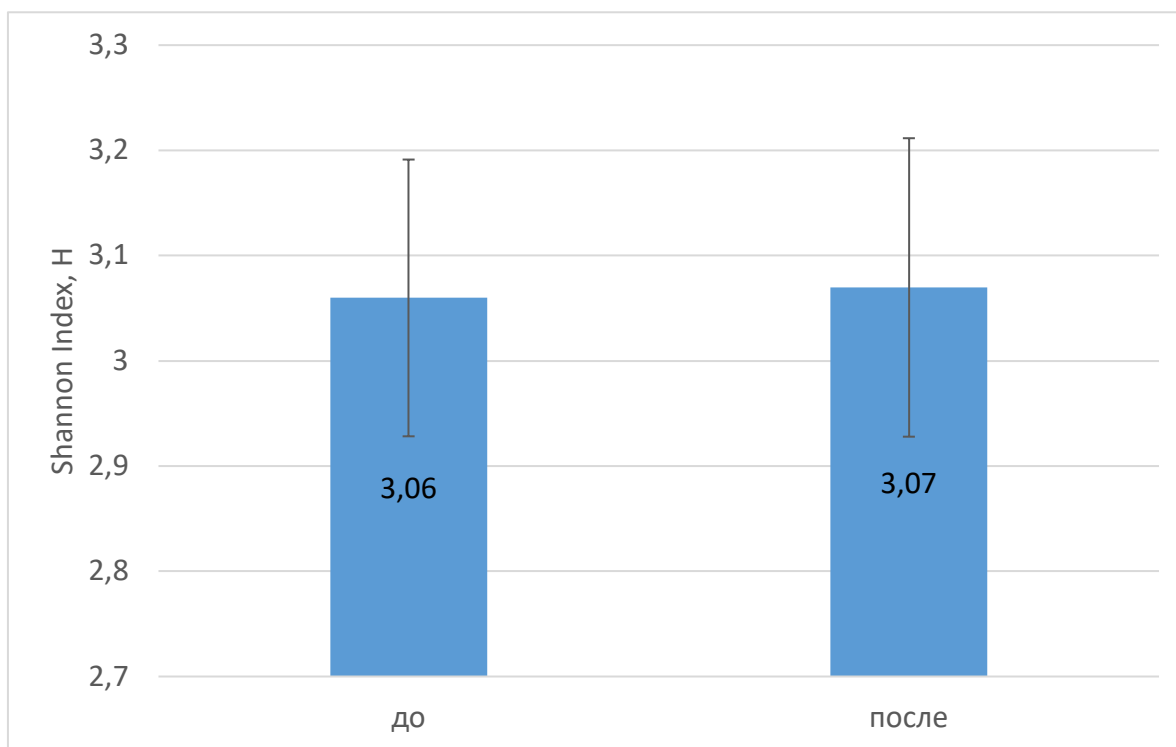


Рисунок 5.8 Динамика индекса видового разнообразия Шеннона у подростков с ЛДЖ до и после саплементации

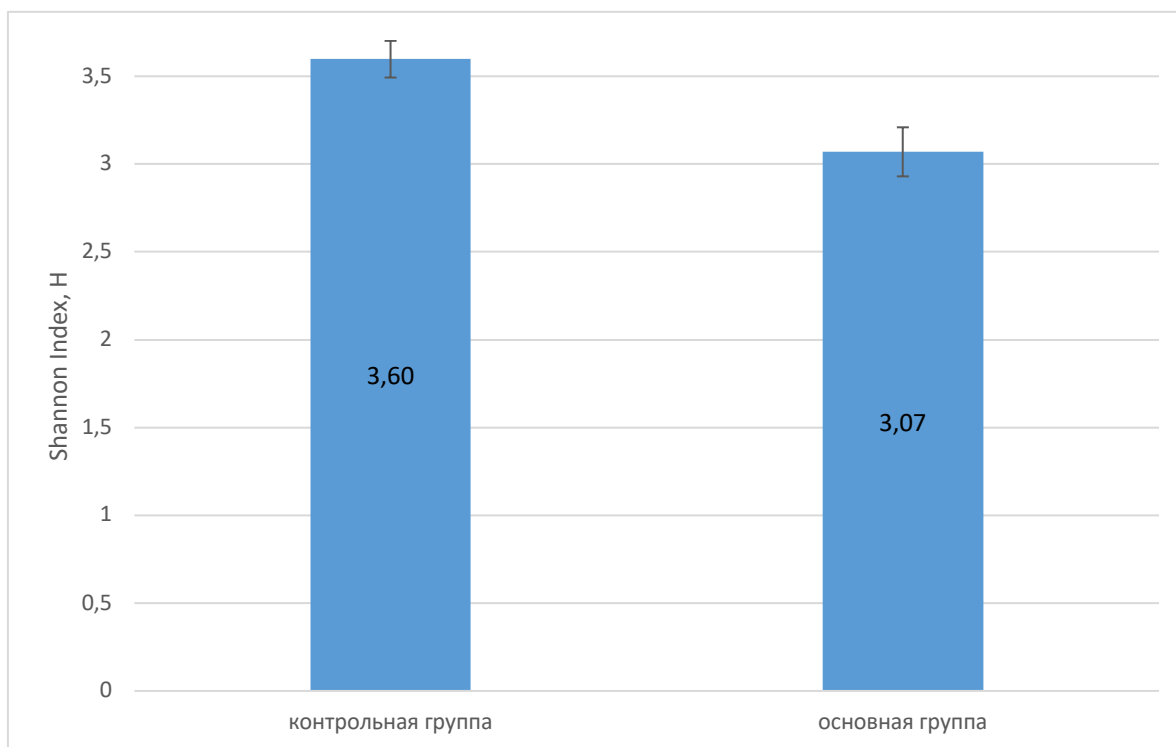


Рисунок 5.9 Индекс видового разнообразия Шеннона в группах сравнения после саплементации

При анализе данных структуры культурома кишечного содержимого пациентов, получавших профилактическую дозу препарата железа, обращает на себя внимание снижение количества представителей Actinobacteria, преимущественно за счет снижения количества бифидобактерий, что, как

отмечено выше, по данным литературы является характерным для саплементации железом, а также снижение Firmicutes за счет стрептококков (рис. 5.10).

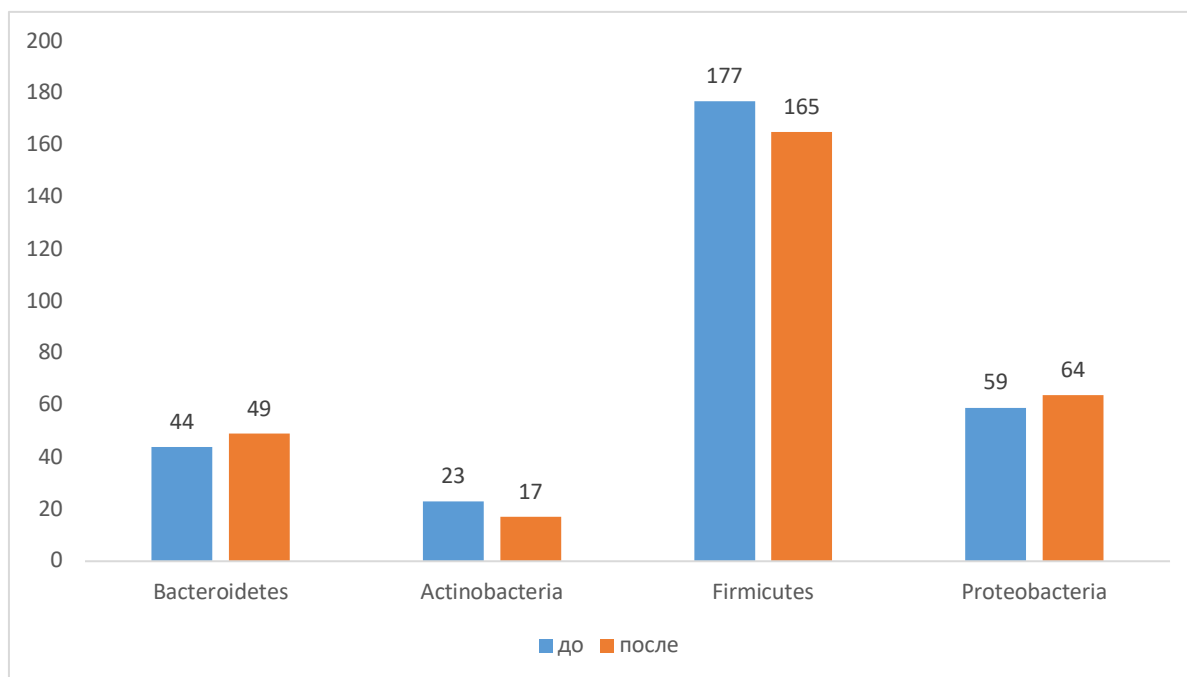


Рисунок 5.10 Спектр типов бактерий, выделенных у пациентов, получавших половину от терапевтической дозы железа, до и после лечения (в штаммах)

В общей структуре бактерий, относящихся к другим типам не выявлено значимых изменений в общем количестве штаммов в рамках одного типа, однако выявлены изменения видового состава ряда микроорганизмов, представленные в таблице 5.7.

Таблица 5.7 Динамика видового состава культюры кишечного содержимого в группе пациентов с ЛДЖ, на фоне саплементации железом

Вид микроорганизма	До лечения	После лечения	p
<i>Bacteroidetes</i>			
<i>Bacteroides spp.</i>	41	40	
<i>Bacteroides caccae</i>	2	5	0,434
<i>Bacteroides cellulosilyticus</i>	4	2	0,677
<i>Bacteroides faecis</i>	0	4	0,117
<i>Bacteroides fordii</i>	4	0	0,117
<i>Bacteroides fragilis</i>	5	7	0,758
<i>Bacteroides ovatus</i>	12	5	0,105
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	0	7	0,012
<i>Bacteroides uniformis</i>	5	7	0,758
<i>Bacteroides vulgatus</i>	9	3	0,119

<i>Parabacteroides spp.</i>	3	9	
<i>Parabacteroides distasonis</i>	3	7	0,315
<i>Parabacteroides merdae</i>	0	2	0,495
<i>Actinobacteria</i>			
<i>Bifidobacterium spp.</i>	21	15	
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	0	2	0,495
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	0	5	0,056
<i>Bifidobacterium catenulatum</i>	3	0	0,242
<i>Bifidobacterium longum</i>	18	8	0,036
<i>Collinsella spp.</i>	1	2	
<i>Collinsella aerofaciens</i>	1	2	1,000
<i>Corynebacterium spp.</i>	1	0	
<i>Corynebacterium aurimucosum</i>	1	0	1,000
<i>Firmicutes</i>			
<i>Enterococcus spp.</i>	102	110	
<i>Enterococcus durans</i>	39	37	0,206
<i>Enterococcus faecalis</i>	21	30	0,093
<i>Enterococcus faecium</i>	42	43	1,000
<i>Lactobacillus spp.</i>	37	39	
<i>Lactobacillus amylovorus</i>	3	0	0,242
<i>Lactobacillus brevis</i>	3	0	0,242
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	0	8	0,006
<i>Lactobacillus gasseri</i>	8	3	0,197
<i>Lactobacillus mucosae</i>	7	3	0,059
<i>Lactobacillus parabuchneri</i>	0	4	0,117
<i>Lactobacillus paracasei</i>	0	6	0,026
<i>Lactobacillus plantarum</i>	5	10	0,259
<i>Lactobacillus ruminis</i>	6	3	0,485
<i>Lactobacillus salivarius</i>	5	2	0,203
<i>Lactobacillus vaginalis</i>	0	3	0,242
<i>Lactococcus spp.</i>	2	0	
<i>Lactococcus garviae</i>	2	0	0,495
<i>Pediococcus spp.</i>	0	1	
<i>Pediococcus acidilactici</i>	0	1	1,000
<i>Streptococcus spp.</i>	35	10	
<i>Streptococcus anginosus</i>	5	0	0,056
<i>Streptococcus equinis</i>	3	3	1,000
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	18	0	<0,001
<i>Streptococcus lutetiensis</i>	2	2	1,000
<i>Streptococcus mutans</i>	3	1	0,617
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	3	1	0,617
<i>Streptococcus salivarius</i>	0	1	1,000
<i>Streptococcus vestibularis</i>	0	2	0,495
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	0	

<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0	1,000
<i>Bacillus spp.</i>	1	0	
<i>Bacillus cereus</i>	1	0	1,000
<i>Clostridium spp.</i>	1	0	
<i>Clostridium perfringens</i>	1	0	1,000
<i>Peptoniphillus spp.</i>	0	2	
<i>Peptoniphillus lacrimalis</i>	0	2	1,000
Proteobacteria			
<i>Achromobacter spp.</i>	0	1	
<i>Achromobacter spanius</i>	0	1	1,000
<i>Citrobacter spp.</i>	5	3	
<i>Citrobacter amolonatycus</i>	0	3	1,000
<i>Citrobacter braakii</i>	1	0	1,000
<i>Citrobacter freundii</i>	3	0	0,242
<i>Citrobacter murlinae</i>	1	0	1,000
<i>Pseudomonas spp.</i>	4	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	1,000
<i>Pseudomonas oleovorans</i>	1	0	1,000
<i>Pseudomonas putida</i>	1	0	1,000
<i>Kluyvera spp.</i>	0	2	
<i>Kluyvera cryocrescens</i>	0	2	1,000
<i>Escherichia spp.</i>	44	46	
<i>Escherichia coli</i>	44	46	0,495
<i>Klebsiella spp.</i>	1	8	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	6	0,111
<i>Klebsiella variicola</i>	0	1	1,000
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	1	1,000
<i>Proteus spp.</i>	0	1	
<i>Proteus mirabilis</i>	0	1	1,000
<i>Sutturella spp.</i>	3	2	
<i>Sutturella wardworthensis</i>	3	2	1,000
<i>Commamonas spp.</i>	2	0	
<i>Commamonas aquatica</i>	1	0	1,000
<i>Commamonas testosteroni</i>	1	0	1,000
Дрожжеподобные грибы			
<i>Candida albicans</i>	0	2	0,495

В результате проведенной саплементации препаратами железа отмечается статистически достоверное снижение бифидобактерий, преимущественно за счет *Bifidobacterium longum*. Снижение числа *Bifidobacterium spp.* является частой находкой в исследованиях, изучающих эффекты саплементации железом [103, 134, 173, 174, 205].

В то же время у пациентов с ЛДЖ после терапии железом отмечено увеличение количества лактобактерий, а также расширение их видового спектра в 1,5 раза, установлено статистически достоверное увеличение количества штаммов *Lactobacillus delbruekii* и *Lactobacillus paracasei*.

Кроме того, также, как и у здоровых детей, на фоне саплементации железом произошло значимое снижение обнаружения *Streptococcus gallolyticus*.

На фоне лечения отмечено незначительное увеличение количества энтеробактерий и расширение их видового состава.

Таким образом, кишечная микробиота претерпела ряд изменений на фоне проведенной саплементации вне зависимости от дозы применяемого препарата. В целом, у обследованных пациентов отмечается расширение видового состава и общего количества выделенных штаммов в кишечном содержимом, а также увеличение количества выделенных микроорганизмов в одной пробе, наиболее выраженное у здоровых детей. В обеих группах произошло достоверное сокращение частоты встречаемости или полная эрадикация штаммов *Streptococcus gallolyticus*. Кроме того, на фоне приема препаратов железа вне зависимости от изначальных запасов железа произошло увеличение распространенности отдельных штаммов лактобактерий и расширение их видового разнообразия. Влияние саплементации на распространенность бифидобактерий носило дозозависимый характер: в основной группе выявлено их снижение, тогда как в контрольной – увеличение.

Полученные данные иллюстрирует следующий клинический пример.

Клинический пример

Мальчик, Ц.С., 2005 г.р. В общем анализе крови лейкоциты $6,5 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $5,34 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 136 г/л, MCV 75,7 фл, MCH 25,5 пг, RDW-CV 10,7%, тромбоциты $345 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 2 мм/ч; в биохимическом анализе

крови сывороточный ферритин 9,2 мкг/л, СРБ 0,36 мг/л. Установлен диагноз E61.1 «Латентный дефицит железа».

В анамнезе: ребенок от 1 беременности, протекавшей без особенностей, 1 срочных самопроизвольных родов, период новорожденности без особенностей. Перенесенные заболевания: ветряная оспа (2008 г.), редкие острые респираторные инфекции, аппендэктомия (2016 г.). Вакцинация в полном объеме в соответствии с Национальным календарем.

При осмотре: кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, чистые. Кожа склонная к сухости. Рост стоя 155 см (5 перцентиль), вес 43 кг, ИМТ 17,9% (25 перцентиль). Половое развитие с запаздыванием Ax2P2F0L1V1. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный, отделы толстой кишки урчат при пальпации.

Результат микробиологического исследования кала на микробиоту:

Выделенный микроорганизм	Количество, КОЕ/г
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	10 ⁵
<i>Lactobacillus plantarum</i>	10 ⁶
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	10 ⁶
<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶
<i>Enterococcus durans</i>	10 ⁵

В течение 30 дней проводилась саплементация железом в виде железа (III) гидроксид полимальтозата (препарат Феррум Лек, сироп 50 мг/5 мл) в дозировке 10,75 мл/сутки (из расчета 2,5 мг/кг) 1 раз в день после завтрака.

При контрольном обследовании по завершении курса терапии в общем анализе крови: лейкоциты $4,59 \times 10^9$ /л, эритроциты $4,73 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 133 г/л, гематокрит 42%, MCV 81,7 фл, MCH 28,2 пг, RDW-CV 15,5%, тромбоциты 305×10^9 /л, СОЭ 3 мм/ч; в биохимическом анализе крови сывороточный ферритин 24,7 мкг/л, СРБ 0 мг/л.

Результат микробиологического исследования кала на микробиоту:

Выделенный микроорганизм	Количество, КОЕ/г
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	10 ⁵
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	10 ⁷
<i>Bacteroides uniformis</i>	10 ⁶
<i>Parabacteroides distasonis</i>	10 ⁷
<i>Lactobacillus plantarum</i>	10 ⁶
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	10 ⁶
<i>Lactobacillus gasseri</i>	10 ⁶
<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶
<i>Enterococcus durans</i>	10 ⁵
<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁶

Резюме

До саплементации железом структура микробиоты подростков в целом соответствовала литературным данным с наиболее многочисленной группой Firmicutes. Выявлен широкий спектр представителей рода *Lactobacillus* – 64 (16,8%) штамма, представленный 15 видами. В 7 (5,7%) пробах были выделены бактерии рода *Staphylococcus*, из них в 3 (2,5%) – *S. aureus*. Выявлен широкий спектр бактерий рода *Streptococcus* – 65 штаммов, доминирующими видами являются *S. gallolyticus* и *S. lutetiensis*. Среди представителей типа Proteobacteria, на долю которых пришлось 179 штаммов, преобладали представители порядка Enterobacterales – 158 штаммов. Кроме того, выделено 133 штамма Bacteroidetes и 83 штамма Actinobacteria.

До саплементации видовое разнообразие в группах, оцененное по индексу Шеннона, значимо не отличалось. Для пациентов с ЛДЖ характерна более высокая частота встречаемости штаммов *Bacteroides fordii*, *Lactobacillus amylovorus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus salivarius*, а также *Streptococcus anginosus*.

У здоровых подростков в результате проведенной саплементации железом в размере физиологической потребности значительно расширился видовой состав выделенной флоры и общее количество выделенных штаммов, индекс видового разнообразия Шеннона увеличился с 3,17 до 3,60 ($p < 0,001$). Отмечается увеличение количества выделенных штаммов и расширение разнообразия среди представителей родов *Bacteroides* и *Parabacteroides*. Достоверное увеличилась частота выделения штаммов *Bifidobacterium adolescentis*, расширился видовой состав и общее число штаммов *Lactobacillus* spp. Отмечено статистически значимое снижение количества штаммов *Streptococcus gallolyticus* ($p < 0,001$).

У подростков с ЛДЖ в отличие от здоровых не произошло повышение индекса видового разнообразия Шеннона. Обращает на себя внимание снижение количества представителей Actinobacteria преимущественно за счет снижения количества бифидобактерий и снижение Firmicutes за счет стрептококков. В то же время у пациентов с ЛДЖ после терапии железом отмечено увеличение количества лактобактерий и расширение их видового спектра. Как и у здоровых детей, на фоне саплементации железом произошло значимое снижение обнаружения *Streptococcus gallolyticus*.

Заключение

Несмотря на достижения медицины последних десятилетий, проблема дефицита железа и его коррекции остается важной для педиатрической науки и практической медицины. Помимо прямого негативного влияния на психомоторное и физическое развитие детей ЖДА влияет на возникновение и течение целого спектра заболеваний от кариеса и ожирения до хронической болезни почек и сердечной недостаточности [106, 124, 163, 220]. В то же время, эффекты дефицита железа без анемии, то есть ЛДЖ, на состояние здоровья детей мало изучены. Кроме того, саплементация железом несет определенные риски, к которым относится гастроинтестинальная токсичность, развивающаяся при терапии ЖДА у 3,7%-43,4% пациентов [144], причем нежелательное воздействие может оказываться на все отделы желудочно-кишечного тракта.

В связи с этим нами проведено исследование влияния саплементации железом мальчикам-подросткам с различным изначальным состоянием запасов железа и показателей общего анализа крови на функциональное состояние организма и состав микробиоты кишечника. Популяция мальчиков-подростков является мало изученной в отношении дефицита железа, так как не входят в традиционные группы риска развития данного состояния [200]. Тем не менее, частота ЖДС у мальчиков и молодых мужчин определяется на достаточно высоком уровне [208, 219].

В нашем исследовании частота ЖДС у здоровых мальчиков-подростков составила 19,2% (для ЖДА – 1,9%, для ЛДЖ – 17,4%), что требует разработки стратегий по профилактике данного состояния. Возможным объяснением высокой частоты ЖДС может быть повышенная по сравнению с общей популяцией физическая активность обследованных мальчиков, что соответствует данным других исследований, показывающих, снижение запасов железа у военных в момент начала физических тренировок несмотря на увеличение потребления железа [212]. В качестве потенциального

механизма такого влияния предлагается индуцируемое физической нагрузкой повышение провоспалительных интрелейкинов, в частности интрелейкина-6, которые в свою очередь повышают уровень гепсидина [228]. Другим объяснением может быть пищевой дефицит – необходим пересмотр среднесуточной потребности мальчиков-кадетов, обучающихся в 5-8 классе в мясе и субпродуктах.

Одной из нерешенных проблем в терапии ЛДЖ является продолжительность терапии. Не существует согласительных документов, которые бы позволяли выбирать продолжительность курса ферротерапии с уверенностью в его достаточной эффективности [73]. По нашим данным 30-дневный курс приема препарата железа является недостаточным в 32,6% случаев, что требует проведения более масштабных исследований на популяции детей разного возраста.

Потенциальным негативным эффектом дефицита железа может быть отставание детей в физическом развитии [180]. В то же время, необходимо отметить, что все исследования, показывающие такую ассоциацию, проводились в наименее развитых странах, тогда как в Европейских странах получены несколько другие результаты [101, 168]. Мы также не обнаружили значимых различий традиционных антропометрических параметров у детей с ЛДЖ и здоровых. Однако, процент жировой ткани, определенный методом биоимпедансометрии, прямо коррелировал с уровнем сывороточного ферритина, что, вероятно, связано с фоновым воспалением и требует поиска новых параметров для определения состояния запасов железа у детей с ожирением и избыточной массой тела. Кроме того, нами обнаружены более низкие темпы, хотя и в пределах возрастной нормы, полового развития мальчиков с ЛДЖ. В целом исследования по данному вопросу чаще сосредоточены на тяжелой перегрузке железом – известно крайне негативное влияние инфузионно-зависимой талассемии и наследственного гемохроматоза на половое развитие и репродуктивную функцию [147]. В то же время известна

и критическая роль железа в сперматогенезе, числе и функциональной активности сперматозоидов [138, 198]. Кроме того, тестостерон является естественным регулятором обмена железа через ингибирование синтеза гепсидина [147], в связи с этим ЛДЖ может быть не причиной, а следствием некоторого запаздывания пубертата у мальчиков и отсутствия выраженного стимулирующего влияния увеличенной концентрации половых гормонов.

Влияние тяжелой ЖДА на состояние сердечно-сосудистой системы в целом очевидно: такие симптомы как тахикардия, тахипноэ, одышка, являются известными клиническими признаками [65]. Однако данные о влиянии ЛДЖ крайне противоречивы. С одной стороны, даже ЖДА нетяжелой степени может протекать бессимптомно [165], с другой стороны, некоторые исследования выявляют проявления заболевания уже на стадии ЛДЖ [29]. В связи с этим интересны результаты проведенных нами функциональных проб, которые показали умеренное негативное влияние ЛДЖ на адаптивные возможности дыхательной системы и сердечно-сосудистой системы и большую склонность к утомляемости. В то же время саплементация железом привела к благоприятным изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы у подростков независимо от первоначального состояния запасов железа в организме. С другой стороны, показатели физической подготовленности и мышечной силы на фоне саплементации улучшились преимущественно у детей с изначально адекватными запасами железа в организме.

Важным аспектом дефицита железа является его потенциальное воздействие на психомоторное и когнитивное развитие. Многие исследования показывают крайне неблагоприятные последствия ЖДА в раннем детском возрасте, в том числе и в виде повышения риска развития некоторых поведенческих нарушений, таких как синдром гиперактивности и дефицита внимания и расстройств аутистического спектра [169, 172]. Конечно, нельзя отрицать возможную случайную ассоциацию этих состояний или то, что ЖДС

являются следствием нарушенного пищевого поведения при расстройствах аутистического спектра, но, тем не менее, данная проблема требует подробного изучения. Также ограничением распространения результатов таких исследований на всю детскую популяцию является возраст возникновения дефицита железа – преимущественно неонатальный или младенческий, что не позволяет ответить на вопрос о возможных последствиях ЖДС в более старшем возрасте. Мы не смогли выявить существенных различий памяти и внимания у подростков с ЖДС по сравнению со здоровыми, хотя некоторые другие исследования и находят снижение когнитивного потенциала в подростковом возрасте [218]. Возможным объяснением является нетяжелый дефицит железа в нашем исследовании. Кроме того, нами обнаружено улучшение показателей памяти и внимания на фоне саплементации железом. Как и в отношении функциональных проб, более выраженный эффект отмечен в группе изначально здоровых подростков. На наш взгляд, это связано с расходом поступающего в ходе саплементации железом на первостепенные нужды организма – покрытие дефицита железа в красном костном мозге и восполнение тканевого дефицита. Вероятно, при пролонгации саплементации до 2-3 месяцев, возможно изменение результатов проб. Это еще раз подчеркивает необходимость проведения исследований терапии ЛДЖ, а также потенциальную пользу саплементации железом здоровым мальчикам-подросткам.

ЛДЖ приводит к умеренным изменениям микробиоты в виде увеличения распространенности лактобактерий, присутствию микроорганизмов, выявление которых связывают с развитием различных заболеваний воспалительного характера, а также некоторому обеднению видового разнообразия (различия не достоверны). Эффекты саплементации железом значительно отличались в группах сравнения: у здоровых подростков прием железа в дозе физиологической потребности способствует

достоверному расширению видового разнообразия, тогда как у подростков с ЛДЖ выявлено недостоверное увеличение индекса Шеннона, а кроме того, негативные изменения в виде обеднения бифидобактерий. Общим изменением для обеих групп является снижение обнаружения *Streptococcus gallolyticus*. По нашему мнению, наиболее вероятны два объяснения выявленных изменений. Первое заключается в том, что негативные эффекты препаратов железа являются дозозависимыми, как и гастроинтестинальная токсичность. Второе объяснение связано с изначальным неблагоприятным влиянием дефицита железа на микробиоту, таким образом, уже нестабильная микробиота более подвержена дальнейшим изменениям на фоне терапии. В любом случае, полученные данные еще раз подчеркивают необходимость раннего выявления ЖДС и проведения активной профилактики в группах риска, к которым относятся и мальчики-подростки. Несомненно, полученные результаты находятся под воздействием таких факторов как возраст, общее состояние здоровья, генетические особенности и тяжесть дефицита железа и для их экстраполяции на, например, детей раннего возраста необходимо проведения дополнительных исследований. Тем не менее, достоинством нашего исследования является стандартизация условий проведения: все дети жили в одних санитарно-гигиенических условиях, получали одинаковую пищу, прием БАДов и медикаментов во время проведения исследования строго контролировалось. Это позволяет с достаточной уверенностью утверждать, что выявленные изменения связаны именно с приемом железа, а не другими сторонними факторами.

Выводы

1. Проспективное исследование выявило высокую распространенность ЖДС у мальчиков-подростков I-II группы здоровья – 19,2%. При этом ЖДА выявлена у 1,9% детей, а ЛДЖ – у 17,4%.
2. Физическое развитие детей с ЛДЖ, оцененное по традиционным параметрам, не отличалось от здоровых и не коррелировало с уровнем сывороточного ферритина. Избыточная масса тела и ожирение, установленные методом биоимпедансометрии, ассоциированы с достоверно более высоким уровнем сывороточного ферритина.
3. ЛДЖ оказывает статистически значимое негативное влияние на адаптивные возможности дыхательной и сердечно-сосудистой системы по результатам оценки функциональных проб, а также приводит к более высокой утомляемости при выполнении заданий, связанных с вниманием.
4. При ЛДЖ 30-дневный курс приема препарата железа в профилактической дозировке был эффективным в 67,4% случаев, привел к улучшению функционального состояния сердечно-сосудистой системы. У детей с изначально достаточными запасами железа саплементация в размере физиологической потребности оказала выраженный положительный эффект на показатели мышечной силы, физической подготовленности, памяти и внимания.
5. Микробиота кишечника подростков с ЛДЖ по сравнению со здоровыми сверстниками характеризуется тенденцией к более низкому видовому разнообразию и более высокой частотой встречаемости штаммов *Lactobacillus spp.*, являющееся, вероятно, адаптивной.
6. Влияние приема пероральных препаратов железа на микробиоту кишечника определяется дозой. В дозе физиологической потребности саплементация железом способствует расширению видового разнообразия, тогда как в профилактической дозе приводит к снижению количества представителей *Bifidobacterium spp.* и *Streptococcus spp.* Вне

зависимости от дозы прием препаратов железа приводит к росту распространенности *Lactobacillus spp.* и снижению обнаружения *Streptococcus gallolyticus*.

Практические рекомендации

1. Учитывая выявленную высокую распространенность ЖДС целесообразно усилить работу участковых педиатров по проведению скрининга на сывороточный ферритин у мальчиков-подростков при наличии повышенных физических нагрузок и замедленного темпа полового развития
2. При выявлении ЛДЖ целесообразна пролонгация назначения препаратов железа в профилактической дозе до 3 месяцев.
3. Рекомендовано проведение саплементации железом в размере физиологической потребности (в виде монопрепарата или в составе витаминно-минеральных комплексов) всем мальчикам-подросткам в период пубертата, повышенных физических и когнитивных нагрузок.
4. В связи с выявленной прямой зависимостью уровня сывороточного ферритина и процента жировой ткани, определенного методом биоимпедансометрии, для оценки запасов железа у мальчиков с висцеральным ожирением рекомендовано использование референсных значений сывороточного ферритина, применяемых при воспалении – 30 мкг/л.

Перспективы дальнейшей разработки темы

С учетом выявленной недостаточной эффективности терапии железом, необходимо проведение рандомизированных широкомасштабных исследований, которые смогут установить оптимальную продолжительность курса ферротерапии при ЛДЖ.

Важным направлением дальнейшего научного поиска является изучение закономерностей изменения микробиоты, причем не только кишечника, но и

всего микробного сообщества организма, у детей других возрастов на фоне дефицита железа и других микроэлементозов. Кроме того, модификация микробиоты при изменениях запасов железа может быть одним из факторов, объясняющих ассоциацию ЖДА с целым рядом соматических заболеваний, что также требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Александров, А. А. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков / А. А. Александров, О. А. Кисляк, И. В. Леонтьева ; Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, Ассоциация детских кардиологов России // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 7–35.
2. Альманах психологических тестов / под ред. С. А. Римской, Р. Р. Римского. – Москва : КСП, 1995. – 400 с.
3. Антонова, Е. В. Здоровье российских подростков 15-17 лет: состояние, тенденции и научное обоснование программы его сохранения и укрепления : специальность 14.02.03 «Общественное здоровье и здравоохранение» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Антонова Елена Вадимовна. – Москва, 2011. – 42 с.
4. Ануфриева, Е. В. Тенденции распространенности ожирения у детей и подростков в Свердловской области / Е. В. Ануфриева, Л. Ю. Неупокоева, О. П. Ковтун // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 5–9.
5. Апанасенко, Г. Л. Физического развития детей и подростков с позиций биоэнергетики / Г. Л. Апанасенко // Валеология. – 2003. – № 1. – С. 14–19.
6. Ашвиц, И. В. Гигиеническая оценка здоровья воспитанников кадетского корпуса / И. В. Ашвиц, В. А. Ширинский // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – Т. 3, № 26. – С. 6–7.
7. Бабенко, А. И. Комплексная оценка заболеваемости юношей-подростков и лиц, призываемых на военную службу / А. И. Бабенко, Е. Г. Шведов, Е. А. Бабенко // Медицина в Кузбассе. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 73–80.

8. Байтрак, О. А. Особенности полового развития детей и подростков этнических хантов и пришлого населения Среднего Приобья / О. А. Байтрак, В. В. Мещеряков, Я. В. Гирш // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 45–49.
9. Баранов, А. А. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления / А. А. Баранов, В. Ю. Альбицкий // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 4. – С. 698–705.
10. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д. В. Николаев, А. В. Смирнов, И. Г. Бобринская [и др.]. – Москва : Наука, 2009. – 392 с.
11. Ботвиньева, В. В. Перспективы диагностики и лечения различных видов анемии у детей / В. В. Ботвиньева, О. Б. Гордеева, Л. С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 5. – С. 35–40.
12. Буданов, П. В. Дефицит железа у беременных – прагматичный подход к профилактике и терапии / П. В. Буданов // Трудный пациент. – 2014. – Т. 1-2, № 12. – С. 16–21.
13. Возрастная оценка состояния латентного дефицита железа у детей в Тюменской области / Г. В. Шаруха, И. В. Пашкина, Л. А. Суплотова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2009. – Т. 10, № 2(57). – С. 46–48.
14. Воронина, Н. В. Комплексная оценка алиментарного статуса учащихся допризывного возраста / Н. В. Воронина // Гигиена и санитария. – 2010. – № 4. – С. 77–79.
15. Выготский, Л. С. Память примитивного человека. Культурное развитие специальных функций: память / Л. С. Выготский, А. Р. Лурия // Психология памяти : хрестоматия / под ред. Ю. Б. Гиппенрейтер, В. Я. Романова. – Москва : АСТ, 2010. – С. 646.
16. Гаврюшин, М. Ю. Физическое развитие детей и подростков школьного возраста : учебное пособие / М. Ю. Гаврюшин, О. В. Сазонова, Л. М. Бородина [и др.]. – Москва : Перо, 2019. – 83 с.

17. Гордеева, О. Б. Современные представления о железодефицитной анемии у детей и оптимизация лечения / О. Б. Гордеева, В. В. Ботвиньева // Медицинский совет. – 2014. – № 6. – С. 59–65.
18. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков : пособие для врачей / под ред. А. Г. Румянцева, И. Н. Захаровой. – Москва : Конти принт, 2015. – 76 с.
19. Динамика частоты избыточной массы тела и ожирения у детей младшего школьного возраста в Тюменском регионе / Л. А. Суплотова, С. А. Сметанина, О. Б. Макарова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 34–38.
20. Доскин, В. А. Функциональные возможности организма воспитанников кадетского корпуса и лицея-интерната / В. А. Доскин, Е. А. Жилина, В. Н. Шестакова // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. – 2012. – № 1. – С. 32–38.
21. Дурманов, Н. Д. Диагностика и коррекция нарушений обмена железа в спорте высших достижений : методические рекомендации для врачей клубов / Н. Д. Дурманов, А. С. Филимонов. – Москва : [б.и.], 2010. – 84 с.
22. Ербактанова, Т. А. Репродуктивное здоровье девушек-подростков Тюменской области на фоне латентного дефицита железа : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ербактанова Татьяна Александровна. – Тюмень, 2014. – 22 с.
23. Жаркова, Л. П. Обоснование выбора препарата железа для лечения железодефицитных состояний в педиатрии / Л. П. Жаркова // Фарматека. – 2015. – № 1(294). – С. 16–22.
24. Железодефицитные состояния: в фокусе девушки-подростки / Т. М. Васильева, И. Н. Захарова, А. Л. Заплатников [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2, № 3. – С. 206–212.

25. Жирнов, В. А. Особенности физического развития детей в условиях крупного промышленного центра / В. А. Жирнов, Ю. В. Владимирова // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2019. – Т. 21, № 7. – С. 82–86.
26. Журавлева, И. В. Здоровье молодежи и социальная политика / И. В. Журавлева, Н. В. Лакомова // Россия: тенденции и перспективы развития : Ежегодник. Материалы XIX Национальной научной конференции с международным участием (Москва, 18–19 декабря 2019 года) / отв. ред. В. И. Герасимов. – Москва : ИНИОН РАН, 2020. – С. 607–610.
27. Заболеваемость юношей призывного возраста в Курганинском районе Краснодарского края / В. А. Лопухова, И. В. Тарасенко, Н. В. Шеставина [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 63–65.
28. Захарова, И. Н. Дефицит железа у подростков и его коррекция препаратами железа / И. Н. Захарова, Е. Б. Мачнева // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 3. – С. 30–36.
29. Захарова, И. Н. Клинические проявления дефицита железа у детей и их коррекция / И. Н. Захарова, Н. Е. Малова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 5. – С. 76–80.
30. Исследование медико-социальной характеристики подростков и юношей допризывного и призывного возрастов в Краснодарском крае / С. Н. Линченко, И. А. Жмакин, С. В. Поройский [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 1(162). – С. 83–89.
31. К частоте железодефицитных состояний среди школьников городской популяции / Ф. Ф. Базарова, М. П. Пазилжанова, Х. З. Джураева [и др.] // Modern Science. – 2019. – № 5-2. – С. 9–11.
32. Казюкова, Т. В. Профилактика дефицита железа у детей раннего возраста / Т. В. Казюкова // Педиатрия. – 2011. – № 90(4). – С. 112–119.

33. Каримова, М. Н. Взаимообусловленность микробиоценоза кишечника, иммунного статуса у детей с железодефицитной анемией / М. Н. Каримова, Ф. М. Ибрагимова, Д. Р. Арипова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 12(136). – С. 17–21.
34. Квашнина, Л. В. Возможности коррекции дефицита железа и нарушений микробиоценоза кишечника у детей / Л. В. Квашнина, В. П. Родионов, И. Н. Матвиенко // Здоровье ребенка. – 2016. – № 6(74). – С. 14–20.
35. Кучма, В. Р. Стратегия «Здоровье и развитие подростков России» как инструмент охраны и укрепления здоровья подростков / В. Р. Кучма, И. К. Рапопорт // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2011. – № 2. – С. 11–21.
36. Кушникова, И. П. О критериях риска железодефицитных состояний / И. П. Кушникова, В. Е. Граудина // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 6-2(108). – С. 129–132.
37. Латентный дефицит железа у детей и подростков: диагностика и коррекция / И. Н. Захарова, И. С. Тарасова, Т. М. Васильева [и др.] // Лечение и профилактика. – 2018. – Т. 8, № 1(25). – С. 69–75.
38. Линченко, С. Н. Современные тенденции динамики состояния здоровья подростков и юношей допризывного и призывного возрастов в Краснодарском крае / С. Н. Линченко, Д. В. Пухняк, В. И. Хмелик // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 5(147). – С. 76–80.
39. Мазурин, А. В. Пропедевтика детских болезней / А. В. Мазурин, И. М. Воронцов. – Санкт–Петербург : Фолиант, 2009. – 1008 с.
40. Медико-социальная характеристика лиц, прошедших обследование в Центре здоровья / М. В. Авдеева, О. В. Ивлева, Л. В. Щеглова [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2011. – Т. 12, № 5. – С. 77–84.

41. Мельников, В. М. Распространенность латентного дефицита железа у женщин с бесплодием города Самары / В. М. Мельников, О. В. Самыкина, С. А. Скворчевская // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. – С. 61.
42. Методы исследования и оценки функциональных резервов организма детей и подростков : методические указания / [авт.: Н. Г. Чекалова и др.] ; Нижегородская гос. мед. акад., Департамент здравоохранения администрации г. Н. Новгорода, Департамент образования администрации г. Н. Новгорода. – Нижний Новгород : изд-во НижГМА, 2009. – 89 с.
43. Микробные сидерофоры: строение, свойства и функции / В. В. Леонов, А. Ю. Миронов, И. В. Ананьина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 24–37.
44. Мониторинг состояния здоровья детей Астрахани по результатам профилактических медицинских осмотров / А. А. Антонова, Г. А. Яманова, В. Ф. Боговденнова [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 3-2(105). – С. 53–57.
45. Морозова, Е. А. Характеристика распространенности железодефицитных анемий у пациентов, обратившихся в поликлинику / Е. А. Морозова, А. С. Ермакова, Н. М. Попова // Modern Science. – 2022. – № 5-4. – С. 111–114.
46. Новикова, И. И. Организация питания обучающихся в образовательных учреждениях кадетского типа как гигиеническая проблема / И. И. Новикова, С. П. Романенко, Ю. В. Ерофеев // Современные проблемы гигиены, токсикологии и медицины труда. Научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 90-летию образования ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора : сборник статей (Омск, 27–28 февраля 2020 г.). – Омск : Омская гуманитарная академия, 2020. – С. 183–187.

47. Орынханова, М. О. Особенности железодефицитной анемии у студентов и методы ее коррекции / М. О. Орынханова, М. А. Жанузаков // Наука о жизни и здоровье. – 2019. – № 4. – С. 86–96.
48. Особенности течения беременности при некоторых экстрагенитальных заболеваниях (анемия, пиелонефрит, артериальная гипертензия) / О. Л. Паенди, А. А. Оразмурадов, С. А. Князев [и др.] // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2012. – № 5. – С. 515–524.
49. Патент RU 2111004 С1 Российская Федерация, МПК А61К 35/66, 35/74. Способ лечения железодефицитных состояний : заявка № 96116731/14, заявл. 16.08.1996 : опубл. 20.05.1998 / А. П. Хачатрян. – Бюл. – 7 с.
50. Пац, Н. В. Латентный дефицит железа на этапе донозологической диагностики / Н. В. Пац, А. Н. Капустина, Д. Ю. Яковчик // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины. – 2019. – № 9. – С. 77–88.
51. Письмо от 28 декабря 2011 года N 19-337 О введении третьего часа физической культуры : Министерство образования и науки Российской Федерации. – Текст : электронный // Кодекс. Электронный фонд правовых и нормативно–технических документов [сайт]. – URL: <https://base.garant.ru/70159072/> (дата обращения: 23.02.2023).
52. Показатели гемограммы у взрослого работающего населения / С. А. Волкова, Н. А. Маянский, Н. Н. Боровков [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2008. – Т. 53, № 1. – С. 21–27.
53. Постановление. Об утверждении СанПиН 2.3/2.4.3590-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации общественного питания населения» [утверждено Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации от 27 октября 2020 г. N 32]. – Текст : электронный // Кодекс. Электронный фонд правовых и нормативно–технических документов [сайт]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/566276706> (дата обращения: 23.02.2023).

54. Приказ МВД России от 23.06.2020 N 444. О некоторых вопросах продовольственного обеспечения отдельных категорий сотрудников и иных категорий лиц в органах внутренних дел Российской Федерации в мирное время : [зарегистрирован в Минюсте России 24.09.2020 N 60013]. – Текст : электронный // Кодекс. Электронный фонд правовых и нормативно–технических документов [сайт]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/542672429> (дата обращения: 23.02.2023).
55. Приказ Министерства спорта Российской Федерации от 19 июня 2017 года N 542. Об утверждении государственных требований Всероссийского физкультурно-спортивного комплекса «Готов к труду и обороне» (ГТО) на 2018-2021 годы». – Текст : электронный // Гарант. Информационно–правовой портал [сайт]. – URL: <https://base.garant.ru/71717918/> (дата обращения: 23.02.2023).
56. Приказ Министерства спорта Российской Федерации от 30 октября 2015 года N 999. Об утверждении требований к обеспечению подготовки спортивного резерва для спортивных сборных команд Российской Федерации. – Текст : электронный // Кодекс. Электронный фонд правовых и нормативно–технических документов [сайт]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/420316760> (дата обращения: 23.02.2023).
57. Приказ Минобразования Российской Федерации от 9 марта N 1312. Об утверждении федерального базисного учебного плана и примерных учебных планов для образовательных учреждений Российской Федерации, реализующих программы общего образования. – Текст : электронный // Гарант. Информационно–правовой портал [сайт]. – URL: <https://base.garant.ru/6149681/> (дата обращения: 23.02.2023).
58. Пшеничная, Е. В. Нарушения ритма сердца у условно здоровых мальчиков-подростков предпризывного возраста / Е. В. Пшеничная, Е. В. Прохоров // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S6. – С. 22–23.

59. Рапопорт, И. К. Одиннадцатилетнее лонгитудинальное наблюдение: распространенность и течение функциональных отклонений и хронических болезней у московских школьников / И. К. Рапопорт, Л. М. Сухарева // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. – 2019. – № 1. – С. 19–27.
60. Рапопорт, И. К. Состояние здоровья московских учащихся в школьном онтогенезе / И. К. Рапопорт // Трансляционная медицина. Сборник статей международной научно-практической конференции (15-17 декабря 2017). – Орел : ФГБОУ ВО «ОГУ имени И. С. Тургенева», 2017. – С. 504–514.
61. Распространенность анемий у детей и подростков, занимающихся спортом / В. А. Жемойтяк, Н. В. Ткач, Е. Н. Лобановская [и др.] // Здоровье для всех : материалы третьей международной научно-практической конференции (Пинск, 19–20 мая 2011 года) / главный ред. К. К. Шебеко. – Пинск : Полесский государственный университет, 2011. – С. 87–89.
62. Распространённость и основные причины железодефицитных состояний у детей в Республике Беларусь / В. А. Кувшинников, С. Г. Шенец, А. П. Стадник [и др.] // Медицинский журнал. – 2021. – № 1(75). – С. 75–78.
63. Распространённость латентного дефицита железа и саркопении у борцов вольного стиля сборной Республики Саха (Якутия), Россия / Н. Н. Григорьев, С. Ю. Калинин, Л. О. Ворслов [и др.] // Первичная медико-санитарная помощь: проблемы, решения, достижения. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием (Якутск, 20 мая 2022 года). – Якутск : изд-во ДВГМУ, 2022. – С. 107–109.
64. Резолюция совета экспертов по железодефицитной анемии у женщин // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № 4(30). – С. 28–36.

65. Результаты рандомизированного исследования лечения железодефицитной анемии у детей и подростков с помощью железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса и сульфата железа: критерии эффективности и переносимость / Е. Б. Мачнева, И. Н. Захарова, И. С. Тарасова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 47–52.
66. Рубинштейн, С. Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике / С. Я. Рубинштейн. – Москва : Апрель-Пресс, Психотерапия, 2010. – 224 с.
67. Рыбалко, Е. Ф. Возрастная и дифференциальная психология : учебное пособие / Е. Ф. Рыбалко, С. А. Лукомская. – Ленинград : изд-во Ленинградского ун-та, 1990. – 252 с.
68. Самкина, О. Н. Эпидемиология железодефицитной анемии у детей, проживающих в Ставропольском Крае в период с 2012 по 2016 годы, по данным онкогематологического отделения ГБУЗ СК «КДКБ» / О. Н. Самкина, Э. В. Водовозова, Л. Н. Леденева // Евразийское Научное Объединение. – 2018. – № 1-2(35). – С. 113–116.
69. Сибирякова, Н. В. Динамика и особенности психологической адаптации кадетов к образовательному процессу / Н. В. Сибирякова // Chronos. – 2022. – Т. 7, № 3(65). – С. 8–12.
70. Состояние здоровья детей в подростковом возрасте / А. А. Ермашова, Н. А. Коновалова, А. И. Бреднева [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 36. – С. 90–92.
71. Состояние здоровья подростков: этнические, территориальные и гендерные характеристики / Т. Е. Бурцева, М. И. Самсонова, М. С. Саввина [и др.] // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2018. – № 3(12). – С. 48–56.

72. Суворова, А. В. Динамика показателей состояния здоровья детей и подростков Санкт-Петербурга за 20-летний период / А. В. Суворова, И. Ш. Якубова, Т. С. Чернякина // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 4. – С. 332–338.
73. Тарасова, И. С. Латентный дефицит железа у детей и подростков: состояние проблемы и перспективы развития / И. С. Тарасова, В. М. Чернов // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2020. – № 2. – С. 24–35.
74. Тарасова, И. С. Разработка и научное обоснование скрининга железодефицитных состояний у подростков : специальность 14.01.21 «Гематология и переливание крови» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Тарасова Ирина Станиславовна. – Москва, 2013. – 67 с.
75. Таюпова, И. М. Медико-социальные аспекты железодефицитной анемии во время беременности / И. М. Таюпова // Вестник Башкирского университета. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 1100–1104.
76. Терехова, Е. А. Физиолого-гигиеническая характеристика условий обучения и воспитания и их влияние на состояние здоровья обучающихся президентского кадетского училища / Е. А. Терехова // Гигиеническая наука - путь к здоровью населения : сборник статей III Всероссийского и II Международного конкурса молодых ученых (Самара, 2 июня 2020 г.) / ред. О. Ю. Милушкина, А. В. Колсанов. – Самара : Самарский государственный медицинский университет, 2020. – С. 183–196.
77. Ткачук, М. Г. Спортивная морфология : учебник / М. Г. Ткачук, Е. А. Олейник, А. А. Дюсенова ; Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П. Ф. Лесгафта. – Санкт-Петербург : [б.и.], 2019. – 290 с.
78. Факторы риска развития железодефицитных состояний у подростков города Москвы / И. Н. Захарова, И. С. Тарасова, В. М. Чернов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 5. – С. 609–613.

79. Характеристика variability сердечного ритма у новобранцев учебного центра Военно-Морского флота в условиях европейского севера России / А. Б. Гудков, О. Н. Попова, В. Д. Иванов [и др.] // Морская медицина. – 2015. – Т. 1, № 1. – С. 27–33.
80. Хидиятуллина, Р. К. Современные тенденции в состоянии здоровья юношей допризывного и призывного возраста Республики Башкортостан / Р. К. Хидиятуллина, В. А. Малиевский // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Вып. 9, № 3. – С. 13–20.
81. Шаховская, И. Н. Региональные аспекты профилактики и лечения анемии у беременных / И. Н. Шаховская, С. В. Цуркан // Практическая медицина. – 2011. – Т. 5, № 53. – С. 129–131.
82. Шведов, Е. Г. Комплексная оценка распространенности патологии среди лиц допризывного и призывного возраста / Е. Г. Шведов, А. И. Бабенко // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 4. – С. 369–383.
83. Шигапов, Б. Г. О состоянии здоровья подростков-допризывников Удмуртии / Б. Г. Шигапов // Военно-медицинский журнал. – 2007. – Т. 328, № 4. – С. 79–80.
84. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1072 с.
85. A comprehensive evaluation of colonic mucosal isolates of *Sutterella wadsworthensis* from inflammatory bowel disease / I. Mukhopadhyay, R. Hansen, C. E. Nicholl [et al.]. – Text : electronic // PLoS One. – 2011. – Vol. 6(10). – e27076. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22073125/> (date of access: 09.01.2023).
86. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing / J. Qin, R. Li, J. Raes [et al.] // Nature. – 2010. – Vol. 464. – P. 59–65.
87. A novel enterococcus faecalis heme transport regulator (Fhtr) senses host heme to control its intracellular homeostasis / V. Saillant, D. Lipuma, E. Ostry [et al.] // MBio. – 2021. – Vol. 12. – P. e03392–e03420.

88. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010 / N. J. Kassebaum, R. Jasrasaria, M. Naghavi [et al.] // Blood. – 2013. – Vol. 123. – P. 615–624.
89. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Effects of Probiotic Species on Iron Absorption and Iron Status / S. C. Vonderheid, L. Tussing-Humphreys, C. Park [et al.]. – Text : electronic // Nutrients. – 2019. – Vol. 11(12). – 2938. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31816981/> (date of access: 09.01.2023).
90. A young child with acute perforated appendicitis due to *Comamonas kerstersii*: a rare case report / H. Bennani, A. El. Ouarradi, A. L. Hanchi [et al.]. – Text : electronic // Pan. Afr. Med. J. – 2022. – Vol. 41. – 186. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35655686/> (date of access: 09.01.2023).
91. Abdulmir, A. S. Molecular detection, quantification, and isolation of *Streptococcus gallolyticus* bacteria colonizing colorectal tumors: inflammation-driven potential of carcinogenesis via IL-1, COX-2, and IL-8 / A. S. Abdulmir, R. R. Hafidh, F. A. Bakar. – Text : electronic // Mol Cancer. – 2010. – Vol. 9. – 249. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20846456/> (date of access: 09.01.2023).
92. About Child & Teen BMI // Centers for Disease Control and Prevention [website]. – URL: http://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens_bmi/about_childrens_bmi.html (date of access: 09.01.2023). – Text : electronic.
93. Accuracy of Body Mass Index-defined Obesity Status in US Firefighters / N. Jitnarin, W. S. Poston, C. K. Haddock [et al.] // Saf. Health Work. – 2014. – Vol. 5(3). – P. 161–164.
94. American College of Sports Medicine position stand. Nutrition and athletic performance / American Dietetic Association ; Dietitians of Canada ; American College of Sports Medicine ; N. R. Rodriguez, N. M. Di Marco, S. Langley // Med. Sci. Sports Exerc. – 2009. – Vol. 41(3). – P. 709–731.

95. Anaemia in Indians aged 10-19 years: Prevalence, burden and associated factors at national and regional levels / S. Scott, A. Lahiri, V. Sethi [et al.]. – Text : electronic // *Matern. Child. Nutr.* – 2022. – Vol. 18(4). – e13391. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35719126/> (date of access: 09.01.2023).
96. Anemia and iron deficiency among school adolescents: burden, severity, and determinant factors in southwest Ethiopia / M. Tesfaye, T. Yemane, W. Adisu [et al.] // *Adolesc. Health Med. Ther.* – 2015. – Vol. 6. – P. 189–196.
97. Anemia and nutritional aspects in adolescent athletes: a cross-sectional study in a reference sport organization / F. D. Capanema, J. A. Lamounier, J. G. L. Ribeiro [et al.]. – Text : electronic // *Rev. Paul. Pediatr.* – 2021. – Vol. 40. – e2020350. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34614134/> (date of access: 09.01.2023).
98. Anemia in infancy is associated with alterations in systemic metabolism and microbial structure and function in a sex-specific manner: an observational study / S. McClorry, N. Zavaleta, A. Llanos [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 108(6). – P. 1238–1248.
99. Anemia in late pregnancy induces an adaptive response in fetoplacental vascularization / S. L. Moeller, C. Schmiegelow, L. G. Larsen [et al.] // *Placenta.* – 2019. – Vol. 80. – P. 49–58.
100. Anemia in Sports: A Narrative Review / M. T. Damian, R. Vulturar, C. C. Login [et al.]. – Text : electronic // *Life (Basel).* – 2021. – Vol. 11(9). – 987. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34575136/> (date of access: 09.01.2023).
101. Anthropometric Status and Nutritional Intake in Children (6-9 Years) in Valencia (Spain): The ANIVA Study / M. Morales-Suárez-Varela, N. Rubio-López, C. Ruso [et al.] // *Int. J. Environ Res. Public Health.* – 2015. – Vol. 12(12). – P. 16082–16095.
102. Antibodies Set Boundaries Limiting Microbial Metabolite Penetration and the Resultant Mammalian Host Response / Y. Uchimura, T. Fuhrer, H. Li [et al.] // *Immunity.* – 2018. – Vol. 49(3). – P. 545.e5–559.e5.

103. Assessment of complementary feeding of Canadian infants: effects on microbiome & oxidative stress, a randomized controlled trial / W. Qasem, M. B. Azad, Z. Hossain [et al.]. – Text : electronic // BMC Pediatr. – 2017. – Vol. 17(1). – 54. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28196533/> (date of access: 09.01.2023).
104. Association between bacteremia due to *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (*Streptococcus bovis* I) and colorectal neoplasia: a case-control study / J. Corredoira-Sánchez, F. García-Garrote, R. Rabuñal [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 55(4). – P. 491–496.
105. Association between Mild Anemia and Physical Fitness in a Military Male Cohort: The CHIEF Study / K. Z. Tsai, S. W. Lai, C. J. Hsieh [et al.]. – Text : electronic // Sci. Rep. – 2019. – Vol. 9. – 11165. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31371766/> (date of access: 09.01.2023).
106. Association of iron deficiency with incident cardiovascular diseases and mortality in the general population / B. Schrage, N. Rübsamen, F. M. Ojeda [et al.] // ESC Heart Fail. – 2021. – Vol. 8(6). – P. 4584–4592.
107. B. adolescentis ameliorates chronic colitis by regulating Treg/Th2 response and gut microbiota remodeling / L. Fan, Y. Qi, S. Qu [et al.] // Gut Microbes. – 2021. – Vol. 13(1). – P. 1–17.
108. Bacteriemia por *Comamonas kerstersii* en un joven con apendicitis aguda [*Comamonas kerstersii* bacteremia in a young man with acute appendicitis] / R. Palacio, L. Cabezas, C. Cornejo [et al.] // Rev. Chilena. Infectol. – 2020. – Vol. 37(2). – P. 182–185.
109. *Bacteroides uniformis* CECT 7771 alleviates inflammation within the gut-adipose tissue axis involving TLR5 signaling in obese mice / E. Fabersani, K. Portune, I. Campillo [et al.]. – Text : electronic // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11(1). – 11788. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34083551/> (date of access: 09.01.2023).

110. *Bacteroides uniformis* combined with fiber amplifies metabolic and immune benefits in obese mice / I. López-Almela, M. Romaní-Pérez, C. Bullich-Vilarrubias [et al.] // *Gut Microbes*. – 2021. – Vol. 13(1). – P. 1–20.
111. Barwinska-Sendra, A. The Role of Intermetal Competition and Mis-Metalation in Metal Toxicity / A. Barwinska-Sendra, K. J. Waldron // *Adv. Microb. Physiol.* – 2017. – Vol. 70. – P. 315–379.
112. Bezkorovainy, A. Ferrous iron uptake by *Bifidobacterium breve* / A. Bezkorovainy, L. Solberg // *Biol. Trace Elem. Res.* – 1989. – Vol. 20(3). – P. 251–267.
113. *Bifidobacterium adolescentis* Isolated from Different Hosts Modifies the Intestinal Microbiota and Displays Differential Metabolic and Immunomodulatory Properties in Mice Fed a High-Fat Diet / B. Wang, Q. Kong, S. Cui [et al.]. – Text : electronic // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13(3). – 1017. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33801119/> (date of access: 09.01.2023).
114. Body fat reference curves for children / H. McCarthy, T. Cole, T. Fry [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2006. – Vol. 30. – P. 598–602.
115. Case-control study: Determination of potential risk factors for the colonization of healthy volunteers with *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* / J. Dumke, T. Vollmer, O. Akkermann [et al.]. – Text : electronic // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12(5). – e0176515. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28459818/> (date of access: 09.01.2023).
116. Changes in Iron Status Are Related to Changes in Brain Activity and Behavior in Rwandan Female University Students: Results from a Randomized Controlled Efficacy Trial Involving Iron-Biofortified Beans / M. J. Wenger, S. E. Rhoten, L. E. Murray-Kolb [et al.] // *J. Nutr.* – 2019. – Vol. 149(4). – P. 687–697.

117. Cheng, Y. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer / Y. Cheng, Z. Ling, L. Li. – Text : electronic // Front. Immunol. – 2020. – Vol. 11. – 3100. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33329610/> (date of access: 09.01.2023).
118. Chenoweth, C. The epidemiology of enterococci / C. Chenoweth, D. Schaberg // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1990. – Vol. 9. – P. 80–89.
119. Child linear growth trajectories during the first three years of life in relation to infant iron status: a prospective cohort study in rural Vietnam / S. Hanieh, S. Braat, T. D. Tran [et al.]. – Text : electronic // BMC Nutr. – 2022. – Vol. 8(1). – 14. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35164876/> (date of access: 09.01.2023).
120. Christides, T. In vitro assessment of iron availability from commercial Young Child Formulae supplemented with prebiotics / T. Christides, J. C. Ganis, P. A. Sharp // Eur. J. Nutr. – 2018. – Vol. 57(2). – P. 669–678.
121. Cognitive Performance in Indian School-Going Adolescents Is Positively Affected by Consumption of Iron-Biofortified Pearl Millet: A 6-Month Randomized Controlled Efficacy Trial / S. P. Scott, L. E. Murray-Kolb, M. J. Wenger [et al.] // J. Nutr. – 2018. – Vol. 148(9). – P. 1462–1471.
122. Depicting the composition of gut microbiota in children with tic disorders: an exploratory study / W. Xi, X. Gao, H. Zhao [et al.] // J. Child. Psychol. Psychiatry. – 2021. – Vol. 62(10). – P. 1246–1254.
123. Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: consensus recommendations of the SPOG Pediatric Hematology Working Group / V. Mattiello, M. Schmugge, H. Hengartner [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2020. – Vol. 179(4). – P. 527–545.
124. Dietary Iron Deficiency Modulates Adipocyte Iron Homeostasis, Adaptive Thermogenesis, and Obesity in C57BL/6 Mice / J. S. Yook, S. S. Thomas, A. M. Toney [et al.] // J. Nutr. – 2021. – Vol. 151(10). – P. 2967–2975.

125. Dietary iron depletion at weaning imprints low microbiome diversity and this is not recovered with oral Nano Fe(III) / D. I. Pereira, M. F. Aslam, D. M. Frazer [et al.] // *Microbiologyopen*. – 2015. – Vol. 4(1). – P. 12–27.
126. Dietary iron variably modulates assembly of the intestinal microbiota in colitis-resistant and colitis-susceptible mice / M. Ellermann, R. Z. Gharaibeh, N. Maharshak [et al.] // *Gut. Microbes*. – 2020. – Vol. 11(1). – P. 32–50.
127. Dietary supplement use among elite young German athletes / H. Braun, K. Koehler, H. Geyer [et al.] // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* – 2009. – Vol. 19(1). – P. 97–109.
128. D-lactic Acidosis: Successful Suppression of D-lactate-Producing *Lactobacillus* by Probiotics / B. Yilmaz, S. Schibli, A. J. Macpherson [et al.]. – Text : electronic // *Pediatrics*. – 2018. – Vol. 142(3). – e20180337. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30089656/> (date of access: 09.01.2023).
129. Duodenal microbiota composition and mucosal homeostasis in pediatric celiac disease / J. Cheng, M. Kalliomäki, H. G. Heilig [et al.]. – Text : electronic // *BMC Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 13. – 113. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23844808/> (date of access: 09.01.2023).
130. Early-Life Iron Deficiency and Subsequent Repletion Alters Development of the Colonic Microbiota in the Pig / L. C. Knight, M. Wang, S. M. Donovan [et al.]. – Text : electronic // *Front Nutr.* – 2019. – Vol. 6. – 120. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31440513/> (date of access: 09.01.2023).
131. Early-Life Iron Deficiency Anemia Programs the Hippocampal Epigenomic Landscape / A. K. Barks, S. X. Liu, M. K. Georgieff [et al.]. – Text : electronic // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13(11). – 3857. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836113/> (date of access: 09.01.2023).
132. Effect of low-iron micronutrient powder (MNP) on the composition of gut microbiota of Bangladeshi children in a high-iron groundwater setting: a randomized controlled trial / S. Rahman, G. A. M. Kortman, J. Boekhorst [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2021. – Vol. 60(6). – P. 3423–3436.

133. Effect of Vitamin E With Therapeutic Iron Supplementation on Iron Repletion and Gut Microbiome in US Iron Deficient Infants and Toddlers / M. Tang, D. N. Frank, L. Sherlock [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2016. – Vol. 63(3). – P. 379–385.
134. Effects of different complementary feeding regimens on iron status and enteric microbiota in breastfed infants / N. F. Krebs, L. G. Sherlock, J. Westcott [et al.] // J. Pediatr. – 2013. – Vol. 163(2). – P. 416–423.
135. Effects of iron deficiency anemia on cognitive function in children / L. Agaoglu, O. Torun, E. Unuvar [et al.] // Arzneimittelforschung. – 2007. – Vol. 57(6A). – P. 426–430.
136. Effects of iron supplementation on dominant bacterial groups in the gut, faecal SCFA and gut inflammation: a randomised, placebo-controlled intervention trial in South African children / A. Dostal, J. Baumgartner, N. Riesen [et al.] // Br. J. Nutr. – 2014. – Vol. 112(4). – P. 547–556.
137. Effects of iron supplementation on growth, gut microbiota, metabolomics and cognitive development of rat pups / E. E. Alexeev, X. He, C. M. Slupsky [et al.]. – Text : electronic // PLoS One. – 2017. – Vol. 12 (6). – e0179713. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28662197/> (date of access: 09.01.2023).
138. Effects of Iron Supplementation on Testicular Function and Spermatogenesis of Iron-Deficient Rats / C. W. Tsao, Y. R. Liao, T. C. Chang [et al.]. – Text : electronic // Nutrients. – 2022. – Vol. 14(10). – 2063. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35631204/> (date of access: 09.01.2023).
139. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota / D. Rothschild, O. Weissbrod, E. Barkan [et al.] // Nature. – 2018. – Vol. 555(7695). – P. 210–215.
140. Factors associated with anaemia among adolescent boys and girls 10-19 years old in Nepal / N. D. Ford, R. P. Bichha, K. R. Parajuli [et al.]. – Text : electronic // Matern. Child. Nutr. – 2022. – Vol. 18, Suppl. 1. – e13013. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32338438/> (date of access: 09.01.2023).

141. Fecal Microbiota in Healthy Subjects Following Omnivore, Vegetarian and Vegan Diets: Culturable Populations and rRNA DGGE Profiling / I. Ferrocino, R. Di Cagno, M. De Angelis [et al.]. – Text : electronic // PLoS One. – 2015. – Vol. 10(6). – e0128669. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26035837/> (date of access: 09.01.2023).
142. Fernández Real, J. M. Iron influences on the Gut-Brain axis and development of type 2 diabetes / J. M. Fernández Real, J. M. Moreno-Navarrete, M. Manco // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. – 2019. – Vol. 59(3). – P. 443–449.
143. Ferreira, A. Multilevel Impacts of Iron in the Brain: The Cross Talk between Neurophysiological Mechanisms, Cognition, and Social Behavior / A. Ferreira, P. Neves, R. Gozzelino. – Text : electronic // Pharmaceuticals (Basel). – 2019. – Vol. 12(3). – 126. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31470556/> (date of access: 09.01.2023).
144. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis / Z. Tolkien, L. Stecher, A. P. Mander [et al.]. – Text : electronic // PLoS One. – 2015. – Vol. 10(2). – e0117383. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25700159/> (date of access: 09.01.2023).
145. Foulis, S. A. New Concerns About Military Recruits with Metabolic Obesity but Normal Weight ("Skinny Fat") / S. A. Foulis, J. M. Hughes, K. E. Friedl. – Text : electronic // Obesity (Silver Spring). – 2020. – Vol. 28(2). – 223. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31970904/> (date of access: 09.01.2023).
146. Frequency of Anemia and Iron Deficiency among Children Starting First Year of School Life and Their Association with Weight and Height / M. S. Ahmad, H. Farooq, S. N. Maham [et al.]. – Text : electronic // Anemia. – 2018. – 8906258. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29850237/> (date of access: 09.01.2023).

147. Gabrielsen, J. S. Iron and a Man's Reproductive Health: the Good, the Bad, and the Ugly / J. S. Gabrielsen, D. J. Lamb, L. I. Lipshultz. – Text : electronic // Curr. Urol. Rep. – 2018. – Vol. 19(8). – 60. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29858708/> (date of access: 09.01.2023).
148. Georgieff, M. K. The Benefits and Risks of Iron Supplementation in Pregnancy and Childhood / M. K. Georgieff, N. F. Krebs, S. E. Cusick // Annu Rev. Nutr. – 2019. – Vol. 39. – P. 121–146.
149. Growth reference data for 5–19 years. – Text : electronic // World Health Organization [website] URL: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years> (date of access: 09.01.2023).
150. Gut commensal Parabacteroides goldsteinii plays a predominant role in the anti-obesity effects of polysaccharides isolated from Hirsutella sinensis / T. R. Wu, C. S. Lin, C. J. Chang [et al.] // Gut. – 2019. – Vol. 68(2). – P. 248–262.
151. Gut Microbiome Alterations following Postnatal Iron Supplementation Depend on Iron Form and Persist into Adulthood / S. McMillen, S. Thomas, E. Liang [et al.]. – Text : electronic // Nutrients. – 2022. – Vol. 14(3). – 412. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35276770/> (date of access: 09.01.2023).
152. Gut microbiome-short-chain fatty acids interplay in the context of iron deficiency anaemia / A. Soriano-Lerma, M. García-Burgos, M. J. M. Alférez [et al.] // Eur. J. Nutr. – 2022. – Vol. 61(1). – P. 399–412.
153. Gut microbiota modulates COPD pathogenesis: role of anti-inflammatory Parabacteroides goldsteinii lipopolysaccharide / H. C. Lai, T. L. Lin, T. W. Chen [et al.] // Gut. – 2022. – Vol. 71(2). – P. 309–321.
154. High Prevalence of Poor Iron Status Among 8- to 16-Year-Old Youth Athletes: Interactions Among Biomarkers of Iron, Dietary Intakes, and Biological Maturity / M. E. Shoemaker, Z. M. Gillen, B. D. McKay [et al.] // J. Am. Coll. Nutr. – 2020. – Vol. 39(2). – P. 155–162.

155. Hypogonadism in male thalassemia major patients: pathophysiology, diagnosis and treatment / V. De Sanctis, A. T. Soliman, M. A. Yassin [et al.] // *Acta Biomed.* – 2018. – Vol. 89(2-S). – P. 6–15.
156. Identification of the key excreted molecule by *Lactobacillus fermentum* related to host iron absorption / A. González, N. Gálvez, J. Martín [et al.] // *Food Chem.* – 2017. – Vol. 228. – P. 374–380.
157. Infant Iron Deficiency and Iron Supplementation Predict Adolescent Internalizing, Externalizing, and Social Problems / J. R. Doom, B. Richards, G. Caballero [et al.] // *J. Pediatr.* – 2018. – Vol. 195. – P. 199–205.
158. Intestinal carriage of *Staphylococcus aureus*: how does its frequency compare with that of nasal carriage and what is its clinical impact? / D. S. Acton, M. J. Plat-Sinnige, W. van Wamel [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 28(2). – P. 115–127.
159. Investigation into the controversial association of *Streptococcus gallolyticus* with colorectal cancer and adenoma / A. S. Abdulamir, R. R. Hafidh, L. K. Mahdi [et al.]. – Text : electronic // *BMC Cancer.* – 2009. – Vol. 9. – 403. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19925668/> (date of access: 09.01.2023).
160. Iron biofortification interventions to improve iron status and functional outcomes / J. L. Finkelstein, A. Fothergill, L. S. Hackl [et al.] // *Proc. Nutr. Soc.* – 2019. – Vol. 78. – P. 197–220.
161. Iron considerations for the athlete: a narrative review / M. Sim, L. A. Garvican-Lewis, G. R. Cox [et al.] // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2019. – Vol. 119(7). – P. 1463–1478.
162. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States / J. S. Halterman, J. M. Kaczorowski, C. A. Aligne [et al.] // *Pediatrics.* – 2001. – Vol. 107(6). – P. 1381–1386.
163. Iron deficiency and early childhood caries: a systematic review and meta-analysis / S. Q. Ji, R. Han, P. P. Huang [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.).* – 2021. – Vol. 134(23). – P. 2832–2837.

164. Iron deficiency anemia and megaloblastic anemia in obese patients / M. Arshad, S. Jaberian, A. Pazouki [et al.] // Rom. J. Intern. Med. – 2017. – Vol. 55(1). – P. 3–7.
165. Iron deficiency anemia in infants and toddlers / E. Y. Joo, K. Y. Kim, D. H. Kim [et al.] // Blood Res. – 2016. – Vol. 51(4). – P. 268–273.
166. Iron Deficiency Anemia, Not Iron Deficiency, Is Associated with Reduced Attention in Healthy Young Women / R. L. Cook, N. J. O'Dwyer, H. M. Parker [et al.]. – Text : electronic // Nutrients. – 2017. – Vol. 9(11). – 1216. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29113086/> (date of access: 09.01.2023).
167. Iron deficiency anemia-related gut microbiota dysbiosis in infants and young children: A pilot study / A. Muleviciene, F. D'Amico, S. Turrone [et al.] // Acta Microbiol. Immunol. Hung. – 2018. – Vol. 65(4). – P. 551–564.
168. Iron deficiency in healthy 18-month-old Danish children is associated with no oral iron supplementation in infancy and prolonged exclusive breast-feeding / A. T. N. Andersen, S. Husby, H. B. Kyhl [et al.] // Br. J. Nutr. – 2019. – Vol. 122(12). – P. 1409–1416.
169. Iron Deficiency in Infancy and Sluggish Cognitive Tempo and ADHD Symptoms in Childhood and Adolescence / P. L. East, J. R. Doom, E. Blanco [et al.] // J. Clin. Child. Adolesc. Psychol. – 2023. – Vol. 52(2). – P. 259–270.
170. Iron deficiency in sports - definition, influence on performance and therapy / G. Clénin, M. Cordes, A. Huber [et al.]. – Text : electronic // Swiss Med. Wkly. – 2015. – Vol. 145. – w14196. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26512429/> (date of access: 09.01.2023).
171. Iron Deficiency, Anemia, and Low Vitamin B-12 Serostatus in Middle Childhood Are Associated with Behavior Problems in Adolescent Boys: Results from the Bogotá School Children Cohort / S. L. Robinson, C. Marín, H. Oliveros [et al.] // J. Nutr. – 2018. – Vol. 148(5). – P. 760–770.
172. Iron Deficiency, Cognitive Functions, and Neurobehavioral Disorders in Children / L. Pivina, Y. Semenova, M. D. Doşa [et al.] // J. Mol. Neurosci. – 2019. – Vol. 68(1). – P. 1–10.

173. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants / T. Jaeggi, G. A. Kortman, D. Moretti [et al.] // *Gut*. – 2015. – Vol. 64(5). – P. 731–742.
174. Iron in Micronutrient Powder Promotes an Unfavorable Gut Microbiota in Kenyan Infants / M. Tang, D. N. Frank, A. E. Hendricks [et al.]. – Text : electronic // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9(7). – 776. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753958/> (date of access: 09.01.2023).
175. Iron Metabolism in Obesity and Metabolic Syndrome / A. González-Domínguez, F. M. Visiedo-García, J. Domínguez-Riscart [et al.]. – Text : electronic // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21(15). – 5529. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32752277/> (date of access: 09.01.2023).
176. Iron Modulates Butyrate Production by a Child Gut Microbiota In Vitro / A. Dostal, C. Lacroix, L. Bircher [et al.] // *mBio*. – 2015. – Vol. 6(6). – P. e01453–e01415.
177. Iron Status is Associated with Mood, Cognition, and Functional Ability in Older Adults: A Cross-Sectional Study / C. Portugal-Nunes, T. C. Castanho, L. Amorim [et al.]. – Text : electronic // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12(11). – 3594. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33238615/> (date of access: 09.01.2023).
178. Iron status of highly active adolescents: evidence of depleted iron stores in gymnasts / N. W. Constantini, A. Eliakim, L. Zigel [et al.] // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* – 2000. – Vol. 10(1). – P. 62–70.
179. Iron supplementation given to nonanemic infants: neurocognitive functioning at 16 years / P. L. East, B. Reid, E. Blanco [et al.] // *Nutr. Neurosci.* – 2023. – Vol. 26(1). – P. 40–49.
180. Iron therapy and anthropometry: A case-control study among iron deficient preschool children / A. Ibrahim, A. Atef, R. I. Magdy [et al.] // *Egyptian Pediatric Association Gazette*. – 2017. – Vol. 65(3). – P. 95–100.

181. Iron. Fact sheet for health professionals. – Text : electronic // National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. – URL: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iron-HealthProfessional/#h2> (date of access: 09.01.2023).
182. Ji, X. Neurocognitive Function Is Associated with Serum Iron Status in Early Adolescents / X. Ji, N. Cui, J. Liu // Biol. Res. Nurs. – 2017. – Vol. 19(3). – P. 269–277.
183. Lactoferrin: A Natural Glycoprotein Involved in Iron and Inflammatory Homeostasis / L. Rosa, A. Cutone, M. S. Lepanto [et al.]. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol. 18(9). – 1985. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28914813/> (date of access: 09.01.2023).
184. Lau, C. K. Bacterial ferrous iron transport: the Feo system / C. K. Lau, K. D. Krewulak, H. J. Vogel // FEMS Microbiol. Rev. – 2016. – Vol. 40(2). – P. 273–298.
185. Lönnerdal, B. Excess iron intake as a factor in growth, infections, and development of infants and young children / B. Lönnerdal // Am. J. Clin. Nutr. – 2017. – Vol. 106, Suppl 6. – P. 1681S–1687S.
186. Low levels of faecal lactobacilli in women with iron-deficiency anaemia in south India / R. Balamurugan, R. R. Mary, S. Chittaranjan [et al.] // Br. J. Nutr. – 2010. – Vol. 104(7). – P. 931–934.
187. Lukaski, H. C. Vitamin and mineral status: effects on physical performance / H. C. Lukaski // Nutrition. – 2004. – Vol. 20(7-8). – P. 632–644.
188. Male and undernourished children were at high risk of anemia in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis / M. Melku, W. W. Takele, D. Z. Anlay [et al.]. – Text : electronic // Ital. J. Pediatr. – 2018. – Vol. 44(1). – 79. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29996879/> (date of access: 09.01.2023).
189. McCann, S. The Role of Iron in Brain Development: A Systematic Review / S. McCann, M. Perapoch Amadó, S. E. Moore. – Text : electronic // Nutrients. – 2020. – Vol. 12(7). – 2001. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32635675/> (date of access: 09.01.2023).

190. Micronutrient and Anthropometric Status Indicators Are Associated with Physical Fitness in Colombian Schoolchildren / J. E. Arsenault, M. Mora-Plazas, Y. Forero [et al.] // Br. J. Nutr. – 2011. – Vol. 105. – P. 1832–1842.
191. Micronutrient supplements can promote disruptive protozoan and fungal communities in the developing infant gut / A. Popovic, C. Bourdon, P. W. Wang [et al.]. – Text : electronic // Nat. Commun. – 2021. – Vol. 12(1). – 6729. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34795270/> (date of access: 09.01.2023).
192. Mild iron deficiency may affect female endurance and behavior / I. Dziembowska, J. Kwapisz, P. Izdebski [et al.] // Physiol. Behav. – 2019. – Vol. 205. – P. 44–50.
193. Modeling relationships between iron status, behavior, and brain electrophysiology: evidence from a randomized study involving a biofortified grain in Indian adolescents / M. J. Wenger, L. E. Murray Kolb, S. P. Scott [et al.]. – Text : electronic // BMC Public Health. – 2022. – Vol. 22(1). – 1299. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35794587/> (date of access: 09.01.2023).
194. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights / D. Girelli, S. Ugolini, F. Busti [et al.] // Int. J. Hematol. – 2018. – Vol. 107(1). – P. 16–30.
195. Mucosal Prevalence and Interactions with the Epithelium Indicate Commensalism of *Sutterella* spp / K. Hiippala, V. Kainulainen, M. Kalliomäki [et al.]. – Text : electronic // Front Microbiol. – 2016. – Vol. 7. – 1706. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27833600/> (date of access: 09.01.2023).
196. Multi-Nutrient Fortified Dairy-Based Drink Reduces Anaemia without Observed Adverse Effects on Gut Microbiota in Anaemic Malnourished Nigerian Toddlers: A Randomised Dose-Response Study / A. J. Owolabi, I. O. Senbanjo, K. A. Oshikoya [et al.]. – Text : electronic // Nutrients. – 2021. – Vol. 13(5). – 1566. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34066577/> (date of access: 09.01.2023).

197. Musallam, K. M. Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned? / K. M. Musallam, A. T. Taher // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2018. – Vol. 34(1). – P. 81–93.
198. Nutrition, genetic variation and male fertility / S. M. Vanderhout, M. Rastegar Panah, B. Garcia-Bailo [et al.] // *Transl. Androl. Urol.* – 2021. – Vol. 10(3). – P. 1410–1431.
199. Nutritional Adequacy and Diet Quality Are Associated with Standardized Height-for-Age among U.S. Children / K. Kim, M. M. Melough, D. Kim [et al.]. – Text : electronic // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13(5). – 1689. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34065650/> (date of access: 09.01.2023).
200. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control / ed. World Health Organization. – Geneva : World Health Organization, 2017. – 83 p.
201. Nutritional iron turned inside out: intestinal stress from a gut microbial perspective / G. A. Kortman, M. Raffatellu, D. W. Swinkels [et al.] // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2014. – Vol. 38(6). – P. 1202–1234.
202. Obesity in young children and its relationship with diagnosis of asthma, vitamin D deficiency, iron deficiency, specific allergies and flat-footedness: A systematic review and meta-analysis / S. Malden, J. Gillespie, A. Hughes [et al.]. – Text : electronic // *Obes. Rev.* – 2021. – Vol. 22(3). – e13129. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32808447/> (date of access: 09.01.2023).
203. Oral Ferric Maltol Does Not Adversely Affect the Intestinal Microbiome of Patients or Mice, But Ferrous Sulphate Does / A. Mahalhal, A. Frau, M. D. Burkitt [et al.]. – Text : electronic // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13(7). – 2269. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34209042/> (date of access: 09.01.2023).
204. Oral iron supplementation after antibiotic exposure induces a deleterious recovery of the gut microbiota / T. Cuisiniere, A. Calvé, G. Fragozo [et al.]. – Text : electronic // *BMC Microbiol.* – 2021. – Vol. 21(1). – 259. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34583649/> (date of access: 09.01.2023).

205. Prebiotic galacto-oligosaccharides mitigate the adverse effects of iron fortification on the gut microbiome: a randomised controlled study in Kenyan infants / D. Paganini, M. A. Uyoga, G. A. M. Kortman [et al.] // Gut. – 2017. – Vol. 66(11). – P. 1956–1967.
206. Prevalence and correlates of anemia among adolescents in Nepal: Findings from a nationally representative cross-sectional survey / B. Chalise, K. K. Aryal, R. K. Mehta [et al.]. – Text : electronic // PLoS One. – 2018. – Vol. 13(12). – e0208878. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30551124/> (date of access: 09.01.2023).
207. Prevalence and Correlates of Anemia among Adolescents Living in Hodeida, Yemen / A. S. M. Al-Jermmy, S. M. Idris, F. Coulibaly-Zerbo [et al.]. – Text : electronic // Children (Basel). – 2022. – Vol. 9 (7). – 977. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35883960/> (date of access: 09.01.2023).
208. Prevalence and Predictors of Iron Deficiency in Adolescent and Young Adult Outpatients: Implications for Screening / R. Eiduson, M. M. Heeney, P. C. Kao [et al.] // Clin. Pediatr. (Phila). – 2022. – Vol. 61(1). – P. 66–75.
209. Prevalence and risk factors for iron deficiency anemia in the korean population: results of the fifth KoreaNational Health and Nutrition Examination Survey / J. O. Lee, J. H. Lee, S. Ahn [et al.] // J. Korean Med. Sci. – 2014. – Vol. 29(2). – P. 224–229.
210. Prevalence and Risk Factors of Anemia among Adolescents in Denizli, Turkey / Y. Işık Balcı, A. Karabulut, D. Gürses [et al.] // Iran. J. Pediatr. – 2012. – Vol. 22(1). – P. 77–81.
211. Prevalence of anaemia in children aged 6–59 months. – Text : electronic // World Health Organization. – URL: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-children-under-5-years-\(-\)?bookmarkId=558774fe-3c9c-429a-ac13-9e4d6c23dd92](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-children-under-5-years-(-)?bookmarkId=558774fe-3c9c-429a-ac13-9e4d6c23dd92) (date of access: 09.01.2023).

212. Prevalence of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Strenuously Training Male Army Recruits / D. Epstein, A. Borohovitz, I. Merdler [et al.] // *Acta Haematol.* – 2018. – Vol. 139(3). – P. 141–147.
213. Prevalence of iron deficiency and related factors in Spanish adolescents / M. M. Ibáñez-Alcalde, M. A. Vázquez-López, E. López-Ruzafa [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2020. – Vol. 179(10). – P. 1587–1595.
214. Probiotic strain *Lactobacillus plantarum* 299v increases iron absorption from an iron-supplemented fruit drink: a double-isotope cross-over single-blind study in women of reproductive age / M. Hoppe, G. Önning, A. Berggren [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2015. – Vol. 114(8). – P. 1195–1202.
215. Profiles of anemia in adolescent students with sports club membership in an outpatient clinic setting: a retrospective study / K. Yamamoto, M. Takita, M. Kami [et al.]. – Text : electronic // *PeerJ.* – 2022. – Vol. 10. – e13004. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35237470/> (date of access: 09.01.2023).
216. Pubertal Development and its Determinants in Adolescents with Transfusion-Dependent Thalassemia / P. Singh, S. Samaddar, N. Parakh [et al.] // *Indian Pediatr.* – 2021. – Vol. 58(7). – P. 635–638.
217. Relationship between Obesity and Iron Deficiency in Healthy Adolescents / M. Ortiz Pérez, M. A. Vázquez López, M. Ibáñez Alcalde [et al.] // *Child. Obes.* – 2020. – Vol. 16(6). – P. 440–447.
218. Samson, K. L. I. Iron Status, Anemia, and Iron Interventions and Their Associations with Cognitive and Academic Performance in Adolescents: A Systematic Review / K. L. I. Samson, J. A. J. Fischer, M. L. Roche. – Text : electronic // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14(1). – 224. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35011099/> (date of access: 09.01.2023).
219. Screen Out Anaemia Among Adolescent Boys as Well! / D. Gupta, B. Pant, R. Kumari [et al.] // *Natl J Community Med [Internet].* – 2013. – Vol. 4(01). – P. 20–25.

220. Serum Biomarkers of Iron Stores Are Associated with Increased Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Nondialysis CKD Patients, with or without Anemia / M. Guedes, D. G. Muenz, J. Zee [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2021. – Vol. 32(8). – P. 2020–2030.
221. Seyoum, Y. Iron homeostasis in host and gut bacteria - a complex interrelationship / Y. Seyoum, K. Baye, C. Humblot // Gut Microbes. – 2021. – Vol. 13(1). – P. 1–19.
222. Sleep and motor sequence learning consolidation in former iron deficient anemic adolescents / S. Reyes, C. Algarín, B. Lozoff [et al.] // Sleep Med. – 2019. – Vol. 64. – P. 116–122.
223. Soman, R. Bacteremia due to Streptococcus gallolyticus: A Name with an Ominous Significance? / R. Soman, R. Eashwernath // Indian J. Crit. Care Med. – 2020. – Vol. 24(10). – P. 901–902.
224. Stabell, N. Chronic iron deficiency and anaemia were highly prevalent in a population-based longitudinal study among adolescent girls / N. Stabell, M. Averina, T. Flaegstad // Acta Paediatr. – 2021. – Vol. 110(10). – P. 2842–2849.
225. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome / E. B. Hollister, K. Riehle, R. A. Luna [et al.]. – Text : electronic // Microbiome. – 2015. – Vol. 3. – 36. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26306392/> (date of access: 09.01.2023).
226. Study of Serum Hepcidin as a Potential Mediator of the Disrupted Iron Metabolism in Obese Adolescents / H. K. Nazif, A. A. El-Shaheed, K. A. El-Shamy [et al.] // Int. J. Health Sci (Qassim). – 2015. – Vol. 9(2). – P. 172–178.
227. The Effect of Lactobacillus plantarum 299v on Iron Status and Physical Performance in Female Iron-Deficient Athletes: A Randomized Controlled Trial / U. Axling, G. Önning, M. A. Combs [et al.]. – Text : electronic // Nutrients. – 2020. – Vol. 12(5). – 1279. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32365981/> (date of access: 09.01.2023).

228. The effects of acute exercise bouts on hepcidin in women / M. K. Newlin, S. Williams, T. McNamara [et al.] // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* – 2012. – Vol. 22(2). – P. 79–88.
229. The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: a randomized controlled trial in Cote d'Ivoire / M. B. Zimmermann, C. Chassard, F. Rohner [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 92(6). – P. 1406–1415.
230. The Efficacy and Safety of Vitamin C for Iron Supplementation in Adult Patients with Iron Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial / N. Li, G. Zhao, W. Wu [et al.]. – Text : electronic // *JAMA Netw Open.* – 2020. – Vol. 3(11). – e2023644. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33136134/> (date of access: 09.01.2023).
231. *The Enterococci: Pathogenesis, Molecular Biology, and Antibiotic Resistance* / ed. M. Gilmore, D. Clewell, P. Courvalin. – Washington, DC, USA : ASM Press, 2002. – 439 p.
232. The Hepcidin and 25-OH-Vitamin D Levels in Obese Children as a Potential Mediator of the Iron Status / S. Aka, M. Kilercik, M. Arapoglu [et al.]. – Text : electronic // *Clin. Lab.* – 2021. – Vol. 67(5). – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33978363/> (date of access: 09.01.2023).
233. The Impact of Low-Level Iron Supplements on the Faecal Microbiota of Irritable Bowel Syndrome and Healthy Donors Using In Vitro Batch Cultures / C. Poveda, D. I. A. Pereira, M. Lewis [et al.]. – Text : electronic // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12(12). – 3819. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33327501/> (date of access: 09.01.2023).
234. The influence of *Staphylococcus aureus* on gut microbial ecology in an in vitro continuous culture human colonic model system / T. H. Sannasiddappa, A. Costabile, G. R. Gibson [et al.]. – Text : electronic // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6(8). – e23227. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21858036/> (date of access: 09.01.2023).

235. The microaerophilic microbiota of de-novo paediatric inflammatory bowel disease: the BISCUIT study / R. Hansen, S. H. Berry, I. Mukhopadhyaya [et al.]. – Text : electronic // PLoS One. – 2013. – Vol. 8(3). – e58825. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23554935/> (date of access: 09.01.2023).
236. The prevalence of anemia in adolescents: a study from Turkey / B. Kara, S. Cal, A. Aydoğan [et al.] // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2006. – Vol. 28(5). – P. 316–321.
237. The role of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the absorption of iron preparations in children with iron deficiency anemia / J. Manoppo, H. Tasiringan, A. Wahani [et al.] // Korean J. Pediatr. – 2019. – Vol. 62(5). – P. 173–178.
238. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women / T. Brownlie, V. Utermohlen, P. S. Hinton [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2004. – Vol. 79(3). – P. 437–443.
239. Toblli, J. E. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis / J. E. Toblli, R. Brignoli // Arzneimittelforschung. – 2007. – Vol. 57(6A). – P. 431–438.
240. Use of a Probiotic to Enhance Iron Absorption in a Randomized Trial of Pediatric Patients Presenting with Iron Deficiency / G. M. Rosen, S. Morrisette, A. Larson [et al.] // J. Pediatr. – 2019. – Vol. 207. – P. 192–197.
241. Weinberg, E. D. The *Lactobacillus* anomaly: total iron abstinence / E. D. Weinberg // Perspect. Biol. Med. – 1997. – Vol. 40(4). – P. 578–583.
242. Whiting, S. J. Dietary Reference Intakes for the micronutrients: considerations for physical activity / S. J. Whiting, W. A. Barabash // Appl. Physiol. Nutr. Metab. – 2006. – Vol. 31(1). – P. 80–85.
243. Yilmaz, B. Gut Microbiota and Iron: The Crucial Actors in Health and Disease / B. Yilmaz, H. Li. – Text : electronic // Pharmaceuticals (Basel). – 2018. – Vol. 11(4). – 98. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30301142/> (date of access: 09.01.2023).

244. Youssef, M. A. M. Effect of iron deficiency anemia on language development in preschool Egyptian children / M. A. M. Youssef, E. S. Hassan, D. G. Yasien // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngology. – 2020. – Vol. 135. – P. 110–114.

Список сокращений

MALDI – matrix-assisted laser desorption/ionization, матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация

MALDI-ToF – matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry, времяпролетная матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация

MCH (mean corpuscular hemoglobin) – среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах

MCV (mean corpuscular volume) – средний объем эритроцита

PCoA – Principal Coordinate Analysis, метод главных координат

RDW-CV (red blood cell distribution width) – ширина распределения эритроцитов

АД – артериальное давление

ГТО – готов к труду и обороне

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДЖ – дефицит железа

ЖДА – железодефицитная анемия

ЖДС – железодефицитные состояния

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

ЛДЖ – латентный дефицит железа

ОАК – общий анализ крови

ПАД – пульсовое артериальное давление

САД – систолическое артериальное давление

СРБ – С-реактивный белок

СФ – сывороточный ферритин

ЧСС – частота сердечных сокращений