

# ПИТАНИЕ ЗДОРОВОГО И БОЛЬНОГО РЕБЕНКА

© Нетребенко О.К., Украинцев С.Е., 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-144-151

О.К. Нетребенко<sup>1,2</sup>, С.Е. Украинцев<sup>2</sup>

## ЧТО МОЖЕТ ГРУДНОЕ МОЛОКО И ЧЕГО НЕ МОГУТ СМЕСИ: ОТ ИНГРЕДИЕНТОВ К ПОНИМАНИЮ ДОЛГОСРОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <sup>2</sup>Нестле-Россия, Москва, РФ

Поддержка и продвижение практики грудного вскармливания является одной из главных мировых стратегий снижения детской заболеваемости и смертности. Грудное молоко (ГМ) содержит оптимальный сбалансированный состав макро- и микронутриентов, необходимых для нормального роста и развития. Положение о безусловном преимуществе ГМ в качестве оптимального источника питания для детей первого года жизни подтверждается результатами научных исследований. В статье приводятся последние данные мировых экспертов по составу и свойствам ГМ, а также рассматриваются возможности разработки приближения ингредиентов детских молочных смесей к составу ГМ.

**Ключевые слова:** грудное молоко, состав и свойства грудного молока, естественное и искусственное вскармливание, детские молочные смеси, кишечная микробиота, пробиотики.

**Цит.:** О.К. Нетребенко, С.Е. Украинцев. Что может грудное молоко и чего не могут смеси: от ингредиентов к пониманию долгосрочных эффектов. Педиатрия. 2017; 96 (3): 144–151. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-144-151

О.К. Netrebenko<sup>1</sup>, S.E. Ukraintsev<sup>2</sup>

## WHAT BREASTMILK IS CAPABLE FOR, AND FORMULAS ARE NOT: FROM INGREDIENTS TO THE UNDERSTANDING OF LONG-TERM EFFECTS

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University; <sup>2</sup>Nestle Russia, Moscow, Russia

Support and promotion of breastfeeding is one of the main global strategies for reducing child morbidity and mortality. Breast milk (BM) contains the optimal balanced composition of macro and micronutrients necessary for normal growth and development. The statement on the unconditional advantage of BM as an optimal source of nutrition for children of the first year of life is confirmed by scientific researches. The article provides latest data of world experts on BM composition and properties, and considers possibilities of developing an approximation of infant formulas ingredients to BM composition.

**Keywords:** breast milk, composition and properties of breast milk, natural and artificial feeding, infant formula, intestinal microbiota, probiotics.

**Quote:** O.K. Netrebenko, S.E. Ukraintsev. What breastmilk is capable for, and formulas are not: from ingredients to the understanding of long-term effects. Pediatrics. 2017; 96 (3): 144–151. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-144-151

Поддержка и продвижение практики грудного вскармливания (ГВ) является одной из

главных мировых стратегий снижения детской заболеваемости и смертности. Грудное молоко

### Контактная информация:

Нетребенко Ольга Константиновна – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии № 1 ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, руководитель Института питания Нестле (Россия)

Адрес: Россия, 117997, г. Москва,

ул. Островитянова, 1

Тел.: (495) 725-70-67,

E-mail: olga.netrebenko@ru.nestle.com

Статья поступила 31.03.17,

принята к печати 19.05.17.

### Contact Information:

Netrebenko Olga Konstantinovna – MD, prof. of Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of Nestle Nutrition Institute (Russia)

Address: Russia, 117997, Moscow,

Ostrovityanova str., 1

Tel.: (495) 725-70-67,

E-mail: olga.netrebenko@ru.nestle.com

Received on Mar. 31, 2017,

submitted for publication on May 19, 2017

(ГМ) содержит оптимальный сбалансированный состав макро- и микронутриентов, необходимых для нормального роста и развития. Положение о безусловном преимуществе ГМ в качестве оптимального источника питания для детей первого года жизни подтверждается результатами научных исследований.

На сегодняшний день открыто множество компонентов ГМ, обеспечивающих его защитные свойства – иммуноглобулины, лактоферрин, различные факторы роста, иммунокомпетентные клетки, микроРНК и многие другие. Эти компоненты обеспечивают ГМ его уникальность, поскольку ввести их в состав детских молочных смесей (ДМС) на сегодняшний день невозможно.

ГВ связывают со снижением риска развития воспалительных заболеваний кишечника и целиакии [1, 2]. Профилактический эффект может быть связан с иммуномодулирующими свойствами ГМ, а также с наличием микробиоты, которая участвует в формировании иммунного фенотипа ребенка.

### Микробиота ГМ

В последнее десятилетие появились многочисленные данные о присутствии бактериальной флоры в женском молоке [3, 4]. И если первые исследования говорили о единичных бактериях ГМ, то результаты последних исследований свидетельствуют о том, что ГМ не является стерильным и содержит более 700 видов бактерий, формирующих так называемый метагеном ГМ [5].

Поскольку первичная колонизация кишечника новорожденных происходит под влиянием кишечной, вагинальной, кожной флоры матери и ГМ, которое содержит штаммы бактерий, транслоцированных из кишечника матери, состав материнской кишечной микробиоты (КМБ) может оказывать влияние на формирование микробиоты ребенка [6]. По данным некоторых ученых, ГМ можно отнести к естественным пробиотическим продуктам [7]. Микробиом ГМ зависит во многом от состояния здоровья матери, характера ее питания и состава ее КМБ.

Анализ состава КМБ беременных женщин показал значительные изменения под влиянием таких факторов, как питание, наличие избыточного веса, прием антибиотиков и др. По данным М.С. Collado и соавт. [8], более высокий (>25 кг/м<sup>2</sup>) индекс массы тела (ИМТ) женщины коррелировал с повышенным количеством кластридий, бактероидов и стафилококков, их количество нарастало к III триместру беременности (рис. 1). При этом количество бифидобактерий (ББ) у женщин с избыточным весом было ниже, чем у стройных. Интересно отметить, что вне зависимости от массы тела женщины до наступления беременности выявлялось изменение КМБ при сравнении женщин с разной прибавкой веса во время беременности. Долговременное наблюдение за детьми, родившимися у женщин с высокой прибавкой массы тела во время бере-

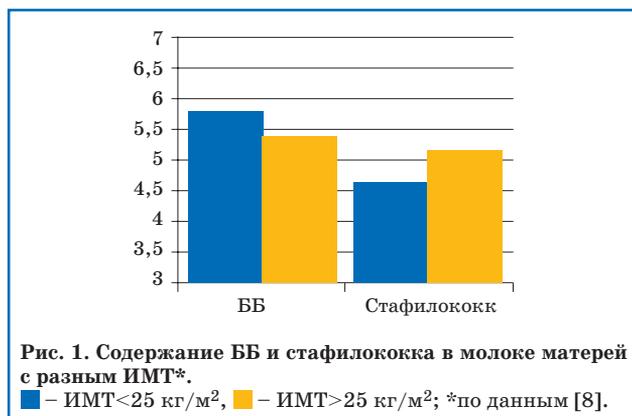


Рис. 1. Содержание ББ и стафилококка в молоке матерей с разным ИМТ\*. ■ – ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>, ■ – ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>; \*по данным [8].

менности, показали у этой когорты детей повышенный риск развития ожирения [9].

У женщин с высокой прибавкой веса отмечены снижение уровня ББ и повышение уровня кишечной палочки в кале по сравнению с группой женщин с нормальной прибавкой веса. С учетом того, что материнская микробиота при родах передается младенцу, можно предполагать, что снижение уровня ББ может наблюдаться и у младенца, что впоследствии может привести к развитию избыточной массы тела. Действительно, в работе Kalliomaki и соавт. было показано, что у детей со сниженным уровнем ББ на первом году жизни более высок риск развития ожирения к 7-летнему возрасту [9] (рис. 2). Кроме того, у этих детей в младенчестве наблюдался более высокий уровень стафилококков, что соответствует повышенному уровню стафилококка у беременных женщин с избыточной массой тела и также у женщин с высокой прибавкой массы тела во время беременности.

Важно отметить, что у детей в возрасте 6 месяцев, родившихся у матерей с повышенным ИМТ, наблюдалось снижение уровня ББ в кале, по сравнению с детьми, родившимися у здоровых матерей (рис. 3). Кроме того, у матерей с избыточным весом и ожирением также наблюдаются достоверные изменения в составе микробиома ГМ [10].

Использование антибиотикотерапии у беременных женщин и в период лактации существенным образом изменяло бактериальный

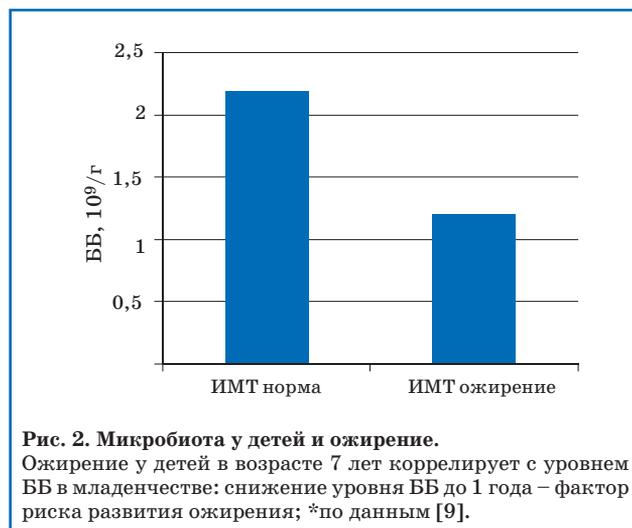


Рис. 2. Микробиота у детей и ожирение.

Ожирение у детей в возрасте 7 лет коррелирует с уровнем ББ в младенчестве: снижение уровня ББ до 1 года – фактор риска развития ожирения; \*по данным [9].

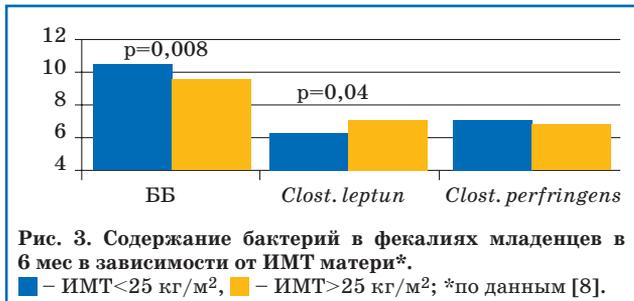


Рис. 3. Содержание бактерий в фекалиях младенцев в 6 мес в зависимости от ИМТ матери\*.  
 ■ – ИМТ < 25 кг/м², ■ – ИМТ > 25 кг/м²; \*по данным [8].

спектр ГМ с достоверным снижением уровня лактобацилл (ЛБ) и ББ в образцах ГМ [11]. Возможным механизмом увеличения уровня полезной микробиоты у младенца является включение пробиотиков в рацион беременной и кормящей женщины.

Наличие аллергических реакций также влияет на состав ГМ. У матерей с аллергией выявлены нарушения состава ГМ в виде снижения уровня sIgA, а также снижение уровня длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДПНЖК) омега-3, несмотря на адекватное потребление рыбы в рационе [12]. Снижение уровня этих защитных факторов усиливает риск развития процессов хронического воспаления у ребенка.

**Эпигенетическое влияние ГМ и его компонентов на организм ребенка**

В последние годы большое внимание ученых привлекают данные о наличии в ГМ и ДМС важного фактора программирования – микроРНК, представляющих собой малые некодирующие молекулы РНК длиной 18–25 нуклеотидов (в среднем 22); микроРНК участвуют в подавлении активности генов: они комплементарно спариваются с участками мРНК и ингибируют их трансляцию. По некоторым данным, микроРНК регулируют экспрессию до 50% всех генов человека [13]. МикроРНК регулируют работу многих физиологических процессов в организме: репрограммирование соматических клеток в стволовые клетки, регуляция состояния и работы иммунной системы, включая развитие Т- и В-лимфоцитов, пролиферацию нейтрофилов, высвобождение медиаторов воспаления, диффе-

ренциацию дендритных клеток и многое другое [14]. ГМ, содержащее до 1400 разнообразных микроРНК, является их самым важным источником для адекватного развития младенца.

ГМ содержит целый ряд макро- и микронутриентов, способных влиять на процессы программирования. К ним относятся такие микронутриенты, как фолиевая кислота, цинк, холин, витамины В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>. Эти нутриенты прямо связаны с процессами метилирования ДНК и изменением функции гена.

В настоящее время многие эпигенетические эффекты ГМ рассматриваются в отношении к здоровью ребенка, получавшего ГВ. В таблице приведены данные об эпигенетических эффектах отдельных компонентов ГМ [15].

**Клеточные компоненты ГМ**

Среди биоактивных компонентов внимание ученых привлекает клеточный состав ГМ. Еще 10 лет назад предполагалось, что клеточный состав ГМ представлен в основном лейкоцитами, однако разработка новых методик изучения состава ГМ выявила, что лейкоциты составляют меньше 2% от всех клеток ГМ. К настоящему времени стало очевидным, что клетки ГМ можно отнести к двум категориям: клетки молочной железы и клетки, источником которых является кровь. В молочной железе имеются лактоциты (клетки, продуцирующие ГМ), миоэпителиальные клетки, источником которых являются протоки и альвеолы молочной железы, а также стволовые клетки и клетки-предшественники [16]. Предполагается, что стволовые клетки важны в период подготовки и становления лактации. Несомненно, эти клетки важны и для ребенка. Стволовые клетки, попадающие с ГМ в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) ребенка, не разрушаются, а попадают в кровоток и переносятся к различным органам младенца. Их роль пока точно не установлена, однако предполагается, что они играют роль в развитии органов и их функционировании. Этот феномен называется микрохимизмом, когда генетический материал матери присутствует в организме младенца в течение долгого времени [16].

Таблица

**Эпигенетические эффекты ГМ\***

Компоненты ГМ	Предотвращение	Экспрессия генов
Лактоферрин	Язвенно-некротический энтероколит Нарушения иммунной системы	Снижение активности NF-κβ
Простагландин J	Ожирение и связанные с ним нарушения	Увеличение активности PPARγ
ДПНЖК омега-3	Неалкогольное жировое перерождение печени	Увеличение активности PPARα и γ
Холестерин	Высокий уровень холестерина во взрослом возрасте	Снижение редуктазы, контролирующей продукцию холестерина
Олигосахариды	Дисбиоз и связанные с ним нарушения	Влияние на экспрессию различных генов, в т.ч. NF-κβ

\*По данным [15].

В лаборатории А. Twigger и соавт. [17] впервые установлено, что стволовые клетки ГМ интегрируются в ткани новорожденного и обладают потенциально благоприятным влиянием на развитие, прежде всего влияют на экспрессию генов. Были идентифицированы гены, экспрессируемые в ГМ, такие как рецепторы эстрогена, цитокератин и  $\alpha$ -лактальбумин. Экспрессия многих генов зависит, например, от срока рождения. В ГМ после срочных родов выше экспрессия гена, ответственного за синтез  $\alpha$ -лактальбумина, что говорит о более высокой степени зрелости молочной железы после срочных родов по сравнению с преждевременными родами [17].

#### ГМ и риск развития ожирения

Важное действие ГМ связано со снижением риска развития избыточного веса, ожирения, диабета 2-го типа, артериальной гипертензии и повышения уровня холестерина крови [1, 2] (рис. 4). Возможно, существует несколько механизмов действия ГВ на риск развития метаболических нарушений, ожирения. Прежде всего большую роль здесь играет состав ГМ, которое содержит очень небольшое количество белка и калорий по сравнению с ДМС, одновременно с более высоким уровнем ДПНЖК, холестерина и углеводов (олигосахара) как субстрата для развития благоприятной здоровой КМБ.

Риск развития ожирения зависит от взаимодействия генотипа с окружающей средой и питанием на ранних этапах развития и эпигенетическая регуляция специфических генов может быть ключевым фактором в определении риска развития ожирения у индивидуума [18].

Экспериментальные исследования на животных показывают повышение уровня адипогенеза на искусственном вскармливании (ИВ) при избыточном содержании белка в ДМС (через активацию комплекса mTORC1), что приводит к увеличению размеров и/или числа адипоцитов. Эти нарушения связаны с изменением различных факторов транскрипции, участвующих в развитии адипоцитов. Основные факторы транскрипции относятся к ядерным рецепторам к т.н. активируемому пролифератором перокси-

сом (PPAR). Существует три PPAR фактора, из которых PPAR $\gamma$  экспрессируется в адипоцитах и является наиболее активным в отношении липидного обмена. В частности, PPAR $\gamma$  влияет на дифференциацию адипоцитов, кроме того регулирует метаболизм липидов в организме, энергетический гомеостаз с использованием трех метаболических направлений: дифференциация адипоцитов, чувствительность к инсулину и метаболизм липопротеидов [19]. Риск развития ожирения во многом зависит от полиморфизма гена PPAR $\gamma$ . Существует несколько видов полиморфизма, из которых Pro12Ala связан с более высоким риском развития ожирения. Однако реализация этого полиморфизма зависит от факторов раннего питания и развития ребенка. Отсутствие ГВ и высокая скорость роста в младенчестве при наличии этого вида полиморфизма реализуют риск развития ожирения. Наличие ГВ при полиморфизме Pro12Ala снижает развитие избыточной массы тела и риск развития ожирения в подростковом возрасте. Действительно, в подростковом возрасте у детей, не получавших ГВ и имеющих полиморфизм Pro12Ala, наблюдалось более высокое содержание жира в организме, более высокий ИМТ ( $\Delta$ ИМТ +1,88 кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с детьми, имевшими полиморфизм Pro12Pro. Можно предполагать, что ГМ предупреждает развитие неблагоприятных последствий у детей, предрасположенных к развитию ожирения (полиморфизм PPAR $\gamma$  2Pro12Ala) [20].

Еще один защитный эпигенетический механизм влияния ГВ на риск развития ожирения представлен в исследовании S. Obermann-Borst и соавт. гена продукции лептина (LEP) [21]. LEP экспрессирован в адипоцитах белой жировой ткани; лептин регулирует поступление пищи и экспрессию пептидов-энергетических регуляторов. В преадипоцитах человека экспрессия LEP снижена вследствие гиперметилирования промотора LEP. В процессе созревания адипоцита происходит включение гена вследствие снижения уровня метилирования. Выявлена связь продолжительности ГВ с более низким уровнем метилирования LEP у детей раннего возраста с соответственно более высоким уровнем лептина в крови.

Характер вскармливания в младенчестве влияет на уровень холестерина крови во взрослом возрасте и это факт продемонстрировано в большом количестве исследований [1, 2]. У детей, получающих ГВ, наблюдается более высокий уровень холестерина крови в младенчестве, однако в дальнейшем отмечается снижение уровня холестерина и во взрослом возрасте концентрация холестерина крови ниже у взрослых, получавших ГВ в младенческом возрасте. Увеличение уровня холестерина у детей первого года жизни, получающих ГВ, связано с высоким уровнем холестерина в ГМ. Высокое потребление холестерина в младенчестве, по-видимому, снижает активность

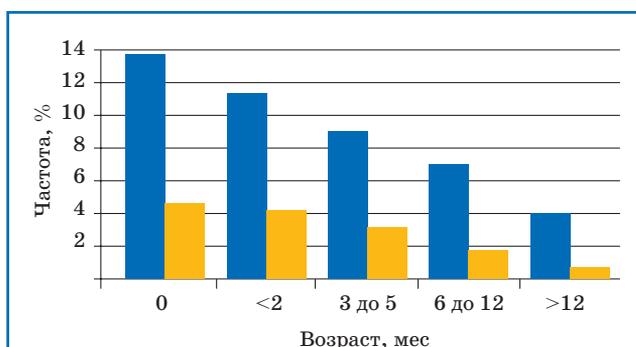


Рис. 4. Продолжительность ГВ и риск развития ожирения у детей\*.

Меньшая продолжительность ГВ способствует развитию избыточного веса и ожирения у детей; ■ – % избыточного веса, ■ – % ожирения; \*по данным [43].

ферментов печени, ответственных за синтез холестерина (HMGCoA редуктазы). Одновременно омега-3 жирные кислоты ГМ могут изменять экспрессию этих ферментов. По-видимому, здесь действуют эпигенетические механизмы, пока еще недостаточно изученные [22].

Есть данные, что ГВ влияет на состояние сердечно-сосудистой системы у детей. УЗИ сонных артерий, проведенное у детей в возрасте 5 лет, показало достоверную зависимость ГВ в младенчестве на толщину интимы сонных артерий. У детей, получавших ГВ менее 3 месяцев, интима сонных артерий была достоверно толще по сравнению с группой детей, получавших ГВ более 6 месяцев [23].

ГМ – это полностью структурированная высоко персонализированная биологическая жидкость, способная передавать биоактивные компоненты новорожденному ребенку.

### Грудное вскармливание и иммунитет

Становление иммунной системы (приобретенного иммунитета) начинается с рождения и тесно связано с колонизацией организма новорожденного ребенка. КМБ поддерживает адекватное состояние врожденного иммунитета и способствует развитию приобретенного иммунитета [24]. На модели животных-гнотобионтов хорошо изучено действие микробиоты на отдельные звенья иммунного ответа. Доказано, что здоровая КМБ повышает целостность кишечного барьера за счет экспрессии генов, ответственных за продукцию белков плотных сочленений, и увеличивает пролиферацию клеток кишечного эпителия. Контакты КМБ с дендритными (и другими антиген-презентирующими) клетками реализуют толерогенную направленность иммунного ответа и снижают продукцию провоспалительных цитокинов (рис. 5). Последние работы в этом направлении доказывают, что здоровая КМБ предотвращает избыточную активацию ядерного фактора (NF-κβ) и снижает продукцию провоспалительных цитокинов [25].

По мнению исследователей, ГМ можно отнести к факторам врожденного иммунитета благодаря содержанию огромного количества биоактивных компонентов [26]. Эти компоненты защищают младенца от инфекций и процессов воспаления, способствуют здоровой колонизации кишечника, созреванию приобретенного иммунитета.

Секреторный иммуноглобулин А (sIgA) является преобладающим типом антител ГМ; транспорт sIgA через эпителий молочной железы происходит с помощью полимерного иммуноглобулинового рецептора (pIgR). На поверхности клетки под действием протеолитических ферментов происходит высвобождение sIgA, при этом IgA ковалентно связан с секреторным компонентом, который защищает sIgA от разрушения протеазами. sIgA обеспечивает защиту организма младенца от многих патогенов. sIgA ГМ

способствует становлению оптимальной КМБ, а также влияет на экспрессию генов в эпителиальных клетках кишечника [25].

Уровень sIgA наиболее высок в молозиве, в период максимальной необходимости в защите [27]. Сниженный уровень sIgA наблюдается у женщин с аллергическими реакциями и увеличивает риск развития аллергии у младенца.

В дополнение к sIgA в ГМ присутствует белок CD14, играющий важную роль в иммунорегуляции. CD14 является растворимым компонентом Толл-подобного рецептора, обладает способностью связываться с липополисахаридом грамотрицательных бактерий и энтероцитом [28]. Повышение уровня CD14 связано с увеличением риска развития атопии у младенцев.

Таким образом, ГМ способствует развитию иммунных функций, снижает целый ряд инфекционных и соматических заболеваний (кишечные инфекции, отит, ожирение и др.), участвует в процессах программирования и экспрессии генов. К сожалению, по разным данным, 50–60% детей прекращают получать ГВ в возрасте 6 месяцев и переходят на ИВ. Возникает вопрос – можно ли с помощью ИВ обеспечить адекватный рост, развитие и защиту младенца?

**Можно ли создать смесь, обладающую всеми свойствами ГМ?** Учитывая современные данные, такую смесь сделать пока невозможно. Однако, по мнению Европейских экспертов, полностью приблизить состав смеси по основным ингредиентам к составу ГМ не столь важно. Важнее сделать такую смесь, которая обеспечит рост, развитие и здоровье ребенка такие же, как и при ГВ. И в этом направлении прежде всего следует включить в состав смеси живые бактерии – пробиотики, способные благоприятно влиять на КМБ, снижать риск инфекций, развивать иммунную систему и снижать риск иммунозависимых заболеваний.

### Пробиотики в питании грудных детей: эффективность и безопасность

Изучение пробиотиков и их действия на организм человека началось сравнительно недавно, хотя первые научные данные о пользе ферментированного молока были представлены в работе И.И. Мечникова в начале прошлого века. В наше время интерес к пробиотикам вызван необходимостью поиска мер борьбы с иммуноопосредованными заболеваниями (аллергия, аутоиммунные заболевания, хронические воспалительные заболевания), а также полученными научными данными о влиянии КМБ на развитие иммунитета. Нарушение иммунного ответа, связанное с нарушенной колонизацией кишечника в младенчестве, по-видимому, можно предотвратить использованием пробиотиков.

Современные исследования доказали, что изменения КМБ у младенцев предшествуют развитию атопического дерматита (АтД) [29]. На протяжении последних 20 лет проведено 25 ран-

доминированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования профилактических и лечебных свойств пробиотиков. В большинстве исследований в качестве пробиотика использовалась *L. rhamnosus*. Выявлено, что использование *L. rhamnosus* в последнем триместре беременности и после рождения ребенка достоверно снизило частоту случаев атопии у детей [30, 31]. В аналогичном по дизайну исследовании *L. reuteri* также получен благоприятный результат снижения риска развития атопии у детей. Исследование Rautava и соавт. [32], в котором в период беременности использовалось сочетание *L. rhamnosus* + *B. longum*, показало значимое снижение числа случаев атопии у детей. Следует отметить, что, по данным Kalliomaki и соавт. [33], превентивный эффект пробиотиков сохранялся на протяжении 7 лет, однако достоверно выражен он был у детей, родившихся путем кесарева сечения (КС). По-видимому, профилактическое действие пробиотиков связано с характером КМБ.

Представляют большой интерес экспериментальные исследования механизма действия пробиотиков. На культуре клеток кишечника было показано, что пробиотики (*L. rhamnosus*) предотвращают индуцированный провоспалительными цитокинами апоптоз энтероцитов кишечника. Более того, белки, продуцируемые этим пробиотиком (p40 и p75), увеличивают пролиферацию и рост клеток кишечника и обладают выраженным заживляющим действием на кишечную стенку [34, 35].

По данным ряда исследователей, профилактическое использование смесей с пробиотиками позволяет снизить риск развития атопии у детей.

Обобщая экспериментальные и клинические данные, можно отметить значимое влияние пробиотиков на функциональное состояние эпителиальных клеток, ответ Т-клеток, действие дендритных клеток:

1) повышение целостности эпителиального барьера;

2) модуляция сигнальных путей взаимодействия КМБ и клеток кишечника в сторону снижения процессов воспаления;

3) индукция толерогенных дендритных клеток, снижающих уровень продукции  $IFN\gamma$  и повышающий продукцию регуляторного цитокина IL10;

4) индукция активности Treg-клеток с повышением продукции регуляторных цитокинов лимфоцитами;

5) стимуляция IgA продукции.

Таким образом, использование эффективных и безопасных пробиотиков в ДМС помогает приблизить действие смеси к действию ГМ.

Вторым важным аспектом вскармливания является нормализация белкового состава ДМС.

Еще в 1995 г. Rolland-Cachera показала прямую корреляцию уровня белка в рационе детей первых 2 лет жизни с ИМТ у детей в возрасте 8

лет [36]. Потребление белка в младенчестве зависит от характера вскармливания, так как содержание белка в зрелом ГМ составляет 10–12 г/л, а в ДМС – 14–15 г/л. Ребенок, получающий ГВ, в возрасте 3 месяцев получает в среднем 1,2 г/кг белка в день, получающий стандартную смесь, содержащую 1,4 г белка на 100 мл, – 2,5 г/кг/белка в день, т.е. при ИВ уровень потребления белка детьми практически в 2 раза выше, чем при естественном.

Уровень белка в рационе младенца определяет скорость роста и прибавку в массе тела. В последние годы появились новые данные о влиянии высокой скорости роста в младенчестве на состояние здоровья ребенка в более старшем возрасте, также на состояние здоровья во взрослой жизни [37, 38]. По данным Skilton и соавт. [39], у детей с высокой скоростью роста в первые 2 года жизни отмечались повышение ИМТ, более высокий уровень артериального давления и увеличение плотности сосудов в возрасте 8 лет. Аналогичная работа была проведена в Швеции, где было выявлено, что высокая прибавка массы тела на первом году жизни приводила к более высокому уровню ИМТ в возрасте 17 лет, нарушению толерантности к глюкозе, формированию метаболического синдрома [39]. По некоторым данным, высокая скорость роста в первые 2 года жизни достоверно повышает уровень жира в организме взрослых людей в возрасте 45 лет [40].

Решить вопрос белкового компонента смеси удалось в научно-исследовательском центре компании Нестле за счет обогащения продукта  $\alpha$ -лактальбумином, содержащим наибольший процент триптофана, и удалением из состава одного из белков – казеингликомакропептида. Полученный вариант белка содержал высокий уровень триптофана, а также все остальные эссенциальные аминокислоты. Многочисленные клинические исследования продукта NAN 1 OptiPro показали его безопасность и высокую клиническую эффективность. В частности, использование смеси с новым белком позволило снизить уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) у детей (рис. 5) [41].

Снижение уровня белка в ДМС позволяет снизить скорость роста ребенка, уменьшить уро-

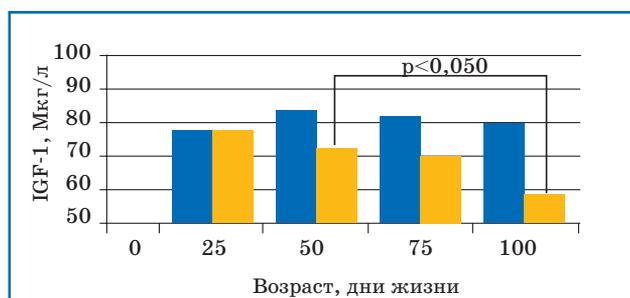


Рис. 5. Уровень IGF-1 у детей, получавших смеси с различным содержанием белка.

Уровень IGF-1 достоверно снижался у детей, получавших смесь NAN1, обогащенную  $\alpha$ -лактальбумином; ■ – 16 г/л, ■ – 12 г/л; \*по данным [41].

вень IGF-1 и предупредить развитие гормональных и метаболических нарушений.

Таким образом, новые данные по составу ГМ и его действию на организм ребенка стимулируют исследования возможности оптимизации состава ДМС и позволяют снизить риск различ-

ных заболеваний в более старшем возрасте [42, 43].

**Конфликт интересов:** Нетребенко О.К. – руководитель института питания Нестле по странам РФ/СНГ, Украинцев С.Е. – директор научного отдела компании ООО Нестле – Россия.

## Литература

1. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012; 29: e827–e841. DOI:10.1089/bfm.2012.0067
2. World Health organization. Long-term effects of breastfeeding: A systematic review. WHO: Geneva, Switzerland, 2013. DOI:10.1111/j.1467-789X.2008.00504.x
3. Martin R, Langa S, Reviriego C, Jimenez E, Marin ML, Xaus J, Fernández L, Rodríguez JM. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infants gut. *The Journal of Pediatrics*. 2003; 143: 754–758. DOI:10.1016/j.jpeds.2003.09.028
4. Martin RI, Nauta AJ, Ben Amor K, Knippels LM, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes*. 2010; 1 (4): 367–382. DOI:10.3920/BM2010.0027
5. Domingues-Bello M, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *PNAS*. 2010; 107: 11971–11975. DOI:10.1073/pnas.1002601107
6. Juerink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, Knippels LM, Fernández L, Garssen J, Knol J, Rodríguez JM, Martin R. Human milk: a source of more life than we can imagine. *Beneficial Microbes*. 2013; 4 (1): 17–30. DOI:10.1073/pnas.1002601107
7. McGuire M, McGuire M. Human milk: Mother nature's prototypical probiotic food. *Adv. Nutr.* 2015; 6: 112–123. DOI:10.3945/an.114.007435
8. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88: 894–899. PMID:18842773
9. Kalliomaki M, Collado C, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87: 534–538. PMID:18326589
10. Fujimori M, Franca E, Fiorin V, Morais T, Honorio-França A, de Abreu LC. Changes in the biochemical and immunological components of serum and colostrum of overweight and obese mothers. *BMC Pregnancy & Children*. 2015; 15: 166–174. PMID:18326589
11. Soto A, Martin V, Jimenez E, Mader I, Rodriguez J, Fernandez L. Lactobacilli and bifidobacteria in human milk: influence of antibioticotherapy and other host and clinical factors. *JPGN*. 2014; 59: 78–88. DOI:10.1097/MPG.0000000000000347
12. Johansson S, Wold A, Sandber A-S. Low breast milk levels of long-chain n-3 fatty acids in allergic women, despite frequent fish intake. *Clinical Et Experimental Allergy*. 2011; 41: 505–515. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03678.x.
13. Alaweed M, Hartmann P, Geldes D, Kakulas F. *MicroRN*. As in breastmilk and the lactating breast: Potential immunoprotectors and developmental regulators for the infant and mother. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2015; 12: 13981–14020. doi: 10.3390/ijerph121113981.
14. Melnik BC, Kakulas F, Geddes DT, Hartmann PE, John SM, Carrera-Bastos P, Cordain L, Schmitz G. Milk miRNA: simple nutrients or systemic functional regulators? *Nutrition & Metabolism*. 2016; 13: 42–47. DOI: 10.1186/s12986-016-0101-2
15. Verduci E, Banderali G, Barberi S, Radaelli J, Lops A, Betti F, Riva E, Giovannini M. Epigenetic effects of human breast milk. *Nutrients*. 2014; 6: 1711–1724. DOI:10.3390/nu6041711
16. Hassiotou F, Hartmann P. At the dawn of a new discovery: The potential of breast milk stem cells. *Adv. Nutr.* 2014; 5: 770–778. DOI:10.3945/an.114.006924
17. Twigger AJ, Hepworth A, Lai C, Chetwynd E, Stuebe AM, Blancafort P, Hartmann PE, Geddes DT, Kakulas F. Gene expression in breastmilk cells is associated with maternal and infant characteristics. *Scientific Reports*. 2015; 5: 12933–12947. DOI: .1038/srep12933
18. Lillycrop K, Burdge G. Epigenetic changes in early life and future risk of obesity. *Inter. J. of Obesity*. 2011; 35: 72–83. DOI:10.1038/ijo.2010.122
19. Sharma A, Baselli L, Mazzoni V. Peroxisome proliferator-activated receptor Gamma and adipose tissue – Understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 386–395. DOI:10.1210/jc.2006-1268
20. Verier C, Meirhaeghe A, Bokor S, Manios Y, Molnár D, Artero EG, Nova E, De Henauw S, Moreno LA, Amouyel P, Labayen I, Bevilacqua N, Turck D, Béghin L, Dallongeville J, Gottrand F. Breast-feeding modulates the influence of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma Pro12Ala polymorphism on adiposity in adolescents: The healthy lifestyle in Europe by nutrition in adolescents (HELENA) cross-sectional study. *Diabetes Care*. 2010; 33: 190–196. doi: 10.2337/dc09-1459.
21. Obermann-Borst S, Eilers P, Tobi E, de Jong FH, Slagboom PE, Heijmans BT, Steegers-Theunissen RP. Duration of breastfeeding and gender are associated with methylation of the leptin gene in very young children. *Ped. Res.* 2013; 74 (3): 344–349. DOI:10.1038/pr2013:95
22. Owen C, Whincup P, Kaye S, Martin RM, Davey Smith G, Cook DG, Bergstrom E, Black S, Wadsworth ME, Fall CH, Freudenheim JL, Nie J, Huxley RR, Kolacek S, Leeson CP, Pearce MS, Raitakari OT, Lisinen I, Viikari JS, Ravelli AC, Rudnicka AR, Strachan DP, Williams SM. Does initial breastfeeding lead to lower blood cholesterol in adult life? *AJCN*. 2008; 88: 305–314. PMID:18689365
23. Evelein A, Geerts C, Visseren F, Bots ML, van der Ent CK, Grobbee DE, Uiterwaal CS. The association between breastfeeding and cardiovascular system in early childhood. *AJCN*. 2011; 93: 712–718. DOI:10.3945/ajcn.110.002980
24. Dimmitt R, Staley E, Chuang G, Tanner SM, Soltau TD, Lorenz RG. Role of postnatal acquisition of the intestinal microbiom in the early development of immune function. *JPGN*. 2010; 51 (3): 262–273. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181e1a114.
25. Rogier E, Frantz A, Bruno M, Wedlund L, Cohen DA, Stromberg AJ, Kaetzel CS. Lessons from mother: long-term impact of antibodies in breast milk on the gut microbiota and intestinal immune system development. *Gut. Microbes*. 2014; 5 (5): 663–668. DOI:10.4161/19490976.2014.969984
26. He Y, Lawlor N, Newburg D. Human milk components modulate Toll-like receptor-mediated inflammation. *Adv. Nutrition*. 2016; 7: 102–111. DOI:10.3945/an.115.010090
27. Iyengar S, Walker W. Immune factors in breast milk and the development of atopic disease. *JPGN*. 2012; 55 (6): 641–647. DOI:10.1097/MPG.0b013e3182617a9d
28. Vassallo M, Walker W. Neonatal microbial flora and disease outcome. *NNW. Ser. Pediatr. Progr.* 2008; 61: 211–224. DOI:10.1159/0000113496
29. Forno E, Onderdonk A, VcCracken J, Litonjua AA, Laskey D, Delaney ML, Dubois AM, Gold DR, Ryan LM, Weiss ST, Celedón JC. Diversity of the gut microbiota and eczema in early life. *Clinical and Molecular Allergy*. 2008; 6: 11–20. doi: 10.1186/1476-7961-6-11.
30. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J. All. Clin. Immunol.* 2002; 109: 119–121. PMID:11799376
31. Abrahamsson T, Jacobsson T, Bottcher M, Fredrikson M, Jenmalm MC, Björkstén B, Oldaeus G. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: A double-blind randomized, placebo-controlled trial. *J. All. Clin. Immunol.* 2007; 119: 185–191. DOI:10.1016/j.jaci.2007.01.007
32. Rautava S, Kainonen E, Salminen S, Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J. All. Clin. Immunol.* 2012; 130: 1355–1361. doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.003. Epub 2012 Oct 16.
33. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J. All. Clin. Immunol.* 2007; 119 (4): 1019–1021. DOI:10.1016/j.jaci.2006.12.608

34. Yan F, Cao H, Cover T, Whitehead R, Washington MK, Polk DB. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth. *Gastroenterol.* 2007; 132 (2): 562–575. DOI:10.1053/j.gastro.2006.11.022
35. Rijkers G, Bengmark S, Enck P, Haller D, Herz U, Kalliomaki M, Kudo S, Lenoir-Wijnkoop I, Mercenier A, Myllyluoma E, Rabot S, Rafter J, Szajewska H, Watzl B, Wells J, Wolvers D, Antoine JM. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J. Nutr.* 2010; 140: 671S–676S. DOI:10.3945/jn.109.113779
36. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrouf M, Bellisle F. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1995; 19 (8): 573–578. PMID:7489029
37. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ.* 2005; 331: 924–934. DOI:10.1136/bmj.38586.411273.E0
38. Ekelund U, Ong K, Linne Y, Neovius M, Brage S, Dunger DB, Wareham NJ, Rössner S. Association of weight gain in infancy and early childhood with metabolic risk in young adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 98–103. DOI:10.1210/jc.2006-1071
39. Skilton M, Marks G, Ayer J, Garden FL, Garnett SP, Harmer JA, Leeder SR, Toelle BG, Webb K, Baur LA, Celermajer DS. Weight gain in infancy and vascular risk factors in later childhood. *Pediatrics.* 2013; 131: e1821–e1828. doi: 10.1542/peds.2012-2789.
40. Denerath EW, Reed D, Choh AC, Soloway L, Lee M, Czerwinski SA, Chumlea WC, Siervogel RM, Towne B. Rapid postnatal weight gain and visceral adiposity in adulthood: the Fels Longitudinal Study. *Obesity.* 2009; 17: 2060–2066. doi: 10.1038/oby.2009.105.
41. Macé K, Steenhout P, Klassen P, Donnet A. Protein quality and quantity in cow's milk-based formula for healthy term infants: past, present and future. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser. Pediatr. Program.* 2006; 58: 189–203. DOI:10.1159/000095063
42. Koletzko B, Demmelmair H, Grote V, Prell C, Weber M. High protein intake in young children and increased weight gain and obesity risk. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016; 103 (2): 303–304. DOI:10.3945/ajcn.115.128009
43. Koletzko B, von Kries R, Closa R, Escribano J. Can infant feeding choices modulate later obesity risk? *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89 (5): 1502S–1508S. doi: 10.3945/ajcn.2009.27113D

## РЕФЕРАТЫ

### ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЗДОРОВЫХ ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В ТРАНЗИТОРНОМ ПЕРИОДЕ

Задача исследования – оценить надежность традиционных методов исследования, таких как тканевый доплер и спекл-трекинг эхокардиография и определить, могут ли они правильно характеризовать изменения функции левого желудочка (ЛЖ) у здоровых новорожденных в ранний транзиторный период. Проспективное наблюдательное исследование включало 50 здоровых доношенных новорожденных со средним гестационным возрастом и массой тела при рождении  $39,3 \pm 1,2$  нед и  $3,5 \pm 0,44$  кг соответственно. Все новорожденные прошли серию эхокардиограмм в возрасте  $15 \pm 2$  (день 1) и  $35 \pm 2$  ч (день 2). Измеряли размеры ЛЖ и различные функциональные показатели, включая результаты тканевого доплера и спекл-трекинг эхокардиографии. Проведено сравнение показатели систолической и диастолической скорости деформации между временными точками. Результаты: все измерения были возможны после каждого сканирования, за исключением спекл-трекинг эхокардиографии в 10 и 20% случаев в возрасте 1 и 2 дней соответственно. Размеры

ЛЖ, но не функциональные показатели, продемонстрировали положительную корреляцию с весом при рождении от небольшой до умеренной. На 2-й день небольшое снижение наблюдалось в базальном диаметре ЛЖ, интеграле скорости притока митрального клапана и систолической скорости боковой стенки и перегородки. Другие показатели оставались неизменными. Полученные в ходе тканевого доплера гемодинамические показатели продемонстрировали наиболее точные результаты, а эхокардиография дала надежные данные о деформации, фракционном укорочении и фракции выброса. Выводы: относительная надежность различных эхокардиографических показателей для количественной оценки функции ЛЖ у новорожденных дает нормативный набор данных и служит доказательством их достоверности в течение первых двух дней жизни.

Amish Jain, Afif F. EL-Khuffash, Bart C.W. Kuipers, Adel Mohamed, Kim A. Connolly, Patrick J. McNamara, Robert P. Jankov, Luc Mertens. *The Journal of Pediatrics.* 2017; 182: 197–203.