

А.А. Давыдовская, С.Г. Грибакин, Т.И. Гаранкина

ООО «Аника РУ», Москва, Российская Федерация

## Скрытые опасности при введении искусственной смеси в рацион ребенка: пути минимизации негативных воздействий

### Contacts:

Davydovskaya Anna Alekseevna, Candidate of Medical Science, Scientific Consultant for FrieslandCampina.

Address: 42 Varshavskoe Shosse, Build. 3, Moscow 115320, Tel.: (495) 775-25-08, e-mail: davydovskaya@anika-ru.ru

Article received: 22.11.2013, Accepted for publication: 23.12.2013

Грудное вскармливание оказывает протективное влияние в отношении ряда заболеваний как в кратко-, так и в долгосрочной перспективе. Напротив, искусственное вскармливание, и в особенности раннее введение детских молочных смесей (ДМС), сопряжено с повышенным риском инфекционных заболеваний, а также служит фактором риска развития в последующей жизни метаболического синдрома, сахарного диабета 1-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний. Активно обсуждается роль непереносимости белка коровьего молока в трансформации пищевой аллергии в другие формы атопических заболеваний, что получило название «аллергического марша». В статье обсуждается защитная роль длительного исключительно естественного вскармливания, значение влияния ранней диеты на здоровье человека на популяционном уровне, а также обозначены возможные пути минимизации негативных последствий при введении ДМС. Хорошо известно, что, несмотря на близость «табличного» состава, различные ДМС переносятся детьми по-разному. Этот факт чаще всего связан с белковым компонентом смесей, поскольку он является наиболее уязвимым при технологической обработке сырья. При воздействии высоких температур и давления, которые применяются всеми производителями в процессе создания ДМС, происходит денатурация белка. Денатурированный белок приобретает ряд свойств, которые могут изменять его усвоение и переносимость. Знание этих особенностей помогает ведущим производителям выпускать ДМС с высоким качеством белкового компонента.

**Ключевые слова:** грудное вскармливание, искусственное вскармливание, отдаленные последствия, детское питание, переносимость, денатурация белка.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (6): 53–60)

Одним из наиболее актуальных вопросов педиатрии является вскармливание ребенка на первом году жизни. Согласно современным рекомендациям, каждый ребенок должен находиться исключительно на грудном вскармливании (ГВ) в первые 4–6 мес жизни с последующим частичным ГВ до 1,5–2 лет [1–3]. Все чаще

признают, что питание в раннем возрасте может иметь долгосрочные физиологические эффекты. В большом числе исследований продемонстрировано, что исключительное ГВ имеет хорошо изученное позитивное краткосрочное влияние. Это снижение заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний в дет-

A.A. Davydovskaya, S.G. Gribakin, T.I. Garankina

LLI «Anika RU», Moscow, Russian Federation

## Latent Risk of Introduction of Artificial Milk Formulas into Infants' Diet: the Ways to Minimize Negative Influence

Breast feeding has protective effect against certain diseases both in short and long-term prospects. On the contrary, artificial milk formulas (AMF) and especially when early introduced, is associated with increased risk of infectious diseases and also is a risk factor for development of metabolic syndrome, type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disorders in further life. The role of cow milk protein intolerance in transformation of alimentary allergy into other forms of atopic disorders («atopic» or «allergic march») is actively discussed in the article. Protective role of prolonged breast feeding is a subject of wide speculation in this article; the authors also open a question of significance of early diet for human health at the population level and consider possible ways to minimize negative influence of AMF introduction. It is well-known that different AMF are tolerated by children in different ways, in spite of the adjacency of «table» compositions. This fact most often is associated to protein components of milk formulas, as it is the most susceptible during processing of raw materials. Under the influence of high temperature and pressure, which are used by all manufacturers during AMF production, proteins are denatured. Denatured protein obtains certain characteristics, which can change its assimilation and tolerability. Awareness of these characteristics allows the key manufacturers to produce AMF with protein components of a high quality.

**Key words:** breast feeding, artificial milk formulas, long-term consequences, baby food, tolerability, protein denaturation.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (6): 53–60)

ском возрасте, а также ряд долгосрочных эффектов, изучению которых посвящено множество современных научных работ [2].

В настоящем литературном обзоре рассматриваются вопросы раннего вскармливания, а также влияния смешанного и искусственного вскармливания (ИВ) на дальнейшую жизнь ребенка. Могут ли необоснованный докорм, нерациональный выбор продукта в случае введения смеси в родильном доме быть факторами риска последующих нарушений метаболизма, триггерами, провоцирующими развитие тех или иных заболеваний? Почему тип получаемого молока является одним из ключевых воздействий, которые могут определять развитие заболеваний в последующие возрастные периоды? Хорошо известно, что введение искусственной смеси в рацион ребенка — это крайняя мера, о чем необходимо знать, когда нет возможности кормить ребенка грудным молоком.

Грудное молоко (ГМ) является уникальным видоспецифическим и крайне сложным продуктом, повторить состав которого не представляется возможным ни в настоящее время, ни, скорее всего, в ближайшем будущем. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что только ГМ обеспечивает соответствующее метаболическое программирование и защищает от болезней цивилизации в дальнейшей жизни [4]. Многочисленные данные убедительно демонстрируют, что возникновение неинфекционных заболеваний может быть обусловлено воздействием, происходящим во время беременности или в первые годы жизни ребенка, и одним из таких воздействий может выступать питание [2].

Общеизвестно, что состояние здоровья и развитие детей, которые вскармливались грудью, отличаются от аналогичных показателей у детей, находившихся на ИВ.

Так, по данным метаанализа, проведенного американским агентством по изучению качества жизни и медицинского обслуживания, ГМ обладает протективным эффектом в отношении ряда заболеваний, и, напротив, ИВ является фактором риска развития ряда состояний. Результаты этого метаанализа показали, что дети на ИВ чаще болеют инфекционными заболеваниями, в т. ч. у них чаще отмечается средний отит, гастроэнтерит, пневмония. ИВ является фактором риска развития ожирения в детском возрасте, способствует развитию сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типа, может быть причиной развития лейкемии и синдрома внезапной детской смерти. Недоношенные дети, не получающие ГМ, имеют повышенный риск развития некротизирующего энтероколита. Для матерей отказ кормить грудью также связан с увеличением частоты преклимактерического рака молочной железы, рака яичников, СД 2-го типа и метаболического синдрома [4].

Безусловно, одним из наиболее перспективных современных направлений, открывающих возможности для решения проблемы роста ряда неинфекционных заболеваний у детей, является изучение долгосрочных эффектов ГВ [5].

### **ПРОТЕКТИВНАЯ РОЛЬ ЕСТЕСТВЕННОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ В ОТНОШЕНИИ ИЗБЫТОЧНОГО ВЕСА**

Согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, ожирение у детей является одной из наиболее серьезных проблем здравоохра-

нения XXI в. К сожалению, данная проблема носит глобальный характер и присутствует во многих странах, как с низким, так и со средним уровнем дохода, особенно в городских условиях. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в течение последних двух десятилетий растет с угрожающей скоростью. В 2010 г. во всем мире число детей с избыточным весом в возрасте до 5 лет, по разным оценкам, составило более 42 млн человек [6–8].

Возможное влияние типа кормления в первый год жизни на последующее развитие жировой и тощей массы достаточно сложное и зависит от множества факторов. Это могут быть и различия в пищевой композиции женского молока по сравнению с искусственной смесью, и техника кормления (грудью или из бутылочки), и пищевое поведение (кормление по требованию по сравнению с заданным графиком кормления в определенных количествах) [4, 9]. При ИВ дети демонстрируют более высокие темпы роста и набора веса по сравнению с детьми на ГВ. Обзор 19 исследований, проведенных в развитых странах мира, показал, что у детей на ГВ дивергенция массы тела составила около 400 г к 9 мес и 600–650 г — к 12 мес жизни по сравнению с детьми, находившимися на ИВ [4].

Предлагают несколько возможных механизмов протективного эффекта ГВ в отношении ожирения. Один из возможных путей влияния связан с особенностями потребления белка и энергетическим метаболизмом, которые ниже у детей при ГВ [2, 10]. В связи с этим было высказано предположение, что более высокое потребление белка в грудном возрасте связано с развитием ожирения в будущем [2, 11]. А. Lucas и соавт. было высказано предположение, что при ИВ имеет место другой гормональный ответ, характеризующийся большей выработкой инсулина по сравнению с естественным вскармливанием, что приводит к отложению жира и увеличению числа адипоцитов [2, 12].

Выполнены исследования по изучению взаимосвязи между ИВ и более поздними метаболическими нарушениями у детей. Результаты демонстрируют наличие взаимосвязи между ГВ и более низким риском избыточного веса в раннем детстве и юности даже с учетом материнского ожирения и особенностей внутрисемейного поведения [13]. Согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, ГВ снижает риск избыточного веса на 22–24% у детей и подростков. По результатам метаанализа, который включал 39 исследований, опубликованных за последние 40 лет, оказалось, что дети, которые находились на ГВ, с меньшей вероятностью будут иметь в дальнейшем избыточную массу тела и ожирение даже при корректировке на родительскую антропометрию, социально-экономический статус и вес при рождении [13].

Результаты ряда работ подтверждают зависимость протективного эффекта ГМ в отношении избыточного веса и длительностью ГВ. Метаанализ 17 исследований показал, что продолжительность ГВ обратно и линейно связана с риском наличия избыточного веса. Каждый месяц ГВ сокращал риск избыточного веса на 4%, и данный эффект отмечался до 9 мес ГВ. Авторы сделали вывод о том, что исключительно ГВ, а также длительное смешанное вскармливание до 9 мес приводят к снижению риска наличия избыточного веса в пожилом возрасте, что может иметь важное значение для попу-

ляции в целом и должно учитываться в клинических рекомендациях [14].

В обновленном метаанализе Всемирной организации здравоохранения (2013) установлена связь между ГВ и низкой распространенностью избыточной массы тела/ожирения в дальнейшей жизни. Тем не менее эксперты подчеркивают, что некоторые методологические вопросы нуждаются в доработке и должны быть приняты во внимание при оценке доказательств, поскольку в небольших исследованиях с числом участников менее 1500 эти ошибки могут оказаться существенными, с тенденцией к переоценке преимуществ ГВ. Также при оценке причинности следует принимать во внимание искажение по социально-экономическому статусу [2].

По результатам метаанализа 16 исследований с большим размером выборки, контролем социально-экономических факторов, веса при рождении или гестационного возраста, а также родительской антропометрии показано небольшое снижение (примерно на 10%) распространенности избыточной массы тела или ожирения у детей, которые длительно вскарммливались ГМ. Тем не менее с позиции доказательной медицины нельзя полностью исключить искажение результатов, поскольку в большинстве исследований длительный период кормления грудью был выше в семьях с более высоким уровнем образования [2].

Выявлена связь между протективным эффектом ГВ в отношении более поздних метаболических нарушений и уровнем экспрессии выбранных генов клеток крови (*CPT1A*, *SLC27A2*, *Insr*, *FASN*, *UCP2*, *LEPR* и *PPAR*), которые были предложены в качестве биомаркеров метаболического статуса T. Priego и соавт. [15]. Эта работа выполнялась в рамках проекта IDEFICS, в исследование было включено 237 детей в возрасте от 2 до 9 лет из 8 различных европейских стран. С одной стороны, в исследовании продемонстрирован протективный эффект ГВ в отношении более поздних метаболических изменений, с другой — работа показала, что данный эффект ГМ отражается в более высоких уровнях экспрессии вышеупомянутых генов. Авторы предполагают, что вышеперечисленные биомаркеры можно использовать для выделения детей, находящихся на ИВ, в группы с более высоким риском развития в последующем метаболических нарушений [15].

### **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИСКУССТВЕННОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА**

СД 1-го типа является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний детства, частота которого неуклонно растет во всем мире [16], самой прогрессирующей болезнью среди детей младше 5 лет [17].

Это иммунное аутоагрессивное заболевание характеризуется разрушением инсулинпродуцирующих  $\beta$ -клеток поджелудочной железы с предшествующим доклиническим периодом аутоиммунного повреждения островков поджелудочной железы [18].

СД 1-го типа — это заболевание с генетической предрасположенностью, однако стремительный рост заболеваемости не может быть полностью основан на изменении генетического риска, и, вероятно, этот факт может быть объяснен увеличением роли экологических триггеров, таких как ранняя детская диета, инфекции, которые

могут как увеличивать риск развития заболевания, так и влиять на сроки его развития [16].

В ряде исследований их авторы указывают на наличие взаимосвязи между ИВ и риском развития СД 1-го типа [19]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о существовании сильной корреляции между потреблением коровьего молока и заболеваемостью СД 1-го типа в ряде стран [20]. J. G. Alves и соавт. в исследовании по изучению протективного эффекта ГМ в отношении СД 1-го типа, включившем 123 ребенка, показали, что пациенты с СД имели меньшую продолжительность ГВ [21].

Принято считать, что бычий сывороточный альбумин является одним из возможных факторов, ответственных за запуск аутоиммунных процессов, участвующих в проявлении СД 1-го типа. Антитела к бычьему сывороточному альбумину с молекулярным весом 69 кДа, большинство из которых является специфическими для его фрагмента из 17 аминокислотных остатков (аминокислоты 152–168), были обнаружены как у диабетических животных, так и у 100% пациентов с СД 1-го типа. Установлено, что антитела к фрагменту бычьего сывороточного альбумина при определенных дополнительных условиях (инфекция и прочее) способны вступать в перекрестную реакцию с мембранным белком  $\beta$ -клеток р69, который называется ICA69 и также имеет молекулярный вес 69 кДа, что может приводить к разрушению  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. В настоящее время высказывают мнение, что раннее введение ИВ, особенно в первые месяцы жизни ребенка, является триггером, провоцирующим развитие СД 1-го типа [19].

На протяжении многих лет детские инфекции рассматривают как возможный потенциальный экологический триггер СД 1-го типа, хотя точная природа этой связи и механизмы не установлены. Полагают, что инфекционные агенты могут спровоцировать перекрестную реакцию иммунной системы в отношении мембранных белков организма человека [16, 19].

Ряд исследований на животных и клинические данные свидетельствуют о том, что раннее знакомство с продуктами прикорма, содержащими глютен, также может быть связано с повышенным риском аутоиммунного повреждения  $\beta$ -клеток. В выводах исследователи подчеркивают необходимость следовать современным международным принципам, которые рекомендуют введение прикорма в рацион ребенка не ранее 17 нед жизни, а также отсроченное введение продуктов, содержащих глютен [16, 22].

В 2013 г. опубликованы результаты исследования V. Frederiksen и соавт., в котором показана взаимосвязь детской диеты и развития СД 1-го типа. В исследование были включены 1835 детей с повышенным генетическим риском по развитию СД 1-го типа. С одной стороны, результаты продемонстрировали, что самый безопасный возраст для введения прикормов у детей с повышенным риском развития диабета составляет от 4 до 5 мес, с другой — что при введении новых продуктов в рацион ребенка ГВ может снизить риск развития СД 1-го типа [17].

### **РАННЕЕ ВВЕДЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ**

За последние несколько десятилетий в мире зафиксировано увеличение числа аллергических заболеваний, таких как атопический дерматит, пищевая аллергия, бронхиальная астма [23]. Безусловно, патогенез аллер-

гических болезней мультифакториален, и в их развитии играет роль и генетическая предрасположенность, и ряд факторов окружающей среды, однако в настоящее время общепризнанно, что и ранняя детская диета может оказывать влияние на формировании данной патологии.

Вопрос возможного защитного действия ГВ в отношении аллергических болезней изучают в течение достаточно длительного времени [23–25]. Большинство исследований, посвященных этой теме, были нерандомизированными и ретроспективными, и, таким образом, полученные результаты выглядели неубедительно. Учитывая эти сложности, M.S. Kramer было предложено 12 критериев для исследований по изучению взаимосвязи между аллергическими заболеваниями и кормлением грудью [24]. Однако, к сожалению, полное соответствие данным критериям является довольно сложной задачей, и неизбежно возникновение методологических трудностей при проведении таких работ.

Большинство работ по изучению эффектов ГМ указывают на то, что прежде всего естественное вскармливание обеспечивает защитный эффект в отношении пищевой аллергии. Уменьшение длительности ГВ и раннее введение прикормов обсуждаются как провоцирующие факторы развития пищевой аллергии [26, 27]. В большинстве работ продемонстрировано, что у детей из группы высокого риска по развитию атопии исключительно ГВ в течение не менее 4 мес жизни оказывает профилактическое действие в отношении развития пищевой аллергии [27].

Протективный эффект естественного вскармливания по отношению к пищевой аллергии в первую очередь обеспечивается благодаря тому, что белок коровьего молока  $\beta$ -лактоглобулин, являющийся основным аллергеном при непереносимости белков коровьего молока, содержится в ГМ в значительно меньших количествах, чем в самом коровьем молоке, а сенсибилизация к аллергенам развивается только при их воздействии. Помимо снижения воздействия белка коровьего молока, ГМ оказывает воздействие на состав кишечной флоры ребенка (с преобладанием бифидо- и лактобактерий) благодаря высокому содержанию олигосахаридов в ГМ [26]. В последнее время получены убедительные доказательства важнейшей роли кишечной микрофлоры на ранних этапах формирования пищевой аллергии. Установлено, что кишечная микробиота участвует в многочисленных физиологических функциях желудочно-кишечного тракта. Это и конкуренция с колонизацией условно-патогенными микроорганизмами, и финальное расщепление неокончательно переваренных пищевых веществ, и продукция короткоцепочечных жирных кислот, фолиевой кислоты и витаминов, и стимуляция нормального обновления эпителиальных клеток, и укрепление мукозального иммунитета [28]. В настоящее время кишечной микрофлоре отводится еще одна важная роль — формирование оральной толерантности, нарушение которой является одним из звеньев в патогенезе пищевой аллергии [28].

Современные рекомендации по исключительно ГВ до 4–6 мес жизни, а также срокам введения прикорма дают возможность предотвратить или отсрочить начало аллергического заболевания [3].

### **ДРУГИЕ ВОЗМОЖНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

Ряд работ, вызывающий большой интерес научного сообщества и практических врачей, посвящен влиянию

отдельных компонентов ГМ на здоровье человека в дальнейшей жизни.

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, ишемическая болезнь сердца является основной причиной смерти в мире. Многими исследователями высказано предположение, что развитие сердечно-сосудистых заболеваний может быть запрограммировано в раннем возрасте, и возможной причиной такого отрицательного программирования может оказаться отсутствие вскармливания ГМ на первом году жизни ребенка [2].

Хорошо известно, что в ГМ содержится холестерин, концентрация которого в ходе лактации снижается от 31 мг/100 мл в молозиве до 18,4 мг/100 мл в зрелом молоке. Варьирование концентрации холестерина в ГМ может быть обусловлено не только периодом лактации, но и диетой матери, ее возрастом, временем года и местом проживания [29]. В исследованиях детей, находящихся на ГВ, установлено, что они имеют более высокие концентрации общего холестерина в крови по сравнению с детьми на ИВ [30]. С одной стороны, холестерин имеет важное значение для развития нервной системы, синтеза гормонов и витаминов, с другой — высказано предположение, что раннее потребление холестерина с ГМ может запрограммировать его эндогенный синтез, что отражается на регуляции обмена холестерина в более позднем возрасте [30]. Это подтверждают данные наблюдений за взаимосвязью типа кормления на первом году жизни и содержанием общего холестерина во взрослой жизни. С. G. Owen и соавт. провели систематический обзор 17 опубликованных исследований по изучению связи между видом вскармливания на первом году жизни и общей концентрацией холестерина в крови в зрелом возрасте (после 16 лет), в которые были включены 17 498 человек (12 890 находились на первом году жизни на ГВ, 4608 — на ИВ). В работе были учтены следующие факторы: возраст, социально-экономическое положение, индекс массы тела, курение, а также смешанное вскармливание на первом году жизни [31]. Показано, что высокий уровень холестерина в ГМ парадоксально снижает концентрацию холестерина в крови в будущем. На основании этого авторами был сделан вывод о том, что вскармливание ГМ влияет на метаболизм холестерина и может предотвращать возникновение гиперхолестеринемии в дальнейшей жизни [29–31]. Следует отметить, что различия в содержании холестерина были небольшими, а также не было достаточно данных для изучения зависимости данного эффекта от продолжительности ГВ [7].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения в систематическом обзоре указывают на то, что в ряде исследований последних лет не было получено данных, подтверждающих эффект влияния ГВ на уровень холестерина в дальнейшей жизни [2]. В работе Khan и соавт. оценивали уровень общего холестерина у детей в возрасте от 11 до 14 лет. Средняя концентрация общего холестерина (4,05 ммоль/л) в группе детей, которые на первом году жизни вскармливались грудью, практически не отличалась от таковой у детей, находившихся на ИВ (4,01 ммоль/л). Исследование Parikh и соавт. показало, что ГВ не было связано с уровнем общего холестерина при достижении среднего возраста 41 год.

В результате выполненного экспертами Всемирной организации здравоохранения метаанализа исследова-

ний, посвященных оценке влияния ГВ на общий холестерин, был сделан вывод, что результаты указанных работ не подтверждают долгосрочного влияния ГВ на уровень липидов в крови [2].

В настоящее время научное сообщество признает необходимость дальнейших исследований в отношении возможного влияния ранней диеты на формирование заболеваний в более поздние возрастные периоды. Несмотря на то, что, согласно имеющейся доказательной базе, протективный эффект ГВ на уровень холестерина, артериального давления и развитие сердечно-сосудистых заболеваний не может считаться значительным, а также с учетом трудностей в оценке при выполнении таких исследований, существует вероятность, что степень влияния ГМ может быть недооценена. Однако важно помнить о том, что даже незначительный программирующий эффект ранней диеты в отношении развития ряда вышеперечисленных заболеваний может иметь определенное значение на популяционном уровне [30].

### **ПОДДЕРЖКА ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ КАК КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ**

В глобальном масштабе роль ГВ исключительно велика. Существуют данные, что благодаря оптимальному ГВ (под которым подразумевают исключительно ГВ до 6 мес жизни и сохранение кормления грудью до 1 года) удается ежегодно предотвратить смертность 1,3 млн детей [26]. Как упомянуто выше, ГМ может оказывать и кратко-, и долгосрочное влияние на состояние здоровья ребенка. ГМ является оптимальным продуктом для стимуляции адекватного пищеварения у маленьких детей [32]. Оно имеет неповторимый белковый состав, содержит гормоны и ферменты, участвующие в пищеварении, а также является незаменимым иммунологическим источником, способствующим поддержанию пассивного и активного иммунитета в наиболее уязвимом возрасте ребенка, каковым являются первые месяцы и первый год жизни [26].

Еще одно уникальное качество ГМ состоит в вариативности его состава как в процессе одного кормления (в переднем молоке содержится больше белка, в заднем — больше жиров), так и в течение дня (в вечерних порциях по сравнению с утренними количество жира повышается, а белка — снижается). Эти изменения состава ГМ оказывают влияние на эвакуаторную функцию желудка: первоначальный, более быстрый, пассаж (преобладание растворимого белка) сменяется на более медленный, когда возрастает концентрация жира. Очень важно, что растворимые белки, первыми проходящие желудочную фазу пищеварения, столь же быстро всасываются и метаболизируются, стимулируя также чувство насыщения вследствие повышенного термогенеза. Это служит объяснением того, что находящиеся на свободном вскармливании дети едят более часто и меньшими порциями [32].

Учитывая современные данные о составе и свойствах ГМ, одной из первоочередных задач детской нутрициологии и педиатрии является поддержка исключительного и длительного ГВ. Необходимо помнить о том, что в ряде случаев могут возникать проблемы лактации у женщины, сложности взаимодействия матери и ребенка, которые требуют особого внимания педиатра. Чтобы эффективно справиться с проблемами ГВ, требуется глубокое понимание его физиологии, психологических

и социальных аспектов. В связи с этим необходимо раннее оказание женщинам профессиональной поддержки лактации с целью увеличения длительности и исключительности ГВ [5, 33–35].

### **ВЫНУЖДЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: ПРОБЛЕМА ВЫБОРА**

Несмотря на мероприятия, направленные на поддержку естественного вскармливания, в мире зарегистрирован довольно большой процент детей, которые находятся на ИВ. По данным Росстата за 2012 г. показатели распространенности ГВ в Российской Федерации демонстрируют незначительную положительную тенденцию, однако в целом по стране остаются невысокими, на уровне 40–41%, и, несмотря на безусловные преимущества грудного молока, большое число детей раннего возраста нуждаются в детских молочных смесях (ДМС).

В отношении ДМС может возникнуть ряд проблем. В частности, при их производстве невозможно воспроизвести ингредиентные особенности грудного молока, а также его функциональные свойства.

В «Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» подчеркнута, что одним из критериев правильного выбора адаптированной ДМС является хорошая толерантность ребенка к данному продукту [3]. В случае ИВ наиболее уязвимыми будут новорожденные и дети первых месяцев жизни. Незрелость системы пищеварения, высокая проницаемость кишечника для макромолекул способствуют развитию у них функциональных нарушений пищеварения и аллергических реакций, нередко более выраженных при ИВ [3, 36]. И поскольку состав современных ДМС строго регламентируется и «на бумаге» кажется достаточно близким к таковому ГМ, возникает вопрос, на что еще необходимо ориентироваться при вынужденном введении докорма или полном переводе ребенка на ИВ.

Наиболее важной с этой точки зрения представляется роль белкового компонента в составе продукта. Рассматривая особенности переваривания и всасывания белка у детей первых месяцев жизни, мы видим максимальную адаптацию пищеварительной системы ребенка именно к ГВ. Белок ГМ обладает высокой биологической ценностью и усваиваемостью при низкой активности протеолитических ферментов в желудке и двенадцатиперстной кишке ребенка. Значительную роль в улучшении пищеварения играют содержащиеся в ГМ энзимы и гормоны. Вариативность состава ГМ в течение одного кормления и в течение дня оказывает влияние на эвакуаторную функцию желудка.

Невозможно воспроизвести все эти особенности в процессе создания ДМС, и они, несмотря на адаптацию по содержанию белка, соотношению белковых фракций, аминокислотному скору, содержат белок, качественно отличный от белка ГМ. На современном этапе развития производства детского питания становится очевидно, что только одного приближения к составу ГМ недостаточно для создания адекватного по переносимости продукта. В связи с этим возникает вопрос, каким образом можно улучшить усвоение ДМС и избежать развития негативных реакций?

В последнее время внимание большинства производителей сосредоточено на изучении и улучшении белкового компонента как одного из основных факторов переносимости и безопасности ДМС. В настоящее время

в литературе активно обсуждается взаимосвязь между денатурацией, перевариванием и усвоением молочного белка детьми первых месяцев жизни.

Об изменении свойств различных белковых молекул при температурной обработке и о возможности взаимодействия белков с другими компонентами, присутствующими в составе молока и молочных продуктов, известно уже достаточно давно [37]. Под денатурацией белков понимают изменение нативной пространственной структуры макромолекулы, приводящее к утрате природных свойств белка, то есть происходят конформационные изменения молекул с нарушением четвертичной, третичной и вторичной структуры [32, 37]. Как известно, денатурацию белков вызывают некоторые химические соединения и физические факторы. К последним относятся сочетанное воздействие высоких температур и давления, которые применяются всеми производителями в процессе создания ДМС.

В результате денатурации изменяются многие физико-химические свойства белка: растворимость, константа седиментации, вязкость, оптические, электрохимические свойства и др. Денатурированный белок приобретает ряд свойств, которые могут привести к изменению его усвоения и переносимости. Влияние этих структурных изменений на процессы переваривания молочных белков и роль биоактивных пептидов, которые появляются в просвете кишечника, до недавнего времени было изучено мало.

Денатурированный под воздействием высоких температур белок склонен к образованию более крупных структур — макромолекул, которые частично утрачивают соответствие пищеварительным ферментам и потому более устойчивы к перевариванию, чем те нативные белки, из которых они образовались. В своих исследованиях D. Dupont и соавт. использовали модель, в которой белки обезжиренного молока (в порошкообразном виде) первоначально подвергали термической обработке при различных режимах. Затем их разводили до концентрации, соответствующей таковой в ДМС, и подвергали воздействию пищеварительных ферментов, что было максимально приближено к процессам, происходящим в полости желудка и двенадцатиперстной кишки ребенка. В пробах, прошедших наиболее интенсивную термическую обработку, зарегистрировали высокое содержание агрегатов нерастворимого денатурированного сывороточного белка, осевших на молекулах казеина, а анализ продуктов переваривания казеина четко показал повышение резистентности казеина в этих пробах [38]. Эти результаты впоследствии были подтверждены и на более сложных молочных продуктах [39].

Как указывалось выше, в процессе производства ДМС невозможно повторить не только состав ГМ, но и его неоднородность в одном кормлении и в течение дня. ДМС содержат равномерное количество компонентов в течение всего кормления. Слишком высокая степень денатурации белка и последующее образование белково-жировых компонентов — агрегатов (что, в свою очередь, зависит от качества исходного сырья и степени температурной обработки смеси в процессе производства) — замедляют скорость эвакуации белковых фракций из желудка, что оказывает влияние и на последующую фазу их переваривания. Это может привести к чувству дискомфорта и вызвать срыгивания (гастроэзофагеальный рефлюкс) [32].

В процессе термической обработки белков и их взаимодействия с углеводами может происходить процесс гликации протеинов, что обуславливает снижение пищевой ценности белка в ДМС вследствие блокады лизина. Кроме того, гликация белков тормозит их полный гидролиз. Белок, не подвергшийся деградации в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, поступает в дистальные отделы тонкой и толстой кишки и может изменять состав кишечной микробиоты, поддерживая рост протеолитической анаэробной микрофлоры, способствуя развитию кишечных колик и оказывая влияние на стул [40–42]. При анализе микробной дезоксирибонуклеиновой кислоты обнаружено значительное увеличение количества протеолитической флоры в сочетании со сниженным содержанием лакто- и бифидобактерий у младенцев с коликами по сравнению с контрольной группой, а также положительная корреляция с конкретными группами протеобактерий [43]. Известно, что преобладание протеолитических штаммов в составе микрофлоры кишечника в первые дни жизни может быть одним из факторов, приводящих к задержке формирования кишечного барьера [44].

Более того, недавно было показано, что агрегаты сывороточных белков играют роль в сенсibilизации к белку коровьего молока, проникая в пейеровы бляшки и вступая во взаимодействие с клетками иммунной системы. Впоследствии, при особых условиях (повышенная проницаемость кишечного барьера, пиноцитоз), повторный контакт с нативным белком на фоне уже имеющейся сенсibilизации может привести к развитию аллергической реакции [45].

Таким образом, значительное количество «денатурированного белка» усложняет переваривание белка в составе ДМС, повышая частоту нарушений пищеварения и, возможно, аллергических реакций, в то время как его ограничение, наоборот, может способствовать комфортному пищеварению.

Несмотря на то, что термическое воздействие является неотъемлемой частью процесса производства детских молочных смесей, обеспечивающего микробиологическую безопасность и гарантированный срок хранения продукта, количество денатурированного белка, а также белка, подвергшегося гликации, различно в ДМС разных марок [40]. По результатам жидкостной хроматографии высокого разрешения (определяют степень и количество денатурированного белка) и концентрации фуросина (маркера гликации), наиболее благоприятные показатели среди прочих ДМС получены в молочных смесях «Фрисо» [37].

Важными условиями являются использование высококачественного исходного сырья (нативного коровьего молока), максимально свежего к моменту попадания в цикл производства, а также контроль уровня денатурации и гликации в молочных ингредиентах (сывороточном белке, концентрате молочного белка), менее агрессивная термическая обработка (по высоте температуры и времени воздействия) в процессе производства ДМС.

Таким образом, для улучшения переваривания и усвоения белка, минимизации последствий его повреждения в конечном продукте необходимо управлять указанными процессами во время технологической производственной цепочки.

## REFERENCES

1. World Health Organization. Global strategy for infant and young child feeding. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2003.
2. World Health Organization. Long-term effects of breast-feeding: a systematic review. Publication date: 2013, ISBN: 978 92 4 150530 7.
3. *Natsionalnaya programma optimizatsii vskarmlivaniya detey pervogo goda zhizni v Rossyskoy Federatsii* [National program of infants feeding optimization in the Russian Federation]. Moscow, Soyuz Peditrov Rossii Publ., 2012.
4. Ip S., Chung M., Raman G., Chew P., Magula N., DeVine D., Trikalinos T., Lau J. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid. Rep. Technol. Assess (Full Rep.)*. 2007; 153: 1–186.
5. Stuebe A. The risks of not breastfeeding for mothers and infants. *Rev. Obstet. Gynecol.* 2009; 2 (4): 222–231.
6. World Health Organization. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en>
7. World Health Organization, 2012. Population-based approaches to childhood obesity prevention.
8. del Mar Bibiloni M., Pons A., Tur J.A. Prevalence of overweight and obesity in adolescents: A systematic review. *ISRN Obesity*. 2013; Article ID 392747: 14.
9. Agostoni C. Ghrelin, leptin and the neurometabolic axis of breast-fed and formula-fed infants. *Acta Paediatr.* 2005; 94 (5): 523–525.
10. Whitehead R.G. For how long is exclusive breast-feeding adequate to satisfy the dietary energy needs of the average young baby? *Pediatr. Res.* 1995; 37: 239–243.
11. Rolland-Cachera M.F., Deheeger M., Akrouf M. et al. 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: 573–578.
12. Lucas A., Sarson D.L., Blackburn A.M. et al. Breast vs bottle: endocrine responses are different with formula feeding. *Lancet.* 1980; 1: 1267–1269.
13. Gunderson E.P. Breast-feeding and diabetes: long-term impact on mothers and their infants. *Curr. Diab. Rep.* 2008; 8 (4): 279–286.
14. Harder T., Bergmann R., Kallischnigg G., Plogemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2005; 162 (5): 397–403. Epub.: 2005 Aug 2.
15. Priego T., Sanchez J., Pico C., Ahrens W. et al. On behalf of the IDEFICS Consortium. Impact of breast-feeding compared to formula-feeding on blood-cell transcript-based potential biomarkers of health in children. *Ann. Nutr. Metab.* 2013; 63 (Suppl. 1): 1–1960.
16. Snell-Bergeon J.K., Smith J., Dong F., Baron A.E. et al. Early childhood infections and the risk of islet autoimmunity: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes Care.* 2012; 35 (12): 2553–2558. doi: 10.2337/dc12-0423. Epub 2012 Oct 5.
17. Frederiksen B., Kroehl M., Lamb M.M. et al. Infant exposures and development of type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA Pediatr.* 2013; 167 (9): 808–815.
18. Atkinson M.A., Eisenbarth G.S. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet.* 2001; 358 (9277): 221–229.
19. Schrezenmeier J., Jagla A. Milk and diabetes. *J. Am. Coll. Nutr.* 2000; 19 (2): 176–190.
20. Pereira P.F., Alfenas R.D., Araujo R.M. Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2013.
21. Alves J.G., Figueiroa J.N., Meneses J., Alves G.V. Breastfeeding protects against type 1 diabetes mellitus: a case-sibling study. *Breastfeed. Med.* 2012; 7 (1): 25–8.2
22. Hummel S., Ziegler A.G. Early determinants of type 1 diabetes: experience from the BABYDIAB and BABYDIET studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (Suppl. 6): 1821–1823.
23. Greer F.R., Sicherer S.H., Burks A.W. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: The role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* 2008; 121: 183.
24. Kramer M.S. Breastfeeding and allergy: The evidence. *Ann. Nutr. Metab.* 2011; 59 (Suppl. 1): 20–26.
25. Elliott L., Henderson J., Northstone K. et al. Prospective study of breastfeeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyper-responsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (1): 49–54.
26. Gribakin S.G., Bokovskaya O.A., Davydovskaya A.A. Pitaniye rebenka i immunitet: v pogone za idealom [Child nutrition and immune system: In pursuit of the ideal]. *Lechashchiy vrach — Attending doctor.* 2013; 8.
27. Pali-Scholl I., Renz H., Jensen-Jarolim E. Update on allergies in pregnancy, lactation, and early childhood. *Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123 (5): 1012–1021.
28. Borovik T.E., Makarova S.G., Yatsyk G.V., Stepanova T.N., Gribakin S.G. Rol narusheniy baryernoy funktsii kishechnika v razvitiy pishchevoy allergii u detey [Role of intestinal barrier function disorders in the development of food allergy in children]. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics.* 2013; 12 (2): 12–19.
29. Kamelska A.M., Pietrzak-Fiecko R., Bryl K. Variation of the cholesterol content in breast milk during 10 days collection at early stages of lactation. *ABP.* 2012; 59 (2): 243–247.
30. Robinson S., Fall C. Infant nutrition and later health: A review of current evidence. *Nutrients.* 2012; 4: 859–874.
31. Owen C.G., Whincup P.H., Kaye S.J. et al. Does initial breast-feeding lead to lower blood cholesterol in adult life? A quantitative review of the evidence. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88: 305–314.
32. Shaafsma A., Davydovskaya A.A., Garankina T.I., Gribakin S.G. Perenosimost detskikh molochnykh smesey i problema kachestvennogo sostava belka [Tolerability of infant formulas and the problem of protein quality composition]. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics.* 2013; 12 (1): 93–97.
33. Labarere J., Gelbert-Baudino N., Ayrat A.S. et al. Efficacy of breastfeeding support provided by trained clinicians during an early, routine, preventive visit: a prospective, randomized, open trial of 226 mother-infant pairs. *Pediatrics.* 2005; 115 (2): 139–146.
34. Feldman-Winter L. Evidence-based interventions to support breastfeeding. *Pediatr. Clin. North Am.* 2013; 60 (1): 169–187.
35. Renfrew M.J., McCormick F.M., Wade A., Quinn B., Dowswell T. Support for healthy breastfeeding mothers with healthy term babies. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2012; 5: CD001141.
36. *Detskoye pitaniye. Rukovodstvo dlya vrachey* [Baby food. Guide for Physicians]. 3rd ed. Edited by V.A. Tutalyan, I.Ya. Kon. Moscow, 2013.
37. Shaafsma A., Gribakin S.G., Garankina T.I., Davydovskaya A.A. Znachenie optimalnogo perevarivaniya belka dlya povysheniya ego pishchevoy tsennosti, formirovaniya poleznoy kishechnoy mikroflory i umensheniya sensibilizatsii immunnogo sistema [Value of the optimal protein digestion in improving its nutritional value, forming beneficial intestinal microflora and reducing the sensitization of immune system]. *Pediatriya — Pediatrics.* 2013; 92 (1): 93–96.
38. Dupont D., Mandalari G., Molle D. et al. Food processing increases casein resistance to simulated infant digestion. *Mol. Nutr. Food Res.* 2010; 54: 1677–1689.

39. Meltretter J., Becker C., Pischetsrieder M. Identification and site-specific relative quantification of  $\beta$ -lactoglobulin modifications in heated milk and dairy products. *J. Agric. Food Chem.* 2008; 56: 5165–5171.
40. Birlouez-Aragon I., Pischetsrieder M., Lecl J. et al. Assessment of protein glycation markers in infant formulas. *Food Chemistry*. 2004; 87: 253–259.
41. Pischetsrieder M., Henle T. Glycation products in infant formulas: chemical, analytical and physiological aspects. *Amino Acids*. DOI 10.1007/s00726-010-0775-0.
42. Tuohy K. M., Hinton D. J., Davies S. J., Crabbe M. J., Gibson G. R., Ames J. M. Metabolism of Maillard reaction products by the human gut microbiota — implications for health. *Mol. Nutr. Food Res.* 2006; 50 (9): 847–857.
43. de Weerth C., Fuentes S., Puylaert P., de Vos W. M. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics*. 2013; 131 (2): 550–558.
44. Makarova S. G. *Obosnovaniye i otsenka effektivnosti diyetoterapii pri pishchevoy allergii u detey v razlichnye vozrastnye periody* [Justification and assessment of the effectiveness of diet therapy in food allergy in children at different ages]. Avtoreferat doktora meditsinskikh nauk [Autoabstract of Doctor of Medical Science]. Moscow, 2009.
45. Roth-Walter F., Berin M. C., Arnaboldi P. et al. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer's patches. *Allergy*. 2008; 63 (7): 882–890.