



Союз
педиатров
России

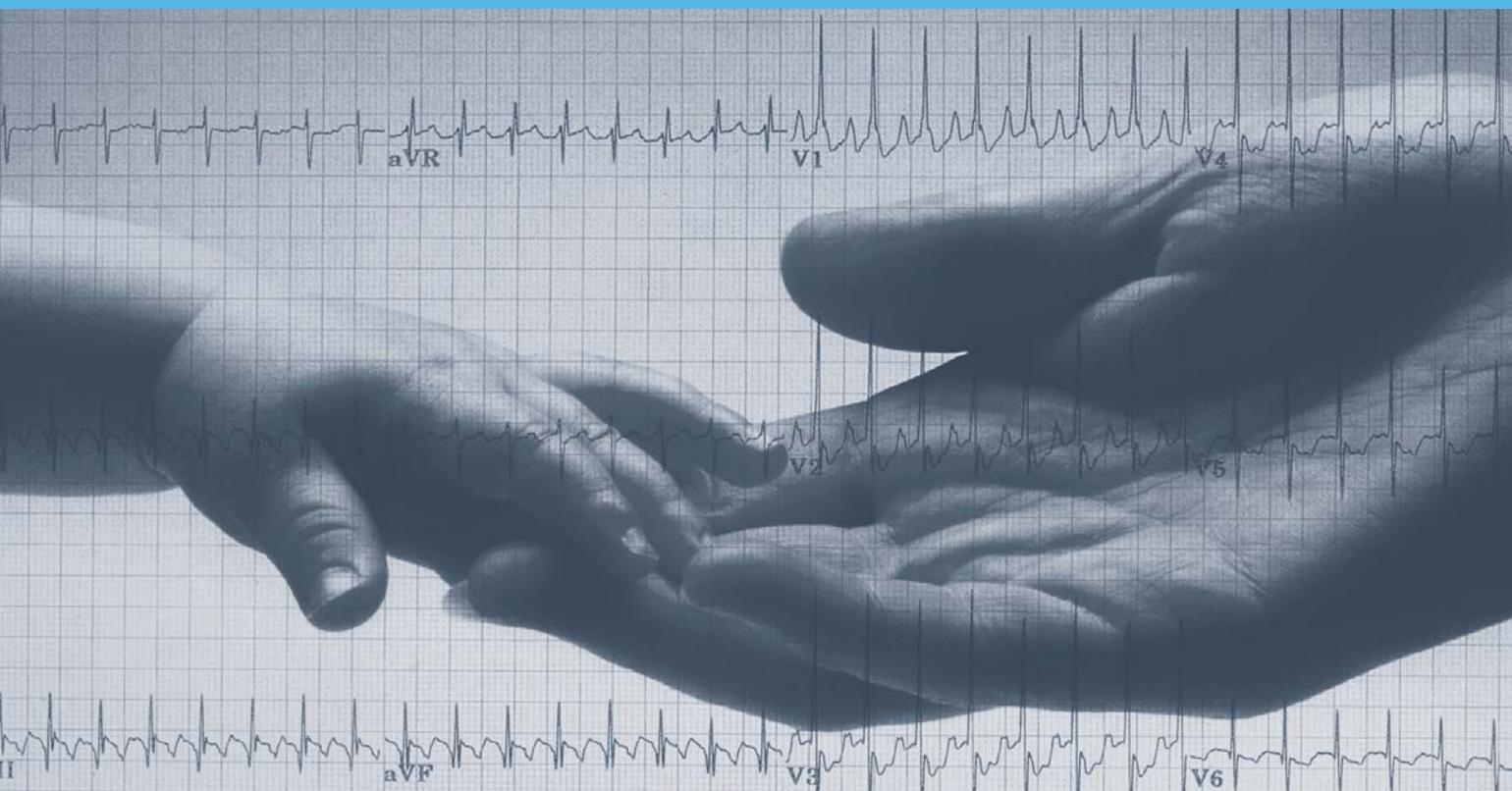
ISSN 1682-5527 (Print)
ISSN 1682-5535 (Online)

Научно-практический журнал Союза педиатров России
Academic Journal of the Union of Pediatricians of Russia

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2022 / том 21 / № 6



Online версия журнала
www.vsp.spr-journal.ru

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г. Выходит один раз в два месяца

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

www.vsp-spr-journal.ru

Учредитель

Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

Баранов А.А., д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Ван Ден Анкер Д., проф.

(Базель, Швейцария);

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф.,

академик РАН (Москва, Россия)

Научный редактор

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Ламасова А.Д., vsp@spr-journal.ru

Выпускающий редактор

Ткачёва Н.И., redactorspr@spr-journal.ru

Отдел рекламы

Иванчикова Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Телефон (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Телефон (916) 650-03-48

Верстка

Труханова Е.А.

Корректор

Претро Э.Р.

Перевод

Сладков Д.Г.

Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помещение № XLIX, офис 2–8

Телефон (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42

E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Индексируется в базе данных Scopus

Редколлегия

Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

Балыкова Л.А. (Саранск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Вашакмадзе Н.Д. (Москва), д.м.н., доцент

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Волгина С.Я. (Казань) д.м.н., проф.

Деев И.А. (Томск), д.м.н., проф.

Захарова Е.Ю. (Москва), д.м.н.

Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США), проф., иностранный член РАН

Иванов Д.О. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.

Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Козлов Р.С. (Смоленск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.

Круглова Л.С. (Москва), д.м.н., доцент

Куличенко Т.В. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Петеркова В.А. (Москва), д.м.н., проф. акад. РАН

Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджиа, Италия), проф.

Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.

Федорова О.С. (Томск), д.м.н.

Харит С.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.

Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Эйгеннманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»
117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помещение № XLIX, офис 2–8.
www.spr-journal.ru

Телефон: (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42



Печатное периодическое издание «Вопросы современной педиатрии» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 22 октября 2001 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-9996), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22768). Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части

издания без согласия редакции является незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс» 115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7 (499) 130-60-19, www.opk.bz. Знаком информационной продукции не маркируется. Дата выхода в свет 30.12.2022. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2022 / ТОМ 21 / № 6

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 438 И.А. Беляева, Е.П. Бомбардирова, Т.В. Турти
ВЫБОР ПРОДУКТА ДЛЯ СМЕШАННОГО ИЛИ ИСКУССТВЕННОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ МЛАДЕНЦА: ПОЛЕЗНЫЕ СВОЙСТВА СМЕСИ НА ОСНОВЕ КОЗЬЕГО МОЛОКА
- 447 И.А. Беляева, Е.П. Бомбардирова, Т.В. Турти
НОВЫЕ СТРАТЕГИИ МОДИФИКАЦИИ СОСТАВА ДЕТСКИХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ
- 454 И.А. Беляева, Л.С. Намазова-Баранова, Е.П. Бомбардирова, Т.В. Турти
МИРОВЫЕ ТРЕНДЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СОСТАВА ДЕТСКИХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ
- 462 С.Е. Украинцев, Т.Н. Самаль
ПОЯВЛЕНИЕ И ФОРМИРОВАНИЕ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ: ОТ ЕХИДНЫ И УТКОНОСА ДО ЧЕЛОВЕКА
- 467 И.А. Беляева, Е.П. Бомбардирова, Е.А. Приходько, А.Ю. Кругляков, А.А. Михеева, А.Р. Ларина
КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ НУТРИТИВНАЯ КОРРЕКЦИЯ
- 479 Л.М. Яцык, Г.А. Каркашадзе, В.В. Алтунин, И.А. Поваляева, П.А. Прудников, Е.А. Вишнева, Е.В. Кайтукова, К.Е. Эфендиева, Л.С. Намазова-Баранова
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ БЛИЖНЯЯ ИНФРАКРАСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ — ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД ИЗУЧЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ДЕТЕЙ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 487 О.А. Сенькевич, М.А. Чернобровкина, Ю.Г. Ковальский
ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 7–8 ЛЕТ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗНЫХ ГЕОГРАФИЧЕСКИХ ЗОНАХ (48–52° СЕВЕРНОЙ ШИРОТЫ): ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
- 493 И.А. Беляева, Т.В. Турти, Л.С. Намазова-Баранова, Е.П. Бомбардирова, Е.А. Вишнева, Е.В. Кайтукова, К.Е. Эфендиева, Р.А. Шукенбаева, П.Е. Садчиков
ОСОБЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОФИЛЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ МЛАДЕНЦЕВ ИЗ ГРУППЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
- 501 Г.А. Каркашадзе, Н.Е. Сергеева, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнева, Е.В. Кайтукова, К.Е. Эфендиева, Т.Ю. Гогберашвили, Д.С. Кратько, С.Х. Садиллоева, М.А. Куракина, А.И. Рыкунова, Т.А. Константиныди, Н.А. Улькина, Д.А. Бушуева, И.А. Поваляева, Л.М. Яцык, Т.А. Салимгареева, Ю.В. Нестерова, П.А. Прудников, Н.С. Сергиенко, М.А. Солошенко, Н.С. Шилко, Ю.Е. Казанцева
ЦИФРОВАЯ АКТИВНОСТЬ ПОДРОСТКОВ И ЕЕ СВЯЗЬ С КОГНИТИВНО-ЭМОЦИОНАЛЬНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ, ШКОЛЬНОЙ УСПЕВАЕМОСТЬЮ И СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)



The Union
of Pediatricians
of Russia

The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002. Issued once in two months

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

www.vsp.spr-journal.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Baranov A.A., PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russian Federation)

Deputy editors-in-chief

Namazova-Baranova L.S., PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russian Federation);
Van Den Anker D., MD, PhD, prof. (Basel, Switzerland)

Research editor

Saygitov R.T., MD, PhD

Editorial secretary

Lamasova A.D., vsp@spr-journal.ru

Publishing editor

Tkacheva N.I., redactorspr@spr-journal.ru

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru
Phone: (916) 129-35-36
Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru
Phone: (916) 650-03-48

Designer

E.A. Trukhtanova

Proof-reader

E.R. Pretro

Translator

D.G. Sladkov

Correspondence address

«Paediatrician» Publishers LLC
Office 2–8, Unit № XLIX, 81–1
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,
Moscow, Russian Federation
Phone: (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42
E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK), which are to publish the results of doctorate theses. The journal is indexed in Scopus.

Editorial board

Albitsky V.Yu. (Moscow), PhD, prof.

Bakulev A.L. (Saratov), PhD, prof.

Balykova L.A. (Saransk), PhD, prof.,
corresponding member of RAS

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, RAS prof.

Chumakova O.V. (Moscow), PhD, prof.

Deev I.A. (Tomsk), PhD, prof.

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), MD,
PhD, prof.

Fedorova O.S. (Tomsk), PhD

Ivanov D.O. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Katargina L.A. (Moscow), PhD, prof.

Kharit S.M. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Klochkova O.A. (Moscow), MD, PhD

Korsunskiy A.A. (Moscow), PhD, prof.

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, prof.,
corresponding member of RAS

Kozlov R.S. (Smolensk), PhD, prof.,
corresponding member of RAS

Kruglova L.S. (Moscow), PhD, assistant
professor

Kulichenko T.V. (Moscow), PhD, RAS prof.

McIntosh D. (London, United Kingdom), MD,
PhD, prof.

Murashkin N.N. (Moscow), PhD, prof.

Nisevich L.L. (Moscow), PhD, prof.

Novik G.A. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), MD,
PhD, prof.

Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Polyakov V.G. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Rakhmanina N. (Washington, USA), MD,
PhD, prof.

Roshal' L.M. (Moscow), PhD, prof.

Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD, prof.,
foreign member of RAS

Surkov A.N. (Moscow), PhD

Talalae A.G. (Moscow), PhD, prof.

Ustinova N.V. (Moscow), PhD

Vaganov N.N. (Moscow), PhD, prof.

Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD,
assistant professor

Vishneva E.A. (Moscow), PhD

Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.

Yakovleva T.V. (Moscow), PhD, prof.

Yang Y. (Beijing, China), MD, PhD, prof.,
foreign member of RAS

Zakharova E.Yu. (Moscow), PhD

Zel'man V.L. (Los Angeles, USA), prof.,
foreign member of RAS

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC
Office 2–8, Unit № XLIX, 81–1
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,
Moscow, Russian Federation
www.spr-journal.ru
Phone: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to the journal «**Current pediatrics**». Printed at LLC United Printing Complex 7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow, tel.: +7(499) 130-60-19, www.opk.bz.

Signed for printing 30/12/2022.

Edition 7000 copies

Subscription indices are in catalogue «Pochta Rossii» 4843. Free price.

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2022 / V. 21 / N° 6

CONTENT

REVIEW

- 438 Irina A. Belyaeva, Elena P. Bombardirova, Tatiana V. Turti
THE CHOICE OF PRODUCT FOR MIXED OR FORMULA FEEDING OF INFANT: BENEFICIAL PROPERTIES OF GOAT'S MILK FORMULA
- 447 Irina A. Belyaeva, Elena P. Bombardirova, Tatiana V. Turti
NEW STRATEGIES FOR ENHANCEMENT OF INFANT MILK FORMULAS COMPOSITION
- 454 Irina A. Belyaeva, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena P. Bombardirova, Tatiana V. Turti
WORLD TRENDS IN INFANT FORMULAS COMPOSITION ENHANCEMENT
- 462 Sergey E. Ukraintsev, Tatiana N. Samal
THE APPEARANCE AND ESTABLISHMENT OF BREASTFEEDING AMONGST MAMMALS: FROM ECHIDNA AND PLATYPUS TO HUMAN
- 467 Irina A. Belyaeva, Elena P. Bombardirova, Evgeniia A. Prihodko, Andrey Yu. Kruglyakov, Anna A. Mikheeva, Arina R. Larina
CLINICAL PHENOTYPES OF MALNUTRITION IN YOUNG CHILDREN: DIFFERENTIAL NUTRITIONAL CORRECTION
- 479 Leonid M. Yatsyk, George A. Karkashadze, Viktor V. Altunin, Inessa A. Povalyaeva, Pavel A. Prudnikov, Elena A. Vishneva, Elena V. Kaytukova, Kamilla E. Efendieva, Leila S. Namazova-Baranova
FUNCTIONAL NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY AS PROMISING METHOD FOR STUDYING COGNITIVE FUNCTIONS IN CHILDREN

ORIGINAL ARTICLE

- 487 Olga A. Senkevich, Maria A. Chernobrovkina, Yuri G. Kovalsky
VITAMIN D SUPPLEMENTATION OF 7–8 YEARS OLD CHILDREN FROM DIFFERENT GEOGRAPHICAL AREAS (48–52° NORTH LATITUDE): CROSS SECTIONAL STUDY
- 493 Irina A. Belyayeva, Tatyana V. Turti, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena P. Bombardirova, Elena A. Vishneva, Elena V. Kaytukova, Kamilla E. Efendieva, Regina A. Shukenbaeva, Pavel E. Sadchikov
FEATURES OF MOLECULAR SENSITISATION PROFILE IN INFANTS WITH RISK OF ALLERGIC DISEASES
- 501 George A. Karkashadze, Natalia E. Sergeeva, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Elena V. Kaytukova, Kamilla E. Efendieva, Tinatin Yu. Gogberashvili, Dmitriy S. Kratko, Safarbegim Kh. Sadilloeva, Marina A. Kurakina, Anastasiya I. Rykunova, Tatiana A. Konstantinidi, Nadezhda A. Ulkina, Daria A. Bushueva, Inessa A. Povalyeva, Leonid M. Yatsyk, Tatiana A. Salimgareeva, Yuliya V. Nesterova, Pavel A. Prudnikov, Natalia S. Sergienko, Margarita A. Soloshenko, Nikita S. Shilko, Yuliya E. Kazantzeva
ADOLESCENTS' DIGITAL ACTIVITY AND ITS CORRELATION WITH COGNITIVE-EMOTIONAL FEATURES, SCHOOL PERFORMANCE, AND SOCIAL AND AGE FACTORS: CROSS-SECTIONAL STUDY

<https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2469>

И.А. Беляева^{1, 2, 3}, Е.П. Бомбардинова¹, Т.В. Турти^{1, 2, 4}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Морозовская ДГКБ, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Российская Федерация

Выбор продукта для смешанного или искусственного вскармливания младенца: полезные свойства смеси на основе козьего молока

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, заведующая отделом пренатальной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, врач-неонатолог Морозовской детской городской клинической больницы

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 05.09.2022, принята к печати: 16.12.2022

В обзоре обобщены сведения о преимуществах козьего молока как основы для производства адаптированных молочных смесей в соответствии с актуальными задачами вскармливания младенцев. Представлены характеристики основных нутриентов современных смесей, созданных на основе козьего молока. Сбалансированный белковый состав, обогащение β -пальмитатом, наличие пребиотиков-олигосахаридов, природных нуклеотидов и пробиотиков приближают эти смеси к женскому молоку и обеспечивают их мультипотентные саногенетические эффекты. Уникальный состав смесей из козьего молока позволяет обеспечить нормальный физический рост младенца, индуцирует становление местного и общего иммунитета через формирование адекватной кишечной микробиоты, поддерживает гармоничное функционирование оси «кишечник – головной мозг», что способствует коррекции вегето-висцеральных связей, нарушенных при функциональных расстройствах пищеварения. Все это позволяет рекомендовать использование смесей из козьего молока при вынужденном смешанном и искусственном вскармливании здоровых младенцев и детей с функциональными нарушениями пищеварения.

Ключевые слова: искусственное вскармливание, козье молоко, пищеварительная система, функциональные расстройства, кишечная микробиота, младенцы

Для цитирования: Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В. Выбор продукта для смешанного или искусственного вскармливания младенца: полезные свойства смеси на основе козьего молока. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(6):438–446. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2469>

438

Irina A. Belyaeva^{1, 2, 3}, Elena P. Bombardirova¹, Tatiana V. Turti^{1, 2, 4}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

The Choice of Product for Mixed or Formula Feeding of Infant: Beneficial Properties of Goat's Milk Formula

This review summarizes the benefits of goat's milk as the basis to produce adapted milk formulas according to relevant infants feeding issues. The characteristics of main nutrients of modern goat's milk formulas are presented. A balanced protein composition enriched with β -palmitate, presence of prebiotics-oligosaccharides, natural nucleotides and probiotics advances these formulas closer to breast milk and provide their multipotent sanogenetic effects. The unique composition of goat's milk formulas allows to ensure normal physical growth of a baby, induces tissue and systemic immunity via adequate intestinal microbiota formation, maintains normal functioning of gut-brain axis, that promotes vegetative and visceral disorders (due to functional digestive disorders) correction. Thus, it is possible to recommend goat's milk formulas in cases of forced mixed or formula feeding of healthy infants and children with functional digestive disorders.

Keywords: formula feeding, goat's milk, digestive system, functional disorders, intestinal microbiota, infants

For citation: Belyaeva Irina A., Bombardirova Elena P., Turti Tatiana V. The Choice of Product for Mixed or Formula Feeding of Infant: Beneficial Properties of Goat's Milk Formula. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6):438–446. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2469>

Каждый новый шаг
на пути прогресса дает новую надежду
и связан с преодолением новых трудностей.

Клод Леви-Стросс

ВВЕДЕНИЕ. ОНТОГЕНЕЗ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ. ВЛИЯНИЕ ПИТАНИЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ФЕНОТИПА. ОСЬ «КИШЕЧНИК – ГОЛОВНОЙ МОЗГ»

Период интенсивного роста и развития младенца — первые месяцы его жизни — характеризуется не только высокой скоростью метаболических и пластических процессов, экспоненциальным физическим развитием и быстрым созревaniem всех органов и систем, но и повышенной чувствительностью растущего организма к действию факторов внешней среды [1–3]. Реализация генетической программы развития индивидуума требует гармоничного взаимодействия всех органов и систем, среди которых формирующаяся система органов пищеварения является ключевым звеном пространственно-временного континуума роста и развития ребенка. Роль органов пищеварения реализуется через взаимодействие структур и функций желудочно-кишечного тракта с другими функциональными системами, прежде всего с нервной системой; причем начиная со стартовых этапов морфогенеза становление межсистемных взаимосвязей находится в зависимости от адекватности питания, получаемого ребенком [4, 5].

Внутриутробное развитие желудочно-кишечного тракта уже к 20-й нед беременности обеспечивает формирование основных структур желудка и кишечника, однако в функциональном отношении эти структуры созревают позднее. В частности, созревание паттернов моторики желудочно-кишечного тракта происходит лишь к 29–30-й нед гестации, а системы координации механизмов сосания и глотания — к 32–34-й нед [5]. После рождения продолжается бурный рост структур кишечника, прежде всего поверхности его микроворсинок, которые являются основным звеном переваривания и всасывания пищевых ингредиентов, а также нейроэндокринных и иммунных реакций в оси «кишечник – головной мозг» [5, 6].

По мнению многих клинических специалистов и патофизиологов, приоритетность обеспечения нормального функционирования желудочно-кишечного тракта может расцениваться как новая парадигма в медицине [7–9]. В этой связи значительное внимание уделено изучению кишечной микробиоты, которая влияет не только на собственно пищеварение, но и на нейрохимические процессы в центральной нервной системе [4, 6]. Состояние микробиоты напрямую связано с барьерными структурами кишечника, которые осуществляют защитные, метаболические, иммунные и нейросигнальные функции [10, 11]. Как известно, формирующаяся микробиота как бы «обучает» иммунитет растущего ребенка и является важным источником субстанций, модулирующих иммуногенез на протяжении всей жизни, — т.е. обеспечивает не только защиту от инфекционных агентов, но и иммунологическую толерантность [12–14]. Между иммунными факторами кишечного эпителия (секреторный IgA, дефензины и др.) и микробиотой существуют реципрокные связи, которые могут нарушаться в результате несбалансированного питания, что приводит к разнообразным хроническим патологи-

ям [12, 13]. Среди таких патологий — не только нарушения иммунного ответа (аллергические реакции) [14], но и метаболические расстройства, например ожирение. Кроме того, показано, что повышение в микробиоте количества *Bacteroides fragilis* начиная с возраста 1 мес ассоциировано с более высоким индексом массы тела [15]. В последнее десятилетие расшифрованы характерные изменения микробиоты при воспалительных заболеваниях кишечника [16], целиакии [17], синдроме раздраженного кишечника [18], аллергических заболеваниях [19], ожирении [20, 21], поэтому особую важность приобретают превентивные, в том числе диетологические, методы поддержания баланса между микробиотой и иммунными субстратами кишечного эпителия [22].

Оптимальный состав кишечной микробиоты поддерживают компоненты рациона, обеспечивающие селективный рост определенных микроорганизмов [23]. Вместе с тем микробиота кишечника младенца нестабильна, состав ее в динамике быстро изменяется [24]. Для здоровых младенцев важно, в частности, преобладание в составе микробиоты актинобактерий, прежде всего рода *Bifidobacterium* [23]. Бактерии этого рода обладают наиболее выраженными в сравнении с другими микроорганизмами кишечной микробиоты синтрофическими свойствами (синтрофия — тип симбиотического существования, когда один вид живет за счет продукции другого вида) [23]. Для макроорганизма важны индукция микробиотой синтеза IgA и поддержание равновесия популяций T-клеток в кишечнике [25]. Оптимально эта функция микробиоты — запуск и программирование иммунных реакций — осуществляется у здоровых младенцев, получающих грудное вскармливание [23, 26]. Управление формированием микробиоты младенца (в первую очередь с помощью грудного вскармливания) приобретает особую важность в свете концепции двунаправленной оси «кишечник – головной мозг», с позиций которой имеет место взаимовлияние стрессовых ситуаций и модуляций микробиоты при нервно-психических расстройствах [27, 28]. По-видимому, адекватное формирование поведенческой активности здорового ребенка — прежде всего его игровой практики (а это базисная деятельность детского организма) — также требует оптимального функционирования оси «кишечник – головной мозг» [29].

Наряду с факторами внешней среды неоспоримой приоритетностью с позиций саногенетического обеспечения полноценного развития ребенка обладает грудное вскармливание, которое сформировалось в процессе длительной эволюции млекопитающих [30]. Однако вследствие многочисленных причин исключительно грудное вскармливание, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения как «золотой стандарт» питания здоровых и больных младенцев, получают не все дети первого года жизни. Так, в России доля детей, получающих грудное вскармливание в первые 6 мес жизни, не превышает 44% [31]. Более того, длительное время остается практически на стартовом этапе сеть банков донорского грудного молока [32]. Как следствие, при вынужденном смешанном или искусственном вскармливании как практически здоровых детей, так и детей с какой-либо патологией, в том числе с функциональными нарушениями пищеварения, перед родителями и врачами встает вопрос рационального выбора молочной смеси.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ КАК ДИЗОНТОГЕНИЯ И ИНДУКТОР СТРЕССА

В 80–90-е гг. XX в. были разработаны международные диагностические критерии функциональных гастроинтестинальных расстройств, которые регулярно обновляются [33]. К этим расстройствам относят нетяжелые нарушения процесса пищеварения; тем не менее, они существенно изменяют состояние ребенка и снижают качество жизни всей семьи [34]. Данные о распространенности функциональных гастроинтестинальных расстройств разнятся. Так, в одном многоцентровом исследовании такие расстройства были выявлены у 78% детей первых 6 мес жизни, при этом у 63% имелось 2 нарушения (чаще метеоризм и колики), у 15% — 3 и более нарушений [35]. По другим данным, функциональные гастроинтестинальные расстройства отмечены не более чем у трети младенцев соответствующего возраста [34, 36], при этом срыгивания регистрировались у 30% детей, младенческие колики — у 20%, функциональные запоры — у 15% [34]. Важность сочетания функциональных гастроинтестинальных расстройств в сравнении с изолированным нарушением обусловлена более выраженным негативным влиянием на качество жизни, более медленной прибавкой массы тела и более частым применением лекарств [35]. Более того, множественные функциональные расстройства пищеварения ассоциированы с укорочением периода грудного вскармливания (предшествующего переводу на молочные смеси) [35].

Функциональные расстройства пищеварения (срыгивания, колики, дисхезия и функциональные запоры) могут возникать и на первом, и на втором году жизни ребенка, но в большинстве случаев эти нарушения имеют транзиторный характер [34, 37], что связывают с созреванием нервной и гастроинтестинальной систем (моторики желудочно-кишечного тракта, висцеральной чувствительности, секреторной и всасывательной активности слизистой оболочки кишечника) и формированием кишечной микробиоты [35, 38], а значит — со становлением оси «кишечник — головной мозг» [39]. Кроме того, важным фактором развития функциональных расстройств пищеварения является повышенный уровень тревожности родителей [40]. В этой связи при ведении пациентов с функциональными расстройствами пищеварения приоритет отдается разъяснительной работе с родителями и диетологической коррекции [33, 34, 40]. Кроме того, в отношении детей, находящихся на искусственном вскармливании, при появлении гастроинтестинальных симптомов эффективной является тактика с заменой молочной смеси, что приводит к уменьшению симптомов нарушений пищеварения у 99% младенцев [35]. Нерешенным остается вопрос выбора конкретной смеси, особенно при высоком риске функциональных нарушений пищеварения.

ОСОБЕННОСТИ НУТРИЕНТОВ КОЗЬЕГО МОЛОКА И СМЕСЕЙ НА ЕГО ОСНОВЕ

Основная цель производителей детских молочных смесей — достижение максимальной адаптированности смеси (ее приближенности по составу к женскому молоку). Современные технологии позволили добиться существенных успехов в этой области, тем не менее, смеси, производящиеся из молока различных животных, имеют отличия в степени приближения к характеристикам грудного молока по основным компонентам (нутриентам). Сравнительные исследования показывают, что

состав козьего молока по содержанию белков, жиров и углеводов ближе в сравнении с коровьим к таковому у женского молока [41]. Это сходство является обоснованием использования молока коз для производства детских смесей [42].

Белки

Рассмотрим преимущества основного нутриента — белкового компонента — как ведущего субстрата для пластических процессов. Европейская организация по безопасности продуктов питания (EFSA) в своем нормативном документе подтвердила безопасность и высокие пищевые качества белков козьего молока, сохраняющиеся при производстве детских молочных смесей из него [43].

Как известно, белки детских молочных смесей перевариваются ребенком медленнее, чем белки грудного молока [44]. Как в коровьем, так и в козьем молоке в составе белкового компонента преобладают казеины, однако, в отличие от молока коровы, в козьем молоке казеин представлен преимущественно не α 1-казеином, а β -казеином. Имеются различия и во фракциях сывороточных белков — в коровьем молоке преобладает β -лактоглобулин, а в козьем — α -лактальбумин [42, 45]. И хотя цельное козье и коровье молоко одинаковы по соотношению казеина и сыворотки (80 : 20) в отличие от такового соотношения в грудном молоке (60 : 40) [45, 46], известно, что сыворотка козьего молока переваривается легче сыворотки коровьего молока. Уровень небелкового азота (пептидов, свободных аминокислот) в козьем молоке выше, чем в коровьем, почти в 3 раза, что является ценной нутритивной характеристикой [47], поскольку биодоступность азота из молока козы и из женского молока сопоставима [48].

Особенности фракционного состава белков козьего молока определяют структурные характеристики сгустка, образующегося при створаживании продукта в желудке, — белковый сгусток более рыхлый, фрагментированный, имеет меньшие размеры и поэтому быстрее переваривается протеазами незрелого желудочно-кишечного тракта младенцев, более быстро и полно усваивается [45, 48, 49]. В исследовании *in vitro* было показано, что энзимы пищеварительного тракта человека, добавленные к козьему и коровьему молоку, быстрее расщепляли белки козьего молока, чем коровьего [50].

При переваривании казеинов выделяются макропептиды, которые обладают антитромботическими, а также антигипертензивными свойствами (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) [47]. Заслуживают внимания различия аминокислотного состава молока сравниваемых животных (корова и коза). Так, в козьем молоке уровень таурина в 20–40 раз превышает содержание этой аминокислоты в коровьем молоке [47]. Как известно, таурин необходим для осуществления многих метаболических процессов, обеспечивающих синтез солей желчных кислот и антиоксидантов, осморегуляцию, транспорт кальция и некоторые нейрохимические реакции [47, 51].

Белковый компонент адаптированных смесей в последние годы характеризуется снижением общего содержания белка: так, содержание белка в стартовой формуле смеси на основе козьего молока уменьшено и составляет 1,3 г на 100 мл, что позволяет снизить нагрузку на незрелый желудочно-кишечный тракт и почки [52]. Помимо этого, изменено соотношение «сывороточный белок : казеин» (63 : 37), что предотвращает избыточную секрецию инсулина [52].

Жиры

Особенности жирового состава козьего молока также привлекательны для целей производства детских молочных смесей. В частности, общее содержание жиров в козьем молоке почти такое же, как в женском молоке (4,2 и 3,6–4,8% соответственно) [53, 54]. Кроме того, козье молоко отличается высокой долей в структуре жирового компонента коротко- и среднецепочечных жирных кислот [55, 56]. Как известно, всасывание этих триглицеридов осуществляется непосредственно в венозную сеть, вследствие чего метаболиты включаются в жизненно важные процессы: ингибирование синтеза холестерина, модуляцию антибактериальной и антивирусной защиты [57, 58]. Важно, что жировые глобулы козьего молока имеют значительно меньшие размеры, чем аналогичные структуры коровьего молока (2 мкм в диаметре против 21–31 мкм), и при этом они не содержат агглютининов (не слипаются друг с другом). Как результат, жировая эмульсия козьего молока быстро расщепляется панкреатической липазой, что способствует практически полному усвоению жира [41, 53].

При создании адаптированных смесей из козьего молока жировой компонент подвергается серьезной модификации. Как известно, для приближения жирового состава смесей к таковому женского молока в них добавляют пальмитиновую кислоту [59], причем она должна находиться в среднем положении в молекуле триацилглицерола (это так называемый β -пальмитат, или пальмитиновая кислота в позиции SN-2), поскольку это положение обуславливает возможность ее всасывания в неизменной форме [60]. Напротив, другие положения пальмитата (характерные для большинства растительных жиров, добавляемых в детские смеси) способствуют его выделению с калом и образованию мыл, что повышает вязкость кала и таким образом способствует запорам [60]. β -Пальмитат способствует адекватному формированию кишечной микробиоты — в сравнительном исследовании смесей с разным содержанием этого метаболита установлено, что при повышенном содержании β -пальмитата в смеси содержание лактобацилл и бифидобактерий в микробиоте младенцев приближается к таковому у детей на грудном вскармливании [61], отмечены и другие полезные изменения микробиома [62]. В составе смеси на основе козьего молока имеется запатентованный липидный комплекс с высоким содержанием в нем β -пальмитата (42%) — аналогичным таковому в грудном молоке, причем в последние годы одиозное пальмовое масло при производстве смеси заменено на кокосовое и вдвое увеличен уровень докозагексаеновой кислоты. Установлено, что высокое содержание пальмитиновой кислоты в адекватной форме — фактор поддержания здоровья не только пищеварительной, но и нервной системы, поскольку, помимо комфортного пищеварения, достаточный уровень этого субстрата в пище связан со снижением беспокойства, улучшением сна и нормализацией поведения младенцев [63].

Углеводы

Углеводный компонент козьего молока, как и молока других животных, в основном представлен лактозой — молочным сахаром. Этот дисахарид важен не только как питательный и энергетический субстрат для макроорганизма, но и как питание для микробов-симбионтов, составляющих кишечную микробиоту, в том числе для бифидобактерий [64]. Наибольший интерес среди

углеводов молочного происхождения в последние годы вызывают олигосахариды. Как известно, эти сложные углеводы не расщепляются в кишечнике, они поступают с пищей в толстую кишку и здесь выполняют функцию селективного индуктора кишечной микробиоты — пребиотика; причем от их индивидуального состава во многом зависят качественный и количественный состав, а также активность микробиоты [65]. Концентрация олигосахаридов в женском молозиве достигает 20 г/л, в зрелом грудном молоке она постепенно снижается до 5–15 г/л [66]. На содержание олигосахаридов в женском молоке влияют различные факторы наследственности и среды. Так, установлена связь состава олигосахаридов с вариантами генов Льюиса и секреторных генов (кормящие матери по-разному секретируют олигосахариды в молоко в зависимости от индивидуального генома) [67]. По содержанию наиболее пребиотически активных — фукозиллированных — олигосахаридов различаются четыре типа грудного молока — авторы объясняют эти различия разным «секреторным статусом» матерей [64]. Уровни нейтральных и кислых олигосахаридов различны в молоке женщин, родивших в срок и преждевременно [67]. В свою очередь, эти различия отражаются на формировании микробиоты — наиболее благоприятный состав олигосахаридов для этого процесса имеет место у так называемых «секреторных» матерей [67–69]. Именно преобладание α 1,2-фукозиллированных олигосахаридов в грудном молоке конкретной матери дает преимущество младенцу, поскольку это сопряжено со снижением частоты инфекций, вызванных *Escherichia coli*, кампилобактером или калицивирусами [70]. Среди множества олигосахаридов были выделены также разновидности, которые блокируют лектин патогена *Pseudomonas aeruginosa* [71]. Таким образом, олигосахариды женского молока, разновидностей которых выявлено около тысячи, играют крайне важную роль — вызывают индукцию протективной микробиоты, ингибирование адгезии патогенов и иммуномодуляцию [67]. Поэтому при создании детских молочных смесей целесообразен выбор субстрата, богатого олигосахаридами, сравнимыми по своему составу с таковым грудного молока [72]. Преимущество козьего молока в этом плане — более высокое содержание и разнообразие природных олигосахаридов, причем их спектр наиболее приближен к таковому женского молока [73, 74].

На содержание олигосахаридов в молоке коз могут влиять как период лактации, так и порода [75, 76]. В настоящее время хорошо изучены функции более 70 разновидностей олигосахаридов козьего молока [77]. Их пребиотические свойства были выявлены *in vitro* в отношении индукции роста *Bifidobacterium* spp. [72, 78]. Была показана также способность этих олигосахаридов ингибировать адгезию сальмонелл к клеткам кишечного эпителия [79]. Общее содержание олигосахаридов в козьем молоке колеблется от 60 до 650 мг/л, что существенно выше, чем в коровьем молоке (30–60 мг/л) [72]. В последние годы установлено, что 5 олигосахаридов, обнаруженных в молоке коз, практически идентичны аналогичным структурам женского молока; в их числе такой важный олигосахарид, как 2-фукозиллактоза [80]. Именно фукозиллактоза за счет наличия в ее структуре специфических функциональных групп не только способствует становлению микробиоты, но и обладает прямым иммуномодулирующим действием через индук-

цию Т-клеток, что влияет на формирование пищевой толерантности и, как следствие, важно для профилактики аллергических заболеваний [81].

При производстве смесей на основе козьего молока большое внимание уделяется сохранению достаточного уровня природных олигосахаридов — установлены их пребиотическая и противоинфекционная эффективность в смесях, поскольку они обеспечивают не только усиление роста бифидо- и лактобактерий, но и, как показало масс-спектрометрическое исследование, снижение адгезии в кишечнике значимых патогенов — *Escherichia coli* NCTC 1 04/8 и *Salmonella typhimurium*. Установлено также, что структура 5 (3'-SL, 6'-SL, 2'-FL, LNH, LNT) из 14 исследованных олигосахаридов козьего молока идентична таковой в женском молоке. Указанные олигосахариды являются термостабильными, что позволяет обеспечить их сохранность в процессе производства смеси [82].

Нуклеотиды

Среди компонентов любого молочного продукта важное место принадлежит низкомолекулярным органическим соединениям — нуклеотидам, биологическая роль которых активно изучается в последнее десятилетие [83]. Установлено участие этих субстанций в пролиферации иммунных клеток (этапном формировании иммунных реакций), индуцировании морфогенеза структур пищеварительного тракта, а также в формировании кишечной микробиоты [83]. Для полноценного развития младенца важен такой эффект нуклеотидов, выделенных из грудного молока, как их способность обеспечивать нормальный сон [84]. Нуклеотиды грудного молока являются источником от 2 до 5% небелкового азота [85]; их содержание зависит от стадии лактации, диеты матери и времени года [85]. В козьем молоке содержание природных нуклеотидов ниже, чем в грудном, но выше, чем в коровьем молоке; причем эти соединения (основным из которых является уридин 5'-монофосфат) в козьем молоке характеризуются термостабильностью [86].

Смеси на основе козьего молока содержат в 4–5 раз больше природных нуклеотидов, чем смеси на основе коровьего молока [87]. Как установлено, добавление нуклеотидов в молочные смеси изменяет иммунный статус младенцев, способствует повышению выработки IgA, что обеспечивает снижение частоты диареи у детей в возрасте от 8 до 48 нед [88].

Микронутриенты

Козье молоко как основа для производства молочной смеси содержит те же витамины и минералы, что и коровье молоко [42]; содержание витаминов А, D, РР в нем выше, чем в коровьем [41]; причем концентрация витамина А превышает таковую в коровьем молоке в 2 раза [89]. Однако козье молоко по сравнению с коровьим содержит меньше фолиевой кислоты и витамина В₁₂, чем может быть обусловлен высокий риск развития анемии у детей, находящихся на вскармливании цельным козьим молоком [90]. Дополнительное обогащение смесей фолиевой кислотой помогает избежать природного дефицита этого нутриента в смесях.

По сравнению с женским молоком и козье, и коровье молоко высокоминерализованны — в них значительно больше натрия, калия, кальция и фосфора [41]. Сведения о содержании в козьем молоке железа противоречивы, что, вероятно, объясняется значительными различиями

состава молока коз в зависимости от породы и региона выпаса [91]. Вместе с тем обнаружено, что усвоение железа из козьего молока выше, чем из коровьего [41]. В козьем молоке в 1,5–3 раза больше, чем в коровьем, содержание и таких важных микроэлементов, как медь, марганец и молибден [41].

Таким образом, нутриенты козьего молока можно признать функциональными компонентами питания, поскольку их свойства оказывают положительное влияние на рост и развитие младенцев. К этим компонентам в первую очередь относится казеиновая фракция белка козьего молока с преобладанием β-казеина, что обеспечивает образование мягких мелкодисперсных хлопьев белка в желудке, более быстрое опорожнение его, уменьшение частоты срыгиваний. Сывоточная фракция протеинов козьего молока, в которой преобладает α-лактальбумин, связана с менее выраженной антигенной нагрузкой и лучшим усвоением белка. Небольшой размер жировых глобул козьего молока обеспечивает их доступность для пищеварительных ферментов, способствует снижению частоты колик и запоров. Достаточное количество среднецепочечных триглицеридов в жировом компоненте козьего молока, а также более высокое содержание в нем эссенциальных жирных кислот (линолевой и арахидоновой), чем в коровьем, создает возможности для уменьшения нагрузки на ферментные системы пищеварительного тракта. Кроме этого, указанные жирные кислоты являются структурным компонентом клеточных мембран, в том числе в тканях нервной системы. Важную биологически активную роль выполняют олигосахариды козьего молока, пять из которых идентичны олигосахаридам женского молока. Эти компоненты являются пребиотиками и ингибиторами различных патогенов, они имеют иммуномодулирующую функцию и обеспечивают формирование защитного кишечного барьера.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ КОЗЬЕГО МОЛОКА У ЗДОРОВЫХ МЛАДЕНЦЕВ И ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Все вышеперечисленные полезные качества козьего молока обеспечивают его высокую пищевую ценность, во многом превосходящую ценность коровьего молока; однако для питания детей раннего возраста оно, как и коровье, нуждается в соответствующей адаптации (приближению по составу к женскому молоку). На основе этого ценного продукта созданы адаптированные смеси, опыт использования которых к настоящему времени достаточно обширен [92].

В связи с особенностями производства козьего молока (высокие требования к условиям содержания животных, кормам, чистоте питьевой воды, отдельному содержанию самцов и самок) смеси на его основе отличаются более высокой стоимостью. Однако эти продукты имеют ряд преимуществ, что было продемонстрировано клиническими исследованиями. В частности, было показано, что вскармливание детей в возрасте от 1 до 3 мес с пищеварительными дисфункциями (оценка по шкале CoMiSS (Cow's Milk-related Symptom Score) от 6 до 12 баллов) этой смесью приводило к более быстрому (уже на 14-е сут) снижению проявлений желудочно-кишечных дисфункций в сравнении с младенцами, получавшими смесь из коровьего молока с добавлением пробиотиков или смесь из коровьего молока с пробиотиком *Lactobacillus reuteri* [93, 94].

В другом исследовании при использовании смеси с белком и жиром из козьего молока в питании детей в возрасте от 1 до 4 мес, страдающих функциональными запорами, уже через 3–5 сут от начала применения была отмечена тенденция к менее выраженному беспокойству, а через 3 нед — значительное улучшение консистенции стула (его размягчение), что сочеталось со снижением содержания жира в каловых массах с 8,6 до 6,8 г на 100 г, хотя частота стула и не изменилась [95]. У детей, получавших смесь на основе козьего молока, нормализовались такие характеристики, как длительность ночного сна и его глубина (сокращение частоты пробуждений) [96]. Кроме того, было установлено, что микробиота младенцев, получавших смесь на основе козьего молока, на 94,6% соответствовала микробиоте младенцев на грудном вскармливании; после 6 мес в группе, получавшей смеси на основе козьего молока, был отмечен самый высокий рост колонизации кишечника бифидобактериями [97]. У детей, получавших смесь на основе козьего молока, происходило существенное снижение частоты жалоб на метеоризм, стул и кожные высыпания [97].

Ранее было проведено российское многоцентровое (на базе шести медицинских учреждений) проспективное сравнительное исследование, в котором изучалась клиническая эффективность адаптированных молочных смесей на основе козьего молока в питании детей первого полугодия жизни. По результатам исследования была отмечена хорошая переносимость смесей (у 96,8%). Доля младенцев с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта снизилась с 30 до 14%. Качественный анализ не выявил специфических IgE к белкам козьего молока ни у одного ребенка. Показатели периферической крови, концентрации белков сыворотки крови и активного метаболита витамина D₃ (25(OH)D) находились в пределах референсных значений и были сопоставимы с таковыми у детей на грудном вскармливании. Установлено нормализующее действие смеси на характер стула у детей со склонностью к запорам: через месяц после начала приема смеси количество детей с коликами и запорами сократилось в 2 раза [98].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности составов нутриентов козьего молока позволяют сделать вывод об имеющихся преимуществах использования этого молока при производстве детских смесей в сравнении с коровьим молоком. Так, состав

протеинов козьего молока более сбалансирован, и соотношение его фракций приближено к таковому в женском молоке. Жиры козьего молока характеризуются хорошей усвояемостью, достаточным содержанием эссенциальных жирных кислот и β-пальмитата. Среди олигосахаридов козьего молока имеются пребиотики, близкие к соответствующим структурам грудного молока. Смеси на основе козьего молока содержат необходимое для ребенка количество нуклеотидов и микронутриентов (витамины, минералы). Особенности исходного сырья — молока козы — обеспечивают оптимальное усвоение нутриентов смесей, созданных на его основе, в том числе биологически активных компонентов, что способствует этапному становлению пищеварения и формированию оси «кишечник – головной мозг», а также уменьшению риска развития функциональных нарушений пищеварения. Таким образом, адаптированные смеси из козьего молока, такие как «Кабрита» (Нидерланды), (дополнительно обогащенные сывороткой, β-пальмитатом, пребиотиками и пробиотиками) могут быть рекомендованы при необходимости смешанного или искусственного вскармливания здоровых младенцев первого года жизни, а также в качестве диетотерапии при наличии у младенцев на искусственном вскармливании функциональных расстройств пищеварения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Е.П. Бомбардинова

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

Т.В. Турти

<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Matonti L, Blasetti A, Chiarelli F. Nutrition and growth in children. *Minerva Pediatr.* 2020;72(6):462–471. doi: <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.20.05981-2>
- Singhal A. The role of infant nutrition in the global epidemic of non-communicable disease. *Proc Nutr Soc.* 2016;75(2):162–168. doi: <https://doi.org/10.1017/S0029665116000057>
- Koletzko B, Demmelmair H, Grote V, Totzauer M. Optimized protein intakes in term infants support physiological growth and promote long-term health. *Semin Perinatol.* 2019;43(7):151153. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.001>
- Jena A, Montoya CA, Mullaney JA, et al. Gut-Brain Axis in the Early Postnatal Years of Life: A Developmental Perspective. *Front Integr Neurosci.* 2020;14:44. doi: <https://doi.org/10.3389/fnint.2020.00044>
- Indrio F, Neu J, Pettoello-Mantovani M, et al. Development of the Gastrointestinal Tract in Newborns as a Challenge for an Appropriate Nutrition: A Narrative Review. *Nutrients.* 2022;14(7):1405. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14071405>
- Ratsika A, Codagnone MC, O'Mahony S, et al. Priming for Life: Early Life Nutrition and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Nutrients.* 2021 Jan 28;13(2):423. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13020423>
- Bischoff SC. 'Gut health': a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011;9:24. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-24>
- Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut.* 2016;65(2):330–339. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>
- Wan MLY, Ling KH, El-Nezami H, Wang MF. Influence of functional food components on gut health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(12):1927–1936. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1433629>
- Meddings J. The significance of the gut barrier in disease. *Gut.* 2008;57(4):438–440. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2007.143172>
- Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(1):3–20; quiz 21–22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.038>

12. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012;336(6086):1268–1273. doi: <https://doi.org/10.1126/science>
13. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 2012;489(7415):231–241. doi: <https://doi.org/10.1038/nature11551>
14. Pettersen VK, Arrieta MC. Host-microbiome intestinal interactions during early life: considerations for atopy and asthma development. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(2):138–148. doi: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000629>
15. Scheepers LE, Penders J, Mbakwa CA, et al. The intestinal microbiota composition and weight development in children: the KOALA Birth Cohort Study. *Int J Obes*. 2015;39(1):16–25. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.178>
16. Gubatan J, Boye TL, Temby M, et al. Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Role in Pathogenesis, Dietary Modulation, and Colitis-Associated Colon Cancer. *Microorganisms*. 2022;10(7):1371. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071371>
17. Olivares M, Benítez-Páez A, de Palma G, et al. Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: The PROFICEL study. *Gut Microbes*. 2018;9(6):551–558. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1451276>
18. Liu HN, Wu H, Chen YZ, et al. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2017;49(4):331–337. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.142>
19. Tuniyazi M, Li S, Hu X, et al. The Role of Early Life Microbiota Composition in the Development of Allergic Diseases. *Microorganisms*. 2022;10(6):1190. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10061190>
20. Heiss CN, Olofsson LE. Gut Microbiota-Dependent Modulation of Energy Metabolism. *J Innate Immun*. 2018;10(3):163–171. doi: <https://doi.org/10.1159/000481519>
21. Tuohy KM, Gougoulas C, Shen Q, et al. Studying the human gut microbiota in the trans-omics era: focus on metagenomics and metabonomics. *Curr Pharm Des*. 2009;15(13):1415–1427. doi: <https://doi.org/10.2174/138161209788168182>
22. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA*. 2010;303(18):1848–1856. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.582>
23. Turrioni F, Milani C, Duranti S, et al. The infant gut microbiome as a microbial organ influencing host well-being. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):16. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0781-0>
24. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenogbe N, et al. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol*. 2014;5:427. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00427>
25. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev*. 2017;279(1):70–89. doi: <https://doi.org/10.1111/imr.12567>
26. Carr LE, Virmani MD, Rosa F, et al. Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health. *Front Immunol*. 2021;12:604080. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.604080>
27. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардилова Е.П. и др. Таргетное формирование микробиоты младенцев на искусственном вскармливании: современные возможности // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 6. — С. 484–491. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6.2354> [Belyaeva IA, Namazova-Baranova LS, Bombardirova EP, et al. Targeted Development of Infant Microbiota on Formula Feeding: Modern Options. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6):484–491. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6.2354>]
28. Беляева И.А., Турти Т.В., Бомбардилова Е.П. и др. Стратегии научно-практического поиска: существует ли связь между формированием оси «кишечник – мозг» и характеристиками сна младенцев? // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 6. — С. 499–505. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6.2356> [Belyaeva IA, Turti TV, Bombardirova EP, et al. Strategies for Scientific and Practical Search: is There Any Correlation Between the Development of the Gut-Brain Axis and the Sleep Characteristics in Infants? *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6):499–505. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6.2356>]
29. Zhuang L, Chen H, Zhang S, et al. Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2019;17(1):13–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2018.10.002>
30. Oftedal OT. The evolution of milk secretion and its ancient origins. *Animal*. 2012;6(3):355–368. doi: <https://doi.org/10.1017/S1751731111001935>
31. Росстат. Здравоохранение // *Федеральная служба государственной статистики*. [Rosstat. Healthcare. *Federal State Statistics Service*. (In Russ).] Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. Ссылка активна на 30.11.2022.
32. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Володин Н.Н., Петрайкина Е.Е. Организация грудного вскармливания в отделениях реанимации и интенсивной терапии недоношенных детей: дискуссионные вопросы // *Педиатрическая фармакология*. — 2019. — Т. 16. — № 3. — С. 152–158. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v16i3.2027> [Belyaeva IA, Namazova-Baranova LS, Volodin NN, Petrayaykina EE. Organization of Breastfeeding in Neonatal Intensive Care Units: Discussion Issues. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019;16(3):152–158. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v16i3.2027>]
33. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016;150:1443–1455.e2. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.016>
34. Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(3):531–537. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000949>
35. Bellaiche M, Oozeer R, Gerardi-Temporel G, et al. Multiple functional gastrointestinal disorders are frequent in formula-fed infants and decrease their quality of life. *Acta Paediatr*. 2018;107(7):1276–1282. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.14348>
36. Infante Pina D, Badia Llach X, Arino-Armengol B, Villegas IV. Prevalence and dietetic management of mild gastrointestinal disorders in milk-fed infants. *World J Gastroenterol*. 2008;14(2):248–254. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.14.248>
37. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. — М.: НМИЦ здоровья детей; 2019. — 112 с. [Programma optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii: Guidelines. Moscow: National Medical Research Center for Children's Health; 2019. 112 p. (In Russ).]
38. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, et al. Microbiota Involvement in the gut-brain axis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57:S11–S15. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000441927.20931.d6>
39. Van Oudenhove L, Crowley MD, Drossman DA, et al. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1355–1367.e2. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.027>
40. Shamir R, St James-Roberts I, Di Lorenzo C, et al. Infant crying, colic, and gastrointestinal discomfort in early childhood: a review of the evidence and most plausible mechanisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(Suppl 1):S1–S45. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182a154ff>
41. Getaneh G, Mebrat A, Wubie A, Kendie H. Review on Goat Milk Composition and its Nutritive Value. *J Nutr Health Sci*. 2016;3(4):401. doi: <https://doi.org/10.15744/2393-9060.3.401>
42. Prosser CG. Compositional and functional characteristics of goat milk and relevance as a base for infant formula. *J Food Sci*. 2021;86(2):257–265. doi: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15574>
43. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission relating to the evaluation of goats' milk protein as a protein source for infant formulae and follow-on formulae. *EFSA Journal*. 2004;30:1–15. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2004.30>
44. Kurth E, Kennedy HP, Spichiger E, et al. Crying babies, tired mothers: what do we know? A systematic review. *Midwifery*. 2011;27(2):187–194. doi: <https://doi.org/10.1016/j.midw.2009.05.012>

45. Ceballos LS, Morales ER, Advare GT, et al. Sampelayo MRS. Composition of goat and cow milk produced under similar conditions and analyzed by identical methodology. *J Food Compos Anal.* 2009;22(4):322–329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2008.10.020>
46. Donovan SM. Human Milk Proteins: Composition and Physiological Significance. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2019; 90:93–101. doi: <https://doi.org/10.1159/000490298>
47. Park Y, Ramos M, Haenlein GFW. Physico-chemical characteristics of goat and sheep milk. *Small Rumin Res.* 2007;68(1-2):88–113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2006.09.013>
48. Inglingstad RA, Devold TG, Eriksen EK, et al. Comparison of the digestion of caseins and whey proteins in equine, bovine, caprine and human milks by human gastrointestinal enzymes. *Dairy Sci Technol.* 2010;90(5):549–563. doi: <https://doi.org/10.1051/dst/2010018>
49. Bevilacqua C, Martin P, Candalph C, et al. Goats' milk of defective alpha(s1)-casein genotype decreases intestinal and systemic sensitization to beta-lactoglobulin in guinea pigs. *J Dairy Res.* 2001;68(2):217–227. doi: <https://doi.org/10.1017/s0022029901004861>
50. Almaas H, Cases AL, Devold TG, et al. In vitro digestion of bovine and caprine milk by human gastric and duodenal enzymes. *Int Dairy J.* 2006;16(9):961–968. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2005.10.029>
51. *Handbook of milk of non-bovine mammals.* Park YW, Haenlein GFW, Wendorff WL, eds. 2nd ed. John Wiley & Sons, Ltd.; 2017. doi: <https://doi.org/10.1002/9781119110316.ch2.2>
52. Гурова М.М. Смеси на основе козьего молока. Кому, зачем, как // *Медицинский совет.* — 2022. — Т. 16. — № 1. — С. 128–133. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-128-133> [Gurova MM. Goat Milk Formula. To whom, why, how. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2022;16(1):128–133. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-128-133>]
53. Silanikove N, Leitner G, Merin U, Prosser CG. Recent advances in exploiting goat's milk: Quality, safety and production aspects. *Small Rumin Res.* 2010;89(2-3):110–124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.SMALLRUMRES.2009.12.033>
54. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(1):49–74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.002>
55. Sun Y, Tian S, Hussain M, et al. Profiling of phospholipid classes and molecular species in human milk, bovine milk, and goat milk by UHPLC-Q-TOF-MS. *Food Res Int.* 2022;161:111872. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111872>
56. Gallier S, Tolenaars L, Prosser C. Whole Goat Milk as a Source of Fat and Milk Fat Globule Membrane in Infant Formula. *Nutrients.* 2020;12(11):3486. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12113486>
57. Chilliard Y, Ferlay A. Dietary lipids and forages interactions on cow and goat milk fatty acid composition and sensory properties. *Reprod Nutr Develop.* 2004;44(5):467–492. doi: <https://doi.org/10.1051/rnd:2004052>
58. Lindquist S, Hernell O. Lipid digestion and absorption in early life: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(3):314–320. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328337bbf0>
59. Zou L, Pande G, Akoh CC. Infant Formula Fat Analogs and Human Milk Fat: New Focus on Infant Developmental Needs. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2016;7:139–165. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-food-041715-033120>
60. Bronsky J, Campoy Ch, Embleton N, Fewtrell M. Palm Oil and Beta-palmitate in Infant Formula: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(5):742–760. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002307>
61. Yaron S, Shachar D, Abramson L, et al. Effect of high β -palmitate content in infant formula on the intestinal microbiota of term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(4):376–381. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31827e1ee2>
62. Yao M, Lien E, Capeling MR, et al. Effects of term infant formulas containing high sn-2 palmitate with and without oligofructose on stool composition, stool characteristics, and bifidogenicity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(4):440–448. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000443>
63. Bar-Yoseph F, Lifshitz Y, Cohen T, et al. SN2-Palmitate Improves Crying and Sleep in Infants Fed Formula with Prebiotics: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Clin Mother Child Health.* 2017;14:2. doi: <https://doi.org/10.4172/2090-7214.1000263>
64. Heine RG, AlRefaee F, Bachina P, et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children – common misconceptions revisited. *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):41. doi: <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0173-0>
65. Gibson GR, Hutkins R, Sanders M, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(8):491–502. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>
66. Ruhaak LR, Lebrilla C. Analysis and role of oligosaccharides in milk. *BMB Rep.* 2012;45(8):442–451. doi: <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2012.45.8.161>
67. Thurl S, Munzert M, Boehm G, et al. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev.* 2017;75(11):920–933. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux044>
68. Thurl S, Henker J, Siegel M, et al. Detection of four human milk groups with respect to Lewis blood group dependent oligosaccharides. *Glycoconj J.* 1997;14(7):795–799. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1018529703106>
69. Coppa GV, Gabrielli O, Zampini L, et al. Oligosaccharides in 4 different milk groups, Bifidobacteria, and Ruminococcus obeum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(1):80–87. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182073103>
70. Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Altaye M, et al. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants. *J Pediatr.* 2004;145(3):297–303. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.04.054>
71. Perret S, Sabin C, Dumon C, et al. Structural basis for the interaction between human milk oligosaccharides and the bacterial lectin PA-IIL of *Pseudomonas aeruginosa*. *Biochem J.* 2005;389(Pt 2):325–332. doi: <https://doi.org/10.1042/BJ20050079>
72. Quinn EM, Joshi L, Hickey RM. Symposium review: Dairy-derived oligosaccharides-Their influence on host-microbe interactions in the gastrointestinal tract of infants. *J Dairy Sci.* 2020;103(4):3816–3827. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17645>
73. Martinez-Ferez A, Rudloff S, Guadix A, et al. Goats' milk as a natural source of lactose-derived oligosaccharides: Isolation by membrane technology. *Int Dairy J.* 2006;16(2):173–181. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2005.02.003>
74. Sousa YRF, Araújo DFS, Pulido JO, et al. Composition and isolation of goat cheese whey oligosaccharides by membrane technology. *Int J Biol Macromol.* 2019;139:57–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.181>
75. Claps S, Di Napoli MA, Sepe L, et al. Sialyloligosaccharides Content in Colostrum and Milk of Two Goat Breeds. *Small Rumin Res.* 2014;121(1):116–119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2013.12.024>
76. Claps S, Di Napoli MA, Caputo AR, et al. Factor Affecting the 3' Sialyllactose, 6' Sialyllactose and Disialyllactose Content in Caprine Colostrum and Milk: Breed and Parity. *Small Rumin Res.* 2016;134:8–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2015.11.002>
77. van Leeuwen SS, Te Poele EM, Chatziioannou AC, et al. Goat Milk Oligosaccharides: Their Diversity, Quantity, and Functional Properties in Comparison to Human Milk Oligosaccharides. *J Agric Food Chem.* 2020;68(47):13469–13485. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c03766>
78. Oliveira DL, Wilbey RA, Grandison AS, et al. Separation of oligosaccharides from caprine milk whey, prior to prebiotic evaluation. *Int Dairy J.* 2012;24(2):102–106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2011.12.012>
79. Urakami H, Saeki M, Watanabe Y, et al. Isolation and assessment of acidic and neutral oligosaccharides from goat milk and bovine colostrum for use as ingredients of infant formulae. *Int Dairy J.* 2018;83:1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2018.03.004>
80. Chatziioannou AC, Benjamins E, Pellis L, et al. Extraction and Quantitative Analysis of Goat Milk Oligosaccharides: Composition, Variation, Associations, and 2'-FL Variability. *J Agric Food Chem.* 2021;69(28):7851–7862. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c00499>

<https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2468>И.А. Беляева^{1, 2, 3}, Е.П. Бомбардинова¹, Т.В. Турти^{1, 2, 4}¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Морозовская ДГКБ, Москва, Российская Федерация⁴ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Российская Федерация

Новые стратегии модификации состава детских молочных смесей

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, заведующая отделом прекоцепционной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, врач-неонатолог Морозовской детской городской клинической больницы

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 09.09.2022, принята к печати: 16.12.2022

В статье обсуждаются проблемы моделирования защитных свойств грудного молока при создании детских молочных смесей. В первую очередь это касается условий формирования нормальной кишечной микробиоты растущего организма, поскольку количественные и качественные ее особенности являются триггером либо саногенетических, либо патологических иммунных и метаболических реакций, а также определяют функционирование оси «кишечник – головной мозг». Показаны протективная значимость разнообразия пребиотического состава молока млекопитающих и индуктивная роль олигосахаридов грудного молока. Представлена современная концепция участия синбиотиков в функционировании желудочно-кишечного тракта и других систем растущего организма, а также использования современных синбиотиков при создании детских молочных смесей, в том числе доступной отечественной смеси.

Ключевые слова: кишечная микробиота, олигосахариды, пробиотики, пребиотики, синбиотики, молочная смесь

Для цитирования: Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В. Новые стратегии модификации состава детских молочных смесей. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(6):447–453. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2468>

ВВЕДЕНИЕ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МОДИФИКАЦИИ СОСТАВА ПРОДУКТОВ ДЛЯ СМЕШАННОГО И ИСКУССТВЕННОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Несмотря на усилия по продвижению и поддержке грудного вскармливания как «золотого стандарта» питания младенцев и глобального саногенетического фактора, распространенность исключительно грудного

вскармливания детей даже первых месяцев жизни остается невысокой как в нашей стране, так и за рубежом [1, 2]. Оценки распространенности грудного вскармливания противоречивы по причине отсутствия единых подходов регистрации данных (стандартизированной методологии), а также в связи с различиями контингентов родителей, включаемых в опросы [1]. В странах со слаборазвитой экономикой и традиционным укладом

Irina A. Belyaeva^{1, 2, 3}, Elena P. Bombardirova¹, Tatiana V. Turti^{1, 2, 4}¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation⁴ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

New Strategies for Enhancement of Infant Milk Formulas Composition

This article covers the issues of remodeling breast milk's protective properties during creating infant milk formulas. First of all, this concerns the conditions for normal intestinal microbiota development in growing organism. Its quantitative and qualitative features are the trigger of either sanogenetic, or pathological immune and metabolic reactions, and also determine gut-brain axis functioning. The protective significance of prebiotic composition diversity of mammalian milk and the inductive role of breast milk oligosaccharides are shown. The modern concept of synbiotics role in gastrointestinal tract and other systems functioning, as well as the use of modern synbiotics in the creation of infant formulas (available Russian formula included) are presented.

Keywords: intestinal microbiota, oligosaccharides, probiotics, prebiotics, synbiotics, milk formula

For citation: Belyaeva Irina A., Bombardirova Elena P., Turti Tatiana V. New Strategies for Enhancement of Infant Milk Formulas Composition. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6):447–453. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2468>

жизни популяционная частота грудного вскармливания, как правило, выше аналогичного показателя искусственного вскармливания; в странах с развитой экономикой и высоким уровнем доходов населения отмечена противоположная тенденция [1]. В 2021 г. были опубликованы данные систематического обзора, объединившие результаты опросов родителей в 82 экономически развитых странах. Было установлено, что, хотя инициация грудного вскармливания в первые месяцы жизни имела место в среднем у 91% младенцев, к 6-месячному возрасту медиана доли младенцев на исключительно грудном вскармливании составила 18%, на смешанном вскармливании, включавшем грудное молоко, — 45%; к 12 мес жизни доля детей, получавших грудное молоко, сократилась до 29% [1]. В этой связи одной из основных для педиатров и детских диетологов остается проблема минимизации негативных последствий применения в питании младенцев искусственных смесей, а также выбора подходящего продукта с учетом степени его модификации (приближения к свойствам женского молока) [3].

Современные технологии позволяют обогащать детские молочные смеси субстанциями, сходными с соответствующими факторами женского молока, но в разных смесях эти субстанции представлены по-разному — поэтому педиатры должны быть информированы о составе продуктов при назначении питания ребенку. В числе защитных компонентов грудного молока, обеспечивающих становление нормального микробиома грудного ребенка, можно выделить собственно микробиоту грудного молока, а также субстанции, поддерживающие ее функционирование — олигосахариды грудного молока и другие биологически активные вещества [4, 5]. Поэтому в настоящей статье будут представлены обоснования для использования при вынужденном смешанном и/или искусственном вскармливании продукта, обеспечивающего гармоничное формирование кишечной микробиоты младенца как фактора, определяющего здоровье человека в течение жизни.

САНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МИКРОБИОМА РАСТУЩЕГО ОРГАНИЗМА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Роль кишечной микробиоты в адаптации организма к окружающей среде, обеспечении защитных реакций и пластических процессов обсуждается в ряде работ, опубликованных в последние годы [5, 6]. Особого внимания заслуживают свидетельства влияния состава кишечного микробиома на становление высшей нервной деятельности, с учетом чего была сформулирована концепция оси «кишечная микробиота – головной мозг» [7, 8]. Не менее важны взаимосвязи формирующейся в раннем возрасте микробиоты со становлением эндокринной и иммунной систем на протяжении всего периода онтогенеза. Так, выявлены своего рода «бактериальные предикторы» развития избыточной массы и ожирения у детей — снижение количества микроорганизмов типа *Bacteroidetes* и рода бифидобактерий [9]. В связи с этим изучается становление микробиоты у младенцев в зависимости от характера вскармливания; доказана, в частности, приоритетность преимущественно и/или исключительно грудного вскармливания в обеспечении полноценного формирования здоровой кишечной микробиоты [10–12].

Для выбора штаммов «полезных» микробов для безопасного обогащения детских молочных смесей необходимо изучить свойства отдельных родов микроорганизмов. Так, для оценки влияния микробиоты на поведенческие характеристики животных использовали подсадку новорожденным мышам-гнотобионтам модифицированной микробиоты человеческих младенцев — микроорганизмов рода *Bifidobacterium*, в том числе *B. dentium*, *B. longum*, *B. breve* и *B. bifidum* [13]. Развитие этих мышей сравнивали с таковым у стерильных животных и мышей, колонизированных типичными для них микроорганизмами. Было установлено, что мыши, выросшие в стерильных условиях, часто имели нарушения моторики, тревожное поведение, аномалии запоминания (тестирование с помощью лабиринта). В группах колонизированных микроорганизмами мышей показатели двигательного развития были более высокими, а уровень тревожности — более низким, чем у гнотобионтов; причем функция запоминания при подсадке «человеческих» штаммов бифидобактерий улучшалась не только у самцов (как при подсадке «мышинной» флоры), но и у самок. Помимо этого, самки в этой группе были более «общительны» со своими партнерами. Авторы полагают, что половые различия подопытных мышей могли сопровождаться разной экспрессией нейротрансмиттеров и, соответственно, разной чувствительностью к нейропептидам, вырабатываемым микробиотой. Соматические расстройства, а также разнообразные нарушения двигательных навыков и поведения у мышей, выращиваемых в стерильных условиях [14], равно как и связь колонизации различными штаммами бифидобактерий с поведенческими реакциями животного-хозяина [15], были описаны ранее.

Для оценки возможности использования конкретных микроорганизмов при создании детской смеси и влияния этих микроорганизмов на иммунные и метаболические процессы было выполнено экспериментальное исследование, в котором детенышей макак-резусов кормили детской смесью, содержащей штамм *B. animalis* subsp. *lactis* HN019, и сравнивали характеристики их микробиома, метаболома и иммунного статуса с таковыми у макак, получавших стандартную смесь без указанных микроорганизмов [16]. В результате было установлено, что включение *B. lactis* в состав молочной смеси связано со снижением микробного разнообразия в составе кишечной микробиоты макак-резусов, уменьшением доли руминококков в ней; при этом в фекалиях различные виды бифидобактерий были представлены в достаточном количестве. Кроме того, выявлено увеличение концентрации короткоцепочечных жирных кислот в сыворотке и моче, а также увеличение концентрации некоторых аминокислот в сыворотке. Важно, что у макак, получавших смесь с бифидобактериями, произошло снижение концентрации циркулирующего CCL22 (хемокин, секретируемый дендритными клетками и макрофагами, стимулирует миграцию лейкоцитов из крови в ткани и таким образом принимает участие в развитии аллергических реакций) [17]. Авторы указывают, что при выборе именно *B. lactis* в качестве пробиотика учитывались его свойства — большая толерантность к кислороду и способность выживать при низком pH [18], нетоксичность и хорошая переносимость [19]. Изменения аминокислотного спектра сыворотки на фоне введения бифидобактерий в питательную смесь авторы считают биологически

целесообразным (среди этих аминокислот — триптофан и другие аминокислоты, необходимые для синтеза биологически активных веществ) [20]. Другие изменения метаболизма — сдвиги в содержании ксантинов, холина, бетаина и т.п. — выявляются у животных при введении в их рацион различных штаммов лактобацилл и бифидобактерий. Биологическая роль сдвигов в содержании указанных метаболитов остается неясной [21].

Наиболее активная колонизация кишечника ребенка бифидобактериями происходит у младенцев при грудном вскармливании [22]. Различные представители рода бифидобактерий по-разному утилизируют питательные субстраты грудного молока или молочной смеси, и их функциональная активность во многом определяется набором этих субстратов [23]. Некоторые исследования показывают, что в составе микробиоты младенцев при исключительно грудном вскармливании в первые месяцы жизни бифидобактерии составляют лишь небольшую часть [24]. Большинство же, напротив, отмечают доминирующую роль этих микроорганизмов на раннем этапе онтогенеза [25–27], причем они обеспечивают, помимо перечисленных выше, важные функции продукции ароматических кислот, модулирующих кишечные иммунные реакции через взаимодействие с арилуглеводородными рецепторами — этот механизм участвует в формировании так называемой иммунной памяти [28, 29]. Некоторые штаммы бифидобактерий содержат гены, кодирующие синтез важных ферментов, в том числе галактозидаз, фукозидаз и др., участвующих в расщеплении пищевых ингредиентов [30] и индуцирующих таким образом пластические процессы.

РОЛЬ ОЛИГОСАХАРИДОВ В СТАНОВЛЕНИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Макро- и микронутриенты грудного молока участвуют в становлении и функционировании кишечной микробиоты, при этом большинство биологически активных субстанций грудного молока, в том числе иммуноглобулины, лактоферрин, лизоцим, антимикробные пептиды, факторы роста и микроРНК, не только принимают участие в иммунных реакциях, но и поддерживают благоприятный спектр микроорганизмов-симбионтов [10, 31, 32]. Роль основного углевода грудного молока — лактозы — в становлении микробиоты у ребенка незначительна, так как этот углевод почти полностью расщепляется в тонком кишечнике [33].

Наиболее значимыми для формирования нормального микробиома являются олигосахариды [10, 34, 35]. В зрелом грудном молоке их содержание составляет 12–15 г/л, в молозиве — более 20 г/л; в молоке животных содержание олигосахаридов в десятки раз меньше [36, 37]. Уникальной особенностью грудного молока является разнообразие олигосахаридов, обусловленное различными сочетаниями в их составе глюкозаминов, моносахаров, кислот; в настоящее время известно более 200 олигосахаридов [37]. Количественный и качественный состав олигосахаридов в грудном молоке зависит не только от стадии лактации, но и от других факторов. Так, содержание фукозилированных олигосахаридов в грудном молоке зависит от генетических факторов, определяющих так называемый «секреторный статус» матери, причем выделяют четыре условных типа грудного молока по характеру содержания олигосахаридов [36, 38, 39].

Расщепление олигосахаридов происходит в толстом кишечнике при участии комменсалов, способных их усваивать [36, 40]. При этом разные микроорганизмы утилизируют разные олигосахариды. Так, основной олигосахарид грудного молока — 2'-фукозиллактозу — утилизируют микробы рода *Bifidobacterium* spp., продуцирующие фермент α 1,2-L-фукозидазу [25, 30].

Олигосахариды грудного молока, кроме того, осуществляют защитную функцию, связывая вирусные и бактериальные патогены и предотвращая таким образом их адгезию к поверхности эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта [41]. Такие эффекты описаны для 2'-фукозиллактозы грудного молока и в экспериментальных, и в клинических исследованиях [42]. Считается, что некоторые олигосахариды способны воспроизводить иммуногенные свойства грудного молока [43]. В частности, показано, что применение смесей с добавлением 2'-фукозиллактозы и лакто-N-неотетраозы у детей в возрасте 3 мес приводило к нормализации состава микробиоты (количество бифидобактерий и условно-патогенных микробов) и метаболического профиля фекалий (содержание пропионата, бутирата, лактата) [44]. В недавнем прошлом при производстве детских молочных смесей использовались исключительно добавки галактоолигосахаридов и фруктоолигосахаридов (инулина), которые обладают некоторым бифидогенным эффектом, хотя менее выраженным, чем олигосахариды грудного молока. Это более простые органические вещества (линейные полимеры фруктозы и слаборазветвленные полимеры галактозы), но они тоже способны модулировать иммунную систему [41, 45].

Имитация олигосахаридного компонента грудного молока необходима при создании смесей, предназначенных для вскармливания детей с различной патологией, прежде всего — с аллергическими заболеваниями. Так, было проведено исследование переносимости и безопасности молочной смеси с пониженным содержанием белка и включением 2'-фукозиллактозы и лакто-N-неотетраозы у детей с аллергией к белкам коровьего молока [46]. Показано, что тестируемая смесь переносилась хорошо. При этом по сравнению с контрольной группой (дети, получавшие смесь без олигосахаридов грудного молока) у детей, получавших тестируемую смесь, отмечено снижение частоты острых респираторных инфекций и отитов на 30–40%.

В настоящее время 2'-фукозиллактоза и лакто-N-неотетраоза синтезируются с помощью бактерий и, как результат, полностью идентичны олигосахаридам грудного молока, характеризуются высокой чистотой и не содержат генетически модифицированных компонентов; этим субстратам присвоен статус безопасных продуктов GRAS (generally recognized as safe) [47, 48]. Ожидаемый эффект от включения олигосахаридов грудного молока в молочные смеси — влияние не только на ближайшее, но и на отдаленное развитие младенцев — еще предстоит оценить в клинических исследованиях. Моделирование диады «олигосахариды + микробиота» может быть важным условием профилактики иммунных нарушений и инфекционной патологии у детей, вынужденно находящихся на искусственном вскармливании, а также обеспечения полноценного функционирования оси «кишечник – головной мозг», т.е. профилактики поведенческих нарушений у младенцев [15]. В связи с саногенетической

значимостью обоих компонентов диады «олигосахариды + микробиота» определены понятия «пробиотики» (живые микроорганизмы, составляющие полезный пул микробиоты), «пребиотики» (субстраты или пищевые вещества, избирательно стимулирующие рост и/или биологическую активность представителей защитных микроорганизмов кишечника — микробиоты, т.е. среда, благоприятная для роста и развития пробиотиков) [49, 50], а также «постбиотики» — продукты жизнедеятельности «полезных» микробов (кислоты, ферменты, витамины, антиоксиданты и среднецепочечные жирные кислоты, пептиды, компоненты бактериальных клеток), необходимые для функционирования пищеварительного тракта и других систем организма-хозяина. Единую систему — диаду «про- и пребиотик» в последние десятилетия многие исследователи обозначают термином «синбиотики» [51].

СИНБИОТИКИ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ДЕТСКИХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЯХ

В рамках стратегии профилактической и/или лечебной модуляции состава микробиоты более 20 лет назад была сформулирована концепция синбиотиков, под которыми понималась смесь пробиотиков и пребиотиков, полезных для макроорганизма [52]. Однако, поскольку это не просто смесь компонентов, а важнейший для жизнедеятельности человека континуум, возникла необходимость обновления концепции, в связи с чем в 2019 г. была создана рабочая группа — Международная научная ассоциация пробиотиков и пребиотиков (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics; ISAPP), в состав которой вошли врачи-диетологи, физиологи, микробиологи [51]. В результате определение синбиотика было обновлено и сформулировано следующим образом: «...смесь, состоящая из живых микроорганизмов и субстрата(-ов), избирательно используемых микроорганизмами-хозяевами, которые полезны для здоровья макроорганизма»; упомянутые «микроорганизмы-хозяева» включают как аутохтонные бактерии, уже заселившие макроорганизм, так и аллохтонные (т.е. вводимые извне) пробиотики, вместе они составляют микробиоту макроорганизма [51]. Эта же группа подробно рассмотрела проблемы достаточной дозировки субстратов, входящих в синбиотики; внесла понятие дополненных синбиотиков (когда применяется более одного синергически действующего пребиотика, избирательно используемого конкретным микробом). Микробный компонент синбиотика, предназначенного для внедрения в практику диетологии, должен иметь достаточную стабильность генома и жизнеспособность (в настоящее время уровень «активности» в коммерческих пробиотиках широко варьирует [53, 54]); должна быть подтверждена полная безопасность бактериального штамма. Определены два подтипа синбиотиков — комплементарные и синергетические. Комплементарный синбиотик включает про- и пребиотик — последний предназначен для воздействия на резидентную микробиоту; синергетический синбиотик содержит пребиотик, предназначенный для селективного использования совместно вводимым микроорганизмом/микроорганизмами [51].

Авторы вышеупомянутого консенсуса приводят в качестве примеров результаты нескольких исследований эффективности определенных сочетаний микроорганизмов и субстратов-пребиотиков. Так, например, было

отмечено, что сочетание *B. animalis* subsp. *lactis* BiO7 с ксилоолигосахаридом у здоровых взрослых привело к некоторым благоприятным изменениям иммунного статуса, но уровень бифидобактерий в микробиоте при этом не увеличился, поэтому представленный синбиотик не отнесен к синергетическим [55, 56]. В других примерах большинство анализируемых авторами консенсуса работ по использованию синбиотиков (в том числе, например, у пациентов с ожирением [57]) не указывают на синергетический эффект применяемой терапии. Таким образом, актуальными остаются поиск и/или разработка эффективных синергетических синбиотиков.

В настоящее время уже разработана и достаточно широко используется детская молочная смесь нового типа, включающая в свой состав «биотики», т.е. синбиотики, содержащие олигосахариды грудного молока (в первую очередь 2'-фукозиллактозу и лакто-N-неотетраозу, а также 3'-галактосиллактозу) и пробиотический штамм бифидобактерий (*B. breve*). Этот продукт нуждается в дальнейшем изучении его эффективности [49]. Аналогичный продукт зарубежного производства с включением фукозилированных и нефукозилированных олигосахаридов в достаточной концентрации (так как влияние олигосахаридов дозозависимо), но без пробиотика использовался в питании детей в России [58]. При этом у детей отмечено восстановление состава фекальной микробиоты, выразившееся в увеличении относительного содержания бифидобактерий и уменьшении количества колиформных бактерий и пептострептококков, что приблизило характеристики микробиоты к таковым у детей на грудном вскармливании.

При исследовании смесей, содержащих комбинацию пре- и пробиотика, важна оценка их переносимости и безопасности. В 2017 г. опубликованы результаты открытого проспективного наблюдательного исследования нутритивных свойств смеси, содержащей пребиотика (фруктоолигосахариды, лактоза), пробиотик *B. lactis* и протеины в соотношении сывороточные белки / казеин 60 : 40 [59]. Безопасность и переносимость смеси изучалась у 280 младенцев, получавших смесь с первого месяца жизни в течение 3 мес. Исходно дети были практически здоровы, у части из них в начале исследования регистрировались функциональные нарушения пищеварения. В тестируемую смесь в качестве пробиотического микроорганизма была введена *B. lactis* (10^7 КОЕ/г порошка). Выбор этого пробиотика был обусловлен его ранее установленной безопасностью [60]. Помимо этого, систематический обзор Комитета по питанию ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) подтвердил, что добавление *B. lactis* в детские смеси почти вдвое снижает риск развития острого гастроэнтерита у детей [61]. Установлено, что у детей, рожденных путем кесарева сечения, при введении *B. lactis* в состав питания происходит формирование полноценного антитравирального и антиполиовирусного иммунитета после соответствующей вакцинации [62]. В результате была подтверждена удовлетворительная переносимость упомянутой выше смеси; показатели физического развития младенцев (z-оценки антропометрических параметров) на протяжении и в итоге исследования соответствовали диаграммам Всемирной организации здравоохранения для здоровых детей аналогичного возраста [60]. Ни в одном случае не возникло необходимости отмены тестируемого продукта. Более того, к концу периода оценки (3 мес

использования смеси) было отмечено достоверное снижение частоты функциональных нарушений пищеварения: болезненные колики (плач) в начале исследования имелись у 15,6%, в конце — у 0,2% детей; частые срыгивания — соответственно у 10,4 и 0,7% детей, задержки стула при его жидком характере — соответственно у 24,3 и 2,1%. Приведенные показатели демонстрируют значительно более низкую частоту функциональных расстройств пищеварения в сравнении с данными по частоте этих нарушений в детской популяции [63]. Таким образом, тестируемая синбиотическая смесь обладала мягким диетотерапевтическим эффектом за счет моделирования свойств грудного молока.

Среди представленных на российском рынке детских молочных смесей, содержащих комбинации про- и пребиотиков, существуют и смеси отечественного производства, например, стартовая и последующая формулы для детей первого и второго полугодия жизни Агуша 1 и 2. Это удобная в использовании адаптированная сухая молочная смесь, содержащая оптимальное количество макро- и микронутриентов, в том числе Lacto baby complex, в состав которой входит пробиотический микроорганизм в достаточном титре — *B. lactis* не менее 10^6 КОЕ/г, а также эссенциальный пребиотик грудного молока — 2'-фукозиллактоза. Помимо этого, смесь содержит также галакто- и фруктоолигосахариды, как известно, обладающие пребиотическим эффектом. Смесь предназначена для смешанного и/или искусственного вскармливания здоровых младенцев. Состав смеси предполагает профилактическую эффективность в плане формирования здоровой кишечной микробиоты, но для оценки возможного синбиотического эффекта продукта необходимы клинические исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В состав инновационных продуктов детского питания — молочных смесей — все более активно включа-

ют ингредиенты, идентичные биологически активным субстанциям грудного молока. В этом ряду — сочетание про- и пребиотиков (синбиотики), во многом обеспечивающее протективные свойства питательного субстрата. Как показали исследования последних лет, синбиотики — это не простое сочетание пре- и пробиотических компонентов, а активный субстрат синергетического действия, необходимый для становления нормальной кишечной микробиоты младенца и, как следствие, оптимального функционирования систем растущего организма. Поэтому создание смесей, включающих синбиотики, — одно из перспективных направлений в производстве продуктов детского питания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке АО «ВБД».

FINANCING SOURCE

The article was funded by Wimm Bill Dann.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Е.П. Бомбардинова

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

Т.В. Турти

<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Vaz JS, Maia MFS, Neves PAR, et al. Monitoring breastfeeding indicators in high-income countries: Levels, trends and challenges. *Matern Child Nutr.* 2021;17(3):e13137. doi: <https://doi.org/10.1111/mcn.13137>
- Neves PAR, Vaz JS, Maia FS, et al. Rates and time trends in the consumption of breastmilk, formula, and animal milk by children younger than 2 years from 2000 to 2019: analysis of 113 countries. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(9):619–630. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00163-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00163-2)
- Almeida CC, Mendonca Pereira BF, Leandro KC, et al. Bioactive Compounds in Infant Formula and Their Effects on Infant Nutrition and Health: A Systematic Literature Review. *Int J Food Sci.* 2021; 2021:8850080. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/8850080>
- Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардинова Е.П. и др. Таргетное формирование микробиоты младенцев на искусственном вскармливании: современные возможности // *Вопросы современной педиатрии.* — 2021. — Т. 20. — № 6. — С. 484–491. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6.2354> [Belyaeva IA, Namazova-Baranova LS, Bombardirova EP, et al. Targeted Development of Infant Microbiota on Formula Feeding: Modern Options. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics.* 2021;20(6):484–491. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6.2354>]
- Manor O, Dai CL, Kornilov SA, et al. Health and disease markers correlate with gut microbiome composition across thousands of people. *Nat Commun.* 2020;11(1):5206. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18871-1>

- Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human Gut Microbiome: Function Matters. *Trends Microbiol.* 2018;26(7):563–574. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.002>
- Kelsey CM, Prescott S, McCulloch JA, et al. Gut microbiota composition is associated with newborn functional brain connectivity and behavioral temperament. *Brain Behav Immun.* 2021;91: 472–486. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.003>
- Carlson AL, Xia K, Azcarate-Peril MA, et al. Infant Gut Microbiome Associated With Cognitive Development. *Biol Psychiatry.* 2018;83(2):148–159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.021>
- Indiani CMDSP, Rizzardi KF, Castelo PM, et al. Childhood Obesity and Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Gut Microbiota: A Systematic Review. *Child Obes.* 2018;14(8):501–509. doi: <https://doi.org/10.1089/chi.2018.0040>
- Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, et al. Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutrients.* 2020;12(4):1039. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12041039>
- Hermansson H, Kumar H, Collado MC, et al. Breast Milk Microbiota Is Shaped by Mode of Delivery and Intrapartum Antibiotic Exposure. *Front Nutr.* 2019;6:4. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00004>
- Chen PW, Lin YL, Huang MS. Profiles of commensal and opportunistic bacteria in human milk from healthy donors in Taiwan. *J Food Drug Anal.* 2018;26(4):1235–1244. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.03.004>

13. Luk B, Veeraragavan S, Engevik M, et al. Postnatal colonization with human "infant-type" *Bifidobacterium* species alters behavior of adult gnotobiotic mice. *PLoS ONE*. 2018;13(5):e0196510. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196510>
14. Luczynski P, McVey Neufeld KA, Oriach CS, et al. Growing up in a Bubble: Using Germ-Free Animals to Assess the Influence of the Gut Microbiota on Brain and Behavior. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(8):pyw020. doi: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw020>
15. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* on the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010;170(4):1179–1188. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.08.005>
16. He X, Slupsky CM, Dekker JW, et al. Integrated Role of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Supplementation in Gut Microbiota, Immunity, and Metabolism of Infant Rhesus Monkeys. *mSystems*. 2016;1(6):e00128-16. doi: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00128-16>
17. Abelius MS, Ernerudh J, Berg G, et al. High cord blood levels of the T-helper 2-associated chemokines CCL17 and CCL22 precede allergy development during the first 6 years of life. *Pediatr Res*. 2011;70(5):495–500. doi: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31822f2411>
18. Sanders ME. Summary of probiotic activities of *Bifidobacterium lactis* HN019. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(9):776–783. doi: <http://doi.org/10.1097/01.mcg.0000225576.73385.f0>
19. Zhou JS, Shu Q, Rutherford KJ, et al. Acute oral toxicity and bacterial translocation studies on potentially probiotic strains of lactic acid bacteria. *Food Chem Toxicol*. 2000;38(2-3):153–161. doi: [http://doi.org/10.1016/S0278-6915\(99\)00154-4](http://doi.org/10.1016/S0278-6915(99)00154-4)
20. Neis EPJG, Dejong CHC, Rensen SS. The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients*. 2015;7(4):2930–2946. doi: <http://doi.org/10.3390/nu7042930>
21. Martin FP, Sprenger N, Yap IK, et al. Panorganismal gut microbiome-host metabolic crosstalk. *J Proteome Res*. 2009;8(4):2090–2105. doi: <http://doi.org/10.1021/pr801068x>
22. Collado MC, Cernada M, Bäuerl C, et al. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes*. 2012;3(4):352–365. doi: <https://doi.org/10.4161/gmic.21215>
23. Marcobal A, Sonnenburg JL. Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 4(0 4):12–15. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03863.x>
24. Carrothers JM, York MA, Brooker SL, et al. Fecal Microbial Community Structure Is Stable over Time and Related to Variation in Macronutrient and Micronutrient Intakes in Lactating Women. *J Nutr*. 2015;145(10):2379–2388. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.115.211110>
25. Cheema AS, Trevenen ML, Turlach BA, et al. Exclusively Breastfed Infant Microbiota Develops over Time and Is Associated with Human Milk Oligosaccharide Intakes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2804. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23052804>
26. Asnicar F, Manara S, Zolfo M, et al. Studying vertical microbiome transmission from mothers to infants by strain-level metagenomic profiling. *mSystems*. 2017;2(1):e00164-16. doi: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00164-16>
27. Duranti S, Lugli GA, Mancabelli L, et al. Maternal inheritance of bifidobacterial communities and bifidophages in infants through vertical transmission. *Microbiome*. 2017;5(1):66. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0282-6>
28. Laursen MF, Sakanaka M, von Burg N, et al. *Bifidobacterium* species associated with breastfeeding produce aromatic lactic acids in the infant gut. *Nat Microbiol*. 2021;6(11):1367–1382. doi: <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00970-4>
29. Ehrlich AM, Pacheco AR, Henrick BM, et al. Indole-3-lactic acid associated with *Bifidobacterium*-dominated microbiota significantly decreases inflammation in intestinal epithelial cells. *BMC Microbiol*. 2020;20(1):357. doi: <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02023-y>
30. Marcobal A, Barboza M, Froehlich JW, et al. Consumption of human milk oligosaccharides by gut-related microbes. *J Agric Food Chem*. 2010;58(9):5334–5340. doi: <https://doi.org/10.1021/jf9044205>
31. Zambruni M, Villalobos A, Somasunderam A, et al. Maternal and pregnancy-related factors affecting human milk cytokines among Peruvian mothers bearing low-birth-weight neonates. *J Reprod Immunol*. 2017;120:20–26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.04.001>
32. Vass RA, Kemeny A, Dergez T, et al. Distribution of bioactive factors in human milk samples. *Int Breastfeed J*. 2019;14:9. doi: <https://doi.org/10.1186/s13006-019-0203-3>
33. Hennet T, Borsig L. Breastfed at Tiffany's. *Trends Biochem Sci*. 2016;41(6):508–518. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.02.008>
34. Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Front Immunol*. 2018;9:361. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00361>
35. Davis EC, Wang M, Donovan SM. The role of early life nutrition in the establishment of gastrointestinal microbial composition and function. *Gut Microbes*. 2017;8(2):143–171. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1278104>
36. Thurl S, Munzert M, Boehm G, et al. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev*. 2017;75(11):920–933. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux044>
37. Quinn EM, Joshi L, Hickey RM. Symposium review: Dairy-derived oligosaccharides-Their influence on host-microbe interactions in the gastrointestinal tract of infants. *J Dairy Sci*. 2020;103(4):3816–3827. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17645>
38. Coppa GV, Gabrielli O, Zampini L, et al. Oligosaccharides in 4 different milk groups, *Bifidobacteria*, and *Ruminococcus obeum*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(1):80–87. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182073103>
39. Goehring KC, Kennedy AD, Prieto PA, et al. Direct evidence for the presence of human milk oligosaccharides in the circulation of breastfed infants. *PLoS One*. 2014;9:e101692. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101692>
40. Soyylmaz B, Mikš MH, Röhrig CH, et al. The Mean of Milk: A Review of Human Milk Oligosaccharide Concentrations throughout Lactation. *Nutrients*. 2021;13(8):2737. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13082737>
41. Wiciński M, Sawicka E, Gębalski J, et al. Human Milk Oligosaccharides: Health Benefits, Potential Applications in Infant Formulas, and Pharmacology. *Nutrients*. 2020;12(1):266. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010266>
42. Lin AE, Autran CA, Szyszka A, et al. Human milk oligosaccharides inhibit growth of group B. *Streptococcus*. *J Biol Chem*. 2017;292(27):11243–11249. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.789974>
43. Donovan SM, Comstock SS. Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal and Systemic Immunity. *Ann Nutr Metab*. 2016;69(Suppl 2):42–51. doi: <https://doi.org/10.1159/000452818>
44. Steenhout P, Sperisen P, Martin FP, et al. Term infant formula supplemented with human milk oligosaccharides (2'-fucosyllactose and lacto-N-neotetraose) shifts stool microbiota and metabolic signatures closer to that of breastfed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(Suppl 1):S55.
45. Chichlowski M, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. The Influence of Milk Oligosaccharides on Microbiota of Infants: Opportunities for Formulas. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2001;2:331–351. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-food-022510-133743>
46. Vandenplas Y, Żołnowska M, Berni Canani R, et al. Effects of an Extensively Hydrolyzed Formula Supplemented with Two Human Milk Oligosaccharides on Growth, Tolerability, Safety and Infection Risk in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A Randomized, Multi-Center Trial. *Nutrients*. 2022;14(3):530. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14030530>
47. GRAS Exemption Claim for 2'-O-Fucosyllactose (2'-FL). GRAS Notice (GRN) No. 650. In: *U.S. Food & Drug Administration*. Available online: <https://www.fda.gov/media/99125/download>. Accessed on December 06, 2022.
48. GRAS Exemption Claim for Lacto-N-neotetraose(LNnT). GRAS Notice (GRN) No. 659. In: *U.S. Food & Drug Administration*. Available online: <https://www.fda.gov/media/100020/download>. Accessed on December 06, 2022.
49. Salminen S, Stahl B, Vinderola G, Szajewska H. Infant Formula Supplemented with Biotics: Current Knowledge and Future Perspectives. *Nutrients*. 2020;12(7):1952. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12071952>
50. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement

<https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2479>

И.А. Беляева^{1, 2, 3}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Е.П. Бомбардинова¹, Т.В. Турти^{1, 2, 4}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Морозовская ДГКБ, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Российская Федерация

Мировые тренды совершенствования состава детских молочных смесей

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, заведующая отделом прекоцепционной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, врач-неонатолог Морозовской детской городской клинической больницы

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: irinane@mail.ru

Статья поступила: 03.10.2022, принята к печати: 16.12.2022

В статье представлен обзор основных стратегий совершенствования состава детских молочных смесей с применением современных технологий и тенденций минимизации техногенной нагрузки на окружающую среду. Определены возможные модификации количественных и качественных характеристик основных нутриентов молочных смесей, в том числе с учетом изменяющегося с возрастом состава продуктов, а также перспективы использования при создании смесей молока животных. Обсуждается целесообразность введения в состав смесей биологически активных субстанций и живых микроорганизмов – пробиотиков, их безопасность и эффективность.

Ключевые слова: искусственное вскармливание, молочная смесь, младенцы, окружающая среда, пребиотики, пробиотики

Для цитирования: Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В. Мировые тренды совершенствования состава детских молочных смесей. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(6):454–461.

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2479>

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГРУДНОГО И ИСКУССТВЕННОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Сегодня не вызывает сомнений саногенетическая роль грудного вскармливания, обеспечивающего необходимое программирование метаболических процессов растущего организма [1–3]. С учетом этого под эгидой Всемирной организации здравоохранения и UNICEF (Детский фонд Организации объединенных наций) были изданы регламентирующие документы (свод медико-организационных мероприятий и клинических рекомендаций), посвященные поддержке и распространению грудного вскармливания [4–6]. В результате последние

десятилетия XX века и начало XXI века ознаменовались успешным продвижением грудного вскармливания во всем мире. Так, по материалам международного исследования, объединившего данные репрезентативных сообщений из 113 стран, полученные в период с 2000 по 2019 г., отмечен рост частоты грудного вскармливания детей в возрасте 6 мес в странах с высоким уровнем дохода и детей в возрасте 1 года — в странах с высоким уровнем дохода и доходами выше среднего [7]. В то же время в странах с низким уровнем дохода выявлено небольшое снижение частоты грудного вскармливания детей указанных возрастов [7]. В России частота грудно-

Irina A. Belyaeva^{1, 2, 3}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena P. Bombardirova¹, Tatiana V. Turti^{1, 2, 4}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

World Trends in Infant Formulas Composition Enhancement

This article provides the overview of the major strategies for infant formulas composition enhancement via modern technologies and trends in minimizing technology-related loads on the environment. Potential modifications of quantitative and qualitative characteristics of milk formulas nutrients have been determined. We also covered product contents changing over age, as well as the perspectives of using animal milk in formulas. The relevance of adding biologically active substances and living microorganisms (probiotics), their safety, and efficacy are discussed.

Keywords: formula feeding, milk formula, infants, environment, prebiotics, probiotics

For citation: Belyaeva Irina A., Namazova-Baranova Leyla S., Bombardirova Elena P., Turti Tatiana V. World Trends in Infant Formulas Composition Enhancement. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6):454–461. (In Russ).

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2479>

го вскармливания в первые 6 мес не превышает 44% [8], что сравнимо с распространением исключительно грудного вскармливания в первые 6 мес жизни в зарубежных странах с низким и средним уровнем дохода [7]. Вместе с тем в странах с высоким уровнем дохода отмечен рост частоты использования смесей у детей в возрасте до 6 мес (на 0,56% в год) и у детей в возрасте 6–23 мес (на 0,96% в год), что, вероятно, связано с увеличением частоты не исключительно грудного (смешанного) вскармливания [7]. Во всех регионах мира снизилась частота использования цельного молока животных, особенно заметно — в странах с низким и средним уровнем дохода [7]. Исследования, выполненные в отдельных странах, связывают различия темпов распространения грудного вскармливания с разными социальными условиями: длительностью оплачиваемого послеродового отпуска, разнообразием национальных программ по поддержке грудного вскармливания [9–11].

ЭКОЛОГИЧЕСКОЕ БРЕМЯ ИСКУССТВЕННОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

В последние годы в связи с ростом значимости проблем загрязнения окружающей среды и влияния различных производств на климат проводятся исследования экологического бремени различных способов вскармливания детей первого года жизни [12–14]. В частности, изучается влияние производственных процессов, необходимых как для создания смесей, так и изготовления приспособлений для грудного вскармливания (например, молокоотсосов), на окружающую среду, ее загрязнение [15, 16]. Показано, например, что основная нагрузка обусловлена животноводством, и в частности выбросами при производстве коровьего молока, в том числе кормов для животных (от 45 до 95% вклада). Отрицательное влияние на окружающую среду технологий изготовления смеси и энергетических затрат, необходимых для изготовления банок, также значимо [17].

ИСХОДНОЕ СЫРЬЕ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ДЕТСКИХ СМЕСЕЙ

Как известно, большинство детских смесей изготавливают на основе коровьего молока после значительной модификации его состава и приближения содержания основных нутриентов к таковому в грудном молоке [18]. Вторым по частоте использования при промышленном производстве детских молочных смесей является молоко коз [19, 20]. Исследованиями последних лет установлено, что молоко коз ближе по составу к женскому молоку, чем молоко коров [21, 22]. Белок смеси на основе козьего молока формирует более рыхлые сгустки в пищеварительном тракте младенца, чем при вскармливании смесями на основе коровьего молока, что делает их похожими на сгустки, образующиеся при переваривании грудного молока; мягкий и рыхлый сгусток быстрее переваривается [23, 24]. Тем не менее, стартовые и последующие формулы смесей на основе козьего молока, как и смесей на основе коровьего молока, адаптированы к возрасту ребенка.

В последние десятилетия немалый интерес исследователей вызывают перспективы расширения производства детских смесей на основе растительного белка. Как известно, в настоящее время в лечебном питании при некоторых заболеваниях используются смеси на основе изолята соевого белка. В современных публикациях отмечается, что применение в питании человека растительных продуктов сопряжено с меньшими выбросами парниковых газов и, соответственно, с меньшим отрицательным влиянием на климат [25–27]. Однако боль-

шинство растительных белков — при сравнении с животными — хуже усваиваются и не содержат достаточного набора незаменимых аминокислот [28], а их выделение и обработка технологически сложны, кроме того, эти продукты имеют непривычный вкус и цвет. Отдельные работы посвящены изучению смесей с использованием гидролизата рисового белка [29] у детей с поливалентной пищевой аллергией [30, 31]. Однако питательная ценность рисового белка недостаточна, поэтому в такие смеси дополнительно вводят незаменимые аминокислоты. В настоящее время обсуждается перспектива использования в качестве растительного белка в детских смесях изолята белка киноа [28, 32]. Это растение относят к псевдозлаковым культурам (травянистое зерновое растение *Chenopodium quinoa Willd.*), и хотя его историческая родина — Южная Америка, оно успешно культивируется во многих странах Европы и Азии и признано международной организацией FAO (федерация производителей питания) в качестве многообещающего источника белка — альтернативы животным белкам [33, 34]. Содержание белка в киноа выше, чем в злаках и бобовых, и этот белок не содержит глютена [35]. Белок киноа богат лизином, гистидином и метионином, т.е. теми аминокислотами, которых недостаточно в белках сои и риса [36, 37]. Как известно, многие растительные продукты содержат вещества, снижающие их пищевую ценность, так называемые антинутритивные факторы: ингибиторы трипсина, фитиновую кислоту, нитраты, сапонины [38]. Было определено, что в семенах киноа содержание ингибитора трипсина значительно ниже, чем в сое [39]. Установлено, что методы органического земледелия при возделывании киноа могут способствовать снижению уровня нитратов и сапонинов [40]. Вместе с тем использование белка киноа при создании продуктов детского питания затруднено отсутствием нормативно-правовой базы в странах Европы [41–43]. Поэтому в настоящее время применение белка киноа в продуктах для младенцев не описано. Тем не менее, использование этого белка с целью частичного замещения протеинов животного происхождения считается перспективным с позиции снижения нагрузки на окружающую среду [28].

ОПТИМИЗАЦИЯ БЕЛКОВОГО КОМПОНЕНТА МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ И ЕГО АДАПТАЦИЯ К ВОЗРАСТУ ДЕТЕЙ

Одним из основных вопросов при оценке белкового компонента молочных смесей остается количественное содержание белка. В частности, дискуссионным является вопрос о величине безопасного снижения уровня общего белка в смесях (для приближения к уровню грудного молока) [28]. Научные исследования подтверждают связь высокого содержания белка в смесях с увеличением риска развития у детей, получавших искусственное вскармливание, метаболических расстройств, в том числе избыточной массы тела и ожирения [44–46]. Избыточная белковая нагрузка, по мнению некоторых исследователей, небезопасна и для функции почек [47]. Вместе с тем было показано, что рост и состав тела детей, вскармливаемых смесью с пониженным содержанием белка (1,7 г/100 ккал), в возрасте 6 мес не отличались от аналогичных показателей у детей, получавших специально разработанную контрольную смесь (белок 2,1 г/100 ккал) [48]. Различий темпов роста детей в сравниваемых группах не отмечено вплоть до двухлетнего возраста [49]. В слепом рандомизированном исследовании сравнения темпов физического развития здоровых доношенных детей в возрасте 1–4 мес, получавших смеси с содержанием белка 1,0; 1,3 или 1,5 г/100 мл,

показано, что прибавка в массе тела (г/сут) у детей первой группы была сопоставима, а у детей второй и третьей групп — выше, чем у детей на грудном вскармливании [50]. Показано также, что адекватные темпы роста детей при снижении количества белка в молочной смеси могут быть достигнуты при изменении его аминокислотного состава. Речь идет о введении в молочные смеси специально разработанной комбинации свободных аминокислот, состав которой соответствует установленным потребностям здорового младенца [48, 51, 52]. Тем не менее, необходимы дополнительные исследования потребности в отдельных аминокислотах на разных этапах онтогенеза — это позволит индивидуализировать рацион ребенка по содержанию белка [53]. Вместе с тем следует отметить, что отдаленные эффекты, а также безопасность вскармливания смесями с низким содержанием белка остаются неизученными [28]. Однако уже сейчас можно утверждать, что сокращение количества белка в смесях снизит себестоимость их производства [12].

В настоящее время состав большинства молочных смесей, предназначенных для здоровых детей, предусматривает изменение содержания белка в зависимости от возраста ребенка, поэтому производители выпускают так называемые «стартовые» и «последующие» формулы. На упаковках со смесью указывается, что она предназначена для детей в возрасте от 0 до 6 мес, от 6 до 12 мес или для детей второго года жизни [54]. Содержание белка в «стартовых» смесях пока остается несколько выше, чем в грудном молоке [53]. Показано, что потребление белка в течение первых 6 мес жизни на 66–70% выше у младенцев, находящихся на искусственном вскармливании, по сравнению с младенцами, находящимися на грудном вскармливании [28]. По мнению некоторых исследователей, содержание белка в «стартовых» смесях для здоровых детей избыточно, так как при вскармливании такими смесями у детей в плазме обнаруживают более высокие концентрации аминокислот, в том числе с разветвленной цепью, а также инсулина, С-пептида и мочевины, чем у младенцев, получавших грудное молоко [53, 55].

Систематические обзоры исследований, в которых изучались долгосрочные последствия для здоровья потребления белка в разных количествах, демонстрируют противоречивые результаты относительно влияния снижения потребления белка в раннем возрасте на риск развития ожирения в будущем. Общий вывод таков: необходимо больше данных, чтобы дать окончательный ответ [56–58]. В настоящее время предлагается проводить этапное снижение содержания белка в молочных смесях в возрастные периоды от 0 до 2–3 мес, далее — от 3–4 до 6 мес и далее — от 6 до 12 мес [59]. Необходимо решение вопросов поэтапного (возрастного) включения в состав молочных смесей для доношенных детей и других нутриентов — полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), витаминно-минеральных добавок [55, 60]. Кроме того, по-прежнему актуальной остается проблема обогащения молочных смесей пептидами (β -казеины, α -лактальбумин, лактоферрин), моделирующими протективные свойства грудного молока [18], а также фолатами и полиаминами, сходными с одноименными субстанциями в женском молоке [61].

ОПТИМИЗАЦИЯ ЖИРОВОГО СОСТАВА МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ

Изучение жирового состава грудного молока показало его значительную изменчивость, а также зависимость от конституционно-генетических характеристик кормящей матери и ее питания [62]. Вместе с тем материнское молоко соответствует индивидуальным потребностям ребенка [63, 64]. При создании жирового ком-

понента смесей важно обеспечить содержание ПНЖК в пределах возрастного диапазона, так как и недостаток, и избыток ПНЖК могут иметь отрицательные последствия [62]. В настоящее время количество и качество жиров в молочных смесях не меняется в зависимости от возраста ребенка, получающего смесь (в отличие от ребенка, находящегося на грудном вскармливании) [62], хотя приводятся аргументы в пользу возрастной адаптации не только белкового, но и жирового компонента смеси [64].

Действующие рекомендации по липидному составу молочных смесей предусматривают общее содержание жира от 4,4 до 6,0 г/100 ккал, соотношение «линолевая кислота / α -линоленовая кислота» — от 5 до 15; верхний уровень содержания докозагексаеновой и арахидоновой кислот — по 0,5% от общего содержания жирных кислот [65, 66]. В других рекомендациях указано, что уровень линоленовой кислоты в смесях целесообразно поддерживать в интервале от 10 до 25% от общего количества жирных кислот [29], так как высокое содержание линоленовой кислоты в смеси может вызывать дисбаланс синтеза отдельных длинноцепочечных ПНЖК [67]. Последнее повышает риск нарушения когнитивного развития [68, 69], развития ожирения [70, 71] и аллергических реакций [72]. Экспериментальные исследования последних лет показали, что ограничение поступления линоленовой кислоты с пищей способствует структурному и функциональному развитию нервной системы у взрослых животных [73, 74]. Следует ли модифицировать подобным образом состав жирных кислот в молочных смесях, еще предстоит изучить [62]. В отдельных публикациях сообщается, что обогащение смесей длинноцепочечными ПНЖК не влияет на когнитивные функции младенцев, но оказывает положительное влияние на остроту их зрения [75]. Как известно, обогащение жирными кислотами молочных смесей во многом обеспечено за счет растительных масел [76]. В этой связи актуальным является увеличение количества пальмитиновой кислоты [77] за счет β -пальмитата животного происхождения, свойства которого в SN-2-позиции близки к таковым грудного молока, но не за счет пальмового масла, использование которого сопряжено с нарушениями роста и минерализации костей у детей [78]. В настоящее время продолжают исследования β -пальмитата, добавляемого в смеси [76–78].

В структуре липидов грудного молока значимую роль играют мембраны жировых глобул; входящие в них компоненты важны для синтеза иммунных и нейроактивных субстанций [79, 80]. Стандартные смеси лишены этих компонентов, так как жир животного происхождения в них заменен растительными жирами. Поэтому одно из перспективных направлений совершенствования липидного состава смесей — дополнение его мембранами жировых глобул, выделенными из коровьего молока [18]. В пилотном исследовании использования смеси с низким содержанием белка и мембранами жировых глобул у детей в возрасте до 2 мес были отмечены более высокие показатели когнитивного развития, чем в группе сравнения (дети, получавшие смесь без мембран жировых глобул) [55]. При обогащении смеси мембранами жировых глобул у детей отмечено снижение частоты респираторных инфекций в сравнении с детьми, получавшими стандартную смесь [81].

ОПТИМИЗАЦИЯ УГЛЕВОДНОГО КОМПОНЕНТА МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ

В последние годы большое внимание уделяется безопасности продуктов детского питания и соответствию реального состава продукта обозначениям на этикетке. Немалое беспокойство педиатров и стоматологов вызы-

вает содержание добавленного сахара в молочных смесях. Так, в исследовании, выполненном в Объединенных Арабских Эмиратах, сравнили данные хроматографического анализа смесей, имеющих в продаже, с обозначениями содержания пищевых ингредиентов на этикетке [82]. Обнаружены значительные колебания уровня сахаров, при этом обозначение доли углеводов на упаковке не включало сведений о добавленном сахаре, хотя избыток его может способствовать раннему кариесу и метаболическим заболеваниям. Аналогичные результаты получены и другими авторами [83]. Обсуждение причин дефектов маркировки смесей авторами не проводилось.

Среди углеводных компонентов смесей важную физиологическую роль играют олигосахариды [84]. Как известно, грудное молоко содержит около 200 олигосахаридов; в молоке животных такого разнообразия состава олигосахаридов нет [85]. Для обогащения детских смесей олигосахаридами ранее применялся комплекс пребиотиков (короткоцепочечные галактоолигосахариды и длинноцепочечные фруктоолигосахариды в соотношении 9 : 1), одобренный Международным научным сообществом пребиотиков и пробиотиков и допущенный для использования в детских молочных смесях [86]. Однако эти пребиотики структурно не идентичны олигосахаридам грудного молока [87]. В настоящее время молочные смеси обогащаются синтетическими олигосахаридами — 2'-фукозиллактозой (2'-FL), лакто-N-неотетраозой (LNnT), 3'-галактозиллактозой (3'-GL), полученными в результате химико-ферментативного синтеза или микробной ферментации с помощью генно-инженерных микроорганизмов [88]. Эти субстанции структурно идентичны олигосахаридам в женском молоке. Клиническое исследование смеси с 2'-FL показало снижение частоты респираторных инфекций у детей, получавших эту смесь, в сравнении с детьми, получавшими смесь без 2'-FL [89]. Применение смеси, содержащей комбинацию 2'-FL и LNnT, у здоровых младенцев привело, помимо адекватной прибавки массы тела, к снижению заболеваемости (в том числе бронхитом) в сравнении с показателями детей контрольной группы, получавших смесь без этих олигосахаридов [90]. В последние годы проводятся доклинические исследования 3'-GL, его пребиотической эффективности *in vitro* [91, 92].

Из молока млекопитающих могут быть также выделены сиалилированные (кислые) олигосахариды, участвующие в обеспечении иммунных и нейропротективных функций питания, а также формировании нормальной микробиоты [93]. Сиалилированные олигосахариды составляют 10–30% от общего уровня олигосахаридов в грудном молоке [93], но они являются не только пребиотиками, но и, возможно, активным субстратом, необходимым для развития головного мозга [94, 95]. К сожалению, в настоящее время субстратов для обогащения смесей сиалилированными олигосахаридами в большинстве стран нет [96]. Особенно важным считается включение сиалилированных олигосахаридов в смеси для недоношенных детей, так как в грудном молоке женщин, родивших преждевременно, содержание этих олигосахаридов на 10–20% выше, чем у женщин, родивших в срок [97]. На современном этапе осуществляются экспериментальные исследования безопасности коммерческих продуктов сиалилированных олигосахаридов *in vivo* и *in vitro* [98]. Модификация галактоолигосахаридов пищи с включением в них сиаловой кислоты позволила снизить частоту развития некротизирующего энтероколита у новорожденных крыс [99]. Исследование эффективности и безопасности сиалилированных олигосахаридов в составе смесей для детского питания — перспективное направление совершенствования этих продуктов.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРОБИОТИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ

Грудное молоко является важным источником симбиотных бактерий для вскармливаемого грудью ребенка, поэтому широко распространилась практика обогащения состава молочных смесей специально выделенными штаммами «полезных» микроорганизмов [100]. Из грудного молока были выделены штаммы лактобацилл, таких как *L. gasseri*, *L. salivarius*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. fermentum* [101]. Эти микроорганизмы устойчивы в кислой среде желудка и способны эффективно колонизировать кишечник младенца. Штаммы лактобацилл, выделенных из грудного молока, способны к адгезии к кишечному эпителию и продукции биоактивных субстратов (короткоцепочечные жирные кислоты, пептиды, олигосахариды), чаще они выделяются из молока женщин с так называемым «секреторным статусом» (женщины с активным геном секреции фукозилтрансферазы 2) [87]. Кроме того, показано, что пробиотические микроорганизмы продуцируют противомикробные соединения, а значит, обладают противинфекционными свойствами и защищают ребенка от инфекций, вызванных *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Listeria*. Так, например, в группе детей в возрасте 6–12 мес, получавших смесь, обогащенную *L. fermentum*, выделенной из грудного молока, частота желудочно-кишечных инфекций снизилась на 46%, а инфекций верхних дыхательных путей — на 27% по сравнению с детьми, получавшими смесь без пробиотика [102]. Для младенцев, вынужденно получающих смешанное и искусственное вскармливание, обогащение смесей пробиотиками необходимо для формирования здоровой кишечной микробиоты и, соответственно, профилактики инфекционных заболеваний и отсроченных метаболических расстройств — ожирения, дислипидемии, диабета 2-го типа [103].

Большинство смесей, в состав которых включены пробиотики, содержат различные виды бактерий родов *Bifidobacterium* или *Lactobacillus*, используемые в качестве безопасных микроорганизмов в соответствии с постоянно обновляющимся реестром [104]. В последние годы активно изучается штаммоспецифичность пробиотических добавок в отношении возможного профилактического эффекта при нарушениях здоровья у детей. Так, для недоношенных детей комитет ESPGHAN (Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов) рекомендовал включение в состав смесей штамма *L. rhamnosus* GG (LGG) ATCC 53103 и комбинации *B. infantis* Bb-02, *B. lactis* Bb-12 и *Streptococcus thermophilus* TH-4, которые снижают риск развития некротизирующего энтероколита 2–3-й стадии; вместе с тем убедительных данных в пользу применения у данной категории пациентов других штаммов микроорганизмов указанных видов нет [105, 106]. В некоторых исследованиях показано снижение риска развития аллергической патологии в результате использования у детей из группы риска по этим заболеваниям *L. rhamnosus* GG [107, 108]. Этот микроорганизм в составе кишечной микробиоты способствует формированию пищевой толерантности и предупреждению колик, в том числе при риске аллергии на белок коровьего молока [109, 110]. Использование штамма *L. rhamnosus* GG в детских смесях может способствовать более раннему приобретению толерантности [111]. Изучается целесообразность включения в смеси для детей с высоким риском развития аллергических заболеваний пробиотических штаммов *B. breve* [109, 112, 113].

Не только сами живые микроорганизмы, но и соединения, продуцируемые ими при ферментации питательных веществ (метаболиты жизнедеятельности микробов-симбионтов), способствуют увеличению функциональной активнос-

ти клеток кишечного эпителия и формированию нормальной микробиоты [114]. Разработана методика производства так называемых ферментированных смесей, содержащих продукты метаболизма *B. breve* C50 и *S. thermophilus* O65; установлены безопасность этого продукта и его иммуноотропный эффект — более высокая секреция IgA в кишечнике в ответ на вакцинацию против полиомиелита [115].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Производители детских молочных смесей при их совершенствовании идут по пути изменения количественных и качественных характеристик основных нутриентов и протективных субстратов, разработки безопасных методов обогащения состава смесей пре- и пробиотическими добавками, адаптации состава смесей к возрасту детей, что позволяет индивидуализировать вскармливание младенцев. Важно отметить, что целью этих разработок является не повторение состава женского молока, а приближение к его питательным и защитным свойствам. На современном этапе разработки молочных смесей для младенцев почти удалось добиться соответствия их питательной (нутритивной) ценности и соотношения основных нутриентов в их составе меняющимся потребностям детей раннего возраста. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования возможностей индивидуализации детских смесей. В настоящее время большинство смесей содержат биологически активные компоненты; обогащение детских молочных смесей пробиотиками или их метаболитами остается одним из актуальных направлений профилактической диетологии. А лучшим продуктом для новорожденных детей и младенцев по-прежнему является грудное молоко их матери.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475–490. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7)
2. Black MM, Behrman JR, Daelmans B, et al. The principles of nurturing care promote human capital and mitigate adversities from preconception through adolescence. *BMJ Glob Health*. 2021;6(4):e004436. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-004436>
3. Walters DD, Phan LTH, Mathisen R. The cost of not breastfeeding: global results from a new tool. *Health Policy Plan*. 2019;34(6):407–417. doi: <https://doi.org/10.1093/heapol/czz050>
4. WHO. *Indicators for assessing infant and young child feeding practices. Part 1: definitions*. Geneva: World Health Organization; 2008. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241596664>. Accessed on December 09, 2022.
5. WHO, UNICEF. *Global strategy for infant and young child feeding*. Geneva: World Health Organization; 2003. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9241562218>. Accessed on December 09, 2022.
6. WHO. *Indicators for assessing infant and young child feeding practices. Part 2: measurement*. Geneva: World Health Organization; 2010. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599290>. Accessed on December 09, 2022.
7. Neves PAR, Vaz JS, Maia FS, et al. Rates and time trends in the consumption of breastmilk, formula, and animal milk by children younger than 2 years from 2000 to 2019: analysis of 113 countries. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(9):619–630. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00163-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00163-2)
8. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. — М.; 2019. — 112 с. [Programma

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия), АО «Санофи-авентис груп», ООО «Бионорика».

Остальные авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., Astra Zeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / “PPD Development (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria), Sanofi Aventis Group, Bionorica.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.П. Бомбардинова

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

Т.В. Турти

<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

optimizatsii vskarmlyvaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, eds. Moscow; 2019. 112 p. (In Russ.)

9. Scott S, Pritchard C, Szatkowski L. The impact of breastfeeding peer support for mothers aged under 25: a time series analysis. *Matern Child Nutr*. 2017;13(1):e12241. doi: <https://doi.org/10.1111/mcn.12241>

10. Grandahl M, Stern J, Funkquist EL. Longer shared parental leave is associated with longer duration of breastfeeding: a cross-sectional study among Swedish mothers and their partners. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):159. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02065-1>

11. ILO. *Maternity and paternity at work: law and practice across the world*. Geneva: International Labour Organization; 2014. Available online: <https://www.ilo.org/global/topics/equality-and-discrimination/maternity-protection/publications/maternity-paternity-at-work-2014/lang-en/index.htm>. Accessed on December 10, 2022.

12. Karlsson JO, Garnett T, Rollins NC, Roos E. The carbon footprint of breastmilk substitutes in comparison with breastfeeding. *J Clean Prod*. 2019;222:436–445. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.03.043>

13. Amonkar Y, Chowdhury N, Song Y, et al. Life Cycle GHG Emission Comparison of Infant Nursing Using Breast Milk Versus Formula. *Journal of Environmental Accounting and Management*. 2019;7(1):59–72. doi: <https://doi.org/10.5890/JEAM.2019.03.005>

14. Pope DH, Karlsson JO, Baker P, McCoy D. Examining the Environmental Impacts of the Dairy and Baby Food Industries: Are First-Food Systems a Crucial Missing Part of the Healthy and Sustainable Food Systems Agenda Now Underway? *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12678. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph182312678>

15. Huijbregts MAJ, Steinmann ZJ, Elshout PMF, et al. *ReCiPe 2016 v1.1 A Harmonized Life Cycle Impact Assessment Method at Midpoint and Endpoint Level Report 1: Characterization*. RIVM Report 2016-0104a. National Institute for Public Health and the Environment RIVM; Bilthoven, The Netherlands: 2017. Available online: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2016-0104.pdf>. Accessed on December 10, 2022.
16. Steffen W, Richardson K, Rockstrom J, et al. Planetary boundaries: Guiding human development on a changing planet. *Science*. 2015;347(6223):1259855. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1259855>
17. Andresen EC, Hjelkrem AR, Bakken AK, Andersen LF. Environmental Impact of Feeding with Infant Formula in Comparison with Breastfeeding. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(11):6397. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19116397>
18. Almeida CC, Mendonça Pereira BF, Leandro KC, et al. Bioactive Compounds in Infant Formula and Their Effects on Infant Nutrition and Health: A Systematic Literature Review. *Int J Food Sci*. 2021;2021:8850080. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/8850080>
19. Martín-Ortiz A, Salcedo J, Barile D, et al. Characterization of Goat Colostrum Oligosaccharides by Nano-Liquid Chromatography on Chip Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry and Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography-Quadrupole Mass Spectrometry. *J Chromatogr A*. 2016;1428:143–153. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.09.060>
20. van Leeuwen SS, Te Poele EM, Chatziioannou AC, et al. Goat Milk Oligosaccharides: Their Diversity, Quantity, and Functional Properties in Comparison to Human Milk Oligosaccharides. *J Agric Food Chem*. 2020;68(47):13469–13485. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c03766>
21. Getaneh G, Mebrat A, Wubie A, Kendie H. Review on Goat Milk Composition and its Nutritive Value. *J Nutr Health Sci*. 2016; 3(4):401. doi: <https://doi.org/10.15744/2393-9060.3.401>
22. Prosser CG. Compositional and functional characteristics of goat milk and relevance as a base for infant formula. *J Food Sci*. 2021;86(2):257–265. doi: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15574>
23. Inglingstad RA, Devold TG, Eriksen EK, et al. Comparison of the digestion of caseins and whey proteins in equine, bovine, caprine and human milks by human gastrointestinal enzymes. *Dairy Sci Technol*. 2010;90(5):549–563. doi: <https://doi.org/10.1051/dst/2010018>
24. Maathuis A, Havenaar R, He T, Bellmann S. Protein digestion and quality of goat and cow milk infant formula and human milk under simulated infant conditions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(28968291):661–666. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001740>
25. Pimentel D, Pimentel M. Sustainability of meat-based and plant-based diets and the environment. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(3 Suppl):660S–663S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.3.660S>
26. Clune S, Crossin E, Verghese K. Systematic review of greenhouse gas emissions for different fresh food categories. *J Clean Prod*. 2017;140(Pt 2):766–783. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2016.04.082>
27. Poore J, Nemecek T. Reducing food's environmental impacts through producers and consumers. *Science*. 2018;360(6392): 987–992. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aag0216>
28. Kouwenhoven SMP, Muts J, Finken MJJ, Goudoever JBV. Low-Protein Infant Formula and Obesity Risk. *Nutrients*. 2022; 14(13):2728. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14132728>
29. Commission delegated Regulation (EU) 2016/127 of 25 September 2015 supplementing Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards requirements on information relating to infant and young child feeding. *Official Journal of the European Union*. 2016; OJ L 25-1. Available online: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_del/2016/127. Accessed on December 10, 2022.
30. Tzifi F, Grammeniatas V, Papadopoulou M. Soy- and rice-based formula and infant allergic to cow's milk. *Endocrine Metab Immune Disord Targets*. 2014;14(1):38–46. doi: <https://doi.org/10.2174/1871530314666140121144604>
31. Fiocchi A, Travaini M, D'Auria E, et al. Tolerance to a rice hydrolysate formula in children allergic to cow's milk and soy. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(11):1576–1580. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01781.x>
32. Venlet NV, Hettinga KA, Schebesta H, Bernaz N. Perspective: A Legal and Nutritional Perspective on the Introduction of Quinoa-Based Infant and Follow-on Formula in the EU. *Adv Nutr*. 2021;12(4):1100–1107. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmab041>
33. Scanlin L, Lewis KA. *Quinoa as a Sustainable Protein Source: Production, Nutrition, and Processing*. *Sustainable Protein Sources*. Elsevier; 2017. pp. 223–238.
34. Abugoch LE, Romero N, Tapia CA, et al. Study of some physicochemical and functional properties of quinoa (*Chenopodium quinoa* willd) protein isolates. *J Agric Food Chem*. 2008;56(12): 4745–4750. doi: <https://doi.org/10.1021/jf703689u>
35. Alvarez-Jubete L, Arendt EK, Gallagher E. Nutritive value of pseudocereals and their increasing use as functional gluten-free ingredients. *Trends Food Sci Technol*. 2010;21(2):106–113. doi: <https://doi.org/10.1016/J.TIFS.2009.10.014>
36. Dakhili S, Abdolizadeh L, Hosseini SM, et al. Quinoa protein: composition, structure and functional properties. *Food Chem*. 2019;299:125161. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125161>
37. Han SW, Chee KM, Cho SJ. Nutritional quality of rice bran protein in comparison to animal and vegetable protein. *Food Chem*. 2015; 172:766–769. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.09.127>
38. Filho AM, Pirozi MR, Borges JT, et al. Quinoa: Nutritional, functional, and antinutritional aspects. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(8):1618–1630. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.1001811>
39. Jancurová M, Minarovičová L, Dandár A. Quinoa — a review. *Czech J Food Sci*. 2009;27:71–79. doi: <https://doi.org/10.17221/32/2008-CJFS>
40. Leszczyńska T, Filipiak-Florkiewicz A, Cieślak E, et al. Effects of some processing methods on nitrate and nitrite changes in cruciferous vegetables. *J Food Compos Anal*. 2009;22(4): 315–321. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2008.10.025>
41. World Health Organization, Food and Agriculture Organization, United Nations University. Protein and amino acid requirements in human nutrition — report of a joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2007;935:1–265, back cover.
42. Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council of 12 June 2013 on food intended for infants and young children, food for special medical purposes, and total diet replacement for weight control and repealing Council Directive 92/52/EEC, Commission Directives 96/8/EC, 1999/21/EC, 2006/125/EC and 2006/141/EC, Directive 2009/39/EC of the European Parliament and of the Council and Commission Regulations (EC) No 41/2009 and (EC) No 953/2009. *Official Journal of the European Union*. 2013; OJ L 181-35.
43. Food for Infants and Young Children. In: *European Commission. Food Safety*. Available online: https://food.ec.europa.eu/safety/labelling-and-nutrition/specific-groups/food-infants-and-young-children_en. Accessed on December 10, 2022.
44. Heinig MJ, Nommsen LA, Pearson JM, et al. Energy and protein intakes of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life and their association with growth velocity: The DARLING Study. *Am J Clin Nutr*. 1993;58(2):152–161. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/58.2.152>
45. Luque V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Ferré N. Early programming by protein intake: the effect of protein on adiposity development and the growth and functionality of vital organs. *Nutr Metab Insights*. 2015;8(Suppl 1):49–56. doi: <https://doi.org/10.4137/NMI.S29525>
46. Koletzko B, Demmelmair H, Grote V, et al. Optimized protein intakes in term infants support physiological growth and promote long-term health. *Semin Perinatol*. 2019;43(7):151153. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.001>
47. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein. *EFSA J*. 2012;10(2):2557. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2557>
48. Kouwenhoven SMP, Antl N, Finken MJJ, et al. A modified low-protein infant formula supports adequate growth in healthy, term infants: A randomized, double-blind, equivalence trial. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(5):962–974. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz308>

49. Kouwenhoven SMP, Antl N, Finken MJ, et al. Long-term effects of a modified, low-protein infant formula on growth and body composition: Follow-up of a randomized, double-blind, equivalence trial. *Clin Nutr.* 2021;40(6):3914–3921. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.04.034>
50. Oropeza-Ceja LG, Rosado JL, Ronquillo D, et al. Lower Protein Intake Supports Normal Growth of Full-Term Infants Fed Formula: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2018;10(7):886. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10070886>
51. de Groof F, Huang L, van Vliet I, et al. Branched-chain amino acid requirements for enterally fed term neonates in the first month of life. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(1):62–70. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.038927>
52. Huang L, Hogewind-Schoonenboom JE, de Groof F, et al. Lysine requirement of the enterally fed term infant in the first month of life. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6):1496–1503. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.02416>
53. Lonnerdal B, Hernell O. An Opinion on “Staging” of Infant Formula: A Developmental Perspective on Infant Feeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(1):9–21. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000806>
54. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. — М.: Союз педиатров России; 2019. — 160 с. [Programma optimizatsii vskarmivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii: Guidelines. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2019. 160 p. (In Russ).] Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/information/dokumenty/other-docs/nacprog1year_2019.pdf. Ссылка активна на 10 декабря 2022.
55. Timby N, Domellöf E, Hernell O, et al. Neurodevelopment, nutrition and growth until 12 months of age in infants fed a low energy low protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes. A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(4):860–868. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.064295>
56. Hornell A, Lagstrom H, Lande B, Thorsdottir I. Protein intake from 0 to 18 years of age and its relation to health: A systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res.* 2013;57. doi: <https://doi.org/10.3402/fnr.v57i0.21083>
57. Abrams SA, Hawthorne KM, Pammi M. A systematic review of controlled trials of lower-protein or energy-containing infant formulas for use by healthy full-term infants. *Adv Nutr.* 2015;6(2):178–188. doi: <https://doi.org/10.3945/an.114.006379>
58. Patro-Golab B, Zalewski BM, Kouwenhoven SM, et al. Protein Concentration in Milk Formula, Growth, and Later Risk of Obesity: A Systematic Review. *J Nutr.* 2016;146(3):551–564. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.115.223651>
59. Inostroza J, Haschke F, Steenhout P, et al. Low-protein formula slows weight gain in infants of overweight mothers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):70–77. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000349>
60. Jasani B, Simmer K, Patole SK, Rao SC. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD000376. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000376.pub4>
61. Muñoz-Esparza NC, Latorre-Moratalla ML, Comas-Basté O, et al. Polyamines in food. *Front Nutr.* 2019;6:108. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00108>
62. Carlson SE, Schipper L, Brenna JT, et al. Perspective: Moving Toward Desirable Linoleic Acid Content in Infant Formula. *Adv Nutr.* 2021;12(6):2085–2098. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmab076>
63. Koletzko B, Reischl E, Tanjung C, et al. FADS1 and FADS2 polymorphisms modulate fatty acid metabolism and dietary impact on health. *Annu Rev Nutr.* 2019;39:21–44. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124250>
64. Koletzko BV, Shamir R. Infant formula: does one size fit all? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016;19(3):205–207. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000277>
65. Colombo J, Shaddy DJ, Kerling EH, et al. Docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (ARA) balance in developmental outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2017;121:52–56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2017.05.005>
66. Koletzko B, Bergmann K, Brenna JT, et al. Should formula for infants provide arachidonic acid along with DHA? A position paper of the European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(1):10–16. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz252>
67. Kothapalli KSD, Park HG, Brenna JT. Polyunsaturated fatty acid biosynthesis pathway and genetics. Implications for interindividual variability in prothrombotic, inflammatory conditions such as COVID-19. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2020;162:102183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2020.102183>
68. Bernard JY, Armand M, Peyre H, et al. Breastfeeding, polyunsaturated fatty acid levels in colostrum and child intelligence quotient at age 5–6 years. *J Pediatr.* 2017;183:43–50.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.12.039>
69. Bernard JY, Armand M, Garcia C, et al. The association between linoleic acid levels in colostrum and child cognition at 2 and 3 y in the EDEN cohort. *Pediatr Res.* 2015;77(6):829–835. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2015.50>
70. Ailhaud G, Guesnet P. Fatty acid composition of fats is an early determinant of childhood obesity: a short review and an opinion. *Obes Rev.* 2004;5(1):21–26. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2004.00121.x>
71. de la Garza Puentes A, Martí Alemany A, Chisaguano AM, et al. The effect of maternal obesity on breast milk fatty acids and its association with infant growth and cognition — the PREOBE follow-up. *Nutrients.* 2019;11:2154–2172. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11092154>
72. Businco L, Ioppi M, Morse NL, et al. Breast milk from mothers of children with newly developed atopic eczema has low levels of long chain polyunsaturated fatty acids. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91(6):1134–1139. doi: [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(93\)90315-7](https://doi.org/10.1016/0091-6749(93)90315-7)
73. Schipper L, Bouyer K, Oosting A, et al. Postnatal dietary fatty acid composition permanently affects the structure of hypothalamic pathways controlling energy balance in mice. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(6):1395–1401. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.069229>
74. Yam KY, Schipper L, Reemst K, et al. Increasing availability of ω -3 fatty acid in the early-life diet prevents the early-life stress-induced cognitive impairments without affecting metabolic alterations. *FASEB J.* 2019;33(4):5729–5740. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.201802297R>
75. Qawasmí A, Landeros-Weisenberger A, Bloch MH. Meta-analysis of LCPUFA supplementation of infant formula and visual acuity. *Pediatrics.* 2013;131(1):e262–e272. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0517>
76. Delplanque B, Gibson R, Koletzko B, et al. Lipid quality in infant nutrition: current knowledge and future opportunities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61:8–17. doi: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000818>
77. Hageman JHJ, Danielsen M, Nieuwenhuizen AG, et al. Comparison of bovine milk fat and vegetable fat for infant formula: implications for infant health. *Int Dairy J.* 2019;92:37–49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2019.01.005>
78. Bronsky J, Campoy C, Embleton N, et al. Response to Letter to the Editor: Palm Oil and Beta-Palmitate in Infant Formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(3):e64. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002594>
79. Hernell O, Timby N, Domellöf M, Lönnerdal B. Clinical benefits of milk fat globule membranes for infants and children. *J Pediatr.* 2016;173(Suppl):S60–S65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.077>
80. Ortega-Anaya J, Jiménez-Flores R. Symposium review: The relevance of bovine milk phospholipids in human nutrition — evidence of the effect on infant gut and brain development. *J Dairy Sci.* 2019;102(3):2738–2748. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15342>
81. Li X, Peng Y, Li Z, et al. Feeding infants formula with probiotics or milk fat globule membrane: a double-blind, randomized controlled trial. *Front Pediatr.* 2019;7:347. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00347>
82. Awad R, Kowash M, Hussein I, et al. Sugar content in infant formula: Accuracy of labeling and conformity to guidelines. *Int J Paediatr Dent.* 2022;33(1):63–73. doi: <https://doi.org/10.1111/ipd.13014>
83. Bridge G, Lomazzi M, Bedi R. A cross-country exploratory study to investigate the labelling, energy, carbohydrate and sugar

- content of formula milk products marketed for infants. *Br Dent J*. 2020;228(3):198–212. doi: <https://doi.org/10.1038/s41415-020-1252-0>
84. Wiciński M, Sawicka E, Gebalski J, et al. Human Milk Oligosaccharides: Health Benefits, Potential Applications in Infant Formulas, and Pharmacology. *Nutrients*. 2020;12(1):266. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010266>
85. Akkerman R, Faas MM, de Vos P. Non-digestible carbohydrates in infant formula as substitution for human milk oligosaccharide functions: Effects on microbiota and gut maturation. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(9):1486–1497. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1414030>
86. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491–502. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>
87. Salminen S, Stahl B, Vinderola G, Szajewska H. Infant Formula Supplemented with Biotics: Current Knowledge and Future Perspectives. *Nutrients*. 2020;12(7):1952. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12071952>
88. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. Safety of 2'-fucosyllactose/difucosyllactose mixture as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. *EFSA J*. 2019;17(6):e05717. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019>
89. Reverri EJ, Devitt AA, Kajzer JA, et al. Review of the Clinical Experiences of Feeding Infants Formula Containing the Human Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose. *Nutrients*. 2018;10(10):1346. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10101346>
90. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, et al. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):624–631. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001520>
91. Varasteh S, Van't Land B, Giziakis I, et al. Human Milk Oligosaccharide 3'-galactosyllactose Can Protect the Intestinal Barrier to Challenges. In: *Proceedings of the 5th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. Glasgow; 2019. pp. 5–8.
92. Akbari P, Braber S, Alizadeh A, et al. Galacto-oligosaccharides Protect the Intestinal Barrier by Maintaining the Tight Junction Network and Modulating the Inflammatory Responses after a Challenge with the Mycotoxin Deoxynivalenol in Human Caco-2 Cell Monolayers and B6C3F1 Mice. *J Nutr*. 2015;145(7):1604–1613. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.114.209486>
93. Hobbs M, Jahan M, Ghorashi SA, Wang B. Current Perspective of Sialylated Milk Oligosaccharides in Mammalian Milk: Implications for Brain and Gut Health of Newborns. *Foods*. 2021;10(2):473. doi: <https://doi.org/10.3390/foods10020473>
94. Ninonuevo MR, Park Y, Yin H, et al. A strategy for annotating the human milk glycome. *J Agric Food Chem*. 2006;54(20):7471–7480. doi: <https://doi.org/10.1021/jf0615810>
95. Yu ZT, Chen C, Newburg DS. Utilization of major fucosylated and sialylated human milk oligosaccharides by isolated human gut microbes. *Glycobiology*. 2013;23(11):1281–1292. doi: <https://doi.org/10.1093/glycob/cwt065>
96. Han NS, Kim TJ, Park YC, et al. Biotechnological production of human milk oligosaccharides. *Biotechnol Adv*. 2012;30(6):1268–12678. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.11.003>
97. Wang B. Sialic acid is an essential nutrient for brain development and cognition. *Annu Rev Nutr*. 2009;29:177–222. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.28.061807.155515>
98. Monaco MH, Kim DH, Gurung RB, Donovan SM. Evaluation of 6'-Sialyllactose Sodium Salt Supplementation to Formula on Growth and Clinical Parameters in Neonatal Piglets. *Nutrients*. 2020;12(4):1030. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12041030>
99. Autran CA, Schoterman MH, Jantscher-Krenn E, et al. Sialylated galacto-oligosaccharides and 2'-fucosyllactose reduce necrotising enterocolitis in neonatal rats. *Br J Nutr*. 2016;116(2):294–299. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114516002038>
100. Singh KS, Singh BP, Rokana N, et al. Bio-therapeutics from human milk: prospects and perspectives. *J Appl Microbiol*. 2021;131(6):2669–2687. doi: <https://doi.org/10.1111/jam.15078>
101. Lara-Villoslada F, Olivares M, Sierra S, et al. Beneficial effects of probiotic bacteria isolated from breast milk. *Br J Nutr*. 2007;98(Suppl 1):S96–S100. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114507832910>
102. Maldonado J, Cañabate F, Sempere L, et al. Human milk probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):55–61. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182333f18>
103. García-Ricobaraza M, García-Santos JA, Escudero-Marín M, et al. Short- and Long-Term Implications of Human Milk Microbiota on Maternal and Child Health. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11866. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222111866>
104. O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: The spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat Microbiol*. 2017;2:17057. doi: <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.57>
105. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of Infant Formula With Probiotics and/or Prebiotics: A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(2):238–250. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181fb9e80>
106. Akker CHVD, Van Goudoever JB, Shamir R, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition and the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(5):664–680. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002655>
107. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1906–1913. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.050>
108. Nocerino R, Bedogni G, Carucci L, et al. The Impact of Formula Choice for the Management of Pediatric Cow's Milk Allergy on the Occurrence of Other Allergic Manifestations: The Atopic March Cohort Study. *J Pediatr*. 2021;232:183–191.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.01.059>
109. Boggio Marzet C, Burgos F, Del Compare M, et al. Approach to probiotics in pediatrics: the role of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(1):e1–e7. doi: <https://doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e1>
110. Martínez D, Amézqueta A, Mendizábal M, et al. Factors Associated with the Development of Immune Tolerance in Children with Cow's Milk Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;179(4):290–296. doi: <https://doi.org/10.1159/000499319>
111. Sánchez-Valverde F, Etayo V, Gil F, et al. Factors Associated with the Development of Immune Tolerance in Children with Cow's Milk Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;179(4):290–296. doi: <https://doi.org/10.1159/000499319>
112. Cukrowska B, Bierała JB, Zakrzewska M, et al. The Relationship between the Infant Gut Microbiota and Allergy. The Role of *Bifidobacterium breve* and Prebiotic Oligosaccharides in the Activation of Anti-Allergic Mechanisms in Early Life. *Nutrients*. 2020;12(4):946. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12040946>
113. Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J*. 2016;10(3):742–750. doi: <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.151>
114. Collado M, Vinderola G, Salminen S. Postbiotics: Facts and open questions. A position paper on the need for a consensus definition. *Benef Microbes*. 2019;10(7):711–719. doi: <https://doi.org/10.3920/BM2019.0015>
115. Mullié C, Yazourh A, Thibault H, et al. Increased Poliovirus-Specific Intestinal Antibody Response Coincides with Promotion of *Bifidobacterium longum*-infantis and *Bifidobacterium breve* in Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pediatr Res*. 2004;56(5):791–795. doi: <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000141955.47550.A0>

С.Е. Украинцев¹, Т.Н. Самаль²¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Появление и формирование грудного вскармливания у млекопитающих: от ехидны и утконоса до человека

Контактная информация:

Украинцев Сергей Евгеньевич, ассистент кафедры педиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов, медицинский директор ООО «Нестле Россия»

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, тел.: +7 (917) 502-31-95, e-mail: doctorsergey@mail.ru

Статья поступила: 11.10.2022, принята к печати: 16.12.2022

В статье приводится анализ научной литературы, посвященной изучению эволюционных аспектов появления и развития грудного вскармливания. Представлены данные об особенностях состава молока у различных млекопитающих и его изменении в ходе эволюции. Отдельное внимание уделено олигосахаридам как уникальным компонентам грудного молока *Homo sapiens*.

Ключевые слова: грудное молоко, эволюция, млекопитающие, человек

Для цитирования: Украинцев С.Е., Самаль Т.Н. Появление и формирование грудного вскармливания у млекопитающих: от ехидны и утконоса до человека. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(6):462–466.

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2492>

Аргументация преимуществ грудного вскармливания может играть важную роль в успешности усилий по увеличению распространенности грудного вскармливания. С этой точки зрения понимание эволюционных аспектов возникновения феномена вскармливания детеныша молоком матери в животном мире способно оказать существенную помощь в решении задачи дальнейшего увеличения приверженности грудному вскармливанию в современных условиях.

В 1758 г. Карл Линней в своем фундаментальном труде, посвященном классификации животного мира, впервые ввел термин «млекопитающие» [1], выделив таким образом класс позвоночных животных, самки

которых вскармливают потомство молоком, продуцируемым молочными железами. К классу млекопитающих относится и человек — *Homo sapiens*.

О появлении молочной железы и, соответственно, грудного вскармливания у животных можно узнать, изучая существующие виды животных, поскольку, очевидно, что никакие ископаемые останки не могут служить в этом отношении источником информации. Среди живущих сегодня на Земле млекопитающих наиболее удивительными (и исторически «древними») в контексте изучения эволюции грудного вскармливания являются представители отряда однопроходных (лат. *Monotremata*), или «птицезвери», названные так за способность, с одной

Sergey E. Ukraintsev¹, Tatiana N. Samal²¹ Russian People's Friendship University, Moscow, Russian Federation² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The Appearance and Establishment of Breastfeeding Amongst Mammals: From Echidna and Platypus to Human

The paper provides review of the scientific literature dedicated to the evolutionary aspects of breastfeeding in the animal kingdom. Differences in breast milk composition amongst different mammals along with changes in breast milk composition during evolution provided. Special attention is paid to oligosaccharides — unique components of the breast milk of *Homo sapiens*.

Key words: breastfeeding, evolution, mammals, human.

For citation: Ukraintsev Sergey E., Samal Tatiana N. The Appearance and Establishment of Breastfeeding Amongst Mammals: From Echidna and Platypus to Human. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6):462–466. (In Russ).

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2492>

стороны, к откладыванию яиц, из которых потом вылупляется потомство, а с другой — к кормлению самками грудным молоком своих детенышей после их вылупления из яиц. Представителями этого отряда, дожившими до наших дней, являются утконос (*Ornithorhynchus anatinus*), австралийская ехидна (*Tachyglossus aculeatus*), а также обитающие в Новой Гвинее три вида проехидн (*Zaglossus* spp.). Помимо способности к откладыванию яиц и необычного внешнего вида, некоторые из этих животных обладают уникальными особенностями — например, утконосы отличаются наличием электрорецепции, используемой для поисков пищи, и кожной сумки на передней брюшной стенке, в которой растёт потомство.

Молочные железы у утконоса и ехидны есть, но сосок в них отсутствует, и молоко просто вытекает в особые бороздки на коже, с которых его и слизывает детеныш. Такое строение молочной железы принято считать самым примитивным среди современных млекопитающих — учитывая исторический возраст «современных» утконосов и ехидн, составляющий как минимум несколько миллионов лет [2]. Считается, что молочная железа стала результатом ряда последовательных изменений кожных желез, которые и сегодня можно встретить у представителей животного мира, не относящихся к млекопитающим [3]. Например, некоторые из видов питонов имеют такие кожные железы, которые секретируют жидкость, — таким образом самки, обвиваясь вокруг отложенных ими яиц, увлажняют их кожистую оболочку до тех пор, пока из них не вылупятся детеныши [4]. Вряд ли кто-то станет обсуждать эту способность самок некоторых пресмыкающихся в контексте грудного вскармливания как такового, однако в плане появления у млекопитающих молочной железы это явление, несомненно, представляется интересным.

Одним из компонентов, которые появились в секрете кожных желез — «предшественников» молочной железы, был антимикробный белок лизоцим. Его роль, по-видимому, состояла в защите кожистой оболочки яиц пресмыкающихся от бактерий. Далее в секретиромых кожных железах жидкостях появились липиды, затем — альфа-лактальбумин [5]. Предполагается, что появление в секрете примитивных молочных желез альфа-лактальбумина стало результатом нескольких последовательных мутаций гена лизоцима: небольшие изменения в нуклеотидной последовательности сделали возможным синтез альфа-лактальбумина, который, в свою очередь, необходим для синтеза лактозы [6]. Анализ структуры молекулы альфа-лактальбумина у разных видов млекопитающих выявил его различия у однопроходных (утконосы, ехидны), сумчатых и плацентарных, что, по мнению некоторых ученых, может являться «живым» свидетельством трансформации этого компонента грудного молока с течением времени [6]. Параллельно с усложнением состава секретиромых кожных железами компонентов усложнялось и гистологическое строение кожных желез [7], что в итоге привело к появлению молочных желез со сложным строением и не менее сложными механизмами синтеза и выделения комплексного и динамичного по составу молока. Следует отметить, что даже при сегодняшнем уровне

развития научных технологий ученые не обладают полной и детальной информацией о том, как происходит процесс лактации.

Состав молока у разных видов млекопитающих в значительной мере неоднороден. Например, самки тюленей-хохлачей (*Cystophora cristata*) кормят молоком всего четверо суток. За это время детеныш может набрать до 25 кг жира, необходимого для успешной термоизоляции в условиях сурового климата, в которых эти животные обитают. Это возможно благодаря тому, что молоко самок данного вида тюленей содержит 60% жира — самый высокий показатель среди всех млекопитающих, при этом молоко этих животных не содержит лактозу [8]. Отсутствие лактозы в молоке некоторых видов тюленей может косвенно подтверждать гипотезу о том, что у современных млекопитающих основная роль лактозы — энергетическая, и полное ее отсутствие у некоторых видов компенсируется высокой жирностью грудного молока.

Австралийские сумчатые валлаби (*Macropodidae*) отличаются очень коротким периодом гестации, после которого рождается детеныш весом около 1 г. Но даже при такой массе тела он способен самостоятельно добраться до материнской сумки, образованной складкой кожи на передней брюшной стенке, где находится сосок молочной железы. В случае рождения у самки второго детеныша он будет расти в той же материнской сумке, но использовать для питания сосок второй молочной железы. При этом состав молока во второй молочной железе будет соответствовать возрасту и потребности в нутриентах конкретного детеныша. Такой феномен, когда в разных молочных железах одного животного синтезируется молоко разного состава, называется асинхронной лактацией [9].

Более привычные нам коровы (*Bos taurus*) отличаются высоким содержанием в молоке белка: его количество в молозиве может составлять до 140 г/л, а в зрелом молоке — 30–35 г/л (в этом коровье молоко схоже с козьим) [10].

Грудное молоко приматов (включая человека) является наименее концентрированным среди всех млекопитающих, с самым низким содержанием белка — в зрелом молоке его содержится примерно 9–12 г/л [11]. Такая особенность состава грудного молока является биологически целесообразной, поскольку позволяет маме успешно кормить ребенка грудным молоком, а младенцу — получать необходимые для роста нутриенты. В этом аспекте очень важна длительность кормления грудью, которая и обеспечивается низким содержанием белка в грудном молоке: дети *Homo sapiens* рождаются совершенно неприспособленными к самостоятельной жизни, и им необходим весьма продолжительный промежуток времени для созревания. Ключевую роль в процессах роста и созревания играет грудное молоко, однако ресурсы кормящей мамы для поддержания успешной лактации не безграничны, поэтому имеется механизм замедления темпов роста ребенка за счет уменьшения концентрации белка в грудном молоке на протяжении первого года лактации и далее. Вероятно, таким образом разрешается «конфликт» между возможностями организма кормящей женщины и потребностями организма вскармливаемого

го ею ребенка: мать может длительно кормить ребенка грудью, сохраняя при этом в организме достаточно ресурсов для зачатия нового ребенка, а ребенок получает с грудным молоком ровно то количество нутриентов, которое соответствует его потребностям на ранних этапах развития, — таким образом закладывается физиологическая траектория метаболизма на всю оставшуюся жизнь. Это является одной из причин, вследствие которых вскармливание грудных детей цельным или разведенным коровьим (равно как и козьим, овечьим, кобыльим) молоком является нефизиологичным, поскольку избыток белка перегружает метаболические системы ребенка и ускоряет темпы его роста. В результате повышается риск развития метаболических нарушений и ассоциированных с ними заболеваний в будущем [12]. Это нужно учитывать и при выборе детской молочной смеси для доношенных младенцев, не получающих грудного молока, — минимально необходимое содержание белка в смеси будет способствовать минимизации риска «ухода» ребенка с физиологичной траектории метаболического программирования.

Относительное содержание сывороточных белков в грудном молоке человека составляет не менее 70% на всех этапах лактации [13]. При этом в грудном молоке человека присутствует система протеаз — ферментов, призванных расщеплять белки грудного молока, делая их более доступными для ферментных систем желудочно-кишечного тракта ребенка. Однако происходит это только после попадания молока в желудок ребенка, где под действием низких показателей pH ингибируется активность антипротеаз, также содержащихся в грудном молоке [14]. Таким образом, в молочной железе нутритивные белки молока по большей части цельные, а в желудке ребенка они становятся, по сути, частично гидролизованными, что облегчает их дальнейшее усвоение в тонкой кишке в условиях временного «физиологического» дефицита некоторых протеаз в 12-перстной кишке, что особенно актуально для недоношенных младенцев [15].

Еще одной важнейшей функцией грудного молока является защита ребенка от потенциально патогенных микроорганизмов и/или их токсинов. Эта функция реализуется за счет иммуноглобулинов, лактоферрина, остеопонтина, цитокинов грудного молока, а также олигосахаридов, отличных от лактозы. Последние способны блокировать рецепторы на поверхности бактерий, связывать вирусы и некоторые токсины, снижая вероятность их взаимодействия с клетками-мишенями в организме ребенка. Кроме того, олигосахариды грудного молока способны блокировать рецепторы и на поверхности клеток-мишеней, снижая возможность адгезии патогенов к этим рецепторам [16]. Состав олигосахаридов грудного молока сильно различается у разных млекопитающих по количеству и содержанию структурных форм; наиболее разнообразный состав олигосахаридов описан в грудном молоке *Homo sapiens*. О важности олигосахаридов грудного молока свидетельствует и их концентрация: в грудном молоке человека концентрация олигосахаридов выше, чем содержание белка [17].

Все олигосахариды грудного молока в своей структуре имеют молекулу лактозы, которая на заре появления мле-

копитающих практически полностью использовалась для синтеза олигосахаридов грудного молока. Обусловлено это было, как предполагается, особенностями строения альфа-лактальбумина и связанными с этим низкими темпами синтеза лактозы. Например, у утконосов, ехидн и сумчатых количество олигосахаридов в грудном молоке выше содержания в нем лактозы [18]. Предполагается, что строение и количество альфа-лактальбумина в грудном молоке человека позволяет эффективно и быстро осуществлять синтез лактозы, и этого количества вполне достаточно для синтеза относительно большого количества разнообразных олигосахаридов грудного молока. Этим может объясняться тот факт, что количество лактозы в грудном молоке *Homo sapiens* выше, чем концентрация олигосахаридов [19].

Сами олигосахариды грудного молока также, по-видимому, менялись в своей структуре на протяжении истории. Вероятно, молекулы 3-галактозиллактозы (3'-GL) или 6-галактозиллактозы (6'-GL) — представители галактоолигосахаридов (ГОС) — изначально осуществляли защиту детенышей путем блокирования патогенов и/или токсинов [20, 21]. Современные исследования подтверждают способность, например, 6'GL в условиях *in vitro* связывать энтеротоксин путем блокирования рецептора GM-1, расположенного на нижней поверхности молекулы токсина [20, 21]. Такая связь является не очень прочной, а количество рецепторов GM-1 на поверхности эпителия кишечника очень низкое [20, 21]. Учитывая невысокую концентрацию 3'GL, 6'GL и подобных им ГОС в грудном молоке (см. ниже) [20, 21], вероятность их взаимодействия с рецепторами GM-1 и осуществления защитной функции путем блокирования токсина или соответствующих ему рецепторов на поверхности эпителия невысока [20, 21].

На смену относительно простым молекулам 3'GL, 6'GL и им подобным в составе грудного молока пришли более сложные молекулы — олигосахариды [20, 21], в составе которых есть фукоза, сиаловая кислота, N-ацетилглюкозамин. При этом, например, 2'-фукозиллактоза связывает энтеротоксин прочнее и эффективней, чем 6'-галактозиллактоза [20, 21]. Можно предположить, что у «древних» млекопитающих, учитывая небольшое количество лактозы в их молоке, 3'GL, 6'GL и другие ГОС были первыми олигосахаридами для осуществления защитной функции [19]. Однако по мере эволюции представителей класса млекопитающих в молоке появились более сложные и более эффективные олигосахариды для осуществления защиты младенца — фукозиллированные, сиалилированные, а ГОС постепенно из грудного молока исчезают. Косвенным свидетельством этого процесса являются высокие концентрации ГОС в молоке сумчатых [22] при их отсутствии в грудном молоке *Homo sapiens* [23].

Сам по себе термин «олигосахариды» применим к любым углеводам, в молекуле которых есть от 2 до 10 моносахаридных остатков [24]. Это может приводить к путанице при обсуждении олигосахаридов грудного молока, способной ввести в заблуждение неискушенных в этой области. Типичным примером являются фруктоолигосахариды (ФОС), которые иногда включаются

в состав детских молочных смесей либо изолированно, либо в комбинации с ГОС. Отождествлять ФОС (равно как и комбинацию ГОС/ФОС) с олигосахаридами грудного молока некорректно, поскольку ФОС в грудном молоке нет и, по-видимому, не могло быть на протяжении всей истории существования млекопитающих, организм которых просто не может их синтезировать. ФОС — это компонент растений [25], из которых эти олигосахариды чаще всего и получают (в дополнение к ферментативному синтезу) [26]. Редкие попытки ставить знак равенства между ФОС и олигосахаридами грудного молока в научных публикациях [27] встречают обоснованную критику со стороны экспертов в области гликобиологии и изучения олигосахаридов грудного молока с рекомендациями отозвать такие публикации как вводящие читателей в заблуждение [28]. Показательно в этой связи и мнение относительно ГОС: «...в реальности олигосахариды грудного молока представляют собой большую и гетерогенную группу сложных олигосахаров, состоящих из различных моносахаридов, и имеют мало общего с ГОС, синтезированными промышленно, — за исключением того, что все они в основе своей структуры имеют молекулу лактозы» [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках одной статьи мы смогли затронуть лишь некоторые аспекты, касающиеся появления и совершенствования грудного молока и грудного вскармливания. Важность этой темы состоит в том, что на основе этих сведений можно сформулировать новые положения, способные помочь в нужнейшем деле поддержки и поощрения грудного вскармливания, — как для медицинских работников, так и для матерей. Важным представляется и то, что понимание некоторых аспектов формирования состава грудного молока на протяжении тысяч и даже миллионов лет помогает объективно оценить преимущества некоторых компонентов детских молочных смесей, состав которых тоже должен постоянно совершенствоваться вслед за появлением новых научных данных о составе грудного молока. Примером такого совершенствования может служить детская молочная смесь NAN® SUPREME (Nestle, Германия), в составе которой

впервые появился комплекс из двух олигосахаридов, структурно идентичных олигосахаридам грудного молока (2'-фукозиллактоза и лакто-N-неотетраоза), в дополнение к снижению содержанию белка, представленного частично гидролизованными сывороточными белками, и пробиотику. Вместе с тем следует подчеркнуть, что грудное молоко остается стандартом питания младенцев. Многие аспекты, касающиеся грудного молока (в том числе и в историческом плане), являются предметом современных научных исследований. Изучаются, например, микробиом грудного молока [30], роль многочисленных микроРНК грудного молока [31], влияние грудного вскармливания на формирование темперамента и характера ребенка [32]. Понимание этих и других аспектов поможет усилить и сделать более эффективной работу по поддержке грудного вскармливания, дополнив ее новыми научными аргументами.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Нестле Россия».

FINANCING SOURCE

The article was funded by Nestle Russia.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

С.Е. Украинцев занимает должность медицинского директора ООО «Нестле Россия».

Т.Н. Самаль заявила об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Sergey E. Ukraintsev is the medical director of Nestle Russia.

Tatiana N. Samal confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

С.Е. Украинцев

<https://orcid.org/0000-0001-6540-9630>

Т.Н. Самаль

<https://orcid.org/0000-0002-2626-8991>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Linnaeus C. Tomus I. *Systema naturae per regna tria naturae, secundum classes, ordines, genera, species, cum characteribus, differentiis, synonymis, locis*. Editio decima, reformata. Holmiae; Laurentii Salvii; 1758. 824 p.
- Musser AM. Review of the monotreme fossil record and comparison of palaeontological and molecular data. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2003;136(4):927–942. doi: [https://doi.org/10.1016/s1095-6433\(03\)00275-7](https://doi.org/10.1016/s1095-6433(03)00275-7)
- Blackburn DG. Evolutionary origins of the mammary gland. *Mammal Rev*. 1991; 21(2):81–98. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2907.1991.tb00290.x>
- Stahlschmidt Z, DeNardo DF. Parental behavior in pythons is responsive to both the hydric and thermal dynamics of the nest. *J Exp Biol*. 2010;213(Pt 10):1691–1696. doi: <https://doi.org/10.1242/jeb.041095>
- Fewtrell MS, Mohd Shukri NH, Wells JCK. 'Optiising' breastfeeding: what can we learn from evolutionary, comparative and anthropological aspects of lactation? *BMC Medicine*. 2020;18(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1473-8>
- Oftedal OT. The evolution of milk secretion and its ancient origins. *Animal*. 2012;6(3):355–368. doi: <https://doi.org/10.1017/S1751731111001935>
- Oftedal OT. The mammary gland and its origin during synapsid evolution. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2002;7(3):225–252. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1022896515287>
- Iverson SJ, Oftedal OT, Bowen WD, et al. Prenatal and postnatal transfer of fatty acids from mother to pup in the hooded seal. *J Comp Physiol B*. 1995;165(1):1–12. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00264680>
- Nicholas KR. Asynchronous dual lactation in a marsupial, the tamar wallaby (*Macropus eugenii*). *Biochem Biophys Res Commun*. 1988;154(2):529–536. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(88\)90172-6](https://doi.org/10.1016/0006-291x(88)90172-6)
- Getaneh G, Mebrat A, Wubie A, Kendie H. Review on Goat Milk Composition and Its Nutritive Value. *J Nutr Health Sci*. 2016;3(4): 401. doi: <https://doi.org/10.15744/2393-9060.3.401>
- Czosnykowska-Łukacka M, Królak-Olejnik B, Orczyk-Pawłowicz M. Breast Milk Macronutrient Components in Prolonged Lactation.

И.А. Беляева^{1, 2, 3}, Е.П. Бомбардинова¹, Е.А. Приходько³, А.Ю. Кругляков³, А.А. Михеева⁴, А.Р. Ларина³

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Российская Федерация

Клинические фенотипы недостаточности питания у детей раннего возраста: дифференцированная нутритивная коррекция

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, заведующая отделом пренатальной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, врач-неонатолог Морозовской детской городской клинической больницы

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: irinane@mail.ru

Статья поступила: 02.11.2022, принята к печати: 16.12.2022

В обзорной статье обобщены современные сведения об этиологии и патогенезе недостаточности питания у детей раннего возраста. Представлены актуальные требования к определению этого состояния, его диагностике и оценке степени тяжести с использованием информативных центильных шкал. Описаны характеристики наиболее распространенных клинических фенотипов недостаточности постнатального роста у младенцев — недоношенных различной степени зрелости, в том числе пациентов с бронхолегочной дисплазией, представлены дифференцированные подходы к нутритивной коррекции недостаточности питания у этих детей. В заключительном разделе статьи описаны особые нутритивные потребности у детей с врожденными пороками сердца в зависимости от характера и тяжести нарушений гемодинамики. Представлены современные нутритивные стратегии на этапе подготовки этих пациентов к оперативной коррекции и в послеоперационном периоде. Заслуживает внимания опыт использования высококалорийного/высокобелкового продукта для коррекции дефицита питания у наиболее уязвимых пациентов при описанных в обзоре фенотипах недостаточности питания.

Ключевые слова: недостаточность питания, нутритивная коррекция, недоношенные дети, бронхолегочная дисплазия, пороки сердца, перинатальная патология, лечебный продукт

Для цитирования: Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Приходько Е.А., Кругляков А.Ю., Михеева А.А., Ларина А.Р. Клинические фенотипы недостаточности питания у детей раннего возраста: дифференцированная нутритивная коррекция. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(6):467–478. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2495>

ЗАДЕРЖКА ПОСТНАТАЛЬНОГО РОСТА У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ. КЛАССИФИКАЦИЯ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ. СВЯЗЬ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (БЛИЖАЙШЕЙ И ОТДАЛЕННОЙ)

Физическое развитие ребенка на этапе от рождения до 2 лет характеризуется быстрыми темпами и нелинейностью роста, причем соответствие параметров роста возрастным нормативам является одним из ключевых показателей оптимального уровня питания и здоровья. На рост младенцев влияют многие факторы, включая генетические, режим питания, состав продуктов питания, метаболические и гормональные характеристики, воздействие окружающей среды и наличие какой-либо патологии [1, 2]. Недостаточный рост в младенчестве может указывать на плохое питание ребенка, возможные генетические заболевания или состояния, связан-

ные с задержкой роста плода, например при преэклампсии; он может быть ассоциирован с более поздними неврологическими, сердечно-сосудистыми, почечными и респираторными заболеваниями [3].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет недостаточное питание как «дисбаланс между поступлением питательных веществ и энергии и потребностью в них организма для обеспечения адекватного роста и поддержания физиологических функций» [4]. Недостаточное питание детского населения — это серьезная проблема общественного здравоохранения преимущественно развивающихся стран, в которых недостаточность питания признана основным патогенетическим фактором 45% детских смертей; от острого недоедания ежегодно страдают более 40 млн детей [5]. Недостаточность питания в раннем детском возрасте — это фактор риска отсроченных негативных событий (задержка роста, иммунная недостаточность,

нарушения в когнитивной сфере, предрасположенность к эндокринным заболеваниям) [6]. В развитых странах недостаточность питания — это проблема клинической медицины, она относится в первую очередь к контингенту риска, в частности к недоношенным [7].

Классификация недостаточности питания предусматривает выделение острых и хронических форм [7]. Острое расстройство связано со значительным недоеданием за короткий период времени, что приводит к истощению (прежде всего это выражается в дефиците массы тела) [7, 8]. Тяжелая острая недостаточность питания наиболее тесно связана с высокой смертностью [7–9]; хроническая недостаточность питания — это относительно медленный, постепенный процесс задержки роста, сопряженный с рисками отсроченной хронической патологии [7].

Таблицы стандартов роста детей ВОЗ являются утвержденными стандартами для расчета роста ребенка с учетом возраста и пола относительно среднего значения для популяции [10]. Так, для оценки степени острой недостаточности питания используют отношение z-оценок массы к росту (WHZ): при умеренных степенях — снижение на 2 стандартных отклонения (SD) от среднепопуляционного ($WHZ \leq 2$), при тяжелой степени — снижение на 3 и более SD ($WHZ \leq 3$); при этом в качестве дополнительного критерия используется величина окружности середины плеча [11].

При остром голодании возможно развитие феномена аутофагии, т.е. распада жировой и мышечной ткани, на фоне чего нарушается функция почек и возникает иммунная недостаточность, что приводит к повышению летальности при коморбидных инфекционных заболеваниях [12].

Исследования метаболизма у детей с острой недостаточностью питания в возрасте от 6 мес до 5 лет выявили повышенное содержание в плазме неэстерифицированных жирных кислот, кетонов и ацилкарнитинов при низких уровнях альбумина и аминокислот — т.е. гидролиз липидов и окисление жирных кислот представляют собой

компенсаторные механизмы при остром недоедании [13]. Даже при комплексном лечении детей с тяжелой острой недостаточностью питания в стационаре летальность может достигать 30%; причем нарушения метаболизма у младенцев, выписанных из стационара, сохраняются в течение 3 мес, в том числе у них отмечается снижение уровней мио-инозитола и этаноламина при увеличении уровней в плазме некоторых аминокислот [14].

Хроническая недостаточность питания — относительно медленный процесс, она обычно проявляется задержкой линейного роста (т.е. увеличения длины тела). Поэтому для оценки степени хронической недостаточности питания в этом случае используется отношение z-оценки актуальной длины тела к возрастной норме. При умеренной степени эта оценка $\leq 2 SD$, при выраженной — $\leq 3 SD$. Показатели массы также оцениваются по отношению к возрасту, а не к длине тела, как в случаях острой недостаточности питания [7].

При исследовании метаболических фенотипов (метаболомов мочи) детей с хронической недостаточностью питания в возрасте от 6 мес до 5 лет с помощью МР-спектроскопии установлено снижение выделения метаболитов холина, что может иметь связи с изменениями эпигенетических механизмов регуляции обмена у пациентов и приводить в том числе к нарушениям метилирования ДНК; обнаружены также нарушения обмена триптофана, что может сопровождаться дисфункциями иммунитета [15, 16]. Установлено снижение концентрации незаменимых аминокислот в плазме у детей с недостаточностью питания в возрасте 1–5 лет, что может программировать отсроченные расстройства метаболизма [17].

Этиологические факторы острой и хронической недостаточности питания крайне многообразны; значительное количество состояний, включенных в конкретные нозологии, могут сопровождаться нарушениями пластических процессов, протекающих с хроническим расстройством питания; иногда их подразделяют на так назы-

Irina A. Belyaeva^{1, 2, 3}, **Elena P. Bombardirova**¹, **Evgeniia A. Prihodko**³, **Andrey Yu. Kruglyakov**³, **Anna A. Mikheeva**⁴, **Arina R. Larina**³

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

Clinical Phenotypes of Malnutrition in Young Children: Differential Nutritional Correction

This review article summarizes current data on malnutrition etiology and pathogenesis in infants. Topical requirements for revealing this condition, its diagnosis and severity assessment via centile metrics are presented. The characteristics of the most common clinical phenotypes of postnatal growth insufficiency in infants (premature infants with different degree of maturation, including patients with bronchopulmonary dysplasia) are described. Differential approaches for malnutrition nutritional correction in these children are presented. The final section of the article describes special nutritional needs for children with congenital heart defects in terms of hemodynamic disorders nature and severity. Modern nutritional strategies for preparation of these patients to surgery and for their postoperative period are presented. The use of high-calorie/high-protein product for malnutrition correction in the most vulnerable patients with described in this review phenotypes is worth noticing.

Keywords: malnutrition, nutritional correction, premature infant, bronchopulmonary dysplasia, heart defects, perinatal pathology, medical food

For citation: Belyaeva Irina A., Bombardirova Elena P., Prihodko Evgeniia A., Kruglyakov Andrey Yu., Mikheeva Anna A., Larina A R. Clinical Phenotypes of Malnutrition in Young Children: Differential Nutritional Correction. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6):467–478. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2495>

ваемые внутренние и внешние. Причины, связанные с нарушениями приема и усвоения пищи — в том числе с перинатальной патологией, наследственными заболеваниями, пороками развития — принято обозначать как внутренние; причины, связанные с неблагоприятными социальными факторами, — как внешние. Это разделение в какой-то степени условно, так как социальные факторы могут реализоваться и через перинатальное неблагополучие потомства [7, 8].

Значительная доля детей с расстройствами питания в развитых странах — это дети с наследственной патологией и пороками развития [18]. Среди причин хронических нарушений как внутриутробного, так и постнатального роста у детей в развитых промышленных странах указывают на недостаточный материальный и культурный уровень родителей, некоторые пищевые традиции, в том числе вегетарианство [19, 20].

Таким образом, поскольку этиология хронической недостаточности питания многообразна, выделить определенные клинические фенотипы при этом состоянии достаточно сложно.

Одной из групп, наиболее широко представленной в популяции младенцев с гипотрофией и требующей адресной нутритивной поддержки, являются дети, родившиеся преждевременно; поэтому мы сочли необходимым более подробно остановиться на клиническом фенотипе «недоношенный ребенок с недостаточностью постнатального роста».

НЕДОНОШЕННЫЕ ДЕТИ — ГРУППА РИСКА ПОСТНАТАЛЬНОЙ ЗАДЕРЖКИ РОСТА. ПРОБЛЕМЫ КОНТРОЛЯ ПОСТНАТАЛЬНОГО РОСТА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ У КРАЙНЕ МАЛОВЕСНЫХ НЕДОНОШЕННЫХ И ПОЗДНИХ НЕДОНОШЕННЫХ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПИТАНИЯ. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИЕТОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ

В последние десятилетия частота рождения недоношенных детей в промышленно развитых странах сохраняется на достаточно высоком уровне — 8–9% всей популяции новорожденных; относительно стабильна среди всех недоношенных доля детей, родившихся до истечения 32-й нед гестации — около 15% [21, 22]. Подавляющее большинство недоношенных младенцев выживает, поэтому особую актуальность приобретают проблемы профилактики у них отсроченной патологии, в том числе когнитивных нарушений и кардиометаболических расстройств [23–25]. Адекватная оценка физического развития недоношенных детей необходима, поскольку диагноз задержки постнатального роста (ЗПНР) у недоношенных детей устанавливается очень часто: от 46% у недоношенных, рожденных с антропометрическими показателями, соответствующими сроку гестации, до 92% у недоношенных, родившихся малыми или маловесными для гестационного возраста [26]. Предполагается, что установление диагноза ЗПНР при выписке из стационара выхаживания влечет за собой продолжение «агрессивной» нутритивной тактики — стремление обеспечить необходимый догоняющий рост, что позволит снизить риски отдаленных когнитивных нарушений [22]. В то же время установлена вза-

имосвязь между ускоренным увеличением массы тела, особенно после периода недостаточного постнатального роста, и повышенным риском отдаленных хронических заболеваний, а также более короткой продолжительностью жизни [27]. Поэтому необходимо учитывать возможность того, что более быстрое раннее увеличение массы тела может усугубить эти риски.

Для диагностики задержки постнатального роста у недоношенных детей используются шкалы Fenton [28] и Intergrowth-21 (IG-21) [29] — показатели массы тела ниже 10-го перцентильного интервала или z-оценка массы $< -1,28$ при выписке из стационара в 36–40 нед постменструального возраста (ПМВ) по любой шкале позволяют обосновать диагноз ЗПНР [26, 30]. Однако проведенные в последние годы исследования конкордантности этих двух шкал показали, что при оценке детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении каппа-конкордантность между шкалами Fenton и IG-21 для диагностики задержки внутриутробного развития (ЗВУР) достаточная — 0,887, но для диагностики ЗПНР у детей с ОНМТ шкала IG-21 является более точной, так как шкала Fenton не учитывает первичную постнатальную потерю массы тела [31].

ЗПНР можно определить двумя способами: поперечным (статическим) или продольным (динамическим). Поперечный (статический) способ использует конкретное время (обычно момент выписки или 36 нед ПМВ) и выявляет пациентов, у которых масса < 10 -го перцентиля. Продольный (динамический) способ выявляет пациентов с потерей массы более чем на 1 или 2 SD от рождения к моменту выписки или к 36-й нед ПМВ [26, 32].

В настоящее время продолжают дискуссии о допустимости диагностики ЗПНР у недоношенных с массой менее 10-го перцентиля в 36–40 нед ПМВ (поперечный способ) — указывается, что такая оценка является спорной, поскольку она не прогнозирует неблагоприятное развитие нервной системы, обычно основывается только на оценке массы тела, без учета прироста окружности головы, длины, пропорциональности роста, состава тела или генетического потенциала, не учитывает физиологическую послеродовую потерю массы и последующий догоняющий рост [26]. Так, когортное исследование 898 недоношенных детей с гестационным возрастом менее 30 нед с оценкой диагностической значимости антропометрических показателей для прогнозирования когнитивных нарушений (когнитивный показатель Бейли-III < 80 в 21 мес скорректированного возраста и коэффициент интеллекта Векслера < 70 в 36 мес скорректированного возраста) показало: масса, длина тела и окружность головы на 36-й нед < 10 -го или < 3 -го перцентиля не являются предикторами когнитивных нарушений. Перинатальное поражение мозга и низкий уровень образования матери являлись более значимыми предикторами когнитивных нарушений [33].

Некоторые исследования указывают на большую прогностическую значимость при использовании динамической оценки физического развития [31, 34]. Кроме того, рекомендуется динамическую оценку антропометрических данных (не только массы тела, но и окружности головы) проводить с учетом первоначальной потери массы тела; причем исследователи указывают на большую диагностическую и прогностическую информативность при осуществлении такого подхода [35]. Предложена новая продоль-

ная оценка — «после первоначальной потери массы тела»: снижение z-оценок показателей массы тела и окружности головы более чем на 1 SD, выявленное как можно раньше, еще до выписки ребенка из стационара [36].

Помимо этого, в последнее время начали обсуждать новую концепцию «истинного ЗПНР» — только у пациентов без ЗВУР при рождении, которые имеют ЗПНР в 36 нед или при выписке. Таким образом, показатель «истинная ЗПНР» исключает пациентов со ЗВУР при рождении, которые, вероятно, имеют проблемы роста в результате продолжения нарушения пластических процессов, начавшихся во время внутриутробного периода, а не постнатально [37].

Среди недоношенных детей наибольшего внимания к проблеме постнатального роста заслуживают младенцы, родившиеся с ОНМТ и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Установлено, что у этих детей скорость прибавки массы тела 12 г/кг/сут против 21,2 г/кг/сут на этапе лечения в неонатальном стационаре достоверно связана с увеличением частоты нарушений нервно-психического развития, в том числе с риском развития детского церебрального паралича [38].

В исследовании, выполненном в 2018–2019 гг. (когорта более 90 тыс. недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ, Великобритания), установлено, что перцентиль массы недоношенного ребенка в срок «доношенности» остается меньше, чем его перцентиль массы при рождении. Помимо этого, установлено, что при динамической оценке диагностика ЗПНР более точная — частота ЗПНР в возрасте 28 дней составила 29,3% (против 44,3% при статической оценке); ЗПНР, диагностированная с помощью шкалы IG-21, достоверно связана с повышенной частотой неонатальной заболеваемости, при этом частота выявления ЗПНР меньше при оценке по шкале IG-21, чем при использовании шкалы Fenton, что позволяет избежать избыточной нутритивной нагрузки [39].

В последние годы предприняты усилия по расшифровке возможных механизмов формирования повышенного риска метаболических нарушений у недоношенных детей на фоне догоняющего роста, который может быть связан с тенденцией к постепенному увеличению жировой массы в составе тела [40, 41]. Так, подтверждена значимость эпигенетических механизмов перепрограммирования пластических процессов: установлена корреляция между задержкой постнатального роста массы тела и окружности головы и повышением метилирования ДНК в области генов, ответственных за экспрессию инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF-2), что потенциально связано с отсроченными метаболическими нарушениями [34].

Таким образом, существует «окно возможностей» для управления пластическими процессами и метаболизмом недоношенного ребенка посредством модифицируемых нутритивных стратегий [42, 43] — причем важно не упустить эти возможности и в стационаре, и после выписки недоношенного.

Практические рекомендации по питанию недоношенных детей до и после выписки из стационара обычно дифференцированы по ПМВ (до достижения 32 нед, 32–34 нед, с 34-й нед до возраста «доношенности», далее до 6 мес скорректированного возраста [22]) либо по массе тела при рождении [44]. Однако конкретные рекомендации по дотации белка и энергии на этих этапах несколько отличаются как в зарубежных, так и в отечественных публикациях — диапазоны колебаний составляют для

маловесных детей от 3,5 до 4,5 г/кг/сут и от 110 до 135 ккал/кг/сут [44–46] — эта дотация может обеспечиваться как обогащением грудного молока, так и использованием специализированных смесей [47]. В отдельных публикациях оспаривается необходимость дотации белка > 4 г/кг/сут [48–50]. В «переходном периоде» от 34 нед ПМВ до возраста «доношенности» потребление энергии может быть постепенно снижено до 115 ккал/кг/сут, белка — до 3 г/кг/сут при достаточных темпах роста (10–15 г/кг/сут в течение недели) [44, 45]. Для оптимального развития мышечной ткани ребенка важно достаточное снабжение белком при постепенном уменьшении энергетической составляющей [22, 51], поэтому начиная с возраста «доношенности» увеличивается соотношение белок/энергия [44, 52]. С этапа «доношенности» и до достижения 6 мес скорректированного возраста рекомендовано при потреблении белка ~ 3 г/кг/сут использовать калорийность ~ 110 ккал/кг/сут [22]. Предполагается, что такое питание обеспечивает адекватный рост и состав тела на протяжении первых месяцев жизни [53–55]. Результаты продолжительного наблюдения за детьми, по данным некоторых публикаций, не выявили достоверных отличий у тех, кто получал смесь с повышенным содержанием белка, и у младенцев, получавших небогащенные (стандартные) смеси после выписки [56–58]. Поскольку большинство маловесных недоношенных на искусственном вскармливании все же имеют ЗПНР до 3-месячного возраста, до достижения этого срока признано целесообразным использование высокобелковой смеси при искусственном вскармливании при осторожном отношении к калорийной нагрузке и этапном контроле не только антропометрических и биохимических показателей, но и по возможности состава тела [22, 59]. В отечественных рекомендациях [47] предлагается использовать по индивидуальным показаниям при коррекции ЗПНР у недоношенных детей на грудном вскармливании обогащение грудного молока до 4 мес (паспортный возраст), при искусственном — соответственно сохранить вскармливание высокобелковой специализированной смесью до этого возраста.

Как известно, подавляющее большинство — почти 2/3 всех госпитализированных в неонатальные отделения недоношенных детей — составляют поздние недоношенные дети [60]. В популяции поздних недоношенных детей только 40,5% младенцев восстанавливают свою первоначальную массу тела к моменту выписки из неонатального стационара — т.е. такие дети составляют группу риска задержки постнатального роста [61]. Это мнение подтверждается в других исследованиях: так, среди поздних недоношенных детей в возрасте 1 года ($n = 371$) умеренно выраженную недостаточность массы тела и длины имели 3,4 и 8,7% соответственно, что существенно превышало таковые уровни у доношенных — соответственно 1,0 и 3,4% [62]. В этом исследовании определялась доля «истощенных» детей — т.е. детей, имевших z-оценку массы к длине тела < -2 SD: среди поздних недоношенных в 12 мес таковых было 1,1%; среди доношенных — 0,3%. Авторы прослеживали развитие когорты наблюдаемых детей до двухлетнего возраста — хотя частота недостаточности питания среди поздних недоношенных в возрасте 24 мес несколько снизилась (соответствующие показатели составили 3,0% [недостаток массы], 7,2% [недостаток длины] и 0,8% [истощение]), они все же превышали таковые у доношенных младенцев в этом воз-

расте (соответственно 0,8, 2,9 и 0,4%), причем скорректированные шансы иметь z-оценку отношения массы тела к длине у поздних недоношенных $< -2 SD$ в 12 мес были почти в два раза выше, чем у доношенных [62].

Эти факты свидетельствуют о необходимости поиска адекватных подходов к вскармливанию не только крайне незрелых (детей с ЭНМТ и ОНМТ), но и поздних недоношенных детей. Между тем в отношении обеспечения этих детей «золотым стандартом» питания — грудным молоком — имеются значительные проблемы, отмеченные и зарубежными, и отечественными специалистами. Так, в многоцентровом исследовании было установлено, что при выписке из неонатального стационара исключительно грудное вскармливание было обеспечено в среднем у 14,4% поздних недоношенных; большинство из них получали смесь для недоношенных детей. Более высокие шансы исключительно грудного вскармливания в этом исследовании отмечены у младенцев с гестационным возрастом 34 нед — 21,1% против 12,3% у детей с таковым 36 нед. Возможно, это было связано с более длительным пребыванием более незрелых детей в стационаре [61]. Напротив, в отечественном исследовании более зрелые поздние недоношенные (гестационный возраст — 36 нед) имели более высокие шансы обеспечения грудным вскармливанием при выписке из стационара; помимо гестационного возраста, более высокую вероятность сохранения грудного вскармливания у этих детей обеспечивало прикладывание к груди в первые часы жизни и рождение от одноплодной беременности [63]. По результатам проведенных исследований [61–63] дискутируется проблема разработки энтерального вскармливания поздних недоношенных детей на основе оценки степени нутритивного риска [64], хотя до сих пор общепринятые рекомендации в отношении этих пациентов не разработаны — ни в отношении отдельных нутриентов и калорийности питания, ни в отношении необходимости обогащения грудного молока или выбора смесей для искусственного вскармливания [65, 66].

Заслуживает также внимания отечественный опыт использования специализированного детского лечебного продукта (высокобелкового/высококалорийного) — специализированной молочной смеси «Инфатрини» (2,6 г белка и 101 ккал в 100 мл), «Нутриция». Указанный продукт получали дети первого года жизни с установленным диагнозом задержки постнатального роста. Среди них подавляющее большинство были недоношенными и имели ОНМТ или ЭНМТ при рождении. Продукт назначался по строго индивидуальной схеме в составе лечебного питания детям в постнатальном возрасте старше 12 нед; продукт вводился постепенно, продолжительность его применения составила 2 мес. У всех детей установлена хорошая переносимость продукта — на фоне его использования отмечено уменьшение частоты функциональных нарушений пищеварения. Применение этой смеси для коррекции недостаточности питания было признано эффективным, поскольку удалось достигнуть адекватных темпов прибавки массы тела у 62,5% детей (увеличение индекса массы тела отмечено у 72%), длины тела — у 92%, кожно-жировой складки над трицепсом — у 100% детей. У большинства наблюдавшихся детей увеличился уровень транстиретина (белка, обеспечивающего транспорт гормонов и витаминов), что подтвердило эффективность нутритивной поддержки [67].

Особого внимания заслуживают недоношенные дети с сопутствующими заболеваниями, свойственными этому контингенту. Поэтому целесообразно выделить отдельные клинические фенотипы недостаточности питания у недоношенных с такими заболеваниями. Среди этих заболеваний важное место по своей клинической и медико-социальной значимости занимает бронхолегочная дисплазия (БЛД).

ДЕТИ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ: НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПИТАНИЯ КАК ЧАСТАЯ КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ. ОСОБЕННОСТИ ЭТАПНОЙ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТОВ С БЛД В СТАЦИОНАРЕ И В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ

БЛД отмечается преимущественно у детей, родившихся до истечения 28-й нед беременности, тяжесть ее течения зависит не только от степени незрелости ребенка к моменту рождения, но и от сопутствующих заболеваний, и от характера и длительности респираторной поддержки [68]. БЛД даже при благоприятном течении и исходе характеризуется длительностью патологического процесса, в основе патогенеза которого лежит неспецифическое воспаление незрелой ткани легких [69], приводящее к продолжительной кислородной недостаточности различной степени [68]. В настоящее время признано, что обеспечение адекватного питания играет ведущую роль в эффективной репарации легочной ткани [70]. Так, в некоторых публикациях указывается, что БЛД развивается преимущественно у недоношенных с недостаточной постнатальной дотацией белка и энергии [71, 72].

Алгоритмы ведения и нутритивной поддержки детей с риском формирования БЛД в раннем постнатальном периоде широко представлены в современных публикациях [73]; прежде всего указывается на необходимость ограничения жидкости у этих младенцев с учетом возможных трансэпидермальных потерь воды [74, 75]. В большинстве исследований рекомендуется достаточно высокое обеспечение калориями детей с БЛД — от 120 до 150 ккал/кг/сут — при потреблении белка не менее 3,5 г/кг/сут; при этом установлено, что 65% небелковых калорий должны обеспечиваться за счет углеводов — это более эффективно, чем энергия, поступающая за счет жиров, так как способствует снижению окисления белков [76, 77]. Критерием адекватности пищевой нагрузки у детей с БЛД считается достижение скорости прибавки массы тела от 15 до 20 г/кг/сут [78].

В современных исследованиях расшифрована роль некоторых нутриентов в обеспечении репаративных процессов у младенцев с БЛД. Так, установлена профилактическая роль докозагексаеновой кислоты (ДГК) — у маловесных недоношенных, рожденных матерями, получавшими диету, обогащенную этим нутриентом, частота БЛД снизилась на 12% по сравнению с детьми контрольной группы [79]; хотя другие исследования таких связей при постнатальном обогащении питания ДГК не выявили [80, 81].

Обсуждается профилактическая роль обогащения питания детей с БЛД некоторыми витаминами, в частности А и Е [82], и микроэлементами (препараты цинка) [83].

Разработаны протоколы полного и частичного парентерального питания для детей из группы риска формирования БЛД в первые дни и недели их жизни (эти протоко-

лы не являются предметом рассмотрения в настоящем обзоре). На фоне первичного парентерального питания, объем которого постепенно уменьшается, у детей с риском развития БЛД крайне важно раннее введение грудного молока — предпочтительнее с обогащением; при его отсутствии в стационаре вводится (вначале в рамках трофического питания) специализированная смесь для недоношенных [73].

Таким образом, признано, что детям с БЛД необходимо на 15–20% больше энергии, чем недоношенным без БЛД — в диапазоне 120–150 ккал/кг/сут; но при активном течении (обострении) БЛД — не менее 140 ккал/кг/сут, причем в относительно небольшом объеме получаемого питания, что представляет сложную задачу для врача [84, 85]. Следует учитывать, что длительное применение некоторых медикаментов (стероидов и петлевых диуретиков) при ограниченном потреблении жидкости — это дополнительный фактор риска развития остеопении у детей с БЛД [86, 87].

При обеспечении питания недоношенных с БЛД после выписки из неонатального стационара преимущества грудного вскармливания неоспоримы, но большинству этих пациентов необходимо обогащение грудного молока мультинутриентными фортификаторами [88]; причем при отсутствии материнского молока доказанным профилактическим и лечебным эффектом в отношении БЛД обладает донорское грудное молоко [89]. Рекомендуется так называемое «целевое» (регулируемое) обогащение грудного молока, адекватность которого контролируется по уровню азота мочевины крови [90] или с помощью анализа состава грудного молока [91].

При отсутствии грудного молока в питании недоношенных с БЛД, находящихся в стационаре, используют специализированные смеси для недоношенных, что позволяет обеспечить дотацию энергии и белка при ограничении объема жидкости [92]. Очень важно наличие в этих смесях среднецепочечных триглицеридов, так как они позволяют добиться лучшего усвоения жиров при меньшей затрате энергии [93]. В настоящее время разрабатываются модульные обогатители для специализированных смесей, но это создает риски увеличения осмолярности пищи [94].

Длительное полное парентеральное питание и отсрочка старта энтерального питания признаются факторами риска БЛД — это увеличивает ее частоту более чем в 4 раза [95]. Поэтому рекомендована инициация минимального энтерального питания — 12–24 мл/кг/сут — в первые 3 дня жизни младенца, предпочтительнее — материнское или донорское грудное молоко [96]. Во избежание осложнений такого раннего введения молока *per os* (апноэ, брадикардия, гастроэзофагеальный рефлюкс) предлагается метод транспилорического зондового кормления [97]. К концу пребывания в неонатальном стационаре младенцу с подтвержденным диагнозом БЛД необходимо обеспечить за счет энтерального питания не только калораж (120–150 ккал/кг/сут), но и оптимальную дотацию белка при массе тела до 1000 г — 4–4,5 г/кг/сут, 1000–1800 г — 3,5–4 г/кг/сут при обеспечении общих липидов — 4,8–6,6 г/кг/сут, арахидоновой кислоты — 12–30 мг/кг/сут, ДГК — 18–42 мг/кг/сут [44].

После выписки из стационара маловесные недоношенные, в том числе дети с БЛД, обычно испытывают трудности не только при сосании груди, но и при кормлении через соску, так как у них снижено давление

в ротовой полости при сосании, нарушена координация «сосание – глотание – дыхание», что приводит к повышенному риску аспирации [98, 99], поэтому рекомендовано использовать питание с высокой концентрацией энергии и нутриентов в небольшом объеме — обогащение грудного молока или высококалорийную/высокобелковую смесь, в том числе специализированные смеси для недоношенных детей [98, 99]. Так, вместо смеси «после выписки» можно продолжить использование стартовых смесей для недоношенных, в том числе содержащих 2,4 г белка и 80 ккал в 100 мл [100]. При этом важно регулярно контролировать темпы физического развития младенцев с БЛД и использовать для контроля не только центильные шкалы, но также рассчитывать скорость прибавки массы 1 раз в 5–7 дней — для младенцев, родившихся на 25–36-й нед гестации, оптимальные темпы составляют 15–20 г/кг/сут [78, 101].

Объективный метод оценки адекватности питания у пациентов с БЛД — определение азота мочевины в сыворотке крови: если этот показатель ниже 1,6 ммоль/л — значит, количество белка, получаемое ребенком, недостаточно [102, 103]. Необходим также регулируемый контроль уровней ферритина, фосфора и щелочной фосфатазы [102, 104].

У глубоконедоношенных младенцев, страдающих БЛД и коморбидной перинатальной патологией, длительно сохраняются предпосылки для замедления темпов постнатального роста, что, в свою очередь, по механизму «порочных кругов» снижает эффективность нейросоматической абилитации. Поэтому заслуживает внимания отечественный опыт использования специализированного лечебного продукта «Инфатрини» у глубоконедоношенного ребенка, страдающего БЛД, недостаточностью питания и имеющего последствия перинатального поражения ЦНС в позднем восстановительном периоде. Продукт с высоким содержанием белка и энергии — 2,6 г белка и 100 ккал в 100 мл — был успешно использован в качестве дополнительного питания у ребенка, рожденного на 25-й нед гестации, в постнатальном возрасте 13 мес (корригированный возраст — 9 мес) имевшего БЛД с дыхательной недостаточностью 0–1 степени (классическая форма среднетяжелой степени), ЗПНР средней тяжести (z-оценка для массы тела и длины — –1,8, для окружности головы — –2,4), задержку психомоторного развития. Анализ фактического питания выявил его недостаточность по нутриентам и калоражу; была назначена на 1 мес смесь «Инфатрини», что позволило скорректировать дефициты в рамках стабильного объема кормлений, далее удалось расширить рацион за счет введения «возрастных» продуктов прикорма. Контрольное обследование младенца через 3 мес показало значительное снижение выраженности ЗПНР — величины z-оценок изменились до –1,0 (масса/длина) и –1,5 (окружность головы), снижение выраженности дыхательной недостаточности и улучшение темпов психомоторного развития [105].

КЛИНИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП — РЕБЕНОК С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА: ОСОБЫЕ НУТРИТИВНЫЕ ПОТРЕБНОСТИ, ПРЕД- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ СТРАТЕГИИ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Одна из распространенных патологий детского возраста — врожденные пороки сердца (ВПС) — заслужива-

ет внимания как требующая дифференцированной нутритивной поддержки. Поэтому мы считаем целесообразным выделить клинический фенотип «ребенок с врожденным пороком сердца».

ВПС — это одна из наиболее распространенных и социально значимых патологий у детей раннего возраста. Частота ВПС достигает 9 на 1000 детей, родившихся живыми [106]. Данная патология характеризуется значительным разнообразием конкретных пороков, степенью тяжести нарушений гемодинамики и дисфункций других систем, но в целом для детей с ВПС характерны недостаточность питания и отставание в физическом развитии [107, 108]. Недостаточность питания является в числе прочих одним из основных негативных факторов, которые снижают эффективность этиотропного лечения (в том числе оперативной коррекции) и способствуют значительной коморбидной заболеваемости [109, 110]. Помимо этого, дети с ВПС часто имеют фоновые состояния, в том числе недоношенность, которые сами по себе сопряжены с риском нарушений постнатального питания [111]. Стандартизированные подходы к нутритивной поддержке детей с ВПС пока не разработаны [112].

Особые нутритивные потребности пациентов с ВПС, прежде всего необходимость в дополнительной дотации энергии, особенно при тяжелых («критических») пороках, обусловлены сочетанием хронической гипоксии/гипоксемии, повышенной кардиореспираторной нагрузки, венозного застоя, легочной гипертензии и повышенного выброса катехоламинов [113]. Если ВПС сопровождается гипертрофией и дилатацией желудочков, потребность миокарда в кислороде повышается в 2–3 раза [114].

Патогенетические механизмы формирования задержки роста и недостаточности питания различаются в зависимости от типа порока. Так, при тетраде Фалло, транспозиции магистральных артерий, стенозе легочной артерии и критическом стенозе аортального клапана это в первую очередь тканевая гипоксия; при коарктации аорты, открытом артериальном протоке, гипоплазии левых отделов сердца — гипоперфузия; при дефектах межжелудочковой, межпредсердной перегородок и общем артериальном стволе — гиперциркуляция [112].

Помимо самого ВПС, на метаболизм и усвоение питания у больного ребенка может влиять применение некоторых медикаментов — диуретиков [114], простагландинов, инотропов (последние сами по себе увеличивают потребность миокарда в кислороде и энергии) [112]. При ведении детей с критическими ВПС в отделениях реанимации и интенсивной терапии длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), седация и анальгезия являются факторами отсрочки энтерального питания [113, 115]. Поэтому признано, что пациенты с тяжелыми ВПС нуждаются в усилении энергетической составляющей питания: потребности этих детей в калораже в зависимости от типа порока составляют от 130–150 до 175–180 ккал/кг/сут [114].

Старт энтерального питания у новорожденных с критическими ВПС часто вынужденно откладывается, хотя раннее минимальное трофическое питание снижает риски некротизирующего энтероколита, особенно если это питание — грудное молоко [116–118]. В то же время обогащение грудного молока для детей с тяжелыми пороками нежелательно, поскольку это повышает осмоляемость питания [119].

В отдельных клиниках разработаны дифференцированные пред- и послеоперационные стратегии нутритивной поддержки детей с ВПС в зависимости от возраста пациента, тяжести и характера нарушений гемодинамики и фоновых факторов, а также с учетом режимов респираторной поддержки, возможностей ограничения парентерального питания и выбора оптимальной методики энтерального кормления [114, 120]. Алгоритмы постепенного наращивания объемов энтерального питания включают дифференциацию по гестационному и постнатальному возрасту и целевые показатели прибавки массы тела пациентов [121–123].

Одна из основных проблем как при до-, так и послеоперационном ведении ребенка с ВПС — это необходимость сокращения объема получаемой жидкости [124], что ограничивает как парентеральное, так и энтеральное питание. На этапе подготовки ребенка к хирургическому вмешательству необходимо учитывать возможный риск избыточного легочного кровотока, в то же время не допуская возможной относительной гиповолемии на фоне предоперационной энтеральной паузы [125]. Во время операции с использованием искусственного кровообращения (ИК) обычно развиваются гемодилюция, синдром капиллярной утечки, что приводит к повышению риска висцеральных отеков, которые сохраняются после операции [126], поэтому в первые сутки после кардиохирургического вмешательства потребление жидкости сокращают наполовину. Помимо обеспечения достаточного калоража питания, важный аспект нутритивной стратегии у детей с ВПС — дополнительное обеспечение белком, причем особенно это важно в послеоперационном периоде для обеспечения восстановительных процессов, адекватности заживления послеоперационной раны и сохранения мышечной ткани [127]. Для детей первых 2 лет жизни, находящихся в критическом состоянии, в том числе и при тяжелых ВПС, рекомендуют потребление белка до 3 г/кг/сут, особенно это важно для пациентов на ИВЛ [117, 123, 128]. В отдельных публикациях доказывается, что обеспечение дотации белка преимущественно за счет парентерального введения аминокислот сопряжено с повышенным риском неблагоприятного воздействия последних на развивающийся мозг — напротив, белки, вводимые энтерально, способствуют развитию структур головного мозга [129]. Поэтому во многих странах проводится поиск адекватных путей энтерального питания младенцев с ВПС; при этом отмечается необходимость комплексного, мультидисциплинарного подхода [112, 130].

Для обеспечения достаточной калорийности и должного содержания белка при ограниченном объеме энтерального питания у младенцев в послеоперационном периоде в последние годы используют высококалорийные продукты, обогащенные белком, например «Инфатрини». Американское общество парентерального и энтерального питания опубликовало систематический обзор и метаанализ данных за период с 2000 до 2020 г. [131], в котором представлено влияние этих продуктов на течение послеоперационного периода у младенцев с ВПС. В группах пациентов, которые получали такие продукты, отмечены достоверно более высокое потребление белка и калорий, а также более оптимальная динамика нарастания массы тела в сравнении с контрольными группами, при этом переносимость питания была удовлетворитель-

ной; по срокам длительности ИВЛ и пребывания в стационаре достоверной статистической разницы между группами не было.

В отношении использования высококалорийных смесей у детей с ВПС, особенно в послеоперационном периоде, единого мнения нет. Так, в отдельных публикациях указывается на положительную динамику массы тела у пациентов при использовании таких смесей, но при этом часто отмечаются эпизоды непереносимости пищи — «срывы» энтерального питания [132]. В то же время другие исследования не подтверждают достоверного увеличения частоты нежелательных пищевых реакций. Так, в исследовании, выполненном в Китае [127], наблюдалось 3 группы пациентов в послеоперационном периоде (операции с использованием ИК). Дети были рандомизированы в зависимости от энтерального обеспечения белком (энтеральное кормление смесями начинали через 6 ч после окончания ИК в объеме, эквивалентном 1,3 г/кг/сут, 2,5 г/кг/сут и 4 г/кг/сут белка), у них методом непрямой калориметрии измеряли расход энергии в покое; изучали также азотистый баланс, окружности плеча и толщину кожной складки. Было установлено, что расход энергии в покое между тремя группами детей достоверно не различался, но баланс азота и антропометрические показатели более оптимальными были у детей, получавших высокобелковое питание. Авторы делают вывод: у детей грудного возраста, оперированных по поводу комбинированных ВПС, в первые 5 дней после прекращения ИК потребление белка 4 г/кг/сут и энергии 60 ккал/кг/сут способствуют улучшению нутритивного статуса без нежелательных побочных явлений.

В другом рандомизированном контролируемом исследовании, выполненном в педиатрическом кардиологическом центре [133], в качестве рабочей гипотезы для разрешения дилеммы ограничения жидкостной нагрузки и повышенной потребности в энергии у детей, оперированных по поводу ВПС, было решено использовать высокоэнергетический продукт энтерального питания, не «перегруженный» белком и другими нутриентами. Для оценки антропометрических параметров детей использовали z-оценки шкалы ВОЗ (в том числе массы тела к росту, массы тела к возрасту и роста к возрасту). 40 оперированных младенцев получали высококалорийную смесь (100 ккал / 100 мл, белок — 2–3 г / 100 мл, осмотическое давление — 281–340 мОсм /л); в группе сравнения дети получали обычную смесь (67–82 ккал / 100 мл, белок 1,8–2,3 г / 100 мл, осмотическое давление 185–340 мОсм/л). Дети, находящиеся на ИВЛ, получали питание через назогастральный зонд; после экстубации они постепенно переводились на кормление через соску; график наращивания объемов питания был индивидуальным, при появлении признаков непереносимости пищи введение энтерального питания прекращали. Летальных исходов в обеих группах детей не было.

По результатам проведенного исследования статистически значимой разницы в объемах суточного энтерального питания не отмечалось (при значительной разнице потребленных калорий — существенно больше у детей на высококалорийной смеси). Потребление белка было достоверно более высоким в основной группе, при этом никаких различий по частоте нежелательных побочных явлений (диарея, скрытая кровь в стуле) между группами не зарегистрировано. В группе детей, получавших

высокоэнергетическую смесь, потребовалась достоверно менее длительная ИВЛ (35 ч против 81 ч в группе сравнения), у них в 10 раз реже отмечалось развитие пневмонии в послеоперационном периоде (2,5% против 25%). Достоверно более высокими в основной группе пациентов были также величины окружности бицепса и толщины кожной складки трицепса. На основании вышеописанных результатов авторы делают обоснованный вывод о безопасности и эффективности рано начатого после операции применения высокоэнергетического энтерального питания в небольших (индивидуально определенных) объемах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, клинические фенотипы недостаточности питания у детей раннего возраста характеризуются значительным разнообразием — это обусловлено различиями в этиологии и патогенезе многочисленных состояний, сопровождающихся нарушениями пластических процессов, сложным переплетением генетических и эпигенетических факторов в формировании недостаточности питания. Даже незначительные расстройства питания у младенцев не могут быть признаны «безобидными», так как они сопряжены с повышенным риском снижения общей резистентности организма и отсроченных метаболических расстройств. Один из контингентов, требующих особого внимания при развитии постнатальных нарушений роста — это недоношенные дети, в том числе имеющие коморбидную патологию (БЛД, ВПС и другие заболевания). Этапная коррекция нарушений питания у этих пациентов требует строго персонализированного подхода и динамического контроля, а также творческого поиска в плане использования специализированных продуктов детского питания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке компании «Нутриция Эдванс».

FINANCING SOURCE

The article was funded by Nutricia Advance.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Е.П. Бомбардинова

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

Е.А. Приходько

<https://orcid.org/0000-0002-4348-9251>

А.Ю. Кругляков

<https://orcid.org/0000-0001-5055-0885>

А.А. Михеева

<https://orcid.org/0000-0001-9092-6453>

А.Р. Ларина

<https://orcid.org/0000-0002-0701-0274>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rodríguez-Cano AM, Mier-Cabrera J, Muñoz-Manrique C, et al. Anthropometric and clinical correlates of fat mass in healthy term infants at 6 months of age. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):60. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1430-x>
2. Barstow C, Rerucha C. Evaluation of Short and Tall Stature in Children. *Am Fam Physician.* 2015;92(1):43–50.
3. Singhal A. Long-Term Adverse Effects of Early Growth Acceleration or Catch-Up Growth. *Ann Nutr Metab.* 2017;70(3):236–240. doi: <https://doi.org/10.1159/000464302>
4. de Onís M, Monteiro C, Akre J, Glugston G. The worldwide magnitude of protein-energy malnutrition: an overview from the WHO Global Database on Child Growth. *Bull World Health Organ.* 1993;71(6):703–712.
5. Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2013;382(9890):427–451. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60937-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60937-X)
6. Guerrant RL, DeBoer MD, Moore SR, et al. The impoverished gut — a triple burden of diarrhoea, stunting and chronic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(4):220–229. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.239>
7. Mayneris-Perxachs J, Swann JR. Metabolic phenotyping of malnutrition during the first 1000 days of life. *Eur J Nutr.* 2019;58(3):909–930. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1679-0>
8. Dipasquale V, Cucinotta U, Romano C. Acute Malnutrition in Children: Pathophysiology, Clinical Effects and Treatment. *Nutrients.* 2020;12(8):2413. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12082413>
9. Patterson GT, Manthi D, Osuna F, et al. Environmental, Metabolic, and Inflammatory Factors Converge in the Pathogenesis of Moderate Acute Malnutrition in Children: An Observational Cohort Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;104(5):1877–1888. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0963>
10. World Health Organization: WHO Multicentre Growth Reference Study Group. *WHO Child Growth Standards: head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: methods and development.* 217. Geneva: World Health Organization; 2006.
11. World Health Organization: WHO Multicentre Growth Reference Study Group. *WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development.* 336. Geneva: World Health Organization; 2006.
12. Caulfield LE, de Onis M, Blossner M, Black RE. Undernutrition as an underlying cause of child deaths associated with diarrhea, pneumonia, malaria, and measles. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(1):193–198. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.1.193>
13. Bartz S, Mody A, Hornik C, et al. Severe acute malnutrition in childhood: hormonal and metabolic status at presentation, response to treatment, and predictors of mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):2128–2137. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4018>
14. Chisti MJ, Graham SM, Duke T, et al. Post-discharge mortality in children with severe malnutrition and pneumonia in Bangladesh. *PLoS One.* 2014;9(9):e107663. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107663>
15. Mayneris-Perxachs J, Lima AA, Guerrant RL, et al. Urinary N-methylnicotinamide and beta-aminoisobutyric acid predict catch-up growth in undernourished Brazilian children. *Sci Rep.* 2016;6:19780. doi: <https://doi.org/10.1038/srep19780>
16. Maes M, Leonard BE, Myint AM, et al. The new ‘5-HT’ hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(3):702–721. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2010.12.017>
17. Semba RD, Shardell M, Sakr Ashour FA, et al. Child stunting is associated with low circulating essential amino acids. *EBioMedicine.* 2016;6:246–252. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.02.030>
18. Larson-Nath C, Goday P. Malnutrition in Children With Chronic Disease. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(3):349–358. doi: <https://doi.org/10.1002/ncp.10274>
19. Kiely ME. Risks and benefits of vegan and vegetarian diets in children. *Proc Nutr Soc.* 2021;80(2):159–164. doi: <https://doi.org/10.1017/S002966512100001X>
20. Kostecka M, Kostecka-Jarecka J. Knowledge on the Complementary Feeding of Infants Older than Six Months among Mothers Following Vegetarian and Traditional Diets. *Nutrients.* 2021;13(11):3973. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13113973>
21. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012;379(9832):2162–2172. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4)
22. Ruys CA, van de Lagemaat M, Rotteveel J, et al. Improving long-term health outcomes of preterm infants: how to implement the findings of nutritional intervention studies into daily clinical practice. *Eur J Pediatr.* 2021;180(6):1665–1673. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03950-2>
23. Spittle AJ, Cameron K, Doyle LW, Cheong JL. Motor impairment trends in extremely preterm children: 1991–2005. *Pediatrics.* 2018;141(4):e20173410. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-3410>
24. Twilhaar ES, Wade RM, de Kieviet JF, et al. Cognitive outcomes of children born extremely or very preterm since the 1990s and associated risk factors: a meta-analysis and meta-regression. *JAMA Pediatr.* 2018;172(4):361–367. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.5323>
25. Sipola-Leppanen M, Kajantie E. Should we assess cardiovascular risk in young adults born preterm? *Curr Opin Lipidol.* 2015;26(4):282–287. doi: <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000190>
26. Fenton TR, Cormack B, Goldberg D, et al. “Extrauterine growth restriction” and “postnatal growth failure” are misnomers for preterm infants. *J Perinatol.* 2020;40(5):704–714. doi: <https://doi.org/10.1038/s41372-020-0658-5>
27. Crump C. An overview of adult health outcomes after preterm birth. *Early Hum Dev.* 2020;150:105187. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020>
28. Fenton TR, Kim JHA. Systematic review and meta-analysis to revise the fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:1–13. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-59>
29. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014;384(9946):857–868. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60932-6)
30. Fenton TR, Chan HT, Madhu A, et al. Preterm infant growth velocity calculations: a systematic review. *Pediatrics.* 2017;139(3):e20162045. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2045>
31. González-García L, García-López E, Fernández-Colomer B, et al. Extrauterine Growth Restriction in Very Low Birth Weight Infants: Concordance Between Fenton 2013 and INTERGROWTH-21st Growth Charts. *Front Pediatr.* 2021;9:690788. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.690788>
32. Yang YN. Current concepts of very low birth weight infants with extra-uterine growth restriction. *Pediatr Neonatol.* 2022;63(1):3–4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2021.12.001>
33. Fenton TR, Nasser R, Creighton D, et al. Weight, length, and head circumference at 36 weeks are not predictive of later cognitive impairment in very preterm infants. *J Perinatol.* 2021;41(3):606–614. doi: <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00855-0>
34. Tozzi MG, Moscuza F, Michelucci A, et al. Extrauterine Growth Restriction (EUGR) in Preterm Infants: Growth Patterns, Nutrition, and Epigenetic Markers. A Pilot Study. *Front Pediatr.* 2018;6:408. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00408>
35. Maiocco G, Migliaretti G, Cresi F, et al. Evaluation of Extrauterine Head Growth From 14-21 days to Discharge With Longitudinal Intergrowth-21st Charts: A New Approach to Identify Very Preterm Infants at Risk of Long-Term Neurodevelopmental Impairment. *Front Pediatr.* 2020;8:572930. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.572930>
36. De Rose DU, Cota F, Gallini F, et al. Extra-uterine growth restriction in preterm infants: neurodevelopmental outcomes according to different definitions. *Eur J Paediatr Neurol.* 2021;33:135–145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.06.004>

37. Figueras-Aloy J, Palet-Trujols C, Matas-Barceló I, et al. Extra-uterine growth restriction in very preterm infant: etiology, diagnosis, and 2-year follow-up. *Eur J Pediatr*. 2020;179(9):1469–79. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03628-1>
38. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117(4):1253–1261. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1368>
39. Greenbury SF, Angelini ED, Ougham K, et al. Birthweight and patterns of postnatal weight gain in very and extremely preterm babies in England and Wales, 2008–19: a cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(10):719–728. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00232-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00232-7)
40. Singh AS, Mulder C, Twisk JW, et al. Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature. *Obes Rev*. 2008;9(5):474–488. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2008.00475.x>
41. Kerkhof GF, Willemsen RH, Leunissen RW, et al. Health profile of young adults born preterm: negative effects of rapid weight gain in early life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4498–4506. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1716>
42. Schneider N, Garcia-Rodenas CL. Early nutritional interventions for brain and cognitive development in preterm infants: a review of the literature. *Nutrients*. 2017;9(3):187. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9030187>
43. Hay WW Jr. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology*. 2008;94(4):245–254. doi: <https://doi.org/10.1159/000151643>
44. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(1):85–91. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181adaee0>
45. Lapillonne A, O'Connor DL, Wang D, Rigo J. Nutritional recommendations for the late-preterm infant and the preterm infant after hospital discharge. *J Pediatr*. 2013;162(3 Suppl):S90–S100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.058>
46. Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(5):536–542. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31822a009d>
47. Сафронова Л.Н., Федорова Л.А. *Недоношенный ребенок: справочник*. М.: Status Praesens; 2020. 312 с. [Safronova LN, Fedorova LA. *Nedonoshennyi rebenok: Book of reference*. Moscow: Status Praesens; 2020. 312 p. (In Russ).]
48. Fenton TR, Al-Wassia H, Premji SS, Sauve RS. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6(6):CD003959. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003959.pub4>
49. Olsen IE, Harris CL, Lawson ML, Berseth CL. Higher protein intake improves length, not weight, z scores in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(4):409–416. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000237>
50. Atchley CB, Cloud A, Thompson D, et al. Enhanced protein diet for preterm infants: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(2):218–223. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002376>
51. Hay WW Jr, Brown LD, Denne SC. Energy requirements, protein-energy metabolism and balance, and carbohydrates in preterm infants. *World Rev Nutr Diet*. 2014;110:64–81. doi: <https://doi.org/10.1159/000358459>
52. Amisshah EA, Brown J, Harding JE. Protein supplementation of human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):Cd000433. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000433.pub3>
53. Teller IC, Embleton ND, Griffin IJ, van Elburg RM. Post-discharge formula feeding in preterm infants: a systematic review mapping evidence about the role of macronutrient enrichment. *Clin Nutr*. 2016;35(4):791–801. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.08.006>
54. Young L, Embleton ND, McGuire W. Nutrient-enriched formula versus standard formula for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD004696. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004696.pub5>
55. Ames EM, Schaafsma A, Cranendonk A, Lafeber HN. Optimal growth and lower fat mass in preterm infants fed a protein-enriched postdischarge formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(2):200–207. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318181a150d>
56. Ruys CA, van de Lagemaat M, Finken MJ, Lafeber HN. Follow-up of a randomized trial on postdischarge nutrition in preterm-born children at age 8 y. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(2):549–558. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.145375>
57. Ruys CA, Broring T, van Schie PEM, et al. Neurodevelopment of children born very preterm and/or with a very low birth weight: 8-Year follow-up of a nutritional RCT. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2019;30:190–198. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.12.083>
58. Cooke RJ, Embleton ND, Griffin IJ, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: growth and development at 18 months of age. *Pediatr Res*. 2001;49(5):719–722. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-200105000-00018>
59. Villar J, Giuliani F, Barros F, et al. Monitoring the postnatal growth of preterm infants: a paradigm change. *Pediatrics*. 2018;141(2):e20172467. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2467>
60. Karnati S, Kollikonda S, Abu-Shaweesh J. Late preterm infants — Changing trends and continuing challenges. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2020;7(1):36–44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2020.02.006>
61. Quan MY, Li ZH, Wang DH, et al. Multi-center Study of Enteral Feeding Practices in Hospitalized Late Preterm Infants in China. *Biomed Environ Sci*. 2018;31(7):489–498. doi: <https://doi.org/10.3967/bes2018.066>
62. Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR, et al. Late preterm birth is a risk factor for growth faltering in early childhood: a cohort study. *BMC Pediatr*. 2009;9:71. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-9-71>
63. Приходько Е.А., Беляева И.А., Кругляков А.Ю. и др. Факторы, ассоциированные с исключительно грудным вскармливанием поздних недоношенных детей в неонатальном стационаре: одномоментное исследование // Вопросы современной педиатрии. — 2022. — Т. 21. — № 1. — С. 29–35. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1.2384> [Prikhodko EA, Belyaeva IA, Kruglyakov AYU, et al. Factors Associated with Exclusive Breastfeeding of Late Preterm Infants in Neonatal Hospital: Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(1):29–35. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1.2384>]
64. Zhang L, Li Y, Liang S, et al. Postnatal length and weight growth velocities according to Fenton reference and their associated perinatal factors in healthy late preterm infants during birth to term-corrected age: an observational study. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):1. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0596-4>
65. Lapillonne A, Bronsky J, Campoy C, et al. Feeding the late and moderately preterm infant: a position paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(2):259–270. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002397>
66. Johnson MJ, King C, Boddy B, et al. The nutritional needs of moderate-late preterm infants. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2022;83(4):1–9. doi: <https://doi.org/10.12968/hmed.2022.0148>
67. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Лукоянова О.Л. и др. Лечебное питание с применением специализированного детского молочного продукта для энтерального питания с повышенным содержанием белка и энергии у детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью // Педиатрическая фармакология. — 2016. — Т. 13. — № 1. — С. 27–32. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v13i1.1511> [Namazova-Baranova LS, Turti TV, Lukoyanova OL, et al. Clinical Nutrition Involving a Specialized Protein- and Calorie-Rich Pediatric Milk Product for Enteral Feeding of Infants with Protein-Calorie Deficiency. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016;13(1):27–32. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v13i1.1511>]
68. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. *Neonatology*. 2019;115(4):384–391. doi: <https://doi.org/10.1159/000497422>
69. Lignelli E, Palumbo F, Myti D, Morty RE. Recent advances in our understanding of the mechanisms of lung alveolarization and bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Cell Mol Physiol*. 2019;317(6):L832–L887. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00369.2019>

70. Poindexter BB, Martin CR. Impact of Nutrition on Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol*. 2015;42(4):797–806. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.08.007>
71. Milanese BG, Lima PA, Villela LD, et al. Assessment of early nutritional intake in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr*. 2021;180(5):1423–1430. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03912-0>
72. Al-Jebawi Y, Agarwal N, Wargo SG, et al. Low caloric intake and high fluid intake during the first week of life are associated with the severity of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med*. 2020;13(2):207–214. doi: <https://doi.org/10.10233/NPM-190267>
73. Rocha G, Guimarães H, Pereira-da-Silva L. The Role of Nutrition in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia: A Literature Review and Clinical Approach. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(12):6245. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph18126245>
74. Zhang R, Lin XZ, Chang YM, et al. Nutritional Committee of Neonatology Branch of Chinese Medical Doctor Association; Editorial Committee of Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. Expert consensus on nutritional management of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Chin J Contemp Paediatr*. 2020;22(8):805–814. doi: <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2005080>
75. Guo MMH, Chung CH, Chen FS, et al. Severe Bronchopulmonary Dysplasia is Associated with Higher Fluid Intake in Very Low-Birth-Weight Infants: A Retrospective Study. *Am J Perinatol*. 2014;30:155–162. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1376393>
76. Gianni ML, Roggero P, Colnaghi MR, et al. The role of nutrition in promoting growth in pre-term infants with bronchopulmonary dysplasia: A prospective non-randomised interventional cohort study. *BMC Pediatr*. 2014;14:235. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-235>
77. Kashyap S, Towers HM, Sahni R, et al. Effects of quality of energy on substrate oxidation in enterally fed, low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(3):374–380. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.3.374>
78. Fenton TR, Anderson D, Groh-Wargo S, et al. An Attempt to Standardize the Calculation of Growth Velocity of Preterm Infants — Evaluation of Practical Bedside Methods. *J Pediatr*. 2018;196:77–83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.10.005>
79. Manley BJ, Makrides M, Collins CT, et al. For the DINO Steering Committee High-Dose Docosahexaenoic Acid Supplementation of Preterm Infants: Respiratory and Allergy Outcomes. *Am Acad Pediatr*. 2011;128(1):e71–e77. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2405>
80. Wang Q, Zhou B, Cui Q, Chen C. Omega-3 Long-chain Polyunsaturated Fatty Acids for Bronchopulmonary Dysplasia: A Meta-analysis. *J Pediatr*. 2019;144(1):e20190181. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0181>
81. Tanaka K, Tanaka S, Shah N, et al. Docosahexaenoic acid and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *J Matern Neonatal Med*. 2022;35(9):1730–1738. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1769590>
82. Mank E, Naninck EFG, Limpens J, et al. Enteral Bioactive Factor Supplementation in Preterm Infants: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(10):2916. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12102916>
83. Vázquez-Gomis R, Bosch-Gimenez V, Juste-Ruiz M, et al. Zinc concentration in preterm newborns at term age, a prospective observational study. *BMJ Paediatr Open*. 2019;3(1):e000527. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000527>
84. Dani C, Poggi C. Nutrition and bronchopulmonary dysplasia. *J Matern Neonatal Med*. 2012;25(Suppl 3):37–40. doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.712314>
85. Denne SC. Energy Expenditure in Infants with Pulmonary Insufficiency: Is There Evidence for Increased Energy Needs? *J Nutr*. 2001;131(3):935S–937S. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/131.3.935S>
86. White AM, Liu P, Yee K, et al. Determinants of Severe Metabolic Bone Disease in Very Low-Birth-Weight Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia Admitted to a Tertiary Referral Center. *Am J Perinatol*. 2015;33(1):107–113. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1560043>
87. Park JS, Jeong SA, Cho JY, et al. Risk Factors and Effects of Severe Late-Onset Hyponatremia on Long-Term Growth of Prematurely Born Infants. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(5):472–483. doi: <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.5.472>
88. Arslanoglu S, Boquien CY, King C, et al. Fortification of Human Milk for Preterm Infants: Update and Recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Milk Fortification. *Front Pediatr*. 2019;7:76. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00076>
89. Villamor-Martínez E, Pierro M, Cavallaro G, et al. Donor Human Milk Protects against Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(2):238. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10020238>
90. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: Does it make a difference? *J Perinatol*. 2006;26(10):614–621. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211571>
91. McLeod G, Sherriff J, Hartmann PE, et al. Comparing different methods of human breast milk fortification using measured v. assumed macronutrient composition to target reference growth: A randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2015;115(3):431–439. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114515004614>
92. Bott L, Béghin L, Devos P, et al. Nutritional Status at 2 Years in Former Infants with Bronchopulmonary Dysplasia Influences Nutrition and Pulmonary Outcomes During Childhood. *Pediatr Res*. 2006;60(3):340–344. doi: <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000232793.90186.ca>
93. Brunton JA, Saigal S, Atkinson SA. Growth and body composition in infants with bronchopulmonary dysplasia up to 3 months corrected age: A randomized trial of a high-energy nutrient-enriched formula fed after hospital discharge. *J Pediatr*. 1998;133(3):340–345. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70266-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70266-5)
94. Pereira-Da-Silva L, Dias MPG, Virella D, et al. Osmolality of preterm formulas supplemented with nonprotein energy supplements. *Eur J Clin Nutr*. 2007;62:274–278. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602736>
95. Konnikova Y, Zaman MM, Makda M, et al. Late Enteral Feedings Are Associated with Intestinal Inflammation and Adverse Neonatal Outcomes. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132924. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132924>
96. Moltu SJ, Bronsky J, Embleton N, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Nutritional management of the critically ill neonate: A Position Paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;73(2):274–289. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003076>
97. Malcolm WF, Smith PB, Mears S, et al. Transpyloric tube feeding in very low birthweight infants with suspected gastroesophageal reflux: Impact on apnea and bradycardia. *J Perinatol*. 2009;29(5):372–375. doi: <https://doi.org/10.1038/jp.2008.234>
98. Guimarães H, Rocha G, Guedes MB, et al. Nutrition of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia after hospital discharge — Part I. *J Pediatr Neonatal Individ Med*. 2014;3(1):e030116. doi: <https://doi.org/10.7363/030116>
99. Guimarães H, Rocha G, Guedes MB, et al. Nutrition of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia after hospital discharge — Part II. *J Pediatr Neonatal Individ Med*. 2014;3:e030117. doi: <https://doi.org/10.7363/030117>
100. Villa E, Barachetti R, Barbarini M. Nutritional management of preterm newborn after hospital discharge: Energy and nutrients. *Pediatr Medica Chir*. 2017;39(4):170. doi: <https://doi.org/10.4081/pmc.2017.170>
101. Pereira-da-Silva L, Virella D, Frutuoso S, et al. Recommendation of charts and reference values for assessing growth of preterm infants: Update by the Portuguese Neonatal Society. *Port J Pediatr*. 2020;51:73–78. doi: <https://doi.org/10.25754/pjp.2020.18888>
102. Pereira-Da-Silva L, Virella D, Fusch C. Nutritional Assessment in Preterm Infants: A Practical Approach in the NICU. *Nutrients*. 2019;11(9):1999. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11091999>
103. Johnson MJ, Wiskin AE, Pearson F, et al. How to use: Nutritional assessment in neonates. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2014;100(3):147–154. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306448>
104. Visser F, Spruij AJ, Brus F. The validity of biochemical markers in metabolic bone disease in preterm infants: A systematic review. *Acta Paediatr*. 2012;101(6):562–568. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02626.x>
105. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В., Приходько Е.А. Использование специализированного лечебного продукта у недоношенного ребенка с постнатальной недостаточностью

- питания: клинический случай // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 6. — С. 521–529. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6.2359> [Belyaeva IA, Bombardirova EP, Turti TV, Prikhodko EA. Special Medical Food in Premature Child with Postnatal Malnutrition: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6):521–529. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6.2359>]
106. Marino LV, Johnson MJ, Hall NJ, et al. The development of a consensus-based nutritional pathway for infants with CHD before surgery using a modified Delphi process. *Cardiol Young*. 2018;28(7):938–948. doi: <https://doi.org/10.1017/S1047951118000549>
107. Marino LV, Johnson MJ, Davies NJ, et al. Improving growth of infants with congenital heart disease using a consensus-based nutritional pathway. *Clin Nutr*. 2020;39(8):2455–2462. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.10.031>
108. Argent AC, Balachandran R, Vaidyanathan B, et al. Management of undernutrition and failure to thrive in children with congenital heart disease in low- and middle-income countries. *Cardiol Young*. 2017;27(S6):S22–S30. doi: <https://doi.org/10.1017/S104795111700258X>
109. Schwalbe-Terilli CR, Hartman DH, Nagle ML, et al. Enteral feeding and caloric intake in neonates after cardiac surgery. *Am J Crit Care*. 2009;18(1):52–57. doi: <https://doi.org/10.4037/ajcc2009405>
110. Hehir DA, Cooper DS, Walters EM, Ghanayem NS. Feeding, growth, nutrition, and optimal interstage surveillance for infants with hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young*. 2011;21(Suppl 2):59–64. doi: <https://doi.org/10.1017/S1047951111001600>
111. Norman M, Hakansson S, Kusuda S, et al. Neonatal outcomes in very preterm infants with severe congenital heart defects: An international cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(5):e015369. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015369>
112. Salvatori G, De Rose DU, Massolo AC, et al. Current Strategies to Optimize Nutrition and Growth in Newborns and Infants with Congenital Heart Disease: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2022;11(7):1841. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11071841>
113. Karpen HE. Nutrition in the Cardiac Newborns. Evidence-based Nutrition Guidelines for Cardiac Newborns. *Clin Perinatol*. 2016;43(1):131–145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.11.009>
114. Steltzer M, Rudd N, Pick B. Nutrition care for newborns with congenital heart disease. *Clin Perinatol*. 2005;32(4):1017–1030, xi. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2005.09.010>
115. Wong JJM, Cheifetz IM, Ong C, et al. Nutrition Support for Children Undergoing Congenital Heart Surgeries: A Narrative Review. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2015;6(3):443–454. doi: <https://doi.org/10.1177/2150135115576929>
116. Jones CE, Desai H, Fogel JL, et al. Disruptions in the development of feeding for infants with congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2021;31(4):589–596. doi: <https://doi.org/10.1017/S1047951120004382>
117. Cognata A, Kataria-Hale J, Griffiths P, et al. Human Milk Use in the Preoperative Period Is Associated with a Lower Risk for Necrotizing Enterocolitis in Neonates with Complex Congenital Heart Disease. *J Pediatr*. 2019;215:11–16.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.08.009>
118. Martini S, Aceti A, Galletti S, et al. To feed or not to feed: A critical overview of enteral feeding management and gastrointestinal complications in preterm neonates with a patent ductus arteriosus. *Nutrients*. 2020;12(1):83. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010083>
119. Malhotra A, Veldman A, Menahem S. Does milk fortification increase the risk of necrotising enterocolitis in preterm infants with congenital heart disease? *Cardiol Young*. 2013;23(30):450–453. doi: <https://doi.org/10.1017/S1047951112000947>
120. Tume LN, Balmaks R, Da Cruz E, et al. Enteral Feeding Practices in Infants with Congenital Heart Disease Across European PICUs: A European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care Survey. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(2):137–144. doi: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001412>
121. Furlong-Dillard J, Neary A, Marietta J, et al. Evaluating the Impact of a Feeding Protocol in Neonates before and after Biventricular Cardiac Surgery. *Pediatr Qual Saf*. 2018;3(3):e080. doi: <https://doi.org/10.1097/pq9.0000000000000080>
122. Newcombe J, Fry-Bowers E. A Post-operative Feeding Protocol to Improve Outcomes for Neonates with Critical Congenital Heart Disease. *J Pediatr Nurs*. 2017;35:139–143. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2016.12.010>
123. O'Neal Maynard P, Johnson M, Xu M, et al. A Multi-Interventional Nutrition Program for Newborns with Congenital Heart Disease. *J Pediatr*. 2021;228:66–73.e2. <https://doi.org/doi:10.1016/j.jpeds.2020.08.039>
124. Hansson L, Lind T, Wiklund U, et al. Fluid restriction negatively affects energy intake and growth in very low birthweight infants with haemodynamically significant patent ductus arteriosus. *Acta Paediatr*. 2019;108(11):1985–1992. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.14815>
125. McCammond AN, Axelrod DM, Bailly DK, et al. Pediatric cardiac intensive care society 2014 consensus statement: Pharmacotherapies in cardiac critical care fluid management. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(3 Suppl 1):S35–S48. doi: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000633>
126. Hanot J, Dingankar AR, Sivarajan VB, et al. Fluid management practices after surgery for congenital heart disease: A worldwide survey. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(4):357–364. doi: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001818>
127. Zhang J, Cui YQ, Luo Y, et al. Assessment of Energy and Protein Requirements in Relation to Nitrogen Kinetics, Nutrition, and Clinical Outcomes in Infants Receiving Early Enteral Nutrition Following Cardiopulmonary Bypass. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2021;45(3):553–566. doi: <https://doi.org/10.1002/jpen.1863>
128. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(7):675–715. doi: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001134>
129. Terrin G, De Nardo MC, Boscarino G, et al. Early Protein Intake Influences Neonatal Brain Measurements in Preterms: An Observational Study. *Front Neurol*. 2020;11:885. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00885>
130. Gu Y, Hu Y, Zhang H, et al. Implementation of an Evidence-Based Guideline of Enteral Nutrition for Infants with Congenital Heart Disease: A Controlled Before-And-After Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(6):e369–e377. doi: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002296>
131. Singal A, Sahu MK, Trilok Kumar G, Kumar A. Effect of energy- and/or protein-dense enteral feeding on postoperative outcomes of infant surgical patients with congenital cardiac disease: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Clin Pract*. 2022;37(3):555–566. doi: <https://doi.org/10.1002/ncp.10799>
132. Zhang J, Cui YQ, Ma Md ZM, et al. Energy and Protein Requirements in Children Undergoing Cardiopulmonary Bypass Surgery: Current Problems and Future Direction. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2019;43(1):54–62. doi: <https://doi.org/10.1002/jpen.1314>
133. Ni P, Chen X, Zhang Y, et al. High-Energy Enteral Nutrition in Infants After Complex Congenital Heart Surgery. *Front Pediatr*. 2022;10:869415. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.869415>

<https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2490>Л.М. Яцык¹, Г.А. Каркашадзе¹, В.В. Алтунин¹, И.А. Поваляева¹, П.А. Прудников¹, Е.А. Вишнева^{1, 2}, Е.В. Кайтукова^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия — перспективный метод изучения когнитивных функций у детей

Контактная информация:

Яцык Леонид Михайлович, младший научный сотрудник отдела развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, 1а, тел.: +7 (495) 427-88-88, e-mail: leonid2rgmu@gmail.com

Статья поступила: 17.10.2022, принята к печати: 16.12.2022

Представлено описание нового перспективного метода функциональной нейровизуализации — функциональной ближней инфракрасной спектроскопии (фБИКС — functional near-infrared spectroscopy; fNIRS). Изложены общие сведения о функциональной томографии и особенностях ее проведения у детей. Дано краткое описание истории разработки фБИКС, самого метода, его преимуществ и недостатков. Освещены сферы применения фБИКС в науке и клинической практике. Описаны особенности фБИКС, определено место метода в числе прочих методов функциональной томографии. Отмечено, что фБИКС существенно дополняет другие исследовательские и диагностические методы, в числе которых функциональная магнитно-резонансная томография, электроэнцефалография, вызванные потенциалы, в том числе за счет расширения диапазона решаемых с помощью функциональной нейровизуализации научных и клинических задач.

Ключевые слова: нейровизуализация, когнитивные функции, нейронауки, фБИКС, ЭЭГ, ПЭТ, МЭГ

Для цитирования: Яцык Л.М., Каркашадзе Г.А., Алтунин В.В., Поваляева И.А., Прудников П.А., Вишнева Е.А., Кайтукова Е.В., Эфендиева К.Е., Намазова-Баранова Л.С. Функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия — перспективный метод изучения когнитивных функций у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(6):479–486. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2490>

ВВЕДЕНИЕ

Развитие технологий ранней детекции и коррекции когнитивных нарушений у детей базируется на фундаментальных исследованиях в области нейронаук (нейробиологии, нейрофизиологии, нейропсихологии). Одной из таких технологий является структурная нейровизуализация, которая, в отличие от используемого в клинической практике способа обзорной оценки структу-

ры мозга, позволяет производить дифференциальную визуализацию «тонких» мозговых структур, таких как отдельные миелоновые тракты (проводящие пути) или мелкие ядра (скопления нервных клеток) в веществе мозга. Инструментарий нейровизуализации, используемый в научных целях, отличается от применяемого в клинической практике и позволяет установить закономерности структурных перестроек мозга в процессе физиологиче-

Leonid M. Yatsyk¹, George A. Karkashadze¹, Viktor V. Altunin¹, Inessa A. Povalyayeva¹, Pavel A. Prudnikov¹, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Elena V. Kaytukova^{1, 2}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Leila S. Namazova-Baranova^{1, 2}¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Functional Near-Infrared Spectroscopy as Promising Method for Studying Cognitive Functions in Children

The description of new promising method of functional neuroimaging, functional near-infrared spectroscopy (fNIRS), is presented. General information on functional tomography and its features in children are given. Brief description on the history of fNIRS development, the method itself, its advantages and disadvantages are covered. fNIRS implementation areas in science and clinical practice are clarified. fNIRS features are described, and the role of this method among others in functional tomography is determined. It was noted that fNIRS significantly complements other research and diagnostic methods, including functional magnetic resonance imaging, electroencephalography, induced potentials, thereby expanding the range of scientific and clinical issues that can be solved by functional neuroimaging.

Keywords: neuroimaging, cognitive functions, neurosciences, fNIRS, EEG, PET, MEG

For citation: Yatsyk Leonid M., Karkashadze George A., Altunin Viktor V., Povalyayeva Inessa A., Prudnikov Pavel A., Vishneva Elena A., Kaytukova Elena V., Efendieva Kamilla E., Namazova-Baranova Leila S. Functional Near-Infrared Spectroscopy as Promising Method for Studying Cognitive Functions in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6):479–486. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2490>

ского взросления и при патологии. Технологии наукоёмкой нейровизуализации развиваются в двух направлениях: микроструктурная и функциональная нейровизуализация. Первое — разработка и применение инструментов обработки магнитно-резонансных изображений с определением морфометрических показателей головного мозга и его структур (толщина серого вещества извилин, форма и размер подкорковых ядер, показатели развития проводящих путей) [1]. Второе — разработка и применение инструментов нейровизуализации мозговой активности человека, с помощью которых проводится анализ топической локализации высших психических функций, формируется карта функциональной активности мозга [1]. Некоторые из методов функциональной нейровизуализации (например, такие как ЭЭГ) используются десятилетиями, а некоторые — относительно новые. В их числе функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия (фБИКС — functional near-infrared spectroscopy; fNIRS).

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ

Электроэнцефалография

Электроэнцефалография (ЭЭГ) используется в медицинской науке уже достаточно давно, еще с 20–30-х гг. прошлого столетия, а для изучения нормальной мозговой активности у детей применяется в течение уже более пяти десятилетий [2]. Регистрируемая в ходе ЭЭГ с помощью расположенных на скальпе электродов электрическая активность головного мозга представляет собой периодическую синхронизацию электрического возбуждения в небольших популяциях нейронов, преимущественно на извилинных поверхностях коры головного мозга, что может отражать функциональную активность мозга [3]. Преимуществом ЭЭГ является высокая временная реактивность на активацию мозга — электрические потенциалы, генерируемые нейронами, регистрируются с миллисекундным временным разрешением. Также это достаточно компактный, технически относительно простой метод, который позволяет регистрировать активность в течение довольно долгого времени. Вместе с тем ЭЭГ не способна точно локализовать источник мозговой активности: электрические потенциалы при нормальной физиологической активности из разных зон головного мозга искажаются, смешиваются, распределяются по всем направлениям, как бы расплываясь в результате по поверхности мозга, таким образом, невозможна прямая регистрация активности подкорковых структур [4]. Также общеизвестно, что точная регистрация ЭЭГ-активности с помощью стационарных комплексов остается затруднительной в бодрствовании у детей в возрасте до 5 лет ввиду высокой подвижности детей и низкой способности контролировать себя в состоянии покоя.

Позитронно-эмиссионная томография

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — метод визуализации, основанный на измерении химической и физиологической активности в тканях головного мозга. С этой целью в кровоток вводятся радиоактивные индикаторы, содержащие изотопы, излучающие позитроны. Последние могут быть обнаружены с помощью кольца датчиков, что позволяет количественно оценить параметры кровотока или скорость метаболизма конкретных элементов/соединений и показать локализацию этой активности. Поскольку глюкоза и кислород имеют ключевое значение для удовлетворения энергетических потребностей мозга, во многих ПЭТ-исследованиях у детей измеряли возрастные изменения и различия

количества этих субстратов [5, 6]. В результате было показано, что при рождении уровень метаболизма глюкозы в коре головного мозга примерно на 30% ниже, чем у взрослых. Примерно ко второму году жизни происходит его повышение до значений у взрослого человека, к трем годам значения метаболизма превышают таковые у взрослых, а с четырех до девяти лет достигают стабильного максимума, что примерно вдвое выше значений показателя у взрослых [5]. Во многом поэтому, а также ввиду этических ограничений проведения ПЭТ у здоровых детей (по причине необходимости введения радиоизотопов) [7] основной массив исследований с применением ПЭТ выполнен на случаях тяжелых психоневрологических и онкологических заболеваний [8–10].

Функциональная магнитно-резонансная томография

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) — метод визуализации, разработанный для регистрации региональных, изменяющихся во времени параметров метаболизма головного мозга. Метод фМРТ основан на регистрации изменений магнитного поля, окружающего эритроциты, в зависимости от кислородного насыщения гемоглобина, меняющегося в периоды активации и покоя мозга [11]. Эта метаболическая активность может быть следствием решения когнитивных задач, предъявленных исследователем, или результатом нерегулируемых процессов в покоящемся мозге. По сравнению с ПЭТ фМРТ более доступна и относительно дешева, неинвазивна и обладает лучшим пространственным разрешением, поэтому метод стал очень востребованным в нейронауках. С 1990 г. фМРТ активно используется в исследованиях в области когнитивной нейробиологии, нейропсихологии, неврологии, нейрохирургии и клинической психиатрии. Применение фМРТ позволило совершить рывок в топической локализации ранее не картируемых когнитивных и эмоциональных процессов. У детей школьного возраста с помощью фМРТ изучали импрессивную и экспрессивную речь, память, исполнительные функции, мышление и эмоции [12–14].

Недостатками метода являются низкая мобильность аппаратного комплекса, относительно высокая стоимость исследования (дешевле, чем ПЭТ, но дороже, чем ЭЭГ), относительно низкое временное разрешение (по сравнению с ЭЭГ), зависимость от гемодинамических параметров (в отличие от ЭЭГ и ПЭТ), высокая чувствительность к движениям головы, невозможность проведения исследования при клаустрофобии, имплантатах в области головы. Эти факторы ограничивают применение метода в исследованиях с участием пациентов с психическими нарушениями, детей дошкольного возраста, а также с большим количеством участников.

Магнитоэнцефалография

Магнитоэнцефалография (МЭГ) — метод измерения нейронной активности с временным разрешением в миллисекунды, но датчики регистрируют не электрические потенциалы, как в случае ЭЭГ, а колебания магнитных полей, порождаемых нервными импульсами в головном мозге [15]. Так как магнитные поля, создаваемые нервными импульсами в мозге, проходят через ткани мозга практически без возмущений, это позволяет создать относительно прямую пространственную взаимосвязь между источниками активности и датчиками, давая возможность более точно по сравнению с ЭЭГ локализовать активность мозга [16, 17] и вместе с тем получить более быстрый временной отклик, чем при ПЭТ и фМРТ. Первые магнитометры были разработаны еще в 60-х гг.

прошлого века [18], однако технологически подготовить устройства для применения в научно-практических целях удалось с конца 1990-х гг. С этого времени метод начали применять и в исследованиях с участием детей [19–21]. К недостаткам МЭГ можно отнести высокую стоимость исследования и ввиду этого его низкую доступность, а также невозможность прямой регистрации активности подкорковых структур.

Функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия

фБИКС — это относительно «молодая» технология нейровизуализации, предназначенная для картирования функционирующей коры головного мозга человека. Возможности функциональной нейровизуализации с помощью фБИКС идентичны фМРТ и связаны с физиологическим феноменом так называемого гемодинамического ответа — быстрого локального увеличения мозгового кровотока в ответ на функциональную активацию нейронов соответствующей зоны. Ключевой особенностью этого феномена является соответствие (вплоть до полного совпадения) зоны локального повышения мозгового кровотока региону повышенной нейронной активности. Происходит локальное повышение мозгового кровотока за счет того, что соответствующие физиологические механизмы реализуются непосредственно на уровне клеточного микроокружения нейронов [22].

С помощью фБИКС можно в режиме реального времени отслеживать быстрое локализованное изменение в крови концентрации окси- и дезоксигемоглобина, молекулы которых являются основными поглотителями ближнего инфракрасного (БИК) излучения, происходящее в результате гемодинамического ответа функционально активных зон коры головного мозга (см. рисунок) [23]. Современные многоканальные системы с высоким временным разрешением используют 3 метода ближней инфракрасной спектроскопии (БИКС):

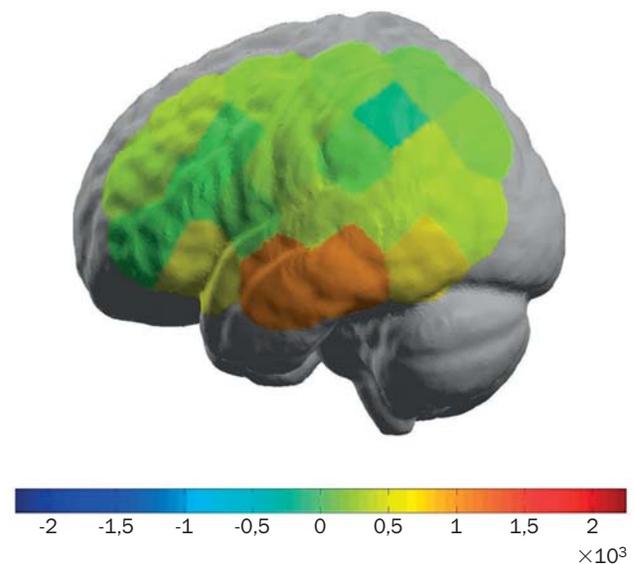
- 1) метод непрерывной волны, основанный на постоянном освещении ткани, измеряет ослабление проходящего через голову света;
- 2) метод частотной области, основанный на освещении головы светом с модуляцией интенсивности, позволяет измерять как ослабление, так и фазовый сдвиг выходящего света;
- 3) метод временной области, при котором происходит освещение головы короткими импульсами света, что определяет форму импульса после его распространения через ткани.

Применение указанных методов сочетается с использованием сложных систем анализа данных, обеспечивающих одновременное выполнение множества измерений и представление результатов в виде карты или изображения определенной области коры головного мозга [22, 23].

Пионером тканевой спектрофотометрии был британский ученый Гленн Милликен, который еще в 30–40-х гг. прошлого века с помощью спектрофотометрии проводил измерения дезоксигенации гемоглобина и миоглобина в мышечной ткани кошек [24, 25]. В 1977 г. американский ученый Франс Йобсис выполнил неинвазивное измерение оксигенации гемоглобина в реальном времени с использованием трансиллюминационной спектроскопии, что стало возможным благодаря относительно высокой прозрачности тканей мозга в БИК-диапазоне [26]. В 1980-х, после публикации результатов применения БИКС в лабораторных условиях [27], Ф. Йобсис и соавт. применили БИКС для изучения особенностей оксигенации головного мозга у больных ново-

рожденных [28]. Примерно тогда же итальянский ученый Марко Феррари, используя прототипы БИКС, начал исследования с целью изучения изменения оксигенации головного мозга у взрослых людей [29, 30]. В 1987 г. ученый из Великобритании Дэвид Делпи впервые использует прибор на основе БИКС для количественного измерения разнообразных параметров гемодинамики и оксигенации у больных новорожденных [31, 32]. В 1989 г. в результате сотрудничества с Университетским колледжем Лондона компанией Hamamatsu Photonics (Япония) была создана первая коммерческая система для обнаружения зон локальной активации коры головного мозга в реальном времени — NIRO-1000, а к 1995 г. уже 9 компаний в США, Европе и Японии участвовали в разработке приборов для

Рисунок. Мальчик, возраст 12 лет. Кортиковая активация (гемодинамический ответ коры по оксигемоглобину) в конце 15-секундного задания на неречевой слуховой гнозис (способность к распознаванию неречевых звуковых образов)
Figure. Boy, 12 years old. Cortical arousal (hemodynamic cortical response to oxyhemoglobin) at the end of 15-second task for nonverbal acoustic gñosis (ability to recognize nonverbal sound patterns)



Примечание. Была проведена оценка корковой активности у ребенка, последовательно прослушивающего 15-секундные аудиозаписи: крики болельщиков на стадионе во время игры, звук скрипящих на ветру деревьев и звук включающейся воздушной турбины. На горизонтальной шкале отмечено изменение логарифмированной концентрации оксигемоглобина (ммоль/л) во времени: чем ближе значение к красной части цветового спектра, тем быстрее увеличивается концентрация оксигемоглобина, чем ближе к синей его части, тем быстрее концентрация оксигемоглобина уменьшается. Таким образом, зона, окрашенная оранжевым цветом, выявляет область коры с наибольшей функциональной активностью в данный момент времени.

Источник: Яцык Л.М. и соавт., 2022.

Note. Cortical activity was evaluated in a child who consequently listened to 15-second audio recordings: fans cries on the stadium during the match, sound of trees crunching in the wind, and the sound of turning on air turbine. Horizontal scale shows changes of oxyhemoglobin (mmol/L) over time in logarithmic form: the closer the value to the red part of the color spectrum, the faster oxyhemoglobin concentration increases; the closer it to the blue part, the faster oxyhemoglobin concentration decreases. Thus, the orange area represents the cortex area with the most functional activity during the given time.

Source: Yatsyk L.M. et al., 2022.

БИКС [23]. В настоящее время более десятка иностранных компаний производят аппаратуру для научных исследований с технологией БИКС.

Главной особенностью тканей человека и животных, обуславливающей возможность применения технологии БИКС в биологии и медицине, является их относительная прозрачность для БИК-диапазона света (спектр 650–1000 нм). Благодаря этому, а также тому, что рассеяние БИК-света примерно 100 раз более вероятно, чем его поглощение тканями, он способен проникать в них на достаточную глубину [33]. При этом БИК-свет, если не рассеивается в тканях, то поглощается пигментированными соединениями (хромофорами), и в частности основным хромофорным белком — гемоглобином [23]. При этом наибольшая чувствительность к гемодинамическим колебаниям проявляется именно в сосудах микроциркуляторной сети с диаметром < 1 мм. Именно в таких сосудах доминирует отражение БИК-света над его поглощением [23]. В более крупных сосудах БИК-свет практически полностью поглощается [23]. Объемная доля артериальной крови в головном мозге человека составляет примерно 30% [34]. В связи с этим БИКС дает возможность получать информацию в основном об изменениях оксигенации в венозном секторе кровотока [23]. Таким образом, БИКС позволяет проводить количественный (абсолютный) и полуколичественный (относительный) анализ уровня таких важных физиологических параметров, как оксигемоглобин (O_2Hb), дезоксигемоглобин (HHb), общий гемоглобин (Hb) и сатурация [23]. Эти параметры меняются вместе с изменением активности головного мозга, а значит, их измерение позволяет составить карту активации мозга. В конце 1990-х – начале 2000-х гг. результаты серии исследований по моделированию миграции фотонов дали возможность определить теоретическую основу того, как фБИКС измеряет активацию коры головного мозга [35–37]. Открытым остается вопрос, насколько пространственное распределение БИК-света позволяет точно картировать активацию коры головного мозга.

Обсуждая практические аспекты применения БИКС, следует прежде всего отметить, что это неинвазивный и безопасный метод. В приборном комплексе NIRS используются диодные лазерные и/или светоотражающие источники БИК-света на основе гибких оптоволоконных кабелей. Последние обеспечивают удобство измерений, позволяя пациенту в процессе исследования изменять положение тела и головы. В результате обследование с помощью БИКС может быть выполнено в естественной среде, при этом не требуются специальная подготовка и ограничения испытуемого, а также применение седативных средств.

По сравнению с другими методами функциональной нейровизуализации фБИКС обладает следующими преимуществами: компактность, портативность и мобильность; совместимость с большинством лечебных и диагностических аппаратных средств; высокая скорость исследования. Все эти преимущества в совокупности позволяют значительно увеличить охват участников исследований, особенно младшего детского возраста, поэтому в некоторых случаях (при исследовании младенцев и детей младшего возраста, а также при исследовании пациентов, страдающих избыточным весом, и лежачих больных, подключенных к системе жизнеобеспечения) фБИКС может быть методом первого выбора. К недостаткам фБИКС относят временное запаздывание гемодинамического ответа (в сравнении с ЭЭГ и МЭГ), невозможность прямой нейровизуализации (в сравнении с ПЭТ и фМРТ, что, однако, возможно компенсировать синхронизацией с МРТ-данными), ограничения пространственного охва-

та исследуемых областей (в отличие от фМРТ или ПЭТ). Кроме того, фБИКС доступна для визуализации только коры головного мозга, при этом лучше визуализируются участки, расположенные ближе к своду черепа, но практически недоступны для исследования вся островковая доля коры и ее медиобазальные отделы, а также области коры, расположенные глубоко в бороздах. Отмечена и зависимость от некоторых индивидуальных факторов, которые могут влиять на результат (цвет волос, толщина мягких тканей головы и костей свода черепа).

Практическое применение фБИКС ограничено некоторыми техническими особенностями метода, и в частности недостаточной широтой пространственного охвата исследуемых областей и отсутствием общепринятых стандартов и протоколов в выборе параметров исследования и интерпретации данных. Вместе с тем фБИКС обладает рядом преимуществ перед фМРТ, определяющих перспективы его применения в педиатрической практике. В частности, отсутствует необходимость сохранять неподвижность во время исследования, отсутствует шум, связанный с работой прибора, фБИКС может быть использована одновременно с другими методами нейровизуализации, а также у носителей кохлеарных имплантов, магнитные и электронные компоненты которых не влияют на ее результаты.

ФАКТОРЫ, ОГРАНИЧИВАЮЩИЕ ПРИМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ

Отдельно следует остановиться на снижающих объективизацию результатов исследований всеми методами функциональной нейровизуализации факторах, связанных с детским возрастом. Во-первых, от детей сложно требовать ровного и спокойного эмоционального фона. Во-вторых, у детей снижена способность своевременно и устойчиво концентрироваться на предъявляемом задании. Способность к концентрации внимания является главным лимитирующим фактором, определяющим, с одной стороны, саму возможность проведения исследования, а с другой — пределы вариации дизайна эксперимента общей его длительности, а также количества и типа предъявляемых стимулов/заданий в условиях переключения между ними в ходе непрерывной записи. Неспособность достичь нужной концентрации внимания, эмоциональная незрелость и недостаточное понимание инструкций делают практически невозможной объективную функциональную нейровизуализацию ответа на предъявляемые задания у здоровых детей в возрасте до 3–5 лет, а также у детей с некоторыми когнитивными и психическими нарушениями.

ПРИМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ БЛИЖНЕЙ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В НЕЙРОНАУКАХ

Когнитивное развитие ребенка — это сложный и многоэтапный процесс, в ходе которого все зоны, составляющие кору головного мозга, проходят функциональную специализацию, находясь друг с другом в теснейших взаимоотношениях. Начинается этот процесс с самого рождения и продолжается в течение всего периода детства. В связи с этим как для фундаментального научного исследования указанного процесса, так и для своевременной (в том числе доклинической) диагностики его нарушений принципиальное значение имеет поиск таких средств, которые дают возможность исследовать процесс когнитивного развития в целом — в его пространственном (весь головной мозг) и времен-

ном аспекте (весь период детства, начиная с периода новорожденности).

Выше уже было отмечено, что основным инструментом когнитивной нейробиологии является фМРТ [22], что обусловлено рядом преимуществ этого метода, среди которых возможность с приемлемой точностью и достоверностью измерять функциональную активность всего головного мозга сразу. Однако у него есть и ряд недостатков и ограничений, которые оказываются наиболее существенными для исследований в период новорожденности, младенчества и раннего детства: нахождение ребенка в процессе исследования в замкнутом пространстве, необходимость сохранять неподвижность, что зачастую вынуждает использовать седативные препараты. Кроме того, фМРТ обычно не применяется для изучения языковых функций развивающегося мозга из-за шумной среды сканера МРТ.

Для фБИКС характерны определенные ограничения пространственного охвата исследуемых областей головного мозга. Тем не менее, с этой методикой для исследования доступна большая часть тех областей коры головного мозга, которые относятся к так называемым ассоциативным полям. Это те области коры, в которых происходит совместная обработка сенсорных стимулов основных модальностей (слух, зрение, а также поверхностная и глубокая чувствительность) в сочетании с нейрональным обеспечением двигательных актов, что является физиологической основой таких важнейших когнитивных функций, как устная и письменная речь, чтение, письмо, счетно-вычислительные операции, пространственное мышление. Кроме того, для фБИКС характерны ряд существенных преимуществ, облегчающих ее применение (прежде всего у детей) и таким образом существенно расширяющих исследовательские возможности метода при необходимости функциональной нейровизуализации. В их числе отсутствие обязательности сохранения неподвижности (благодаря гибким оптическим волокнам), практически полное отсутствие звука во время работы прибора, а также совместимость фБИКС с другими методами нейровизуализации (ЭЭГ, МЭГ и фМРТ) и возможность использования у носителей кохлеарных имплантов, так как на данные, собранные с помощью фБИКС, никакие магнитные и электронные компоненты этих устройств не влияют. Также преимуществом фБИКС является ее более широкая применимость в корковых когнитивных исследованиях у младенцев (если сравнивать с фМРТ, связанной с когнитивными стимулами, но не с фМРТ покоя).

С учетом недостатков, ограничений и преимуществ технологии фБИКС ее применение представляется перспективным при изучении фундаментальных аспектов формирования речи и других когнитивных функций у детей младших возрастных групп — как здоровых, так и детей с негрубыми когнитивно-поведенческими нарушениями; а также при разработке ранних диагностических и прогностических маркеров речевых и других когнитивных нарушений. Так, еще в 1998 г. с помощью фБИКС впервые была продемонстрирована активация области Брока (моторный корковый центр речи) испытуемых во время выполнения ими задания по подбору случайных слов, начинающихся на заданную букву [38]. В последующих многочисленных экспериментах с речевыми стимулами, включающими аудиальные, аудиовизуальные и визуальные стимулы, наблюдалась отчетливая активация коры головного мозга в отвечающих за языковые функции областях мозговой коры у взрослых, детей, а также новорожденных и младенцев, что свидетельствует о начале корковой функциональной специализации речи уже с младенческого возраста [39]. Вместе с тем у новорожденных

была показана более высокая активация в левой (по отношению к правой) височной области во время восприятия ими прямой речи по сравнению речью, реверсированной во времени (проигрывание аудиозаписи в обратном направлении), или тишиной [40]. Также было установлено, что слушание эмоциональной просодии (интонации) приводит к усилению у младенцев активации верхней височной коры правого полушария — области, связанной с анализом голосовых тональностей [40]. Более того, в этом исследовании было отмечено, что область правой нижней лобной коры, выполняющей у взрослых функцию эмоциональной оценки интонации, проявляла у испытуемых младенцев особую чувствительность при слушании радостной интонации. В целом результаты приведенных исследований свидетельствуют о начале процесса функциональной специализации коры головного мозга, и в частности обработки голосовых звуков, уже в младенческом возрасте. Вместе с этим с помощью фБИКС было обнаружено, что активация слуховой коры в ответ на звуковые стимулы у здоровых младенцев (оценивали по повышению оксигемоглобина) значительно отличалась от таковой у младенцев, перенесших гипоксически-ишемическое поражение головного мозга с развитием перинатальной энцефалопатии. В ответ на звуковую стимуляцию у 19 из 20 здоровых новорожденных наблюдалось повышение оксигемоглобина и общего гемоглобина в лобной коре, тогда как у 14 из 22 новорожденных, перенесших гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы различной степени тяжести, наблюдалось снижение оксигемоглобина и общего гемоглобина в лобной коре [41].

Целью множества исследований взрослых с применением фБИКС было изучить нейрофизиологические механизмы вокализации и семантического анализа, категориального восприятия фонем, распознавания речи. Другие эксперименты были сосредоточены на определении функциональной специфичности доминантного полушария в обработке языковой информации в качестве альтернативы инвазивному тесту Вады (Wada test — процедура временной инактивации одного из полушарий головного мозга путем введения анестезирующего амигала натрия в правую или левую сонную артерию с целью определения латерализации некоторых когнитивных функций). Третьи исследования были нацелены на выяснение локализации в коре головного мозга некоторых специфических языковых и общекогнитивных механизмов, лежащих в основе двуязычной речи. В частности, двуязычные испытуемые в двуязычном режиме показали большую интенсивность сигнала фБИКС в задних височных областях (область Вернике), чем в одноязычном режиме [42]. Еще в одном исследовании сопоставлялись реакции на звучащие фонемы японского языка двух групп испытуемых, для одних японский язык являлся родным, для других — вторым. При предъявлении стимулов в виде фонетических компонент японского языка активация преимущественно слуховой коры левого полушария наблюдалась только у тех испытуемых, для которых японский язык был родным [43]. Результаты этого исследования тем более примечательны, что родным языком для второй группы испытуемых был корейский, имеющий в целом более близкую фонетическую структуру с японским по сравнению с европейскими языками.

Способность к слуховому аудированию (пониманию речи) с использованием модели Раша может быть изучена с помощью тестов WLP (while-listening performance, «тест во время прослушивания» — это формат исследования, при котором чтение задания происходит параллельно прослушиванию текста) и PLP (post-listening

performance, «тест после прослушивания» — это формат исследования, при котором чтение задания происходит после прослушивания текста), имеющих сопоставимые психометрические характеристики [44]. Посредством этих тестов было показано, что во время выполнения теста WLP (прослушивание и обработка новой информации, чтение и обработка вопроса и ответ) активность головного мозга была выше по сравнению со второй фазой PLP-теста (ответ на вопросы) и ниже — по сравнению с первой фазой этого теста (прослушиванием текста). Многозадачный характер WLP в целом требовал больших когнитивных усилий. Обнаружено также, что у женщин по сравнению с мужчинами была более низкая корковая активность в дорсомедиальной префронтальной коре и задней средней височной извилине во время выполнения первой фазы PLP-теста. Тестируемые с более высокой способностью к аудированию могли воспринимать задания (ответы на вопросы) более простыми, чем испытуемые с меньшими способностями к аудированию, что может объяснить снижение активности дорсомедиальной префронтальной коры левого полушария, а также нижней лобной извилины (в частности, области Брока) и задней средней височной извилины левого полушария. К схожему выводу пришли и американские исследователи, которые с помощью фБИКС показали, что более легко воспринимаемая (и, соответственно, обрабатываемая) речь связана с более низкой активацией коры головного мозга [45]. Другие исследования продемонстрировали, что менее опытным слушателям требуется более обширная активация мозга, когда они слушают информацию на своем втором языке [46–48].

Как видно из результатов исследований, представленных выше, фБИКС позволяет проводить эксперименты с весьма сложным дизайном, делая возможной проверку (в рамках одного исследования) целого комплекса взаимосвязанных исследовательских гипотез, что имеет особое значение в когнитивных науках.

ВОЗМОЖНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ БЛИЖНЕЙ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ

Особые перспективы ученые связывают с применением фБИКС в нейрореабилитации — восстановлении утраченных вследствие неврологического заболевания или травмы неврологических и психических функций при участии команды специалистов — невролога, реабилитолога, врача ЛФК, логопеда, нейропсихолога, клинического психолога. Учитывая, что эти функции — как высшие, так и низшие — замкнуты на двигательном акте, любое направление нейрореабилитации включает в себя вмешательства по развитию двигательной активности разной сложности. Нарушения относительно простых когнитивных функций, как правило, приводят к утрате способности (частичной или полной) целенаправленного движения какой-либо части тела (как при травме, инсульте или перенесенной нейроинфекции). Нарушения когнитивных функций более высокого порядка (например, понимание речи, осмысленная формулировка высказываний, способность к счету в уме, умственная оценка пространственных взаимоотношений) также проявляются через невозможность выполнения тех или иных двигательных актов или их последовательности (таких как движения артикуляционного аппарата при устной речи, разнообразные движения руки при письме и выполнении различных заданий и др.) — несмотря на то, что у пациентов при этом может сохраняться способность выполнения всех отдельных эле-

ментарных двигательных актов, в комплексе составляющих двигательное обеспечение нарушенной когнитивной функции. В связи с этим возможность выполнять целенаправленные движения различной амплитуды и сложности непосредственно в процессе функциональной нейровизуализации, используемой с диагностической целью в процессе нейрореабилитации, с очевидностью должна повысить ее эффективность. А соответственно, и методы, позволяющие проводить функциональную нейровизуализацию с минимальным ограничением активных движений пациента (то есть дающие возможность выполнять целенаправленные движения различной амплитуды и сложности непосредственно в процессе диагностики), оказываются наиболее перспективными в диагностическом обеспечении нейрореабилитации. Отсутствие необходимости в существенном ограничении подвижности во время проведения исследования — ключевая особенность фБИКС. Это дает основание видеть многообещающие перспективы в использовании фБИКС в процессе нейрореабилитации в качестве метода, способного помочь оценить корреляцию между восстановлением функции и изменением гемодинамических паттернов интересующих областей коры головного мозга в процессе реабилитации на всех ее этапах [49].

При прямом сравнении паттернов активации областей коры головного мозга, ответственных за реализацию двигательных функций, показана согласованность результатов фБИКС и фМРТ, а именно очень похожая активация коры головного мозга, хотя фБИКС обнаружила только поверхностную активацию [50, 51]. Вместе с тем пространственное разрешение фБИКС ниже, чем у фМРТ, притом что фБИКС позволяет отслеживать динамику активации зон коры в реальное время. В связи с этим исследователями было высказано предположение о целесообразности сравнения базовых компонентов психических функций, представленных преимущественно первичными и вторичными полями сенсорной и моторной коры головного мозга, с использованием фМРТ и фБИКС. После этого уже с помощью фБИКС можно будет провести расширенное изучение сложного двигательного акта в дополнение к основной информации, полученной с помощью обоих методов визуализации [52]. В данном контексте показательно исследование японских ученых, в котором испытуемые выполняли различные движения (активная ходьба, изолированные движения ног, соответствующие ходьбе, изолированные взмахи руками) или воображали движение (ходьбу) [49]. У испытуемых во время ходьбы было выявлено двустороннее повышение концентрации оксигемоглобина и общего гемоглобина в медиальной первичной сенсомоторной коре и дополнительных моторных областях. Когда испытуемые производили изолированные попеременные движения стопами (без реальной ходьбы), наблюдался в целом аналогичный реальной ходьбе паттерн корковой активации, но меньшей интенсивности. Когда испытуемые производили попеременные взмахи руками (аналогичные тем, что присутствуют при ходьбе), повышение оксигемоглобина наблюдалось только в латеральной части первичных сенсомоторных областей. Когда же испытуемых, находящихся в покое, просили представить себе, что они ходят, активация отмечалась каудально в дополнительных моторных зонах с двух сторон. Затем двое из восьми испытуемых повторили воображаемую ходьбу в покое, а также выполнили изолированные попеременные движения стопами во время фМРТ. Было обнаружено, что паттерны корковой активации фБИКС и фМРТ соответствуют друг другу (практически совпадают) в каждой из двух этих задач. Таким образом, при выполнении

отдельных этапов сложного двигательного акта паттерны корковой активации фБИКС и фМРТ согласуются между собой, однако с помощью фБИКС было получено более подробное описание двигательного акта. Это указывает на более высокую диагностическую ценность фБИКС, что необходимо учитывать при разработке или совершенствовании методов реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У фБИКС есть ряд ограничений, существенно затрудняющих использование метода в качестве самостоятельного инструмента в научных и клинических исследованиях. Однако эти ограничения (прежде всего ограниченный пространственный охват исследуемых областей мозга и большое количество сложно учитываемых физиологических факторов, способных влиять на гемодинамические характеристики испытуемого) в значительной степени нивелируются возможностью использования фБИКС совместно с другими инструментальными исследованиями в рамках единых исследовательских парадигм и клинко-диагностических комплексов. Другим, не менее значимым, преимуществом данной технологии является портативность и принципиальная возможность свести к минимуму ограничения свободы движений и позы испытуемого в момент проведения исследования. Это позволяет выполнять функциональную нейровизуализацию с задействованием практически полного когнитивного и физического функционала человека и, что особенно важно, проводить исследования с участием детей. Все перечисленное дает основания относить технологию фБИКС к числу наиболее перспективных развивающихся инструментов исследования когнитивных функций.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Г.А. Каркашадзе — чтение лекций для фармацевтических компаний «Санофи», «Герофарм».

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмБХ» (Австрия).

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

George A. Karkashadze — lecturing for pharmaceutical companies Sanofi, Geropharm.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., Astra Zeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / “PPD Development (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria).

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Л.М. Яцык

<https://orcid.org/0000-0003-0892-3726>

Г.А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

В.В. Алтунин

<https://orcid.org/0000-0001-6492-2539>

И.А. Поваляева

<https://orcid.org/0000-0002-1825-5963>

П.А. Прудников

<https://orcid.org/0000-0003-0663-6045>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Е.В. Кайтукова

<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Thompson PM, Stein JL, Medland SE, et al. The ENIGMA Consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data. *Brain Imaging Behav.* 2014;8(2):153–182. doi: <https://doi.org/10.1007/s11682-013-9269-5>
2. Nelson CA 3rd, McCleery JP. Use of event-related potentials in the study of typical and atypical development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47(11):1252–1261. doi: <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e318185a6d8>
3. Nunez PL. *Electric fields of the brain.* New York: Oxford University Press; 1981.
4. Cuffin BN, Cohen D. Comparison of the magnetoencephalogram and electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1979;47(2):132–146. doi: [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(79\)90215-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(79)90215-3)
5. Chugani HT, Phelps ME. Imaging human brain development with positron emission tomography. *J Nucl Med.* 1991;32(1):23–26.
6. Suhonen-Polvi H, Ruotsalainen U, Ahonen A, et al. Positron emission tomography in asphyxiated infants. Preliminary studies of regional cerebral glucose metabolism using 18F-FDG. *Acta Radiol Suppl.* 1991;376:173.
7. Shan ZY, Leiker AJ, Onar-Thomas A, et al. Cerebral glucose metabolism on positron emission tomography of children. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(5):2297–2309. doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.22328>

8. Chugani HT. Positron Emission Tomography in Pediatric Neurodegenerative Disorders. *Pediatr Neurol.* 2019;100:12–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.07.003>
9. Chin WC, Liu FY, Huang YS, et al. Different positron emission tomography findings in schizophrenia and narcolepsy type 1 in adolescents and young adults: a preliminary study. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(4):739–748. doi: <https://doi.org/10.5664/jcsm.9032>
10. Turpin S, Martineau P, Levasseur MA, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography (FDG PET/CT) findings in children with encephalitis and comparison to conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(6):1309–1324. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04302-x>
11. Glover GH. Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurg Clin N Am.* 2011;22(2):133–139, vii. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.11.001>
12. Enge A, Friederici AD, Skeide MA. A meta-analysis of fMRI studies of language comprehension in children. *Neuroimage.* 2020;215:116858. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116858>
13. Yaple Z, Arsalidou M. N-back Working Memory Task: Meta-analysis of Normative fMRI Studies With Children. *Child Dev.* 2018;89(6):2010–2022. doi: <https://doi.org/10.1111/cdev.13080>
14. Benischek A, Long X, Rohr CS, et al. Pre-reading language abilities and the brain's functional reading network in young children. *Neuroimage.* 2020;217:116903. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116903>

15. Cohen D, Cuffin BN. Demonstration of useful differences between magnetoencephalogram and electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1983;56(1):38–51. doi: [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(83\)90005-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(83)90005-6)
16. Hämäläinen MS, Hari R, Ilmoniemi RJ, et al. Magnetoencephalography — theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Rev Mod Phys*. 1993;65(2):413–497. doi: <https://doi.org/10.1103/REVMODPHYS.65.413>
17. Cohen D, Cuffin BN. EEG versus MEG localization accuracy: theory and experiment. *Brain Topogr*. 1991;4(2):95–103. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01132766>
18. Cohen D. Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents. *Science*. 1968;161(3843):784–786. doi: <https://doi.org/10.1126/science.161.3843.784>
19. Ressel V, Wilke M, Lidzba K, et al. Increases in language lateralization in normal children as observed using magnetoencephalography. *Brain Lang*. 2008;106(3):167–176. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2008.01.004>
20. Foley E, Cross JH, Thai NJ, et al. MEG Assessment of Expressive Language in Children Evaluated for Epilepsy Surgery. *Brain Topogr*. 2019;32(3):492–503. doi: <https://doi.org/10.1007/s10548-019-00703-1>
21. Kostas D, Pang EW, Rudzicz F. Machine learning for MEG during speech tasks. *Sci Rep*. 2019;9(1):1609. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38612-9>
22. Quaresima V, Bisconti S, Ferrari M. A brief review on the use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for language imaging studies in human newborns and adults. *Brain Lang*. 2012;121(2):79–89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2011.03.009>
23. Ferrari M, Quaresima V. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *Neuroimage*. 2012;63(2):921–935. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.049>
24. Millikan GA. Muscle hemoglobin. *Proc R Soc Lond Ser B Biol Sci*. 1936;120(818):366–388.
25. Chance B. Optical Method. *Ann Rev Biophys Biophys Chem*. 1991;20:1–30. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.bb.20.060191.000245>
26. Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*. 1977;198(4323):1264–1267. doi: <https://doi.org/10.1126/science.929199>
27. Jo Bsis-Vandervliet FF. Discovery of the near-infrared window into the body and the early development of near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt*. 1999;4(4):392–396. doi: <https://doi.org/10.1117/1.429952>
28. Brazy JE, Lewis DV, Mitnick MH, Jöbsis vander Vliet FF. Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in preterm infants: preliminary observations. *Pediatrics*. 1985;75(2):217–225.
29. Ferrari M, Giannini I, Carpi A, Fasella P. Near I.R. spectroscopy in non invasive monitoring of cerebral function. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*. Hamburg, 1982, September 5–11. Bleifeld W, Harder D, Leetz HK, Schaldach M., eds. Hamburg; 1982.
30. Ferrari M, Giannini I, Sideri G, Zanette E. Continuous non invasive monitoring of human brain by near infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol*. 1985;191: 873–882. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4684-3291-6_88
31. Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, et al. Quantification of cerebral oxygenation and haemodynamics in sick newborn infants by near infrared spectrophotometry. *Lancet*. 1986;2(8515):1063–1066. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)90467-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)90467-8)
32. Reynolds EO, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. New non-invasive methods for assessing brain oxygenation and haemodynamics. *Br Med Bull*. 1988;44(4):1052–1075. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072289>
33. Delpy DT, Cope M. Quantification in tissue near-infrared spectroscopy. *Philos Trans R Soc. Lond B Biol Sci*. 1997;352(1354):649–659. doi: <https://doi.org/10.1098/rstb.1997.0046>
34. Ito H, Kanno I, Fukuda H. Human cerebral circulation: positron emission tomography studies. *Ann Nucl Med*. 2005;19(2):65–74. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03027383>
35. Custo A, Wells WM 3rd, Barnett AH, et al. Effective scattering coefficient of the cerebral spinal fluid in adult head models for diffuse optical imaging. *Appl Opt*. 2006;45(19):4747–4755. doi: <https://doi.org/10.1364/ao.45.004747>
36. Okada E, Delpy DT. Near-infrared light propagation in an adult head model. I. Modeling of low-level scattering in the cerebrospinal fluid layer. *Appl Opt*. 2003;42(16):2906–2914. doi: <https://doi.org/10.1364/ao.42.002906>
37. Okada E, Delpy DT. Near-infrared light propagation in an adult head model. II. Effect of superficial tissue thickness on the sensitivity of the near-infrared spectroscopy signal. *Appl Opt*. 2003;42(16):2915–2922. doi: <https://doi.org/10.1364/ao.42.002915>
38. Watanabe E, Maki A, Kawaguchi F, et al. Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. *Neurosci Lett*. 1998;256(1):49–52. doi: [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(98\)00754-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(98)00754-x)
39. Peña M, Maki A, Kovacic D, et al. Sounds and silence: an optical topography study of language recognition at birth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(20):11702–11705. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1934290100>
40. Grossmann T, Oberecker R, Koch SP, Friederici AD. The developmental origins of voice processing in the human brain. *Neuron*. 2010;65(6):852–858. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.001>
41. Chen S, Sakatani K, Lichty W, et al. Auditory-evoked cerebral oxygenation changes in hypoxic-ischemic encephalopathy of newborn infants monitored by near infrared spectroscopy. *Early Hum Dev*. 2002;67(1-2):113–121. doi: [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(02\)00004-x](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(02)00004-x)
42. Kovelman I, Shalinsky MH, White KS, et al. Dual language use in sign-speech bimodal bilinguals: fNIRS brain-imaging evidence. *Brain Lang*. 2009;109(2-3):112–123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2008.09.008>
43. Minagawa-Kawai Y, Mori K, Sato Y. Different brain strategies underlie the categorical perception of foreign and native phonemes. *J Cogn Neurosci*. 2005;17(9):1376–1385. doi: <https://doi.org/10.1162/0898929054985482>
44. Aryadoust V, Ng LY, Foo S, Esposito G. A neurocognitive investigation of test methods and gender effects in listening assessment. *Comput Assist Lang Lear*. 2022;35(4):743–763. doi: <https://doi.org/10.1080/09588221.2020.1744667>
45. Cannizzaro MS, Stephens SR, Breidenstein M, Crovo C. Prefrontal Cortical Activity During Discourse Processing: An Observational fNIRS Study. *Topics in Language Disorders*. 2016;36(1):65–79. doi: <https://doi.org/10.1097/TLD.0000000000000082>
46. Lei M, Miyoshi T, Niwa Y, et al. Comprehension-Dependent Cortical Activation During Speech Comprehension Tasks with Multiple Languages: Functional Near-Infrared Spectroscopy Study. *Japanese Psychological Research*. 2018;60(4):300–310. doi: <https://doi.org/10.1111/JPR.12218>
47. Hasegawa M, Carpenter PA, Just MA. An fMRI study of bilingual sentence comprehension and workload. *Neuroimage*. 2002;15(3):647–660. doi: <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.1001>
48. Nakai T, Matsuo K, Kato C, et al. A functional magnetic resonance imaging study of listening comprehension of languages in human at 3 tesla-comprehension level and activation of the language areas. *Neurosci Lett*. 1999;263(1):33–36. doi: [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(99\)00103-2](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(99)00103-2)
49. Miyai I, Tanabe HC, Sase I, et al. Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study. *Neuroimage*. 2001;14(5):1186–1192. doi: <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0905>
50. Murata Y, Sakatani K, Katayama Y, Fukaya C. Increase in focal concentration of deoxyhaemoglobin during neuronal activity in cerebral ischaemic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(2):182–184. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.2.182>
51. Kato H, Izumiyama M, Koizumi H, et al. Near-infrared spectroscopic topography as a tool to monitor motor reorganization after hemiparetic stroke: a comparison with functional MRI. *Stroke*. 2002;33(8):2032–2036. doi: <https://doi.org/10.1161/01.str.0000021903.52901.97>
52. Arenth PM, Ricker JH, Schultheis MT. Applications of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) to Neurorehabilitation of cognitive disabilities. *Clin Neuropsychol*. 2007;21(1):38–57. doi: <https://doi.org/10.1080/13854040600878785>

О.А. Сенькевич, М.А. Чернобровкина, Ю.Г. Ковальский

Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Российская Федерация

Обеспеченность витамином D детей в возрасте 7–8 лет, проживающих в разных географических зонах (48–52° северной широты): одномоментное исследование

Контактная информация:

Сенькевич Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии, неонатологии и перинатологии с курсом неотложной медицины Института непрерывного профессионального образования и аккредитации ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: +7 (4212) 30-53-11, e-mail: senkevicholga@ya.ru

Статья поступила: 29.04.2022, принята к печати: 16.12.2022

Обоснование. Распространенность дефицита витамина D у детей в зависимости от географической широты проживания требует дополнительного изучения. Это необходимо для организации проведения профилактических мероприятий для снижения риска развития патологических состояний, связанных с дефицитом витамина D. **Цель исследования** — изучить обеспеченность витамином D детей в возрасте 7–8 лет, проживающих в различных географических широтах одного субъекта Российской Федерации. **Методы.** В исследование включали условно здоровых детей, проживающих в трех географических зонах (северной — 52°, центральной — 50°, южной — 48°) одного региона (Хабаровский край). Обеспеченность витамином D оценивали по концентрации 25(OH)D в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Недостаточность витамина D устанавливали при концентрации 25(OH)D 21–30 нг/мл, дефицит — 10–20 нг/мл, тяжелый дефицит — < 10 нг/мл; оптимальной считали концентрацию 25(OH)D в диапазоне 30–100 нг/мл. **Результаты.** Установлено увеличение распространенности дефицита и недостаточности витамина D от южной (57%) к центральной (73%) и северной (83%) географическим зонам среди детей в возрасте 7–8 лет, проживающих в одном регионе. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D (25(OH)D ≤ 30 нг/мл) среди детей, проживающих в северной географической зоне, была в 3,8 раза (95% доверительный интервал 1,2–12,7) выше, чем среди сверстников, проживающих на юге края. **Заключение.** Одним из факторов, влияющих на концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови детей региона, является уровень инсоляции, определяемый географической широтой проживания. Разница в 4° с.ш. является существенной в определении статуса витамина D у жителей относительно высоких широт. Необходимы дальнейшие исследования факторов, ассоциированных с концентрацией 25(OH)D у детей, проживающих в разных широтах (уровень инсоляции, число солнечных дней в году, особенности питания и быта семей).

Ключевые слова: витамин D, 25(OH)D, дети, северная широта, географическая зона

Для цитирования: Сенькевич О.А., Чернобровкина М.А., Ковальский Ю.Г. Обеспеченность витамином D детей в возрасте 7–8 лет, проживающих в разных географических зонах (48–52° северной широты): одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2022;21(6):487–492. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2461>

ОБОСНОВАНИЕ

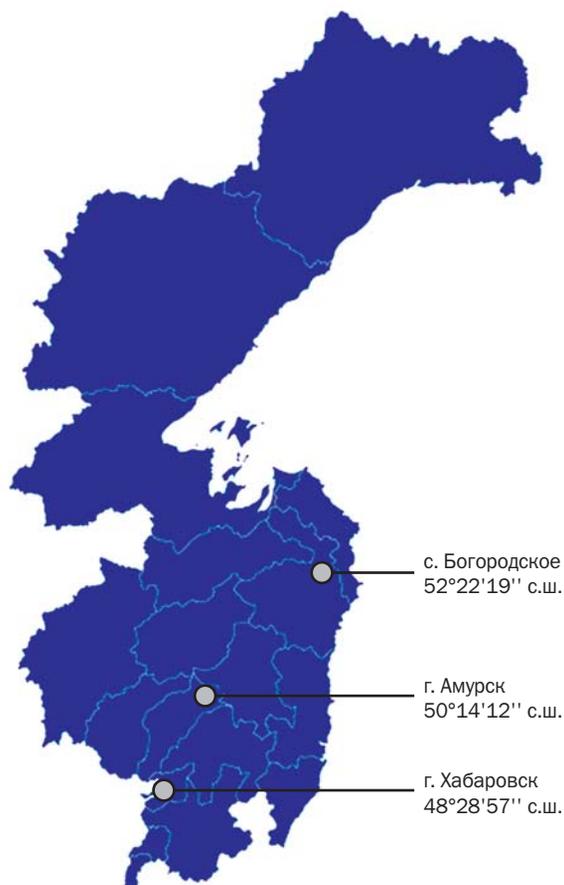
Дефицит витамина D является глобальной проблемой общественного здравоохранения. По некоторым оценкам, он имеется у около 1 млрд человек во всем мире, а недостаточность витамина D — у 50% населения Земли [1]. В странах Европы дефицит витамина D имеется у 40% населения, тяжелый дефицит — у 13% [2]. Относительно низкая концентрация витамина D (его метаболитов) отмечается у детей и лиц пожилого возраста [3].

Витамин D является участником метаболизма и минерализации костной ткани, абсорбции кальция в кишечнике и фосфорно-кальциевого обмена в организме, контролирующим таким образом формирование скелета [4–6] и зубочелюстной системы у детей [7]. Однако за последние два десятилетия были обнаружены внекостные эффекты витамина D: регулирование врожденной и адаптивной иммунной системы [8, 9], нейро-

протекторное [10], антимикробное [11], противовоспалительное [12] и противоопухолевое действие [4]. Кроме того, недостаток витамина D у детей связан с высоким риском развития артериальной гипертензии, инсулинорезистентности, ожирения и дислипидемии (повышение концентрации общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности) [13–15]. Основным индуктором эндогенного синтеза витамина D является ультрафиолетовое излучение солнечного света (длина волны 290–320 нм) [16], на который приходится до 50–90% количества витамина D в организме [17], остальная часть поступает с пищей [18, 19].

При анализе обеспеченности витамином D детей первых трех лет жизни, проживающих на 28° и 36° северной широты (с.ш.), определена взаимосвязь между продолжительностью инсоляции изучаемых широт в месяц и концентрацией кальцидиола в сыворотке крови: доля

Рисунок. Территориальное районирование Хабаровского края (всего 17 муниципальных районов) и географическое расположение участвовавших в исследовании административных центров **Figure.** Territorial zoning of Khabarovsk Krai (17 municipal districts in total) and geographical location of all administrative centers included in the study



детей с дефицитом витамина D среди проживавших на этих широтах составила 24 и 53% соответственно [20]. При обследовании детей, проживающих в Республике Коми (61° и 65° с.ш.), различия концентрации кальцидиола в сыворотке крови не выявлены [21]. Оценка распространенности дефицита и недостаточности витамина D среди взрослого населения, проживающего в регионах Российской Федерации в широтах от 45° до 70°, также не выявила различий в концентрации 25(OH)D в сыворотке крови [22]. Неоднозначность результатов ранее проведенных российских исследований требует дальнейшего изучения проблемы распространенности дефицита витамина D в зависимости от географической широты проживания с целью организации превентивных мероприятий для предупреждения формирования патологических состояний в соответствии с географическими особенностями распространенности витамин-дефицитных состояний.

Цель исследования

Изучить обеспеченность витамином D детей в возрасте 7–8 лет, проживающих в различных географических широтах.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование.

Условия проведения исследования

Принять участие в исследовании приглашали детей, прошедших в 2020 г. плановый ежегодный профилактический осмотр в медицинских организациях Министерства здравоохранения административных центров Хабаровского края, расположенных в трех географических зонах, определенных с шагом 2° с.ш. (48°, 50° и 52°) (см. рисунок). Это консультативно-диагностическое отделение Детской городской клинической больницы им. В.М. Истомина (г. Хабаровск), детская городская

Olga A. Senkevich, Maria A. Chernobrovkina, Yuri G. Kovalsky

The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

Vitamin D Supplementation of 7–8 Years Old Children from Different Geographical Areas (48–52° North Latitude): Cross Sectional Study

Background. The prevalence of vitamin D deficiency in children by their geographic latitude of residence requires follow-up study. This is crucial for implementation of preventive measures that can reduce the risk of developing pathological conditions associated with vitamin D deficiency. **Objective.** The aim of the study is to study the vitamin D supplementation of 7–8 years old children living in different geographical latitudes of one subject of Russian Federation. **Methods.** The study included relatively healthy children living in three geographical areas (northern — 52°, central — 50°, southern — 48°) of one region (Khabarovsk Krai). Vitamin D supplementation was evaluated by 25(OH)D serum concentration via enzyme-linked immunosorbent assay. Vitamin D insufficiency was diagnosed at 25(OH)D concentration of 21–30 ng/ml, deficiency — 10–20 ng/ml, severe deficiency — < 10 ng/ml; optimal 25(OH)D concentration was considered as 30–100 ng/ml. **Results.** The increase in prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency has been revealed with gradual increase from southern (57%) to central (73%) and northern (83%) geographic areas in 7–8 years old children living in the same region. The prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency (25(OH)D ≤ 30 ng/mL) among children living in the northern geographic area was greater by 3.8-fold (95% confidence interval 1.2–12.7) than among peers living in the southern areas. **Conclusion.** One factor affecting 25(OH)D serum concentration in children of this region is the insolation level determined by the geographical latitude of residence. The 4°N difference is significant in determining vitamin D status in residents of relatively high latitudes. Further studies of factors associated with 25(OH)D concentration in children living in different latitudes are required (insolation level, number of sunny days per year, food and household characteristics in families).

Keywords: vitamin D, 25(OH)D, children, north latitude, geographical area

For citation: Senkevich Olga A., Chernobrovkina Maria A., Kovalsky Yuri G. Vitamin D Supplementation of 7–8 Years Old Children from Different Geographical Areas (48–52° North Latitude): Cross Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6):487–492. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2461>

поликлиника Амурской центральной районной больницы (г. Амурск) и детская консультация Ульчской районной больницы (с. Богородское) соответственно. Медицинские организации г. Амурска и с. Богородского являются единственными лечебными учреждениями, оказывающими помощь детскому населению. Консультативно-диагностическое отделение больницы г. Хабаровска выбрано в связи с согласием представителей администрации сотрудничать с исследователями.

Перечень потенциальных участников исследования сформирован на основании информации, полученной из медицинских карт детей (форма № 026/у-2000). В соответствии с критериями включения были отобраны дети, родившиеся в 2012 и 2013 гг. и относящиеся к 1–2-й группам здоровья. В период с августа по сентябрь 2020 г. исследователи однократно связывались по контактному номеру телефона, указанному в амбулаторной карте пациента, с родителями или иными законными представителями детей и приглашали их с детьми в соответствующие медицинские организации для уточнения соответствия критериям отбора, интервью и забора венозной крови.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте 7–8 лет, проживающие в исследуемых районах с рождения;
- практически здоровые (1–2-я группы здоровья, установленные педиатром в ходе последнего профилактического осмотра);
- не принимавшие пищевые добавки, содержащие витамин D, в течение как минимум 3 мес до начала исследования;
- получение письменного информированного добровольного согласия на участие в исследовании от родителя или иного законного представителя ребенка.

Выбор для исследования возрастной группы 7–8-летних обусловлен отсутствием данных о статусе витамина D у младших школьников Хабаровского края. Ранее проведенные исследования включали детей грудного и раннего возраста [23], а также подростков [24].

Критерии не включения:

- наличие клинико-лабораторных проявлений инфекции или острых соматических заболеваний на момент проведения исследования.

Целевой показатель исследования

Основной показатель исследования

Определяли долю детей с недостаточностью и дефицитом витамина D по концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Недостаточность витамина D устанавливали при концентрации 25(OH)D в сыворотке крови 21–30 нг/мл, дефицит — 10–20 нг/мл, тяжелый дефицит — < 10 нг/мл; оптимальной считали концентрацию 25(OH)D в диапазоне 30–100 нг/мл (согласно рекомендациям, изложенным в национальной программе [25]).

Определение концентрации 25(OH)D

Материалом для проведения количественной лабораторной оценки витамина D была венозная кровь в объеме 2,0 мл, взятая утром натощак из локтевой вены. Периферическую кровь собирали в пустые стеклянные пробирки, отстаивали в течение 30 мин при комнатной температуре и затем центрифугировали при 3000 об./мин в течение 20 мин. В последующем образцы сыворотки отбирали в стерильные пластиковые пробирки и в вертикальном положении при температуре

2–8 °С транспортировали самолетом из с. Богородского и автотранспортом из г. Амурска в Центральную научно-исследовательскую лабораторию Дальневосточного государственного медицинского университета (г. Хабаровск).

Определение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови выполнено методом твердофазного иммуноферментного анализа, основанного на принципе конкурентного связывания, с использованием набора реагентов 25-OH-Vitamin D ELISA (DRG Instruments GmbH, Германия). Диапазон определяемых концентраций 25(OH)D составлял (согласно инструкции производителя теста) 2,89–130 нг/мл. Результатов, выходящих за пределы указанных значений, в настоящем исследовании не выявлено. Внутрисериальный коэффициент вариации для диапазона концентраций 25(OH)D составляет от 3,0 до 6,6%, межсериальный — от 8,6 до 10,7% (согласно инструкции производителя теста). Регистрация результатов исследования выполнена на фотометре Model 680 Microplate Reader (Bio-Rad, США).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Расчет необходимого размера выборки на этапе планирования исследования не проводился. Вместе с тем объем выборки был ограничен доступным количеством измерений ($n = 90$). В этой связи из числа детей, прошедших профилактический осмотр как описано выше, с использованием генератора случайных чисел в программе Microsoft Excel был проведен отбор по 30 детей в каждом участвующем учреждении.

Статистические методы

Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ STATISTICA, версия 12.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Сравнение количественных показателей в трех группах проводили с использованием критерия Краскела – Уоллиса с последующим *post hoc* анализом и попарным сравнением групп с помощью критерия Данна. Статистическую значимость различий относительных показателей оценивали с использованием критерия χ^2 Пирсона при анализе многопольных таблиц и точного критерия Фишера для четырехпольных таблиц. Связь риска обнаружения недостаточности/дефицита витамина D с проживанием на северной территории в сравнении с таковой с проживанием в южной географической зоне региона описывали величиной отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом при Дальневосточном государственном медицинском университете (протокол № 10 от 10.06.2020).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Исследователями были отобраны данные результатов медицинских осмотров 186, 144, 61 ребенка в возрасте 7–8 лет, проживающих в южной (48° с.ш.), центральной (50° с.ш.) и северной (52° с.ш.) географических зонах Хабаровского края соответственно. Родители 102, 67 и 42 детей согласились принять участие в исследовании, из них на прием в медицинское учреждение явились 73, 53 и 40 пациентов. Соответствовали критериям отбора 58, 43 и 36 детей. Методом случайной выборки в исследовании

Таблица 1. Демографическая характеристика групп детей, проживающих в разных географических зонах Хабаровского края
Table 1. Demographic characteristics of children groups living in different geographical areas of Khabarovsk Krai

Показатели	Географические зоны			<i>p</i> (<i>df</i> = 2)
	Южная (48° с.ш.), <i>n</i> = 30	Центральная (50° с.ш.), <i>n</i> = 30	Северная (52° с.ш.), <i>n</i> = 30	
Возраст, абс. (%)				
7 лет	14 (47)	19 (63)	17 (57)	0,426
8 лет	16 (53)	11 (37)	13 (43)	
Пол (мужской), абс. (%)	18 (60)	16 (53)	20 (67)	0,574
Годовое количество часов солнечного сияния*	2200–2400	2000–2200	1800–2000	–

Примечание. <*> — данные взяты из Национального атласа России (<https://nationalatlas.ru/tom2/152.html>).

Note. <*> — data from the National Atlas of Russia (<https://nationalatlas.ru/tom2/152.html>).

Таблица 2. Обеспеченность витамином D детей в возрасте 7–8 лет, проживающих в разных географических зонах Хабаровского края
Table 2. Vitamin D supplementation of 7–8 years old children living in different geographical areas of Khabarovsk Krai

Показатели	Географические зоны			<i>p</i> (<i>df</i> = 6)
	Южная (48° с.ш.), <i>n</i> = 30	Центральная (50° с.ш.), <i>n</i> = 30	Северная (52° с.ш.), <i>n</i> = 30	
Концентрация 25(OH)D, нг/мл	25,8 (15,9; 34,7)	21,8 (15,3; 32,6)	14,9 (11,2; 23,9)	0,018
Обеспеченность витамином D, абс. (%)*				0,075
тяжелый дефицит	5 (17)	1 (3)	6 (20)	
дефицит	6 (20)	13 (43)	14 (46)	
недостаточность	6 (20)	8 (27)	5 (17)	
достаточная обеспеченность	13 (43)	8 (27)	5 (17)	

Примечание. <*> — обеспеченность детей витамином D определяли по концентрации 25(OH)D в сыворотке крови; тяжелый дефицит витамина устанавливали при концентрации 25(OH)D < 10 нг/мл, дефицит — 10–20 нг/мл, недостаточность — 21–30 нг/мл, достаточный уровень — > 30 нг/мл.

Note. <*> — Vitamin D supplementation in children was determined by 25(OH)D serum concentration; severe deficiency of Vitamin D was at 25(OH)D concentration < 10 ng/ml, deficiency — 10–20 ng/ml, insufficiency — 21–30 ng/ml, sufficient level — > 30 ng/ml.

дование были включены по 30 детей из каждой группы. Сравнимые группы были сопоставимы по полу и возрасту детей (табл. 1).

Основные результаты исследования

Обнаружено, что у детей, проживающих в северной географической зоне, концентрация 25(OH)D в сыворотке крови была значительно ниже, чем у сверстников из центральной и южной зон. При этом обнаружены статистически значимые различия концентрации 25(OH)D между группами детей, проживающих в северной и центральной зонах ($p = 0,014$), северной и южной ($p = 0,015$), но не центральной и южной ($p = 0,554$). Распространенность дефицита витамина D увеличивалась аналогичным образом в направлении с юга (37%) на север (66%; $p = 0,021$), а достаточная обеспеченность — в обратном порядке (в 43 и 17% случаев соответственно; $p = 0,028$) (табл. 2). Статистически значимых различий по количеству детей с недостаточностью витамина D не обнаружено ($p = 0,627$). Распространенность дефицита и недостаточности витамина D (концентрация 25(OH)D ≤ 30 нг/мл) среди детей, проживающих в северной географической зоне, была в 3,8 раза (95% ДИ 1,2–12,7) выше в сравнении с таковой у их сверстников, проживающих в южной, но не центральной географической зоне.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Установлено увеличение распространенности дефицита и недостаточности витамина D от южной к центральной и северной географическим зонам (48°, 50° и 52° с.ш.

соответственно) среди детей в возрасте 7–8 лет, проживающих в одном регионе.

Ограничения исследования

Выборка исследования ограничена условно здоровыми детьми 7–8 лет; обеспеченность витамином D детей других возрастных групп с учетом географической зоны проживания требует дополнительного изучения. Кроме того, в исследовании не представлены дети, постоянно проживавшие на момент проведения исследования в других муниципальных районах Хабаровского края, расположенных в тех же широтах, а также в населенных пунктах территорий Крайнего Севера (54–60° с.ш.), ввиду ограниченной транспортной доступности и низкой плотности населения. Был ограничен и размер выборки исследования, что также затрудняет экстраполяцию результатов на генеральную совокупность детей в возрасте 7–8 лет, проживающих в крае.

Анализ концентрации 25(OH)D в сыворотке крови детей проведен в осеннее время; при получении данных в зимне-весенний период возможна более высокая распространенность дефицита витамина D ввиду более низкой инсоляции. В ходе исследования не проведен анализ особенностей рациона питания детей в зависимости от места проживания. Так, проживание в крупном городе характеризуется воздействием на детей нездорового и нерегулярного питания, что в значительной степени обусловлено ненадлежащим маркетингом и рекламой, избытием продуктов глубокой переработки, а также расширенным доступом к быстрому питанию (фастфуду), продовольственное обеспечение сельского населения

отличается преобладанием продуктов местного производства. Соответственно, рацион питания как один из факторов, влияющих на статус витамина D, требует дальнейшего изучения.

Интерпретация результатов исследования

Полученные нами данные распространенности дефицита и недостаточности витамина D среди младших школьников Хабаровского края согласуются с результатами исследования обеспеченности витамином D как в российской популяции детей в целом, так и детей в дошкольном и младшем школьном возрасте. Известно, в частности, что в среднем половина населения Российской Федерации имеет дефицит витамина D [26]. Интересно отметить, что тяжелый дефицит был обнаружен у 13% младших школьников Хабаровского края, что значительно выше показателя частоты аналогичного состояния у детей в возрасте 4–10 лет в исследовании Е.И. Кондратьевой и соавт., тогда как распространенность недостаточности витамина D была на 15% ниже [26]. Высокая распространенность дефицита витамина D среди детей 7–8 лет Хабаровского края может быть связана со снижением или отсутствием кожного синтеза эндогенного витамина D₃ (колекальциферола) в результате недостаточной инсоляции в относительно высоких широтах (> 35° с.ш., особенно зимой) [16].

Необходимо учитывать, что на эндогенный синтез витамина D кроме широты проживания влияют многие факторы: время года, время суток, озоновый слой, загрязнение воздуха, облака, время, проведенное на открытом воздухе, использование солнцезащитного крема, одежда, цвет кожи, возраст и др. [27]. Неадекватный уровень обеспеченности витамином D у детей северных районов может быть связан с низким уровнем инсоляции и более продолжительным пребыванием в закрытых помещениях по причине неблагоприятных климатических условий [20].

В нашем исследовании продемонстрирована отрицательная связь между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови детей и географической широтой места их проживания, свидетельствующая о вариабельности статуса витамина D в зависимости от параллели северной широты, что подтверждается данными метаанализа, проведенного R.M. Veering и соавт. [28]. Статистически значимые различия были выявлены между северной и южной географическими зонами как при анализе концентрации 25(OH)D в сыворотке крови младших школьников, так и при оценке относительных показателей распространенности дефицита, недостаточности и оптимального уровня витамина D. Центральная территория статистически значимо отличалась от северной только при сопоставлении концентрации 25(OH)D и не имела существенных различий при сравнении относительных величин обеспеченности витамином D с 48° и 52° с.ш., что может свидетельствовать об определенном диапазоне географических широт, играющих роль в различии статуса витамина D (в нашем случае значимым был интервал, равный 4° с.ш.). Ранее проведенное исследование также демонстрирует увеличение частоты случаев дефицита витамина D в высоких широтах в северном направлении (от 61° к 66° с.ш.) [29]. Исследование, проведенное в Южной Корее в популяции детей старше 10 лет и взрослых с увеличением географической широты от 33° до 38°, показывает, что выраженность инсоляции изменяется с каждым градусом северной широты и может оказывать значительное влияние на статус витамина D [30]. В этом же исследовании продемонстрировано, что людям, проживающим на территориях выше 35° с.ш., необходимы дополнительные инсоляция и/или источник витами-

на D, которым могут послужить лекарственный препарат Колекальциферола (витамина D₃) или обогащенные им продукты питания [30]. Только лекарственное средство имеет зарегистрированные показания «лечение недостаточности и дефицита витамина D» и может быть рекомендовано в адекватной дозе. На сегодняшний день большинство зарегистрированных на отечественном рынке препаратов кальциферола являются биологически активными добавками с суточной дозировкой 600 МЕ, что значительно меньше рекомендованной, и, следовательно, не подходят для терапевтического применения и профилактики недостаточности или дефицита витамина D.

Так как витамин D является жирорастворимым, основной механизм его всасывания в желудочно-кишечном тракте — мицеллирование. Недостаток желчных кислот в пищеварительном тракте усложняет процесс мицеллообразования и резко снижает усвоение витамина D. Поэтому использование препарата, созданного на основе мицеллированного раствора колекальциферола (например, Аквадетрима) [31, 32], особенно эффективно, так как обуславливает хорошую степень всасывания независимо от состояния желудочно-кишечного тракта или приема препаратов. Еще один фактор эффективности — возможность подбора схемы и режима дозирования для пациента любого возраста, что особенно легко сделать, если есть формы, специально разработанные для детей (например, растворимые таблетки вышеупомянутого препарата, которые можно принимать как с небольшим количеством воды, так и без нее), и если есть возможность подбора необходимой дозы (таблетки, содержащие 500 МЕ, 1000 МЕ и 2000 МЕ) [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлена высокая распространенность недостаточной обеспеченности витамином D младших школьников Хабаровского края. При этом дефицит витамина D чаще обнаруживали у детей, постоянно проживавших в северной географической зоне (52°), а достаточная обеспеченность витамином — у детей, проживавших в южной географической зоне (48°). Главная задача врачей-педиатров — своевременно выявить дефицит/недостаточность витамина D и обеспечить детей достаточной инсоляцией или этим «витамином жизни» в виде лекарственного препарата либо обогащенных им продуктов питания для поддержания оптимальной концентрации 25(OH)D в организме с целью сохранения и укрепления здоровья каждого ребенка.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

О.А. Сенькевич

<https://orcid.org/0000-0003-4195-2350>

М.А. Чернобровкина

<https://orcid.org/0000-0001-8022-3279>

Ю.Г. Ковальский

<https://orcid.org/0000-0003-1803-9168>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266–281. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
2. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1033–1044. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
3. Cashman KD. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int*. 2020;106(1):14–29. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00559-4>
4. Gil A, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(2):87–95. doi: <https://doi.org/10.1159/000486536>
5. Olza J, Aranceta-Bartrina J, González-Gross M, et al. Reported Dietary Intake, Disparity between the Reported Consumption and the Level Needed for Adequacy and Food Sources of Calcium, Phosphorus, Magnesium and Vitamin D in the Spanish Population: Findings from the ANIBES Study. *Nutrients*. 2017;9(2):168. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9020168>
6. Horan MP, Williams K, Hughes D. The Role of Vitamin D in Pediatric Orthopedics. *Orthop Clin North Am*. 2019;50(2):181–191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2018.10.002>
7. Антонова А.А., Шевченко О.Л., Литвина И.Ю. Влияние витамина D на течение кариозного процесса у детей в Хабаровском крае // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2020. — № 2. — С. 39–41. — doi: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-2-39-41> [Antonova AA, Shevchenko OL, Litvina IY. Effect of vitamin D on the course of the caries process in children of Khabarovsk territory. *Pacific Medical Journal*. 2020;(2):39–41. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-2-39-41>]
8. Książek A, Zagrodna A, Bohdanowicz-Pawlak A, et al. Relationships between Vitamin D and Selected Cytokines and Hemogram Parameters in Professional Football Players-Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(13):7124. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph18137124>
9. Teymoore-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol*. 2019;29(2):e2032. doi: <https://doi.org/10.1002/rmv.2032>
10. AlJohri R, AlOkail M, Haq SH. Neuroprotective role of vitamin D in primary neuronal cortical culture. *eNeurologicalSci*. 2019;14:43–48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2018.12.004>
11. Mirza AA, Alharbi AA, Marzouki H, et al. The Association Between Vitamin D Deficiency and Recurrent Tonsillitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(5):883–891. doi: <https://doi.org/10.1177/0194599820935442>
12. Kloc M, Ghobrial RM, Lipińska-Opalka A, et al. Effects of vitamin D on macrophages and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) hyperinflammatory response in the lungs of COVID-19 patients. *Cell Immunol*. 2021;360:104259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2020.104259>
13. Xiao P, Zhao XY, Hong W, et al. A prospective cohort study on the associations between vitamin D nutritional status and cardiometabolic abnormalities in children. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(12):2059–2065. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112338-20200804-01020>
14. Rajakumar K, Moore CG, Khalid AT, et al. Effect of vitamin D₃ supplementation on vascular and metabolic health of vitamin D-deficient overweight and obese children: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(4):757–768. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz340>
15. Savastio S, Pozzi E, Tagliaferri F, et al. Vitamin D and Cardiovascular Risk: which Implications in Children? *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3536. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21103536>
16. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1430(1):44–79. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.13968>
17. Mak J. An Evidence-Based Review of Efficacy and Safety of Dietary, Natural Supplements and Sunlight in Vitamin D Deficiency. In: *Vitamin D Deficiency*. Fedotova J, ed. IntechOpen; 2019. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.89598>
18. Naeem Z. Vitamin d deficiency — an ignored epidemic. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2010;4(1):V–VI.
19. Finglas PM, Roe MA, Pinchen HM, et al. *McCance and Widdowson's The Composition of Foods*. 7th summary ed. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry; 2015. p. 630.
20. Климов Л.Я., Долбня С.В., Альхимиди А.А. и др. Анализ обеспеченности витамином D детей раннего возраста на юге России и в Саудовской Аравии // *Педиатрия. Consilium Medicum*. — 2020. — № 3. — С. 35–42. — doi: <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.3.200330> [Klimov LYa, Dolbnya SV, Al'himidi AA, et al. Analysis of vitamin D sufficiency of young children in the south of Russia and in Saudi Arabia. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020;(3):35–42. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.3.200330>]
21. Потолитсына Н.Н., Бойко Е.Р. Витаминный статус жителей Европейского Севера России и его зависимость от географической широты // *Журнал медико-биологических исследований*. — 2018. — Т. 6. — № 4. — С. 376–386. — doi: <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.376> [Potolitsyna NN, Boyko ER. Vitamin Status in Residents of the European North of Russia and Its Correlation with Geographical Latitude. *Journal of Medical and Biological Research*. 2018;6(4):376–386. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.376>]
22. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А. и др. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — № 2. — С. 84–92. — doi: <https://doi.org/10.14341/probl12736> [Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, et al. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):84–92. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/probl12736>]
23. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э. и др. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т. 94. — Т. 1. — С. 62–67. [Zaharova IN, Maltsev SV, Borovik TE, et al. Results of a multicenter research «RODNICHOK» for the study of vitamin D insufficiency in infants in Russia. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2015;94(1):62–67. (In Russ).]
24. Назаренко Е.Е., Евсеева Г.П., Целых Е.Д. Содержание витаминов E и D в сыворотке крови подростков разных национальных групп, проживающих в условиях села на территории Хабаровского края // *Актуальные вопросы современной медицины: материалы I Дальневосточного медицинского молодежного форума, Хабаровск, 02–06 октября 2017 года*. — Хабаровск: Дальневосточный государственный медицинский университет; 2017. — С. 101–102. [Nazarenko EE, Evseeva GP, Tselykh E.D. Soderzhanie vitaminov E i D v syvorotke krovi podrostkov raznykh natsional'nykh grupp, prozhivayushchikh v usloviyakh sela na territorii Khabarovskogo kraja. In: *Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny: materials of the I Far Eastern Medical Youth Forum, Khabarovsk, October 02–06, 2017*. Khabarovsk: Far Eastern State Medical University; 2017. pp. 101–102. (In Russ).]
25. Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции: национальная программа / Союз педиатров России и др. — М.: ПедиатрЪ; 2021. — 116 с. [Nedostatochnost' vitamina D u detei i podrostkov Rossijskoi Federatsii: sovremennyye podkhody k korrektsii: National program. Union of Pediatricians of Russia et al. Moscow: Pediatr; 2021. 116 p. (In Russ).]
26. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Захарова И.Н. и др. Оценка обеспеченности витамином D в различные возрастные периоды // *Медицинский совет*. — 2021. — № 12. — С. 294–303. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-294-303> [Kondratyeva EI, Loshkova EV, Zakharova IN, et al. Assessment of vitamin D supply at different age. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):294–303. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-294-303>]
27. European Food Safety Authority. Dietary reference values for vitamin D. *EFSA J*. 2016;14(10):4547. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4547>
28. Vearing RM, Hart KH, Darling AL, et al. Global Perspective of the Vitamin D Status of African-Caribbean Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2022;76(4):516–526. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00980-9>
29. Корчина Т.Я., Сухарева А.С., Корчин В.И., Лапенко В.В. Обеспеченность витамином D женщин Тюменского севера // *Экология человека*. — 2019. — № 5. — С. 31–36. — doi: <https://doi.org/10.33396/17280869-2019-5-31-36> [Korchina TYa, Sukhareva AS, Korchin VI, Lapenko VV. Serum Concentrations of Vitamin D in Women Living in the Tyumen North. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2019;(5):31–36. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33396/17280869-2019-5-31-36>]
30. Yeum KJ, Song BC, Joo NS. Impact of Geographic Location on Vitamin D Status and Bone Mineral Density. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(2):184. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph13020184>
31. Инструкция по медицинскому применению препарата Аквадетрим капли для приема внутрь 15 000 МЕ/мл РУ П N014088/01.
32. ИМП Аквадетрим таблетки растворимые 500 МЕ от 10.04.2020, ИМП Аквадетрим 1000, 2000 МЕ от 05.07.2021.

И.А. Беляева^{1, 2, 3}, Т.В. Турти^{2, 3, 4}, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3}, Е.П. Бомбардинова²,
Е.А. Вишнева^{2, 3}, Е.В. Кайтукова^{2, 3}, К.Е. Эфендиева^{2, 3}, Р.А. Шукенбаева³, П.Е. Садчиков^{2, 3}

¹ Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва, Российская Федерация

² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

³ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Российская Федерация

Особенности молекулярного профиля сенсibilизации младенцев из группы риска развития аллергических заболеваний

Контактная информация:

Татьяна Владимировна Турти, врач-педиатр высшей квалификационной категории, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, e-mail: turtit@mail.ru

Статья поступила: 12.11.2022, принята к печати: 16.12.2022

Обоснование. На сегодняшний день имеется мало данных о характере чувствительности к конкретным антигенам аллергенов у детей первого года жизни с начальными проявлениями аллергии. **Цель исследования** — определить особенности первичного профиля молекулярной сенсibilизации у младенцев из группы риска реализации atopической болезни в зависимости от их постнатального возраста. **Методы.** Были обследованы доношенные младенцы, имеющие отягощенный семейный аллергологический анамнез и/или кожные/гастроинтестинальные симптомы аллергии: 1-я группа — 50 детей, возраст — 2,0 [1,0–3,0] мес; 2-я группа — 35 детей, возраст — 9,0 [8,0–11,0] мес. **Результаты.** Наследственный риск atopии отмечался у 74% (37/50) в 1-й группе и у 71% (25/35) во 2-й. Среди пациентов 1-й группы 38% (19/50) получали грудное вскармливание, среди пациентов 2-й группы — 60% (21/35) детей; прикорм введен в 5,5 [5,0–6,0] мес жизни. Сенсibilизация была зарегистрирована у 10 и 37% детей соответственно. В 1-й группе дети были сенсibilизированы к антигенам пищевых аллергенов: коровье молоко/мясо (Bos d 6, Bos d 8), яичный белок (Gal d 1, Gal d 2, Gal d 3), соя (Gly m 6), креветки (Pen t 4); аэроаллергенов: клещ домашней пыли (Blo t 5, Der h 10), анисакиды (Ani s 3), таракан (Bla g 7). Во 2-й группе была выявлена сенсibilизация к антигенам пищевых аллергенов: коровье молоко (Bos d 6), яичный белок (Gal d 1, Gal d 2), соя (Gly m 6), арахис (Ara h 1, Ara h 2, Ara h 6), киви (Act d 1), пшеница (Tri a 19); аэроаллергенов: кошка (Fel d 1, Fel d 4), пыльца березы (Bet v 1). Поливалентная сенсibilизация была обнаружена у 4 и 6% соответственно. **Заключение.** Дети первого года жизни имеют гораздо более широкий спектр аллергенов, к которым они чувствительны, чем принято считать. Помимо облигатных пищевых аллергенов, сенсibilизацию вызывают аэроаллергены: клещи домашней пыли, эпидермальные, пыльца березы, перекрестно-реактивный компонент — тропомиозин.

Ключевые слова: младенцы, *slgE*, пищевая аллергия, сенсibilизация, ImmunoCAP ISAC

Для цитирования: Беляева И.А., Турти Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардинова Е.П., Вишнева Е.А., Кайтукова Е.В., Эфендиева К.Е., Шукенбаева Р.А., Садчиков П.Е. Особенности молекулярного профиля сенсibilизации младенцев из группы риска развития аллергических заболеваний. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(6):493–500. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2496>

ОБОСНОВАНИЕ

На сегодняшний день аллергия приобретает масштабы пандемии [1]. Во всем мире распространенность аллергических заболеваний неуклонно растет, прежде всего в детской популяции, снижая качество жизни пациентов [2]. Сложность лечения аллергического заболевания состоит в том, что так называемая моноаллергия встречается достаточно редко. Как правило, человек, способный развить сенсibilизацию к одному из аллергенов, способен развить ее и к другим аллергенам. Тяжелые проявления аллергии затрудняют формирование толерантности у пациентов ввиду возможности развития анафилактических реакций и летального исхода [1]. Считается, что манифестирует аллергия чаще

в младенческом возрасте в виде пищевой. Далее естественное течение аллергических заболеваний в детстве характеризуется максимальной распространенностью atopического дерматита в раннем возрасте и возможностью перехода (патоморфоза) аллергической патологии от кожных симптомов к бронхиальной астме и аллергическому риниту, что получило название «атопический марш» [3]. Традиционно считается, что у детей первого года жизни триггерную роль в формировании аллергии играют пищевые белки (белки коровьего молока, бета-лактоглобулин, белки яйца, соевые бобы) [4]. В настоящее время появляются единичные исследования, указывающие, что у младенцев также может выявляться чувствительность к респираторным аллергенам (клещи

домашней пыли, пыльца березы, кошка) и продуктам, ранее не введенным в рацион (арахис, белки яйца) [5–7].

Сроки начала и механизмы формирования атопического статуса у детей остаются недостаточно изученными. На сегодняшний день имеется мало данных об особенностях сенсибилизации к конкретным компонентам аллергенов у младенцев с начальными проявлениями аллергии. Поэтому важно определить возможные первичные профили сенсибилизации младенцев из группы риска по развитию аллергических заболеваний, что в будущем поможет уточнить пути проникновения аллергенов в организм и разработать целенаправленные программы профилактики аллергии.

Цель исследования

Определить особенности первичного профиля молекулярной сенсибилизации у младенцев из группы риска реализации атопических болезней в зависимости от их постнатального возраста.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное обсервационное клинико-лабораторное обследование 50 детей первых 3 мес жизни и 35 детей 6–12 мес жизни из группы риска реализации атопических болезней.

Условия проведения исследования

Выборка исследования сформирована из числа пациентов, обратившихся за помощью в консультативно-диагностический центр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

с жалобами на наличие первичных кожных и/или гастроинтестинальных симптомов аллергии. После ознакомления с целями, задачами, методами проведения исследования законным представителем ребенка было подписано информированное добровольное согласие.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- доношенные младенцы, имеющие отягощенный семейный аллергологический анамнез и/или кожные/гастроинтестинальные симптомы аллергии;
- наличие информированного добровольного согласия законного представителя ребенка на включение в исследование;
- отсутствие у ребенка тяжелой коморбидной патологии (врожденные пороки развития, наследственные обменные нарушения, органическое поражение центральной нервной системы).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Целевым показателем исследования является изучение взаимосвязи возраста ребенка первого года жизни с профилем молекулярной сенсибилизации.

Дополнительные показатели исследования

Исследование ассоциации проявления атопических реакций со следующими показателями анамнеза: со стороны матери — возраст, способ родоразрешения, перинатальное использование антибактериальной терапии; со стороны младенца — гестационный возраст, масса

Irina A. Belyayeva^{1, 2, 3}, Tatyana V. Turti^{2, 3, 4}, Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 3}, Elena P. Bombardirova², Elena A. Vishneva^{2, 3}, Elena V. Kaytukova^{2, 3}, Kamilla E. Efendieva^{2, 3}, Regina A. Shukenbaeva³, Pavel E. Sadchikov^{2, 3}

¹ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

Features of Molecular Sensitisation Profile in Infants with Risk of Allergic Diseases

Background. For now, there is little data on sensitivity features to specific allergen antigens in infants with initial allergy manifestations.

Objective. The aim of the study is to determine the features of the primary molecular sensitisation profile in infants with risk of atopic disease according to their postnatal age. **Methods.** Full-term infants with burdened familial allergic history and/or skin/gastrointestinal allergy symptoms were examined: Group 1 — 50 children, age — 2.0 [1.0–3.0] months; Group 2 — 35 children, age — 9.0 [8.0–11.0] months. **Results.** The hereditary atopy risk was observed in 74% of cases (37/50) in Group 1 and in 71% of cases (25/35) in Group 2. 38% of children (19/50) in Group 1 were breastfed, in Group 2 — 60% of children (21/35). Supplemental feeding was implemented in 5.5 [5.0–6.0] months. Sensitisation was reported in 10% and 37% of children. Children of Group 1 were sensitised to food allergen antigens: cow's milk/meat (Bos d 6, Bos d 8), egg-white (Gal d 1, Gal d 2, Gal d 3), soybeans (Gly m 6), shrimps (Pen m 4); airborne allergens: house dust mite (Blo t 5, Der h 10), Anisakidae (Ani s 3), cockroach (Bla g 7). Children of Group 2 were sensitised to food allergen antigens: cow's milk (Bos d 6), egg-white (Gal d 1, Gal d 2), soybeans (Gly m 6), peanut (Ara h 1, Ara h 2, Ara h 6), kiwi (Act d 1), corn (Tri a 19); airborne allergens: cat (Fel d 1, Fel d 4), birch pollen (Bet v 1). Polyvalent sensitisation was revealed in 4% and 6% of cases, respectively. **Conclusion.** Infants have much wider range of allergens to which they are sensitive than it is commonly believed. Beside obligate food allergens, sensitisation can be caused by airborne allergens: house dust mites, epidermal, birch pollen; cross-reactive component — tropomyosin.

Keywords: infants, sIgE, food allergy, sensitisation, ImmunoCAP ISAC

For citation: Belyayeva Irina A., Turti Tatyana V., Namazova-Baranova Leyla S., Bombardirova Elena P., Vishneva Elena A., Kaytukova Elena V., Efendieva Kamilla E., Shukenbaeva Regina A., Sadchikov Pavel E. Features of Molecular Sensitisation Profile in Infants with Risk of Allergic Diseases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6):493–500. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2496>

тела при рождении, оценка по шкале APGAR, наличие наследственной предрасположенности к аллергии, особенности вскармливания (время прикладывания к груди, тип вскармливания: грудное, смешанное/искусственное, возраст введения прикорма), проведение антибактериальной терапии после рождения, наличие кожных и гастроинтестинальных проявлений аллергии. Сведения получены путем сбора анамнеза, данных из медицинской документации.

Методы измерения целевых показателей

Пациенты

В период с 2020 по 2022 г. были отобраны 85 детей: 50 — первых 3 мес жизни и 35 — 6–12 мес жизни. После первичного педиатрического осмотра, тщательного сбора семейного аллергологического анамнеза, анамнеза жизни и болезни пациенты были отнесены к группе риска по развитию аллергического заболевания, критериями которого являлись наличие аллергического заболевания у родственников первой линии (мать, отец, сибсы), проявление первичных кожных и/или гастроинтестинальных симптомов аллергии.

Лабораторные исследования

Определение общего IgE проводилось с использованием метода ImmunoCAP (Швеция). Детекцию молекулярных компонентов пищевых продуктов, аэроаллергенов исследовали с помощью иммуноанализа на микрочипах (ImmunoCAP ISAC) к 112 аллергенам. Оценка выявленных уровней специфических IgE проводилась по следующим значениям: низкий — 0,3–1,0 ISU/mL; средний — > 1,0–15,0 ISU/mL; высокий — > 15,0 ISU/mL.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Для коррекции результатов исследования учитывались следующие критерии: семейный анамнез по аллергии, постнатальный возраст младенцев, характер вскармливания, клинические проявления аллергии, а также отсутствие тяжелой коморбидной патологии.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывали.

Статистические методы

Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ Tibco Statistica 10 (TIBCO Software Inc, США). Использована описательная статистика, количественные показатели приведены с указанием медианы (25-й, 75-й перцентили). Количественные и полуколичественные переменные сравнивались при помощи критерия Манна – Уитни, качественные — при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Рассчитывали отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Для оценки взаимосвязи признаков применен коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). При расчетах использовались ранги: показатель «сухость кожи» (отсутствует — 0, локализованная — 1, распространенная — 2); показатель «отягощенный аллергологический анамнез» (не отягощен — 0, страдает 1 член семьи первой линии родства — 1, 2 члена — 2, 3 члена и более — 3). Различия считали значимыми при $p < 0,05$ [8].

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Независимым этическим комитетом НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (ЦКБ РАН). Протокол № 154 от 18 июня 2021 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Формирование выборки исследования происходило с 2020 по 2022 г. За этот период были отобраны 85 пациентов в соответствии с критериями включения.

Характеристики выборки (групп) исследования

В исследование включены 85 детей: 1-ю группу составили младенцы первых 3 мес жизни — 50 (59%), 2-ю — 6–12 мес жизни — 35 (41%). Средний постнатальный возраст в 1-й группе составил 2 (1; 3), во 2-й — 9 (8; 11) мес жизни. Группы были сопоставимы по основным предикторам развития аллергии — частоте встречаемости отягощенного семейного аллергологического анамнеза: 37 (74%) и 25 (71%) соответственно; кожным симптомам аллергии (сухость, гиперемия кожи, папулезная сыпь, экссудация) и гастроинтестинальному симптому (запор). Также отсутствовали различия по гестационному возрасту, массо-ростовым показателям при рождении, оценке по шкале APGAR на 1/5-й мин, частоте прикладывания к груди в 1-е сут жизни, лечению в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных, частоте антибактериальной терапии после рождения, возрасту матери (табл. 1).

У детей 1-й группы по сравнению со 2-й достоверно чаще зарегистрировано рождение кесаревым сечением — 23 (46%) и 7 (20%). Колики, срыгивания, разжиженный стул статистически значимо чаще встречались у детей первых 3 мес жизни. Продукты прикорма были введены только во 2-й группе в возрасте 5,5 (5; 6) мес (табл. 1).

Всем детям, включенным в исследование, ранее диагноз аллергической болезни установлен не был.

Основные результаты исследования

На основании результатов обследования пациентов с помощью метода Аллергочип ImmunoCAP ISAC выявлена сенсibilизация у 5 (10%) детей первых 3 месяцев жизни и у 13 (37%) детей в возрасте 6–12 месяцев.

В 1-й группе сенсibilизация выявлена у 5 детей к 6 видам аллергенов (табл. 2). Моносенсibilизация к белкам коровьего молока зарегистрирована у 2 детей; к яичному белку — у 1 ребенка. При этом у 2 пациентов первых трех мес жизни обнаружена поливалентная сенсibilизация: у одного ребенка — к белкам яйца, соевым бобам, клещу *B. tropicalis*; у второго — к перекрестно-реактивному компоненту тропомиозину (умеренный/высокий уровень к анизакиде, таракану, *D. pteronyssinus* (клещ домашней пыли), креветке). При моновалентной сенсibilизации у двух детей из трех уровень ее оценен как низкий, у одного как средний. Из двоих детей с поливалентной сенсibilизацией у одного уровень специфических IgE оценивался преимущественно как низкий, у второго как средний (табл. 2).

Во 2-й группе сенсibilизация выявлена у 13 детей к 9 видам аллергенов (табл. 3). Моновалентная сенсibilизация имела место у 11 (31%) пациентов, при этом у 5 детей зарегистрирована сенсibilизация к белкам

Таблица 1. Характеристика групп младенцев из группы риска по развитию аллергии
Table 1. Characteristics of infants from the group with allergy risk

Показатель	1-я группа Me (25; 75)	2-я группа Me (25; 75)	p
Постнатальный возраст детей на момент включения в исследование, мес	2 (1; 3)	9 (8; 11)	0,0018
Материнские факторы			
Возраст матери, годы	30 (28; 34)	29 (26; 35)	0,3011
Антибактериальная терапия в пред-/родовом периоде, абс. (%)	5 (10)	8 (23)	0,1886
Кесарево сечение, абс. (%)	23 (46)	7 (20)	0,0252
Младенческие факторы			
Гестационный возраст, нед	39,5 (38; 40)	39 (39; 40)	0,2727
Масса тела при рождении, г	3515 (3100; 3750,0)	3450 (3180; 3710)	0,4079
Длина тела, см	52 (50; 53)	51 (50; 52)	0,1439
Оценка по шкале APGAR, баллы:			
• на 1-й мин	8 (7; 8)	8 (7; 8)	0,3463
• на 5-й мин	9 (8; 9)	9 (8; 9)	0,1545
Лечение в ОРИТН, абс. (%)	12 (24)	8 (23)	0,4805
Антибактериальная терапия после рождения, абс. (%)	9 (18)	11 (31)	0,2393
Приложены к груди в родильном зале / в первые сутки жизни, абс. (%)	39 (78)	35 (100)	0,0514
Вскармливание при включении в исследование, абс. (%):			
• грудное	19 (38)	21 (60)	0,0752
• искусственное/смешанное	31 (62)	14 (40)	0,0727
Продукты прикорма введены, мес	0 (0)	5,5 (5; 6)	–
Факторы аллергии			
Семейный аллергологический анамнез отягощен, абс. (%)	37 (74)	25 (71)	0,9884
Кожные симптомы аллергии, абс. (%):			
• сухость кожи	28 (56)	20 (57)	0,9063
• гиперемия кожи	21 (42)	15 (43)	0,8853
• папулезная сыпь	42 (84)	26 (74)	0,4085
• симптомы экссудации	10 (20)	4 (11)	0,4524
Гастроинтестинальные симптомы, абс. (%):			
• колики	27 (54)	8 (23)	0,0081
• запоры	11 (22)	7 (20)	0,9620
• срыгивания	21 (42)	8 (23)	0,0509
• разжиженный стул	26 (52)	7 (20)	0,0059

Примечание. ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Note. NICU (ОРИТН) — neonatal intensive care unit.

яйца, у 3 — к белкам коровьего молока; по одному — к эпидермальному аллергену кошки, пшенице, пыльце березы. У двух детей второй группы обнаружена поливалентная сенсibilизация: у одного ребенка — к белкам куриного яйца и кунжуту; у второго — к арахису, сое, киви, кошке, яичному белку. У большинства детей второй группы с моносенсibilизацией был выявлен низкий уровень специфических IgE; лишь у трех пациентов этот уровень был средний: у 2 детей к белкам яйца и у 1 — к пыльце березы (табл. 3). У детей с поливалентной сенсibilизацией имели место преимущественно средние уровни специфических IgE (табл. 3).

Дополнительные результаты исследования

Установлены следующие статистически значимые положительные корреляционные связи ($p < 0,05$):

- со степенью отягощенности семейного аллергологического анамнеза и уровнем общего IgE ($rS = 0,361$);
- с содержанием в сыворотке крови общего IgE и содержанием sIgE к белкам куриного яйца, клещам домаш-

ней пыли, креветке, анизакидам, таракану ($rS = 0,888$; 0,934; 0,930; 0,903; 0,903 соответственно).

Анализ ОШ продемонстрировал, что рождение кесаревым сечением увеличивает шансы распространенной сухости кожных покровов (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,1–4,27), запоров (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,1–5,7) у младенцев. Перинатальная антибактериальная терапия матери связана с повышенными шансами возникновения распространенной сухости кожных покровов у детей первого года жизни (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,1–4,3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Определено статистически значимое увеличение частоты сенсibilизации с увеличением постнатального возраста у младенцев из группы риска развития аллергических заболеваний. Молекулярный профиль сенсibilизации характеризуется широким спектром развития атопических реакций к антигенам пищевых аллергенов и аэроаллергенов (пыльцевые, клещевые, инсектные, эпидермальные).

Таблица 2. Профили молекулярной сенсibilизации младенцев первых 3 мес жизни с риском атопии
Table 2. Molecular sensitisation profiles of infants of first 3 months of life with atopy risk

Пациент	Общий IgE, кЕд/л	Аллерген	Антиген	Антиген	Уровень, ISU-E	
1. К.	50	Коровье молоко/мясо	Bos d 6	Сывороточный альбумин	0,4	
2. К.	11,7	Коровье молоко	Bos d 8	Казеин	2,0	
3. Л.	21	Яичный белок	Gal d 2	Овальбумин	0,3	
4. И.	19,8	Яичный белок	Gal d 2	Овальбумин	1,2	
		Соевые бобы	Gly m 6	Глицинин (белок хранения)	0,4	
		Клещ домашней пыли <i>B. tropicalis</i>	Blo t 5	Группа клещей 5	0,3	
5. З.	151,0	Яичный белок	Gal d 1	Овомукоид	0,6	
			Gal d 2	Овальбумин	0,8	
			Gal d 3	Кональбумин/овотрансферрин	1,2	
		Креветка	Pen m 4	Саркоплазматический кальций-связывающий белок	0,4	
		Перекрестно-реактивные компоненты: тропомиозин				
		Анизакиды	Ani s 3	Тропомиозин	3,0	
		Таракан	Bla g 7	Тропомиозин	2,6	
		Клещ домашней пыли <i>D. pteronyssinus</i>	Der h 10	Тропомиозин	2,6	
		Креветка	Pen m 1	Тропомиозин	8,4	

Примечание. ISU-E — стандартизованные ISAC-единицы.

Note. ISU-E — ISAC Standardised Units.

497

Таблица 3. Профили молекулярной сенсibilизации младенцев 6–12 мес жизни с риском атопии
Table 3. Molecular sensitisation profiles of infants of 6–12 months of life with atopy risk

Пациент	Общий IgE, кЕд/л	Аллерген	Антиген	Антиген	Уровень, ISU-E
1. Ф.	20	Кошка	Fel d 1	Утероглобин	0,37
2. Г.	20	Пшеница	Tri a 19	Омега-5 глиадин	0,49
3. Е.	101	Коровье молоко/мясо	Bos d 6	Сывороточный альбумин	0,4
4. Е.	76	Коровье молоко/мясо	Bos d 6	Сывороточный альбумин	0,6
5. А.	85,2	Яичный белок	Gal d 1	Овомукоид	3,8
6. Б.	38,5	Яичный белок	Gal d 1	Овомукоид	0,4
7. У.	93,7	Яичный белок	Gal d 1	Овомукоид	1,0
8. К.	27,8	Яичный белок	Gal d 2	Овальбумин	1,0
9. Ц.	239	Арахис	Ara h 1	Глобулин 7S	0,7
			Ara h 2	Альбумин 2S	1,7
			Ara h 6	Альбумин 2S	1,6
		Соя	Gly m 6	Глицинин (белок хранения)	0,6
		Киви	Act d 1	Цистеиновая протеаза	4,0
		Кошка	Fel d 1	Утероглобин	2,2
			Fel d 4	Липокалин	0,9
		Яичный белок	Gal d 1	Овомукоид	6,2
Gal d 2	Овальбумин		0,6		
10. Е.	7,6	Пыльца березы	Bet v 1	Протеин PR-10	6,0
11. П.	219	Коровье молоко/мясо	Bos d 6	Сывороточный альбумин	0,5
12. Ш.	124	Яичный белок	Gal d 1	Овомукоид	0,8
			Gal d 2	Овальбумин	1,2
13. Ф.	30,4	Яичный белок	Gal d 1	Овомукоид	0,48
		Кунжут	Ses i 1	Альбумин 2S	1,2

Примечание. ISU-E — стандартизованные ISAC-единицы.

Note. ISU-E — ISAC Standardised Units.

Ограничения исследования

Ограниченный объем выборки не позволяет распространить полученные выводы на всю популяцию младенцев из группы риска по развитию аллергических заболеваний.

Интерпретация результатов исследования

В проведенном исследовании выявлено, что среди факторов материнского анамнеза имела место высокая частота рождения детей путем кесарева сечения (1-я группа — 46%, 2-я — 20%). Рождение кесаревым сечением повышало шансы манифестации кожных проявлений аллергии (распространенная сухость кожных покровов) у детей в 1,7 раза по сравнению с детьми, родившимися естественным путем. Полученные данные созвучны опубликованному ранее метаанализу, в котором было сделано заключение, что родоразрешение путем кесарева сечения связано с умеренным увеличением риска астмы, атопии [9]. Другим клиническим предиктором, связанным с формированием атопии, является сухость кожных покровов, которая была зарегистрирована у большинства наших пациентов (56% в первой группе и 57% во второй группе). В исследовании G.S. Warnberg и соавт. сделан вывод, что экзема, сухость кожи, высокая трансэпидермальная потеря воды являются предикторами аллергической сенсibilизации в возрасте 6 мес [10], что согласуется с полученными нами данными.

Наиболее часто в обеих группах наших пациентов сенсibilизация регистрировалась к белкам куриного яйца (овомукоид, овальбумин), при этом у детей первых трех месяцев жизни, которые не получали куриного яйца в рационе, вероятно, эта повышенная чувствительность была связана с сенсibilизацией матери, с поступлением аллергена из материнского молока [11]. Известно, что высокие уровни IgE к Gal d 1 (овомукоид) связаны с хронической аллергией к яйцам (как сырым, так и подвергшимся полной термической обработке). Во второй группе из детей, имевших аналогичную сенсibilизацию, 6 детей получали куриное яйцо в составе блюд прикорма, 1 ребенок не получал. Приводятся данные, что при IgE-опосредованной реакции на овомукоид толерантность с возрастом не вырабатывается [12]. Данные по частоте встречаемости сенсibilизации к белкам яйца в нашем исследовании согласуются с исследованием J. Zhang и соавт. [13].

Второй по частоте встречаемости в нашей выборке является аллергическая сенсibilизация к белкам коровьего молока: чаще к сывороточному альбумину (Bos d 6), и только у одного ребенка к казеину (Bos d 8). Таким образом, при вынужденной необходимости докорма у детей группы риска, появляются основания для использования молочной смеси на основе казеинового белка. Известно, что при появлении sIgE к Bos d 6 возможно развитие аллергических реакций при употреблении мяса (говядина, телятина); что нашло подтверждение у детей обследованных групп и позволяет рекомендовать элиминационный подход при введении прикорма (замена говядины на мясо индейки, кролика). В научной литературе приведены результаты, указывающие, что пациенты со стойкой аллергией к молоку и бычьему сывороточному альбумину имеют повышенный риск развития риноконъюнктивита и астмы из-за перхоти животных [14]. Таким

образом, ранний элиминационный подход при назначении питания детям с начальными проявлениями аллергии позволит предотвратить ее прогрессивное течение.

Начиная с первых месяцев жизни была выявлена слабая сенсibilизация к белку глицинину соевых бобов. Повышенные уровни sIgE к глицинину (Gly m 6) связаны с риском развития системных аллергических реакций: в исследовании T. Holzhauser и соавт. сделан вывод, что сенсibilизация к аллергенам сои Gly m 5 или Gly m 6 потенциально указывает на тяжелые аллергические реакции на сою [15]. Поэтому, введение в рацион ребенку с сенсibilизацией к глицинину продуктов, содержащих соевый белок нежелательно — это может вызвать системную аллергическую реакцию. В связи с этим требует исключения из рациона кормящих матерей и младенцев из группы риска развития аллергии продуктов, содержащих сою.

В 1-й группе выявлены sIgE к креветке: к саркоплазматическому кальций-связывающему белку (Pen m 4) и к перекрестно-реактивному компоненту — тропомиозину креветки (Pen m 1). Уже в первые 3 мес жизни выявлена умеренная/сильная аллергическая сенсibilизация к аэроаллергенам, содержащим паналлерген тропомиозин: к анизакидам (Ani s 3), таракану (Bla g 7), клещу домашней пыли *D. pteronyssinus* (Der h 10). Кроме того, нами была выявлена слабая сенсibilизация к клещу *B. tropicalis*. Обращает на себя внимание, что в этой группе детей (начальный этап формирования аллергии) при поливалентной сенсibilизации уже имеет место сочетание пищевых и аэроаллергенов, что свидетельствует о необходимости выделения таких младенцев в группу наиболее высокого риска тяжелого течения аллергии. Тропомиозин может обеспечить кросс-реактивность к тропомиозиновым аллергенам беспозвоночных (креветкам, крабам, улиткам, клещам, тараканам, паразитам), устойчивым к термообработке. В исследовании L. Wong и соавт. подтверждено, что тропомиозин является связующим звеном между аллергией к клещам домашней пыли и реакцией на моллюсков [16], а также между креветками, другими ракообразными, насекомыми [17]. Результаты исследования, проведенные в Гуанчжоу (Китай) указывают на возможность перекрестной реактивности *Blomia tropicalis* с двумя видами *Dermatophagoides* [18].

У детей 6–12 мес жизни были выявлены sIgE к белку омега-5 глиадин (Tri a 19) пшеницы/муки. Tri a 19 относится к группе белков глиадинов. При приеме в пищу продуктов из пшеницы и физической нагрузке до или вскоре после употребления возможно развитие анафилаксии, «астмы пекаря», а также кожных, гастроинтестинальных реакций. По данным научной литературы, аллергия к пшенице занимает 3-е место по распространенности после аллергии к белкам коровьего молока, яйцу в детской популяции. В настоящее время изучается возможность применения пероральной иммунотерапии для лечения аллергии к пшенице [19].

Были выявлены sIgE к белкам арахиса (умеренный уровень): глобулину 7S (Ara h 1), альбумину 2S (Ara h 2), альбумину 2S (Ara h 6), причем отсутствовали указания на использование арахиса или продуктов, содержащих арахис в рационе ребенка. Возможно, что выявленная сенсibilизация к белкам арахиса связана с использова-

нием в рационе ребенка продуктов, не предназначенных для детского питания. Повышенное содержание у пациентов sIgE к белкам хранения арахиса (Ara h 1, Ara h 2, Ara h 6) ассоциируется с риском развития системных аллергических реакций. Белки термостабильны, устойчивы к ферментативному расщеплению. В исследовании V. Trendelenburg и соавт. показано, что младенцы и дети раннего возраста с экземой могут развивать аллергическую сенсibilизацию к запасующим белкам арахиса (Ara h 2, Ara h 1) даже до введения арахиса в их рацион [5], что согласуется с нашими данными.

В нашем исследовании у одного пациента второй группы была выявлена умеренная сенсibilизация к белку киви, сопровождающаяся распространенным кожным процессом; и еще у одного зарегистрирована умеренная сенсibilизация к белку кунжута — 2S альбумину (Ses I 1).

В публикации A. Moreno Álvarez и соавт. приводятся сведения о 24 детях с аллергией к киви и делается вывод, что сенсibilизация к белку киви — цистеиновой протеазе (Act d 1) — может быть связана с тяжелыми системными аллергическими реакциями [20]. В систематическом обзоре A. Adatia и соавт. приводятся данные о широкой распространенности аллергии к кунжуту — страдает около 0,1% населения Северной Америки. Белки кунжута являются основной причиной анафилаксии на Ближнем Востоке [21]. Таким образом, подтверждается мнение аллергологов о нецелесообразности раннего введения в рацион ребенка продуктов, не свойственных региону его проживания.

Среди детей второй группы у двоих нами обнаружены sIgE к эпидермальным аллергенам кошки: утероглобину (Fel d 1), липокалину (Fel d 4). Считается, что аллерген утероглобин (Fel d 1) является наиболее важным аллергеном кошки в патогенезе аллергического заболевания. Обнаружение sIgE к Fel d 1, Fel d 4 может быть связано с появлением респираторной аллергии (риноконъюнктивит, бронхиальная астма) у детей [22].

В нашем исследовании у одного пациента из второй группы зарегистрированы sIgE к пыльце березы (Bet v 1). В исследовании M.A. Tosca и соавт. показано, что у детей, сенсibilизированных Bet v 1, часто может развиваться перекрестная реактивность к пыльце родственных деревьев, продуктам растительного происхождения, содержащим паналлерген PR-10 (соя, арахис, морковь, лесной орех, киви, сельдерей). Нередким является развитие местных аллергических реакций — оральное аллергическое синдром [23].

Согласно результатам нашего исследования, в целом частота сенсibilизации среди пациентов обеих групп к различным аллергенам составила 21%; у детей первых трех мес жизни — 10%; у детей 6–12 мес жизни — 37%. Таким образом, было выявлено, что с возрастом увеличиваются как частота сенсibilизации, так и спектр аллергенов. Наши данные согласуются с полученными ранее сведениями о распространенности аллергических заболеваний у детей [24]. В большинстве опубликованных работ у детей первого года жизни диагностируется сенсibilизация преимущественно к пищевым аллергенам. Проведенный нами анализ выявил сенсibilизацию и к различным аэроаллергенам начиная с возраста первых 3 мес жизни. Данные выводы частично

согласуются с результатами скандинавского исследования PreventADALL (когорта мать – ребенок, начиная с антенатального периода) [11]. Роль семейной истории по атопии в развитии аллергической сенсibilизации подтверждается современными исследованиями [25] и результатами нашей работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам настоящего исследования определены профили молекулярной сенсibilизации у младенцев из группы риска развития аллергических заболеваний. Начиная с первых месяцев жизни выявлена аллергическая сенсibilизация к широкому спектру пищевых аллергенов и аэроаллергенов. Частота встречаемости и молекулярный профиль аллергенов увеличиваются с возрастом. Ранняя диагностика причинно-значимых аллергенов позволит в перспективе выработать персонализированные программы профилактики аллергических заболеваний у детей из группы риска.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

И.А. Беляева — чтение лекций для компании АО «Прогресс», «Медела», «Акрихин», «Нестле», «Хипп».

Т.В. Турти — чтение лекций для компании АО «Прогресс», «Акрихин».

Остальные авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Irina A. Belyayeva — lecturing for pharmaceutical companies Progress, Medela, Akrikhin, Nestle, HiPP Russ.

Tatyana V. Turti — lecturing for pharmaceutical companies Progress, Akrikhin.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Т.В. Турти

<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.П. Бомбардинова

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Е.В. Кайтукова

<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Р.А. Шукенбаева

<https://orcid.org/0000-0001-6395-028X>

П.Е. Садчиков

<https://orcid.org/0000-0001-9225-8372>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Аллергология и иммунология / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, А.А. Баранова, Р.М. Хайтова. — М.: ПедиатрЪ; 2020. — 512 с. — (Практические рекомендации для педиатров). [*Allergologiya i immunologiya*. Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Khaitov RM, eds. Moscow: Peditr; 2020. 512 p. (Prakticheskie rekomendatsii dlya peditatrov). (In Russ).]
2. Salo PM, Arbes SJ Jr, Jaramillo R, et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):350–359. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1071>
3. Alduraywish SA, Standl M, Lodge CJ, et al. Is there a march from early food sensitization to later childhood allergic airway disease? Results from two prospective birth cohort studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017b;28(1):30–37. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12651>
4. Пищевая аллергия у детей: методическое руководство / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Р.М. Хайтова и др. — М.: ПедиатрЪ; 2021. — 76 с. [*Pishchevaya allergiya u detei*: Methodological guide. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Khaitova RM, et al., eds. Moscow: Peditr; 2021. 76 p. (In Russ).]
5. Trendelenburg V, Rohrbach A, Schulz G, et al. Molecular sIgE profile in infants and young children with peanut sensitization and eczema. *Allergo J Int*. 2014;23(5):152–157. doi: <https://doi.org/10.1007/s40629-014-0018-0>
6. Flohr C, Perkin M, Logan K, et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):345–350. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2013.298>
7. Thacher JD, Gruziova O, Pershagen G, et al. Parental smoking and development of allergic sensitization from birth to adolescence. *Allergy*. 2016;71(2):239–248. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12792>
8. Петри А., Сэбин К. *Наглядная медицинская статистика: учебное пособие для вузов / пер. с англ. под ред. В.П. Леонова*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. — 216 с. [Petrie A, Sabin C. *Medical statistics at a glance*: textbook for universities. Transl. from English ed. by Leonov VP. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 216 p. (In Russ).]
9. Keshet A, Rossman H, Shilo S, Barbash-Hazan S, Amit G, Bivas-Benita M, Yanover C, Girshovitz I, Akiva P, Ben-Haroush A, Hadar E, Wiznitzer A, Segal E. Estimating the effect of cesarean delivery on long-term childhood health across two countries. *PLoS One*. 2022 Oct 18;17(10):e0268103. doi: [10.1371/journal.pone.0268103](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268103)
10. Wärnberg Gerdin S, Lie A, Asarnoj A, et al. Impaired skin barrier and allergic sensitization in early infancy. *Allergy*. 2022;77(5):1464–1476. doi: <https://doi.org/10.1111/all.15170>
11. Tedner SG, Söderhäll C, Konradsen JR, et al. Extract and molecular-based early infant sensitization and associated factors A PreventADALL study. *Allergy*. 2021;76(9):2730–2739. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14805>
12. Пищевая аллергия: клинические рекомендации. — Союз педиатров России; 2021. [*Pishchevaya allergiya*: Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia; 2021. (In Russ).]
13. Zhang J, Shen Y, Li J, et al. Component-Resolved Diagnostic Study of Egg Allergy in Northern Chinese Children. *Biomed Res Int*. 2020;2020:3831087. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/3831087>
14. Vicente-Serrano J, Caballero ML, Rodríguez-Pérez R, et al. Sensitization to serum albumins in children allergic to cow's milk and epithelia. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(6):503–507. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00548.x>
15. Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK, et al. Soybean (Glycine max) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):452–458. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.09.034>
16. Wong L, Huang CH, Lee BW. Shellfish and House Dust Mite Allergies: Is the Link Tropomyosin? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(2):101–106. doi: <https://doi.org/10.4168/aaair.2016.8.2.101>
17. Ayuso R, Reese G, Leong-Kee S, et al. Molecular basis of arthropod cross-reactivity: IgE-binding cross-reactive epitopes of shrimp, house dust mite and cockroach tropomyosins. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;129(1):38–48. doi: <https://doi.org/10.1159/000065172>
18. Liu X, Zheng P, Zheng SG, et al. Co-sensitization and cross-reactivity of *Blomia tropicalis* with two Dermatophagoides species in Guangzhou, China. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(9):e22981. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.22981>
19. Ricci G, Andreozzi L, Cipriani F, et al. Wheat Allergy in Children: A Comprehensive Update. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(7):400. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55070400>
20. Moreno Álvarez A, Sexto LV, Bardina L, et al. Kiwifruit Allergy in Children: Characterization of Main Allergens and Patterns of Recognition. *Children (Basel)*. 2015;2(4):424–438. doi: <https://doi.org/10.3390/children2040424>
21. Adatia A, Clarke AE, Yanishevsky Y, Ben-Shoshan M. Sesame allergy: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2017;10:141–151. doi: <https://doi.org/10.2147/JAA.S113612>
22. Bonnet B, Messaoudi K, Jacomet F, et al. An update on molecular cat allergens: Fel d 1 and what else? Chapter 1: Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14:14. doi: <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0239-8>
23. Tosca MA, Silvestri M, Pistorio A, et al. Could Bet v 1 affect sensitization molecular pattern in children? *Acta Biomed*. 2019;90(3):281–286. doi: <https://doi.org/10.23750/abm.v90i3.7273>
24. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):992–1007. doi: [10.1111/all.12423](https://doi.org/10.1111/all.12423)
25. Kalach N, Bellaïche M, Elias-Billon I, Dupont C. Family history of atopy in infants with cow's milk protein allergy: A French population-based study. *Arch Pediatr*. 2019;26(4):226–231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.02.014>

Г.А. Каркашадзе¹, Н.Е. Сергеева¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Е.А. Вишнева^{1, 2}, Е.В. Кайтукова^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Т.Ю. Гогберашвили¹, Д.С. Кратько¹, С.Х. Садиллоева¹, М.А. Куракина¹, А.И. Рыкунова¹, Т.А. Константиныди¹, Н.А. Улькина¹, Д.А. Бушуева¹, И.А. Поваляева¹, Л.М. Яцык¹, Т.А. Салимгареева¹, Ю.В. Нестерова¹, П.А. Прудников¹, Н.С. Сергиенко¹, М.А. Солошенко¹, Н.С. Шилко¹, Ю.Е. Казанцева¹

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Цифровая активность подростков и ее связь с когнитивно-эмоциональными характеристиками, школьной успеваемостью и социально-демографическими факторами: одномоментное исследование

Контактная информация:

Сергеева Наталья Евгеньевна, медицинский психолог, отдел развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (926) 708-07-35, e-mail: natalia_023@mail.ru

Статья поступила: 25.09.2022, принята к печати: 16.12.2022

Обоснование. Сохраняется актуальность исследования взаимосвязи цифровой активности с когнитивными и эмоциональными характеристиками, иными параметрами жизнедеятельности подростков в нестоличных регионах России. **Цель исследования** — изучить структуру цифровой активности подростков и ее связь с когнитивными и эмоциональными характеристиками, школьной успеваемостью и социально-демографическими факторами. **Методы.** Участники — учащиеся 8–11-х классов средней общеобразовательной школы. Цифровую активность определяли путем очного заполнения подростками опросника в онлайн-формате. Учитывали использование социальных сетей, поиск информации и просмотр видео в сети интернет, общение в мессенджерах, игры с применением электронных устройств. Когнитивные характеристики (память, мышление, исполнительные функции, обработку сенсорной информации, чтение и речь, понимание эмоций, принятие решений), а также эмоциональное состояние подростков (тревожность) оценивали клинические психологи с помощью батареи тестов. Школьную успеваемость определяли по итогам ближайших к моменту обследования завершенных учебных четверти/семестра. В числе социально-демографических факторов учитывали регулярную внешкольную физическую активность и состав семьи (полная/неполная). **Результаты.** Обследованы 438 подростков. В будни более 5 ч в сутки с цифровыми устройствами проводят 53 (12%), в выходные — 133 (30%), во время каникул — 147 (34%) опрошенных. В структуре цифровой активности подростков в будни (≥ 1 ч) превалирует активность в социальных сетях (63,5% опрошенных), меньше подростков прибегают к поиску информации или просматривают видео в сети интернет (47,3 и 42,9% соответственно), около трети (34,9%) играют с использованием электронных устройств. В выходные и во время каникул структура цифровой активности меняется. Обнаружены различия между активностью поиска информации и объемом кратковременного запоминания, пониманием контекста вербальных посланий, уровнем выполнения вербально-логических операций. У подростков с разным уровнем компьютерной игровой активности выявлены различия в скорости сенсорной реакции, точности зрительно-пространственного запоминания, количестве ошибок при скоростном чтении, темпе чтения, в понимании основного смысла текста. Выявляется более низкая школьная успеваемость по алгебре, геометрии, литературе при высокой компьютерной активности, высокий показатель личностной тревожности при средней активности поиска информации в будние дни и средний уровень ситуативной и личностной тревожности при низкой активности просмотра видеороликов. **Заключение.** Больше время цифровой активности школьников 8–11-х классов связано с негативными оценками когнитивной деятельности и школьной успеваемости. Исключение — высокая активность по поиску информации и нулевая компьютерная игровая активность.

Ключевые слова: цифровая активность, подростки, социальные сети, поиск информации, видеоконтент, просмотр фильмов, компьютерные игры, когнитивные функции, успеваемость

Для цитирования: Каркашадзе Г.А., Сергеева Н.Е., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Кайтукова Е.В., Эфендиева К.Е., Гогберашвили Т.Ю., Кратько Д.С., Садиллоева С.Х., Куракина М.А., Рыкунова А.И., Константиныди Т.А., Улькина Н.А., Бушуева Д.А., Поваляева И.А., Яцык Л.М., Салимгареева Т.А., Нестерова Ю.В., Прудников П.А., Сергиенко Н.С., Солошенко М.А., Шилко Н.С., Казанцева Ю.Е. Цифровая активность подростков и ее связь с когнитивно-эмоциональными характеристиками, школьной успеваемостью и социально-демографическими факторами: одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2022;21(6):501–513. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2504>

ОБОСНОВАНИЕ

Взаимосвязь когнитивных и поведенческих паттернов и использование подростками цифровых устройств, а также сопряженных с ними технологий является объектом глобальных научных и общественных интересов [1–3]. Вместе с этим получено множество противоречивых результатов о влиянии цифровой активности на когнитивные функции. Обусловлено это, с одной стороны, многообразием вариантов цифровой активности и способов использования цифровых устройств, с другой — сложностью когнитивной деятельности и поведения [4]. И это ограничение не удалось преодолеть даже после начала применения в исследованиях цифровой активности передовых технологий микроструктурной и функциональной нейровизуализации [5, 6]. По-прежнему актуальными остаются и методологические ограничения исследований применения цифровых устройств подростками [4]. В их числе невозможность сформировать группу контроля, вообще не использующую цифровые устройства; трудность проведения длительных исследований в условиях меняющихся объема и структуры цифровой активности; ненадежность самоотчетов участников об их цифровой активности; изменение поведенческих паттернов участников в экспериментальных исследованиях в угоду социально более приемлемому результату; наблюдательный дизайн большинства исследований, что не позволяет

однозначно судить о причинно-следственных связях между цифровой активностью и когнитивными функциями. Кроме того, затруднено сравнение результатов разных исследований вследствие обычных для когнитивно-поведенческих исследований методологических ограничений (например, когнитивную гибкость или исполнительный контроль можно оценивать несколькими отличающимися по содержанию методами), значимого влияния на изучаемые связи социокультурных факторов, неодинаковых в различных странах и регионах [4], изменения доступности цифровых устройств, их функциональности, способов взаимодействия человека с устройством (например, появление сенсорных экранов, VR-технологий) [1]. Все это требует постоянного возобновления исследований, сопоставления их результатов с предыдущими для формулирования более взвешенных и надежных выводов и при необходимости — пересмотра рекомендаций.

На наш взгляд, при изучении вопросов использования цифровых устройств целесообразно учитывать особенности социально-культурной общности в группах стран, отдельных странах и регионах. В этой связи необходимо отметить немногочисленность российских исследований данной проблематики с участием подростков, которые по большей части проведены на московской популяции [7–9]. В одном исследовании изучали общие аспекты цифровой активности (время использования

George A. Karkashadze¹, Natalia E. Sergeeva¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Elena V. Kaytukova^{1, 2}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Tinatin Yu. Gogberashvili¹, Dmitriy S. Kratko¹, Safarbegim Kh. Sadilloeva¹, Marina A. Kurakina¹, Anastasiya I. Rykunova¹, Tatiana A. Konstantinidi¹, Nadezhda A. Ulkina¹, Daria A. Bushueva¹, Inessa A. Povalyeva¹, Leonid M. Yatsyk¹, Tatiana A. Salimgareeva¹, Yuliya V. Nesterova¹, Pavel A. Prudnikov¹, Natalia S. Sergienko¹, Margarita A. Soloshenko¹, Nikita S. Shilko¹, Yuliya E. Kazantzeva¹

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Adolescents' Digital activity and its Correlation with Cognitive-Emotional Features, School Performance, and Social and Age Factors: Cross-Sectional Study

Background. The study of digital activity correlation with cognitive-emotional features, as well as with other parameters of adolescents' life-activity in non-capital regions of Russian Federation remains relevant. **Objective.** The aim of the study is to analyze the digital activity structure in adolescents and its correlation with cognitive-emotional features, school performance and social and age factors.

Methods. Participants are secondary school students of the 8th–11th grades. Digital activity was examined via online survey among adolescents. We took into account the use of social media, information search, watching videos on the Internet, using of messengers, playing games with electronic devices. Cognitive features (memory, thinking, executive functions, sensory information procession, reading and speech, understanding of emotions, decision-making) and emotional state of adolescents (anxiety) were evaluated by clinical psychologists via various tests. School performance was determined by the recent results of the school quarters/semester finished by the time of the survey. Social and age factors included regular out-of-school physical activity and family structure (complete/incomplete). **Results.** We have examined 438 teenagers. 53 (12%) respondents spend more than 5 hours a day with digital devices on weekdays, 133 (30%) — on weekends, 147 (34%) — during the holidays. Structure of digital activity during weekdays (≥ 1 hour) among adolescents was the following: activity in social media prevailed (63.5% of respondents), fewer teenagers searched for information or watched videos on the Internet (47.3 and 42.9%, respectively), about a third (34.9%) played via electronic devices. Structure of digital activity changed over the weekend and during the holidays. We have revealed differences between the information search activity and the volume of short-time memory, understanding the verbal messages, and verbal-logical operations level. Adolescents with different levels of computer gaming activity have shown diversity in sensomotor reaction speed, visuospatial memorization accuracy, number of errors in high-speed reading, reading pace, and understanding text basic meaning. **Conclusion.** The greater time of digital activity among 8th–11th grades students is associated with negative results of cognitive activity and school performance.

Keywords: digital activity, adolescents, social media, information search, video content, watching movies, computer games, cognitive functions, academic performance

For citation: Karkashadze George A., Sergeeva Natalia E., Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Kaytukova Elena V., Efendieva Kamilla E., Gogberashvili Tinatin Yu., Kratko Dmitriy S., Sadilloeva Safarbegim Kh., Kurakina Marina A., Rykunova Anastasiya I., Konstantinidi Tatiana A., Ulkina Nadezhda A., Bushueva Daria A., Povalyeva Inessa A., Yatsyk Leonid M., Salimgareeva Tatiana A., Nesterova Yuliya V., Prudnikov Pavel A., Sergienko Natalia S., Soloshenko Margarita A., Shilko Nikita S., Kazantzeva Yuliya E. Adolescents' Digital activity and its Correlation with Cognitive-Emotional Features, School Performance, and Social and Age Factors: Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6):501–513. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2504>

интернета) [10], в других — возраст начала и продолжительность использования компьютера [8, 9], виды интернет-активности [11]. Исследования с детализацией видов цифровой активности, календарных периодов цифровой активности и контента и не проводились. Лишь в одном исследовании был изучен широкий диапазон когнитивных функций, но на малочисленной выборке [10], другие сфокусированы на изучении одной-двух когнитивных функций [7, 8, 11]. В российских исследованиях не изучали связь цифровой активности со школьной успеваемостью и эмоциональными характеристиками подростков. Напротив, в ряде зарубежных исследований были выявлены значимые связи перечисленных характеристик с показателями цифровой активности, а также с нарушениями здоровья (например, с тревожным расстройством, ожирением) [3, 12, 13]. Исходя из этого, актуальным является исследование взаимосвязи цифровой активности с когнитивными и эмоциональными характеристиками, иными параметрами жизнедеятельности в когорте подростков в нестоличных регионах России.

Цель исследования

Изучить структуру цифровой активности подростков и ее связь с когнитивными и эмоциональными характеристиками, школьной успеваемостью и социально-демографическими факторами.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование проводили в городах Казань, Томск, Тюмень и Челябинск на базе государственных средних общеобразовательных школ (по 2–4 в разных районах каждого города, всего 10 школ (всего 40 классов в 10 школах)). Выбор школ осуществлен при участии местных департаментов образования. Последние получали от местных органов здравоохранения подготовленное исследовательским коллективом письмо-приглашение к участию в исследовании. Условиями включения школ были обучение школьников по стандартной среднееобразовательной программе и расположение школ в различных районах города. В каждой включенной школе принять участие в исследовании приглашали отдельные классы с наибольшей долей учащихся, устно выразивших свое согласие (всего 40 классов). В течение одного дня обследовали 1–2 класса. В каждой школе обследование проводили в течение 1–3 дней — в зависимости от количества включенных классов. Приглашение в виде электронного письма вместе с формами информированного добровольного согласия пересылалось родителям администрацией школ. Запланированное время на ответ — 1 нед, повторная рассылка не проводилась. К исследованию в школе допускались подростки, предоставившие заполненное и подписанное ими и их законными представителями информированное добровольное согласие в бумажной форме. Опрос подростков проводили в учебный период с апреля 2021 по май 2022 г. одной и той же группой исследователей.

Критерии соответствия

Критерии включения: учащиеся 8–11-х классов обучения в средних общеобразовательных школах.

Критерии не включения:

- сильная головная боль и другие симптомы ухудшения самочувствия в день обследования, отмечен-

ные во время осмотра участников неврологом и/или психиатром;

- наличие острой респираторной инфекции, обострения аллергических заболеваний, эндокринных и других хронических заболеваний в день обследования — определялось на основании задокументированного заключения, предоставленного школьным врачом;
- наличие тяжелой и инвалидизирующей психоневрологической патологии — определялось неврологом, осматривавшим всех участников, и/или психиатром, осматривавшим участников по направлению невролога или психолога.

Критерии исключения: не полностью заполненная форма опросника цифровой активности.

Целевые показатели исследования

Основные показатели исследования:

- структура и продолжительность цифровой активности подростков в разные временные периоды (будни, выходные, каникулы);
- различие когнитивных характеристик у подростков с разным уровнем цифровой активности в будние дни.

Дополнительный показатель исследования:

- различия в школьной успеваемости у подростков с разным уровнем цифровой активности в будние дни;
- различия эмоциональных характеристик у подростков с разным уровнем цифровой активности в будние дни;
- различия социально-демографических параметров у подростков с разным уровнем цифровой активности в будние дни.

Проведение обследования: опрос, тестирование и регистрация школьной успеваемости

Обследование включало проведение опроса с целью оценки цифровой активности, оценки когнитивных функций и эмоциональной сферы путем тестирования, учет социально-демографических характеристик и регистрацию школьной успеваемости. Общая продолжительность обследования (кроме регистрации школьной успеваемости) составляла 2,5 ч с учетом перерывов на отдых (два перерыва по 15 мин).

Оценка цифровой активности

Для изучения цифровой активности подростков использовали онлайн-опросник, размещенный на <https://docs.google.com/forms>. Опросник участники исследования заполняли самостоятельно группами по 3–5 человек одновременно на удалении друг от друга в присутствии психолога с возможностью задать уточняющие вопросы. Заполнение опросника происходило с использованием электронного планшета или собственного мобильного устройства по предоставленной ссылке после короткого (около 5 мин) индивидуального собеседования с психологом о структуре и продолжительности использования цифровых устройств. Продолжительность заполнения онлайн-опросника не ограничивали. После заполнения опросника психолог сравнивал информацию, полученную при предварительном собеседовании, с той, что была внесена в опросник. При обнаружении расхождений психолог задавал подростку уточняющие вопросы, в случае подтверждения заполненной информации реальной просил внести изменения в форму опросника.

Опросник включал 18 вопросов, разделенных на 5 разделов: вводный раздел (информация об участнике — пол, дата рождения), предпочтения цифровой

активности, цифровая активность в будние дни, в выходные дни, в период каникул. Инструкция по заполнению опросника содержала разъяснение, что включает в себя понятие «цифровая активность»:

- пользование социальными сетями (включая общение, публикации и чтение постов и текстов, просмотр видео, фотографий);
- поиск информации в сети интернет;
- просмотр видео (фильмы, ролики, музыкальные клипы, обзоры и пр.) на YouTube и других интернет-ресурсах;
- общение в мессенджерах;
- игры с применением компьютеров, цифровых приставок, экранных гаджетов (телефоны, смартфоны, планшеты и пр.).

Отдельно уточняли, что понятие «цифровая активность» не включает прослушивание музыки без просмотра видео.

При определении категорий ответов для закрытых вопросов опирались на опыт ранее проведенного исследования [10]. Для цели настоящего исследования анализировали ответы на вопросы относительно предпочтений и продолжительности цифровой активности раздельно в будние дни, в выходные дни, в период каникул:

1. Сколько времени в среднем в течение суток Вы используете интернет и цифровые технологии? Варианты ответа: до 1 часа, 1–3 часа, 3–5 часов, более 5 часов.
2. Отметьте, пожалуйста, чему Вы уделяете большую часть времени? Предложенные варианты активности: использование социальных сетей, поиск и работа с информацией, просмотр художественных фильмов, сериалов и мультфильмов, просмотр видео (ролики, клипы, обзоры, обучение и пр.), компьютерные игры. Варианты ответов: нет, до 1 часа, 1–3 часа, 3–5 часов, более 5 часов.

Для статистического анализа связи цифровой активности с когнитивными, эмоциональными и социально-демографическими характеристиками подростков исход-

ные пять категорий ответов трансформировали в три с целью уравнивания численности групп. В результате устанавливали нулевой (ответы «нет»), средний (ответы «до 1 часа» и «1–3 часа») и высокий уровень цифровой активности (ответы «3–5 часов» и «более 5 часов»).

Оценка когнитивных функций

Состояние когнитивных функций определяли с помощью батареи тестов (табл. 1). Все методики валидированы для применения у детей/подростков, однако использование методики анализа пересказа и понимания художественного текста на примере рассказа «Золушка» и оценки составленного рассказа на основании серии сюжетных картин «Близнецы» осуществлялось без дополнительной валидации самого материала. При их использовании оценивали соответствие ответов подростка следующим категориям: достаточный/недостаточный уровень понимания основного и скрытого смысла прочитанного текста, понимания сюжета по картинкам, связности составления рассказа по ним, оригинальности и акцентированности рассказа, последовательности его изложения. Оценивание выполнено в соответствии с методологией оценки анализа текста [14]. Тестирование (очное) и оценку результатов проводили пять клинических психологов, каждый из которых отвечал за проведение определенных тестов (одногодних — в зависимости от временных затрат на проведение). Оценку результатов методик «Золушка», «Близнецы» выполнял психолог-логопед, остальных методик — все специалисты, без определенных критериев.

Измерение эмоциональных паттернов

Для оценки ситуативной и личностной тревожности как характеристик эмоционального состояния респондентов использовали тест Спилберга – Ханина (применим у детей в возрасте 12 лет и старше). При оценке ≤ 30 баллов определяли низкий, от 31 до 44 баллов — умеренный, ≥ 45 баллов — высокий уровень ситуативной или личностной тревожности [23].

Таблица 1. Когнитивные процессы и инструменты их измерения
Table 1. Cognitive processes and measuring tools

Характеристика	Методика оценки	Результаты оценки
Память		
Слухоречевая память: <i>краткосрочная память</i> (количество воспроизведенных слов после первого предъявления списка), <i>обучение</i> (количество воспроизведенных слов после пятикратного заучивания), <i>интерференции</i> (количество воспроизведенных слов из списка Б), <i>воспроизведение в условиях интерференции</i> (количество воспроизведенных слов из списка А после предъявления списка В), <i>долговременная память</i> (количество воспроизведенных слов после 20-минутного перерыва), <i>долговременная память в условиях зрительной интерференции</i> (зрительное узнавание запоминаемых ранее слов при наличии отвлекающих слов). Дополнительно фиксировали объем «потерянных» слов между объемом долговременной памяти и воспроизведением после интерференции	Тест Рея на слухоречевое заучивание [15]	Количество воспроизведенных слов (от 0 до 15)
Зрительно-пространственное восприятие и память	Компьютеризированный тест «Мнемотест» с применением компьютеризированного психофизиологического комплекса «Психомат» [16]	Количественные показатели времени и точности ответа (ответ не ограничен во времени; точность — от 0 до 100%)

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Характеристика	Методика оценки	Результаты оценки
Мышление		
Вербально-логические операции (элементарные логические операции, обобщение, синтез понятий, классификация)	Тест элементарных логических операций [17] Обобщение трех слов [18] Тест синтеза понятий [18] Техника свободной сортировки слов [19]	Уровень выполнения каждого теста определяли по шкале от 1 (низкий) до 3 (высокий). Затем оценки всех тестов суммировали и соотносили с одной из следующих категорий: низкий (от 4 до 6 баллов), средний (от 7 до 9 баллов) или высокий уровень выполнения (10–12 баллов)
Понимание основного смысла прочитанного текста	Метод исследования смыслообразующего компонента речи на основе пересказа рассказа «Золушка» П. Бормора [14]	Достаточный (выделяет верно основной смысл текста), недостаточный уровень (не выделяет верно основной смысл текста)
Понимание скрытого смысла прочитанного текста		Достаточный уровень (выделяет верно скрытый смысл текста), недостаточный уровень (не выделяет верно скрытый смысл текста)
Оригинальность, акцентированность рассказа	Составление рассказа по серии сюжетных картин «Близнецы» [14]	Достаточный уровень (нет акцентированного описания картинок), недостаточный уровень (описание исключительно картинок)
Понимание сюжета по картинкам		Достаточный уровень (выделяет верно смысл сюжета), недостаточный уровень (не выделяет верно смысл сюжета)
Исполнительные функции		
Когнитивная гибкость (когнитивная гибкость, точность выполнения пробы на вербализацию цветовых сенсорных стимулов при отвлекающем воздействии)	Тест Струпа (методика словесно-цветовой интерференции) [18]	Когнитивная гибкость (оценка < 35), средний уровень (35–74), ригидность (оценка > 74). Показатель гибкости/ригидности вычисляется как разница времени выполнения пробы 3 и пробы 2. Количество ошибок для проб — 1–3
Процесс обработки сенсорной информации		
Способ переработки информации	Тест Струпа (методика словесно-цветовой интерференции) [20]	Сенсорный тип (оценка ≤ 1,5), вербальный тип (оценка > 1,5). Показатель типа обработки информации вычисляется как частное от времени выполнения пробы 2 на время выполнения пробы 1
Чтение и речь		
Скорость чтения (обычные условия/скорость вербализации (называния) цветовых сенсорных стимулов / скорость вербализации (называния) цветовых сенсорных стимулов при отвлекающем воздействии)	Тест Струпа (методика словесно-цветовой интерференции) [20]	Время выполнения проб (от 0 с и более; время выполнения не ограничивалось)
Связность составления рассказа	Составление рассказа по серии сюжетных картин «Близнецы» [14]	Достаточный уровень (внешний план повествования семантически, интонационно, грамматически согласован), недостаточный уровень (внешний план повествования семантически, интонационно грамматически не согласован: с нарушением порядка слов, предложений, грамматической зависимости слов, интонационного оформления)
Логичность, последовательность изложения	Метод исследования репродуктивной связности речи на основе пересказа рассказа «Золушка» П. Бормора [14]	Достаточный уровень (структура повествования цельная, без нарушения последовательности элементов сюжета), недостаточный уровень (структура повествования разнородна, с нарушениями последовательности элементов сюжета)
Понимание эмоций		
Распознавание невербальной эмоциональной экспрессии	Субтест «Группы экспрессии» из теста «Социальный интеллект» Гилфорда [21]	Низкий (от 0 до 6 баллов), средний (от 7 до 12 баллов) и высокий (от 13 до 15 баллов) уровень невербальной эмоциональной экспрессии
Распознавание вербальной эмоциональной экспрессии	Субтест «Вербальная экспрессия» из теста «Социальный интеллект» Гилфорда [21]	Низкий (от 0 до 4 баллов), средний (от 5 до 8 баллов), высокий (от 9 до 12 баллов) уровень вербальной эмоциональной экспрессии

Таблица 1. Продолжение

Table 1. Continuation

Характеристика	Методика оценки	Результаты оценки
Принятие решения		
Стратегия и успешность принятия решения (наличие стратегии, стиль принятия решения, успешность принятых решений)	Компьютеризированная версия Айова-теста [22]. Специальная задача на принятие решения в ситуации с риском и неопределенностью	<i>Стратегия:</i> хаотичная (от 0 до 3), скорее хаотичная (от 4 до 7), скорее рациональная (от 8 до 12), рациональная (от 13 до 20). <i>Стиль принятия решения:</i> рискованный (чаще выбраны колоды А и В), осторожный (чаще выбраны колоды С и D). <i>Успешность принятых решений:</i> успешное (итоговая сумма выигрыша больше или равна сумме начального капитала), неуспешное решение (итоговая сумма выигрыша меньше начального капитала). В процессе многоэтапного прохождения Айова-теста обследуемый совершает 100 выборов карт из колод, которые при анализе результатов разбиваются на 5 блоков (1-й блок соответствует первым 20 выборам, 2-й блок — с 21-го по 40-й, 3-й блок — с 41-го по 60-й, 4-й блок — с 61-го по 80-й и 5-й блок — с 81-го по 100-й выбор). В анализе используются результаты 5-го блока. Для расчета наличия стратегии вычисляется коэффициент смены колод как сумма разниц выбора колод А и D и колод В и С, который затем сопоставляется со шкалой классификации
Прогнозирование и контроль выполнения решений	Компьютеризированная версия Айова-теста [22]	Достаточный (предпочтение колоды в игре соответствует называемой стратегии), недостаточный (предпочтение колоды в игре не соответствует называемой стратегии) уровень прогнозирования и контроля выполнения решений

Социально-демографические характеристики респондентов

Определяли наличие регулярной внешкольной спортивно-физической активности (профессиональные или любительские занятия спортом, посещение спортзала, танцы, йога) и состав семьи (полная или неполная семья). Указанная информация получена во время неврологического обследования, проведенного специалистом соответствующего профиля в форме полуструктурированного интервью. Обследование проводилось на этапе формирования выборки исследования, в ходе которого осуществлялась оценка соответствия неврологического статуса и психоневрологического состояния подростков критериям невключения.

Оценка школьной успеваемости

Данные об успеваемости участников по четырем предметам (русский язык, литература, алгебра, геометрия) получены от дирекций школ. Оценки успеваемости представлены в баллах от 2 до 5 по итогам ближайших к моменту обследования завершенных учебных четверти/семестра.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет необходимого размера выборки не проводили.

Статистические методы

Анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили). Для сравнения групп (подростки с разной компьютерной

игровой активностью, категории — нулевая, средняя и высокая активность) по количественным показателям (параметры когнитивной деятельности) использовали критерий Крускала – Уоллиса, по порядковым и номинальным переменным (когнитивные и эмоциональные параметры, социально-демографические параметры, школьная успеваемость) — критерий хи-квадрат Пирсона. При представлении результатов указаны только те связи, которые оказались статистически значимыми ($p < 0,05$).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом Центральной клинической больницы Российской академии наук (с 2022 г. — структурное подразделение Российского научного центра хирургии имени Б.В. Петровского); протокол № 141 от 28.02.2020. Включение в исследование осуществляли на основании подписанного информированного добровольного согласия на участие в обследовании от подростка и от его законного представителя (т.е. обязательным было наличие двух указанных документов — от каждого участника).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В 8–11-х классах участвовавших в исследовании школ обучались 3427 школьников. Приглашения и формы индивидуальных согласий были разосланы всем родителям этих школьников. Устное согласие на проведение исследования было получено от 973, из них подписанные информированные согласия (от своего имени и от законного представителя) предоставили 506 подростков. В день обследования присутствовали 489 подростков (17 подростков не явились на обследование,

сославшись на занятость в день обследования, непредвиденные обстоятельства, плохое самочувствие), из них в исследование включены 480 подростков (у 9 подростков к моменту начала обследования отмечены признаки недомогания, признаки острой респираторной инфекции). Завершили исследование 472 подростка (8 человек были исключены из числа участников по причине недомогания — головная боль, слабость). В анализ были включены данные 438 участников (34 участника прошли обследование с несоблюдением всех надлежащих условий).

Характеристики выборки исследования

Более половины участников исследования были женского пола, медиана возраста составила 15 лет. О регулярной внешкольной спортивно-физической активности сообщили более половины опрошенных. В полной семье воспитывалась только пятая часть всех подростков (табл. 2). Медиана объема слухоречевой кратковременной и долговременной памяти соответствует 80% предъявляемого материала, объем точности зрительно-пространственного запоминания в среднем соста-

Таблица 2. Характеристика участников исследования
Table 2. Characteristics of study participants

Показатели	Значение
Пол (женский), абс. (%)	237/438 (54,1)
Возраст, годы (n = 438)	15 (15; 16)
Регулярная внешкольная спортивно-физическая активность, абс. (%)	148/261 (56,7)
Состав семьи (полный), абс. (%)	78/389 (20,1)
Оценки когнитивной функции	
Объем слухоречевого запоминания после первого предъявления списка слов, количество слов (n = 355)	7 (6; 8)
Объем кратковременной памяти, количество слов (n = 355)	12 (10; 14)
Объем слухоречевого запоминания интерференции, количество слов (n = 354)	6 (5; 8)
Объем слухоречевого запоминания после предъявления интерференции, количество слов (n = 354)	12 (10;13)
Объем долговременной памяти, количество слов (n = 351)	12 (9; 13)
Объем «потерянных» слов между объемом долговременной памяти и воспроизведенным количеством слов после интерференции, количество слов (n = 351)	1 (0; 2)
Объем долговременной памяти при зрительном узнавании, количество слов (n = 351)	14 (13; 15)
Точность зрительно-пространственного запоминания, доля (%) правильных ответов (n = 401)	75 (60; 85)
Время выполнения задания на зрительно-пространственное запоминание, мс (n = 401)	6868 (5556,5; 8435,5)
Мышление	
Вербально-логические операции, абс. (%):	
• высокий уровень	72/200 (36,0)
• средний уровень	80/200 (40,0)
• низкий уровень	48/200 (24,0)
Понимание основного смысла прочитанного текста (достаточный уровень), абс. (%)	155/427 (36,3)
Понимание скрытого смысла прочитанного текста (достаточный уровень), абс. (%)	195/417 (46,8)
Акцентированность рассказа (достаточный уровень), абс. (%)	184/427 (43,1)
Понимание сюжета по картинкам (достаточный уровень), абс. (%)	348/427 (81,5)
Исполнительные функции	
Когнитивная гибкость, абс. (%):	146/426 (34,3)
• ошибки в пробе 1, абс.	0 (0; 1)
• ошибки в пробе 2, абс.	2 (1; 3)
• ошибки в пробе 3, абс.	3 (2; 5)
Процесс обработки сенсорной информации	
Тип обработки информации (вербальный), абс. (%)	269/426 (63,1)
Чтение и речь	
Скорость чтения, с (n = 372):	
• проба 1	48 (43; 52)
• проба 2	70 (62; 78)
• проба 3	111 (96; 129)
Связность составления рассказа, абс. (%):	
• высокий уровень	155/427 (36,3)
• средний уровень	268/427 (62,8)
• низкий уровень	4/427 (0,9)
Логичность изложения (достаточный уровень), абс. (%)	339/427 (79,4)
Последовательность изложения (достаточный уровень), абс. (%)	223/427 (54,6)

Таблица 2. Продолжение

Table 2. Continuation

Показатели	Значение
Понимание эмоций	
Понимание невербальной экспрессии (достаточный уровень), абс. (%)	226/379 (59,6)
Понимание вербальной экспрессии, абс. (%):	
• высокий уровень	86/374 (23,0)
• средний уровень	141/374 (37,7)
• низкий уровень	147/374 (39,3)
Принятие решения	
Стратегия принятия решения, абс. (%):	
• хаотичная	35/438 (8,0)
• скорее хаотичная	100/438 (22,8)
• скорее рациональная	142/438 (32,4)
• рациональная	161/438 (36,8)
Стиль принятия решения (рискованный), абс. (%)	210/438 (47,9)
Успешность принятия решения (успешно), абс. (%)	170/438 (38,8)
Прогнозирование и контроль выполнения решений (достаточный уровень), абс. (%)	162/438 (36,9)
Оценка эмоциональных паттернов	
Ситуативная тревожность, абс. (%):	
• высокий уровень	76/410 (18,5)
• средний уровень	231/410 (56,3)
• низкий уровень	103/410 (25,1)
Личностная тревожность, абс. (%):	
• высокий уровень	137/377 (36,3)
• средний уровень	184/377 (48,8)
• низкий уровень	56/377 (14,9)

вил три четверти от предъявляемого материала. При оценке мышления низкий уровень выполнения вербально-логических операций был отмечен у почти четверти школьников. При анализе текста скрытый смысл верно определяли около половины, основного смысла текста — более трети опрошенных, при этом понимание сюжета по картинкам продемонстрировали более 80%. Когнитивная гибкость была характерна для трети школьников, вербальный стиль обработки информации — для более половины обследованных. При составлении рассказа большая часть подростков была способна к логичному и последовательному изложению прочитанного, а также связному повествованию. Меньше четверти отличались высоким уровнем понимания вербальной экспрессии. К рациональной и скорее рациональной стратегии принятия решения склонны около 70% опрошенных, стиль стратегии принятия решения примерно в половине случаев был определен как рискованный. Примерно для половины выборки характерен средний — оптимальный — уровень ситуативной и личностной тревожности (см. табл. 2).

Участники исследования отличались высокой школьной успеваемостью по русскому языку и литературе; по

математическим дисциплинам (алгебра, геометрия) лишь малая часть учится на отлично, больше половины учатся на «3» (табл. 3).

Основные результаты исследования

Среднее время, проводимое подростками в цифровой среде, в разные календарные периоды неодинаково: доля указавших, что проводит с цифровыми устройствами более 5 ч в сутки, растет от будней к выходным дням и каникулам (табл. 4). При этом в выходные дни и каникулярный период доли проводивших время с цифровыми устройствами сопоставимы. В эти периоды около 70% подростков проводят с цифровыми устройствами ≥ 3 ч в сутки; менее 1 ч — лишь 5,5–8%.

В структуре цифровой активности превалирует активность в социальных сетях, просмотры видео в сети интернет и фильмов/сериалов/мультфильмов занимают вторую и третью позиции и сопоставимы по времени (табл. 5). Компьютерным играм в будние дни посвящают ≥ 3 ч в сутки 16% подростков, в выходные — уже 19%, во время каникул — практически каждый четвертый. Обратная ситуация с поиском и работой с информаци-

Таблица 3. Школьная успеваемость участников исследования

Table 3. School performance of study participants

Предметы	Оценка успеваемости (баллы), абс. (%)			
	2	3	4	5
Алгебра ($n = 140$)	5 (3,6)	66 (47,1)	61 (43,6)	8 (5,7)
Геометрия ($n = 101$)	2 (2)	47 (46,5)	45 (44,6)	7 (6,9)
Литература ($n = 140$)	0 (0)	45 (32,1)	68 (48,6)	27 (19,3)
Русский язык ($n = 140$)	4 (2,9)	45 (32,1)	75 (53,6)	16 (11,4)

Таблица 4. Среднее время, проводимое подростками в цифровой среде, $n = 438$ **Table 4.** Mean time spent by adolescents in the digital environment, $n = 438$

Время, ч	Будние дни	Выходные дни	Каникулы	p
< 1	53 (12,1%)	24 (5,5%)	35 (8,0%)	< 0,001 ($df = 2$)
1–3	150 (34,2%)	116 (26,5%)	91 (20,8%)	
3–5	182 (41,6%)	165 (37,7%)	165 (37,7%)	
> 5	53 (12,1%)	133 (30,3%)	147 (33,6%)	

Таблица 5. Структура цифровой активности подростков в будние, выходные дни, каникулы, $n = 438$ **Table 5.** Structure of digital activity among adolescents on weekdays, weekends, and holidays, $n = 438$

Время	Виды цифровой активности				
	Использование социальных сетей	Поиск и работа с информацией	Просмотр художественных фильмов и мультфильмов	Просмотр видео	Компьютерные игры
Буднее время					
Нет	17 (3,9%)	57 (13,0%)	148 (33,8%)	61 (13,9%)	204 (46,6%)
До 1 ч	143 (32,6%)	174 (39,7%)	143 (32,6%)	189 (43,2%)	85 (19,4%)
1–3 часа	154 (35,2%)	141 (32,2%)	116 (26,5%)	145 (33,1%)	79 (18,0%)
3–5 ч	72 (16,4%)	52 (11,9%)	23 (5,3%)	29 (6,6%)	40 (9,2%)
Более 5 ч	52 (11,9%)	14 (3,2%)	8 (1,8%)	14 (3,2%)	30 (6,8%)
Выходное время					
Нет	18 (4,1%)	76 (17,4%)	67 (15,3%)	32 (7,3%)	164 (37,4%)
До 1 ч	101 (23,1%)	188 (42,9%)	124 (28,3%)	176 (40,2%)	83 (18,9%)
1–3 ч	179 (40,9%)	125 (28,5%)	147 (33,6%)	160 (36,5%)	106 (24,2%)
3–5 ч	86 (19,6%)	40 (9,1%)	74 (16,9%)	46 (10,5%)	52 (11,9%)
Более 5 ч	54 (12,3%)	9 (2,1%)	26 (5,9%)	24 (5,5%)	33 (7,5%)
Каникулярное время					
Нет	18 (4,1%)	110 (25,1%)	96 (21,9%)	53 (12,1%)	178 (40,6%)
До 1 ч	114 (26,0%)	178 (40,6%)	103 (23,5%)	145 (33,1%)	74 (16,9%)
1–3 ч	157 (35,8%)	99 (22,6%)	149 (34,0%)	165 (37,7%)	78 (17,8%)
3–5 ч	76 (17,4%)	34 (7,8%)	62 (14,2%)	46 (10,5%)	54 (12,3%)
Более 5 ч	73 (16,7%)	17 (3,9%)	28 (6,4%)	29 (6,6%)	54 (12,3%)

ей в сети интернет: если в будние дни более 1 ч в сутки этим занимаются около половины участников (47%), то в выходные дни доля таких подростков составляет около 40%, во время каникул — только каждый третий (34%).

При сравнении распределения оценок показателей когнитивной сферы у подростков с разным уровнем активности в социальных сетях выявлено, что подростки с высокой активностью выполняют пробу на когнитивную гибкость (проба 3) дольше остальных, при этом лучшие результаты демонстрируют подростки со средним уровнем цифровой активности в социальных сетях ($H = 6,148$, $df = 2$; $p = 0,046$).

При низкой активности, связанной с поиском и работой с информацией (ответы «нет» или «< 1 часа в сутки»), характерны большие трудности в распознавании вербальной эмоциональной экспрессии в сравнении с теми, кто уделял такой активности среднее (от 1 до 3 ч в сутки) и большое количество времени (> 3 ч в сутки) ($\chi^2 = 11,697$, $df = 4$; $p = 0,02$), и при этом меньший объем кратковременной памяти ($H = 13,308$, $df = 2$; $p = 0,001$). Вместе с тем школьникам с большей активностью, связанной с поиском и работой с информацией, свойственна большая

успешность при принятии решений ($\chi^2 = 11,528$, $df = 2$; $p = 0,023$), а подросткам со средней «поисковой активностью» — более высокий уровень выполнения вербально-логических операций ($\chi^2 = 11,728$, $df = 4$; $p = 0,02$).

У подростков, уделявших большое количество времени (высокая активность) просмотру фильмов, сериалов и мультфильмов в будние дни, отмечены большее количество ошибок при выполнении пробы на когнитивную гибкость (проба 3) ($H = 13,044$, $df = 4$; $p = 0,002$) и меньший объем кратковременной памяти ($H = 10,722$, $df = 4$; $p = 0,04$). При среднем уровне увлеченности просмотром фильмов, сериалов и мультфильмов чаще отмечалась способность к последовательному и логичному пересказу рассказа ($\chi^2 = 9,915$, $df = 4$; $p = 0,042$). Сравнение групп с разной продолжительностью просмотра видеоконтента в сети интернет показывает, что большая активность по этому параметру связана с увеличением времени выполнения теста на когнитивную гибкость (проба 3) ($\chi^2 = 11,232$, $df = 4$; $p = 0,018$), а меньшее время (подростки с низким показателем активности) — соответственно с лучшим показателем когнитивной гибкости ($\chi^2 = 17,420$; $df = 6$; $p = 0,008$).

Анализ различий когнитивных параметров у групп подростков с разным уровнем компьютерной игровой активности в будние дни выявил, что средний уровень такой активности связан с большим временем ответа в тесте со зрительно-пространственным запоминанием ($H = 15,737$; $df = 2$; $p = 0,001$), тогда как при нулевой активности отмечается более низкая точность зрительно-пространственного запоминания ($H = 8,531$; $df = 2$; $p = 0,014$). При высокой компьютерной игровой активности регистрируются несколько низких показателей чтения: большее количество ошибок при чтении в пробе 1 (чтение на скорость) ($H = 8,531$, $n = 2$; $p = 0,031$), увеличение продолжительности выполнения этой пробы ($H = 8,192$, $df = 2$; $p = 0,017$), а также трудности в понимании основного смысла текста ($\chi^2 = 14,350$; $df = 4$; $p = 0,006$).

Дополнительные результаты исследования

Для высокой компьютерной игровой активности характерны худшие показатели успеваемости по таким предметам, как алгебра ($\chi^2 = 15,384$, $n = 6$; $p = 0,016$), геометрия ($\chi^2 = 15,677$, $n = 6$; $p = 0,017$), литература ($\chi^2 = 15,877$, $n = 6$; $p = 0,003$), для остальных видов активности различия не выявлены. Оптимальный (средний) уровень личностной и ситуативной тревожности обнаружен у подростков с низкой интенсивностью просмотра видеоконтента в сети интернет ($\chi^2 = 23,790$; $n = 6$; $p = 0,001$; $\chi^2 = 14,373$; $n = 6$; $p = 0,026$), а более высокий показатель личностной тревожности чаще отмечается у тех, кто характеризуется средней поисковой активностью в сети в будние дни ($\chi^2 = 16,475$; $n = 4$; $p = 0,002$). Не обнаружено статистически значимых различий в регулярной внешней физической активности и составе семьи у подростков с разным уровнем цифровой активности в будние дни при всех рассматриваемых видах активности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Показана вариативность различных видов цифровой активности у подростков в зависимости от периода времени (будни, выходные, каникулы). Уровни цифровой активности (нулевая, средняя, высокая) ассоциированы с разными когнитивными и эмоциональными параметрами, а также школьной успеваемостью подростков.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является отсутствие предварительного определения необходимого размера выборки. Более того, это ограничение усиливает то обстоятельство, что при оценке связи цифровой активности с когнитивными и эмоциональными параметрами объем анализируемых случаев сократился по причине отсутствующих (не полученных в ходе обследования) данных.

Наблюдательный (одномоментный) дизайн исследования не позволяет получить оценку причинно-следственных отношений в выявленных связанных факторах и исключить влияние вмешивающихся факторов. Интерпретация причинно-следственных связей может быть исключительно гипотетической и основываться на системе знаний о закономерностях формирования когнитивных функций и личности, но не на прямых результатах исследования.

Несмотря на специальный контроль психологом заполнения участниками онлайн-опросника, в ходе обработки результатов было выявлено расхождение в показателях общей цифровой активности и суммы разных видов активности подростка с цифровыми устройствами. Так, 12,1% обследованных сообщили о том, что в будние дни проводят более 5 ч в цифровой среде, когда при сум-

мации доля только тех, кто проводит за каждым видом активности более 5 ч, равняется 26,9%. Данный аспект может быть обусловлен субъективностью самооценки цифровой активности подростками и получением социально-приемлемых ответов. Также следует предположить, что участники могли одновременно оценивать два вида активности, так как зачастую они связаны между собой. Например, в социальных сетях можно одновременно просматривать видео, смотреть фильмы и определять большую общую продолжительность разных видов цифровой активности.

Отдельно следует отметить, что в исследовании анализировались 26 показателей когнитивных функций и 8 эмоциональных и социально-демографических относительно пяти видов цифровой активности и трех ее уровней, что определяет большое количество кросс-проверок (170 вариантов сравнения). Выявлено 20 статистически значимых связей, что составляет 12% от изученных. Таким образом, существует высокая вероятность обнаружения ложноположительных связей, к которым принято относить 5% выявленных связей.

Интерпретация результатов исследования

В российском исследовании [24] результаты опроса подростков о том, сколько времени они проводят в сети, показали схожую структуру с данными, полученными в настоящем исследовании, если говорить о периоде выходных дней (< 1 ч — 6%, 1–3 ч — 27%, 3–5 ч — 37%, постоянно — 30%). В этой связи можно предположить, что при описании своей цифровой активности подросток ориентируется на период выходных дней, а не на будни. В другом российском исследовании использовалась классификация онлайн-активности подростков с одновременным учетом времени в будни и выходные дни без учета компьютерных игр, что ограничивает возможность сравнения результатов [10]. Необходимо отметить, что в первом упомянутом исследовании около 93% подростков сообщали, что используют интернет для общения в социальных сетях, в нашем исследовании доля пользователей несколько выше — вне зависимости от периода.

Полученный результат, показывающий положительное значение средней активности в социальных сетях для скорости выполнения заданий на когнитивную гибкость и негативное при высокой активности, видимо, по нашему мнению, указывает на наличие определенного порога, при котором нагрузка на способность теряет тренировочное для функции значение. Вместе с тем не следует исключать и того, что в силу низкой когнитивной гибкости подросткам, как мы предполагаем, сложно переключиться от просмотра социальных сетей на другую деятельность.

Подростки, больше занимающиеся поиском информации в сети интернет, демонстрируют более высокую эффективность принятых решений, больший объем кратковременного запоминания и лучшее понимание вербальной экспрессии, при этом средний уровень цифровой активности сопряжен с лучшим выполнением вербально-логических операций. Как мы считаем, в данном случае именно когнитивный профиль подростков, связанный с вербальной областью мышления, памяти и распознавания эмоций предопределяет объем использования цифровых устройств для поиска информации в сети. Однако мы предполагаем, что регулярное активное использование таких устройств для поиска информации в сети интернет будет поддерживать вербальные способности, особенно те, что связаны с памятью и принятием решений. Выявленные различия относятся к периоду будних

дней, а структура цифровой активности характеризуется низкой активностью поиска информации в сети интернет в выходные дни, меньшей, чем в будние дни, что указывает на использование поиска информации преимущественно в учебных целях, с содержательно более сложным материалом.

Согласно нашим данным, для подростков, уделяющих большее количество времени просмотру видеороликов и клипов, характерны более низкие когнитивный контроль и гибкость. Мы предполагаем, что связь с когнитивной гибкостью возможна в обоих направлениях: необходимость торможения отвлекающей информации является достаточно сложным процессом, требующим большего развития когнитивного контроля, что, с одной стороны, предрасполагает к более простым способам получения информации, с другой стороны — может быть следствием длительного использования относительно простого формата восприятия информации. Интенсивный просмотр фильмов, сериалов и мультфильмов также оказывается связанным с параметрами когнитивной гибкости, однако в сочетании со снижением объема краткосрочного запоминания. С учетом фактора буднего времени мы предполагаем, что средняя активность просмотра фильмов, сериалов и мультфильмов может способствовать формированию способности к последовательному пересказу за счет своего сюжетного содержания.

При качественном анализе различий по уровню компьютерной игровой активности в будние дни определяется некоторая чувствительность зрительно-пространственного запоминания: крайне высокий уровень компьютерной игровой активности связан с точностью запоминания, а средняя активность сопряжена с лучшей скоростью реакции. Вероятно, эта особенность возникает вследствие тренировки указанных когнитивных характеристик в играх, где крайне важны скорость реакции и удержание зрительно-пространственной информации для выполнения игровых задач. Этот результат согласуется с результатами зарубежных исследований, согласно которым активные компьютерные игроки имеют преимущества в зрительном, зрительно-пространственном восприятии и зрительной рабочей памяти по сравнению с неиграющими и малоиграющими [25–27]. Однако по данным российского исследования, для активно увлекающихся компьютерными играми характерны негативные эффекты, проявляющиеся в пространственном синтезе и оперативной памяти, но более высокие результаты при оперировании трехмерными объектами [11]. В нашем исследовании группа с высоким уровнем компьютерной активности в будние дни (≥ 3 ч в сутки) показала ряд негативных вербальных когнитивных параметров: низкую скорость чтения при большом количестве ошибок, худшее понимание смысла прочитанного текста, худшую школьную успеваемость по трем предметам. В упоминаемом ранее российском исследовании получены результаты, связанные с низкими показателями выполнения вербально-логических операций обобщения и аналогий у подростков, которые часто уделяют много времени компьютерным играм. Исследователи связывают это с преобладанием конкретно-визуального содержания контента игр и низкой требовательностью к вербализации информации [11]. Представляется вероятным, что увлечение компьютерными играми в будние дни может вести к дефициту отдельных составляющих процесса чтения (скорость, точность, понимание смысла прочитанного) ввиду недостаточности взаимодействия с текстовым материалом — при условии, что содержание игры не компенсирует недостаток работы с текстом. Это объяснение согласуется

с результатами исследования, проведенного при участии детей младшего школьного возраста, в котором было показано, что видеоигры (используемый за рубежом аналог понятия, обозначаемого в России как компьютерные игры) могут вытеснять внеурочную развивающую образовательную деятельность и мешать формированию навыков чтения и письма [28]. Вместе с тем допускаем, что изначально подростки с низкими способностями к чтению выбирают компьютерные игры, а это, в свою очередь, не способствует преодолению первичной проблемы чтения. Отметим, что вопрос связи чтения, вербально-логического мышления и компьютерной игровой активности изучался в единичных исследованиях [29, 30], результаты которых противоречивы и демонстрируют в основном краткосрочные эффекты компьютерных игр.

Отдельного внимания заслуживают вопросы связи цифровой активности со школьной успеваемостью. На первый взгляд, недостаток учебно-направленного поведения, сопряженный с низкой академической успеваемостью, может влиять на выбор в сторону большего игрового времяпрепровождения. Но, с другой стороны, нам недоступны данные о стаже высокой игровой активности у участников исследования, когда высокая игровая активность с младших возрастов может формировать недостаток учебной мотивации ввиду закрепления игрового мотива на основании законов доминанты [31]. В этом вопросе важен и временной контекст: в будние учебные дни возникает естественный дефицит свободного времени, в результате чего большее время, уделяемое компьютерным играм, будет неизбежно сопряжено с недостатком времени на домашнюю учебную подготовку. Но что в данной ситуации первично, недостаток мотивации к учебе или увлеченность компьютерными играми, — остается за скобками нашего и других исследований (так как может подтвердиться только в рамках лонгитюдных исследований).

Более высокий уровень ситуативной и личностной тревожности наблюдается у подростков, активно просматривающих видеоконтент. Нами выдвигается предположение, что это указывает на первичную предрасположенность таких подростков к погружению в видеоконтент как проявление копинг-стратегии «избегания» [32], т.е. получения положительных или нейтральных эмоций с переключением или избеганием сложных, эмоционально негативно окрашенных ситуаций и мыслей. Просмотр видеоконтента отличается отсутствием переживания за результат активности (в отличие от компьютерных игр, где может присутствовать элемент соревновательности) и напряжения, связанного с общением в социальных сетях с другими людьми, что для подростков с повышенной социальной тревожностью может являться стрессовыми факторами. Мы предполагаем, что данные условия просмотра видеоконтента могут способствовать временному снижению уровню тревоги. Существует ряд исследований, демонстрирующих связь депрессивных и тревожных расстройств с использованием социальных сетей и видеоиграми [33–35], для просмотра видеороликов таких работ нами не обнаружено. Данные предположения требуют дополнительного анализа просматриваемого контента, так как эмоциональная реактивность может быть связана с содержанием видеороликов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показывают, что среди подростков обследованной когорты в любые периоды времени превалирует активность в социальных сетях, однако данные по игровой компьютерной активности могут быть

несколько занижены ввиду ограничений исследования. Результаты исследования демонстрируют, что большее время цифровой активности в общем и по отдельным видам в будние дни связано как с негативными, так и с положительными когнитивными и учебными характеристиками. Это свидетельствует о том, что рассмотрение цифровой активности исключительно в негативном или позитивном контексте лишено научных обоснований. Негативные когнитивные и учебные характеристики связаны с высоким объемом времени, уделяемым в будние дни компьютерным играм, просмотру видеоконтента, а также просмотрам фильмов, сериалов, мультфильмов. При этом выявленные связи компьютерной игровой активности согласуются с результатами нескольких зарубежных и одного отечественного исследования.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем благодарность Т.В. Корниловой, Ю.В. Красавцевой и С.А. Корнилову за консультативную помощь и предоставление доступа к компьютеризированной версии Айова-теста. Выражаем благодарность О.В. Драгой и М.В. Худяковой за помощь в подборе материала для методики анализа пересказа и понимания художественного текста, и методики оценки составленного рассказа на основании серии сюжетных картин.

ACKNOWLEDGEMENTS

We express our gratitude to T.V. Kornilova, Yu.V. Krasavtseva, and S.A. Kornilov for consulting assistance and granting access to computerized version of the Iowa Gambling Task. We express our gratitude to O.V. Dragoy and M.V. Khudyakova for their help in selecting materials for the analysis procedure of literary text exposition and understanding, and the evaluation method for prepared story based on series of narratives.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Г.А. Каркашадзе — чтение лекций для фармацевтических компаний «Санофи», «Герофарм».

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

George A. Karkashadze — lecturing for pharmaceutical companies Sanofi, Geropharm.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., Astra Zeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / “PPD Development (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria).

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Г.А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

Н.Е. Сергеева

<https://orcid.org/0000-0001-7218-8434>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Е.В. Кайтукова

<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Т.Ю. Гогберашвили

<https://orcid.org/0000-0001-9790-7490>

А.И. Рыкунова

<https://orcid.org/0000-0001-5790-6223>

Ю.В. Нестерова

<https://orcid.org/0000-0002-0596-631X>

Н.С. Сергиенко

<https://orcid.org/0000-0002-5036-8407>

М.А. Солошенко

<https://orcid.org/0000-0002-6150-0880>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Wilmer NH, Sherman LE, Chein JM. Smartphones and Cognition: A Review of Research Exploring the Links between Mobile Technology Habits and Cognitive Functioning. *Front Psychol.* 2017;8:605. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00605>
2. Anderson DR, Subrahmanyam K. Cognitive Impacts of Digital Media Workgroup. Digital Screen Media and Cognitive Development. *Pediatrics.* 2017;140(Suppl 2):57–61. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1758C>
3. Reid Chassiakos YL, Radesky J, Christakis D, et al. Council on Communications and Media. Children and Adolescents and Digital Media. *Pediatrics.* 2016;138(5):e20162593. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2593>
4. Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А. и др. Цифровые устройства и когнитивные функции у детей // *Вопросы современной педиатрии.* — 2021. — Т. 20. — № 6. — С. 506–520. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6.2357> [Karkashadze GA, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, et al. Digital Devices and Cognitive Functions in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2021;20(6):506–520. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6.2357>]
5. Moissala M, Salmela V, Hietajarvi L, et al. Media multitasking is associated with distractibility and increased prefrontal activity in adolescents and young adults. *Neuroimage.* 2016;134:113–121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.011>
6. Loh KK, Kanai R. How Has the Internet Reshaped Human Cognition? *Neuroscientist.* 2016;22(5):506–520. doi: <https://doi.org/10.1177/107385841559500>
7. Солдатова Г.У., Рассказова Е.И. Многозадачность как одновременно выполнение и как переключение между заданиями: подходы к диагностике медиамногозадачности у детей и подростков // *Экспериментальная психология.* — 2020. — Т. 13. — № 4. — С. 88–101. — doi: <https://doi.org/10.17759/exppsy.2020130406> [Soldatova GU, Rasskazova EI. Multitasking as Simultaneous Execution and as a Task Shift: Approaches to Diagnostic of Media-Multitasking and its Efficacy in Children and Adolescents. *Eksperimental'naya psikhologiya = Experimental Psychology (Russia).* 2020;13(4):88–101. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17759/exppsy.2020130406>]
8. Безруких М.М., Комкова Ю.Н. Особенности интеллектуального развития детей 15–16 лет с разным опытом работы за

- компьютером // *Экспериментальная психология*. — 2010. — Т. 3. — № 3. — С. 110–122. [Bezrukih MM, Komkova YuN. Features of the intellectual development of 15–16 year old children with different PC work experience. *Ekspierimental'naya psikhologiya = Experimental Psychology (Russia)*. 2010;3(3):110–122. (In Russ).]
9. Кузнецова А.В. Когнитивные способности интернет-активных школьников 14–16 лет: автореф. дис. ... канд. психол. наук. — М.; 2011. — 27 с. [Kuznetsova AV. *Kognitivnye sposobnosti internet-aktivnykh shkol'nikov 14–16 let*. [abstract of dissertation]. Moscow; 2011. 27 p. (In Russ).]
10. Солдатова Г.У., Вишнева А.Е. Особенности развития когнитивной сферы у детей с разной онлайн-активностью: есть ли золотая середина? // *Консультативная психология и психотерапия*. — 2019. — Т. 27. — № 3. — С. 97–118. — doi: <https://doi.org/10.17759/cpp.2019270307> [Soldatova GU, Vishneva AE. Features of the Development of the Cognitive Sphere in Children with Different Online Activities: Is There a Golden Mean? *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya = Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2019;27(3):97–118. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17759/cpp.2019270307>]
11. Регуш Л.А., Алексеева Е.В., Веретина О.Р. и др. Особенности мышления подростков, имеющих разную степень погруженности в интернет-среду // *Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена*. — 2019. — № 194. — С. 19–29. [Regush LA, Alekseeva EV, Veretina OR, et al. The influence of Internet immersion on adolescents' cognitive functions. *Izvestia: Herzen University Journal of Humanities & Sciences*. 2019;(194):19–29. (In Russ).]
12. Lissak G. Adverse physiological and psychological effects of screen time on children and adolescents: Literature review and case study. *Environ Res*. 2018;164:149–157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.01.015>
13. Cain MS, Leonard JA, Gabrieli JDE, et al. Media multitasking in adolescence. *Psychon Bull Rev*. 2016;23(6):1932–1941. doi: <https://doi.org/10.3758/s13423-016-1036-3>
14. Воробьева В.К. Методика развития связанной речи у детей с системным недоразвитием речи. — М.: АСТ: Астрель; 2009. [Vorob'eva VK. *Metodika razvitiya svyazannoi rechi u detei s sistemnym nedorazvitiem rechi*. Moscow: AST: Astrel'; 2009. (In Russ).]
15. RAVLT-Ru (Rey Auditory Verbal Learning Test — русская версия). [RAVLT-Ru (Rey Auditory Verbal Learning Test — Russian version). (In Russ).] Доступно по: <https://www.hse.ru/neuroling/ravlt>. Ссылка активна на 26.09.2022.
16. Матвеев Е.В., Надеждин Д.С., Шемсудов А.И., Калинин А.В. Компьютерный комплекс для физиологических исследований «Психомат» // *Медицинская техника*. — 1991. — № 2. — С. 39–41. [Matveev EV, Nadezhdin DS, Shemsudov AI, Kalinin AV. Computed system “PsychoMAT” for psychophysiological studies. *Meditsinskaya tekhnika*. 1991;(2):39–41. (In Russ).]
17. Rusalov VM, Volkova NE. A test “Elementary Logical Operations”: psychometric characteristics on the Russian sample. *Natural Systems of Mind*. 2021;1(1):48–58 doi: https://doi.org/10.38098/nsom_2021_01_03_05
18. Холодная М.А., Трифонова А.В., Волкова Н.Э., Сиповская Я.И. Методики диагностики понятийных способностей // *Экспериментальная психология*. — 2019. — Т. 12. — № 3. — С. 105–118. — doi: <https://doi.org/10.17759/exppsy.2019120308> [Kholodnaya MA, Trifonova AV, Volkova NE, Sipovskaya Yal. Methods of diagnosing conceptual abilities. *Ekspierimental'naya psikhologiya = Experimental psychology (Russia)*. 2019;12(3):105–118. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17759/exppsy.2019120308>]
19. Колга В.А. Дифференциально-психологическое исследование когнитивного стиля и обучаемости: дис. ... канд. психол. наук. — Л.: ЛГУ; 1976. [Kolga VA. *Differentsial'no-psikhologicheskoe issledovanie kognitivnogo stilya i obuchaemosti*. [dissertation]. Leningrad: Leningrad State University; 1976. (In Russ).]
20. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*. 1935;8(6):643–662.
21. Михайлова (Алешина) Е.С. Методика исследования социального интеллекта. Адаптация теста Дж. Гилфорда и М. Салливена: руководство по использованию. — СПб.: ИМАТОН; 1996. — 56 с. [Mikhailova (Aleshina) ES. *Metodika issledovaniya sotsial'nogo intellekta. Adaptatsiya testa Dzh. Gilforda i M. Sallivena: Usage Guidelines*. — St. Peretsburg: Imaton; 1996. 56 p. (In Russ).]
22. Корнилова Т.В., Чумакова М.А., Корнилов С.А. Интеллект и успешность стратегий прогнозирования при выполнении Айова-теста (IGT) // *Психология. Журнал Высшей школы экономики*. — 2018. — Т. 15. — № 1. — С. 10–21. — doi: <https://doi.org/10.17323/1813-8918-2018-1-10-2121> [Kornilova TV, Chumakova MA, Kornilov SA. Intelligence and Successful Prognostic Strategies in Iowa Gambling Task (IGT) Psychology. *Journal of the Higher School of Economics*. 2018;15(1):10–21. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17323/1813-8918-2018-1-10-2121>]
23. Ханин Ю.Л. Психология общения в спорте. — М.: Физкультура и спорт; 1980. — 209 с. [Khanin YuL. *Psikhologiya obshcheniya v sporte*. Moscow: Fizkul'tura i sport; 1980. 209 p. (In Russ).]
24. Регуш Л.А., Орлова А.В., Алексеева Е.В. и др. Возрастно-половые характеристики погруженности подростков в интернет-среду // *Письма в Эмиссия.Оффлайн*. — 2019. — № 6. — ART 2737. [Regush LA, Orlova AV, Alekseeva EV, et al. Age and sex characteristics of adolescents' immersion in the Internet environment. *The Emissia.Offline Letters*. 2019;(6):2737. (In Russ).] Доступно по: <http://emissia.org/offline/2019/2737.html>. Ссылка активна на 20.09.2022.
25. Bediou B, Adams DM, Mayer RE, et al. Meta-analysis of action video game impact on perceptual, attentional, and cognitive skills. *Psychol Bull*. 2018;144(1):77–110. doi: <https://doi.org/10.1037/bul0000130>
26. Valls-Serrano C, De Francisco C, Vélez-Coto M, Caracuel A. Visuospatial working memory and attention control make the difference between experts, regulars and non-players of the videogame League of Legends. *Front Hum Neurosci*. 2022;16:933331. doi: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.933331>
27. Yao Y, Cui R, Li Y, et al. Action Real-Time Strategy Gaming Experience Related to Enhanced Capacity of Visual Working Memory. *Front Hum Neurosci*. 2020;14:333. doi: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00333>
28. Weis R, Cerankosky BC. Effects of video-game ownership on young boys' academic and behavioral functioning: a randomized, controlled study. *Psychol Sci*. 2010;21(4):463–470. doi: <https://doi.org/10.1177/0956797610362670>
29. Łuniewska M, Chyl K, Dębska A, et al. Neither action nor phonological video games make dyslexic children read better. *Sci Rep*. 2018;8(1):549. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18878-7>
30. Franceschini S, Trevisan P, Ronconi L, et al. Action video games improve reading abilities and visual-to-auditory attentional shifting in English-speaking children with dyslexia. *Sci Rep*. 2017;7(1):5863. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05826-8>
31. Ухтомский А.А. Доминанта. — М.-Л.: Наука; 1966. [Ukhtomskii AA. *Dominanta*. Moscow-Leningrad: Nauka; 1966. (In Russ).]
32. Lazarus RS. *Psychological stress and the coping process*. N.Y.: McGraw-Hill; 1966. 257 p.
33. Maras D, Flament MF, Murray M, et al. Screen time is associated with depression and anxiety in Canadian youth. *Prev Med*. 2015;73:133–138. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2015.01.029>
34. Shensa A, Sidani JE, Dew MA, et al. Social Media Use and Depression and Anxiety Symptoms: A Cluster Analysis. *Am J Health Behav*. 2018;42(2):116–128. doi: <https://doi.org/10.5993/AJHB.42.2.11>
35. Woods HC, Scott H. #Sleepyteens: Social media use in adolescence is associated with poor sleep quality, anxiety, depression and low self-esteem. *J Adolesc*. 2016;51:41–49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2016.05.008>