

Первая тысяча дней развития ребенка и нутритивное программирование: реально ли это? Генетика в руках педиатров

The first 1000 days of childhood development and nutritional programming: is it real? Genetics in pediatricians' holdfast

Вопрос о том, что определяет здоровье человека – генетика или образ жизни и питание, не теряет своей актуальности. До недавнего времени Всемирная организация здравоохранения рекомендовала придерживаться позиции, согласно которой будущее здоровье ребенка на 20% определяет наследственность и на 80% – условия окружающей среды, образ жизни и питание. Эта тема подробно обсуждалась на конференции «Актуальные вопросы питания в педиатрии», проходившей в рамках V Московского городского съезда педиатров в октябре 2019 года.

Профессор **Ирина Николаевна Захарова**, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского РМАНПО, открыла мероприятие докладом «Наследственные риски хронических неинфекционных заболеваний – насколько они управляемы?», в котором привела данные современных исследований, меняющие устоявшееся мнение о приоритетной роли окружающей среды и образа жизни в формировании здоровья ребенка. В исследовании, включавшем 2 748 наблюдений с участием 14,5 млн пар близнецов, влияние генетики было оценено в 50% и факторов внешней среды – в 50%.

Кроме этого, важнейшим этапом в формировании здоровья ребенка является первая 1000 дней: 270 дней внутриутробного развития и 730 дней, т. е. 2 года, жизни после рождения. Понимание того, что основы здоровья ребенка активно закладываются уже до его рождения, позволяет учитывать влияние нарушений внутриутробного развития на формирование его здоровья в будущем. Однако даже при благополучном внутриутробном развитии важную роль играют способ появления ребенка на свет – естественный или кесарево сечение и первые 2 года жизни ребенка, когда проходят основные этапы формирования микробиоты младенца. Необходимо учитывать, что широкая метаболическая траектория развития организма устанавливается и фиксируется в младенчестве, и это может определять нарушения метаболической адаптации в будущем.

Профессор подробно рассказала о значении генетики и эпигенетики, напомнив, что генетика изучает процессы, которые связаны с изменениями в ДНК, а эпиге-



Ирина Николаевна Захарова
Фотоархив журнала о медицине DNA health
Irina Nikolaevna Zakharova
DNA health medicine photo archive

нетика исследует изменение активности генов, при которых структура ДНК остается прежней. Сформулированная английским генетиком Конрадом Уоддингтоном концепция «эпигенетического ландшафта» объяснила процесс формирования организма: в процессе эмбриогенеза осуществление записанной в генах программы развития происходит в конкретных условиях среды, что определяет нормальное или патологическое развитие организма. Отечественный ученый Б.Ф. Ванюшин также внес большой вклад в изучение молекулярной основы эпигенетики, определив природу метилирования последовательностей ДНК у организмов разных видов. И конечно, самое главное

определение генетики дал английский биолог, Нобелевский лауреат Питер Медавар, которому принадлежит меткое высказывание: «Генетика предполагает, а эпигенетика располагает». Он установил, что наши клетки обладают памятью, помнят не только то, что мы едим на завтрак, но и то, чем питались наши бабушки и дедушки, занимались ли они спортом, как часто употребляли алкоголь. Клеточная память во многом решает, будете ли вы склонны к ожирению и депрессии. Всего две клеточки, которые соединяются при зачатии, ярко демонстрируют клеточную память, т. к. известны случаи, когда ребенок, никогда не видевший отца, при встрече с ним через 40 лет обнаруживал, что у него похожая походка и схожие привычки. Поэтому сегодня эпигенетику можно считать мостиком между геномом и окружающей средой. Определяя основные механизмы эпигенетического контроля, мы выделяем следующие: метилирование ДНК, ремоделирование хроматина, регуляцию на уровне РНК, прионизацию белков, инактивацию

Х-хромосом. Но на самом деле образ жизни обоих родителей имеет большое значение. Оказывается, сперматозоиды содержат гены с эпигенетическими маркерами, которые вместе с генами яйцеклетки формируют генотип будущего ребенка. Например, употребление отцом алкоголя значительно увеличивает деметилирование специфических участков в генах сперматозоидов, также курение отца меняет метилирование генов, ассоциированных с регуляцией клеточного апоптоза. Курение отца изменяет метилирование в 141 локусе ДНК, и стресс отца тоже меняет метилирование целого ряда генов. Поэтому термин «мужская ответственность» в части формирования здоровья ребенка подразумевает эпигенетические изменения, передаваемые потомству именно от отцов. И сегодня эпигенетика фокусируется в т. ч. и на отцах, проводя различные исследования, доказывающие, например, наличие взаимосвязи между чувством страха и определенным запахом у потомков тех мышей, отцы которых подвергались такому воздействию.

Конечно, целый ряд факторов жизни матери тоже влияет на формирование здоровья ребенка через эпигенетические механизмы. На первом месте – неоптимальное питание, ожирение, гестационный диабет, стрессы, инфекционно-воспалительные заболевания, а также употребление алкоголя и курение. Профессор И.Н. Захарова привела результаты масштабного наблюдения, включавшего потомков людей, переживших в 1944–1945 гг. в западной части Нидерландов «голодную зиму», спровоцированную введением фашистской Германией продовольственного эмбарго, когда матери этих детей потребляли всего 670 калорий в день. Данные о периоде голода и рационе питания были задокументированы и сохранились, благодаря чему удалось отследить лиц, которые были подвергнуты перинатальному воздействию этого голода, и оценить, связано ли внутриутробное воздействие голода с постоянными эпигенетическими различиями у людей.

Удалось проследить развитие 2 414 детей, родившихся в период с 1943 по 1947 г., и оценить состояние их здоровья в 1996 г. Молекулярный эпидемиолог Бастиан Хеймс из Лейдена провел генетический анализ потомков, переживших «голодную зиму», и обнаружил характерные особенности в модели метилирования ДНК, сохранившиеся даже через 60 лет. У 60 испытуемых, матери которых были беременны во время «голодной зимы», ген, кодирующий синтез инсулиноподобного фактора роста, имел значительно меньше прикрепленных метильных групп, чем у сестер и братьев, родившихся раньше или позже, т. е., по сути, это наследуется. Ученые установили, что последовательность ДНК наиболее уязвима во время митоза, что ген, кодирующий синтез ИФР, – один из наиболее характерных эпигенетически регулируемых локусов, ключевой фактор роста и развития человека и его метилирование остается стабильным на многие годы.

Данное наблюдение позволило выявить у потомков матерей, переживших «голодную зиму», повышенный

риск развития метаболического синдрома, диабета, артериальной гипертензии и шизофрении. Кроме того, смертность у них была выше на 10%. Поэтому доказано, что голод во время беременности и дефицит массы при рождении создают неблагоприятный прогноз после рождения, организм как бы вырабатывает стратегию подготовки к выживанию. Такое поколение, как правило, имеет маленький рост, ранний пубертат, изменения в гормональных осях, изменения в поведении, увеличение индекса резистентности к инсулину и склонность к накоплению жировой ткани, в большей мере реализую сахарный диабет. Безусловно, очень интересны опубликованные данные по связи эпигенетического программирования и грудного вскармливания. В данном наблюдении сравнивали группы детей, которые находились на грудном вскармливании до 5 мес. и на искусственном вскармливании. Был сделан вывод о более высокой стрессоустойчивости детей, питавшихся грудным молоком. У исследуемых измеряли реактивность кортизола в ответ на стресс, определяли процент метилирования ДНК в генах рецепторов к глюкокортикоидостероидам. Оказалось, что младенцы матерей в группе грудного вскармливания показали меньший процент метилирования ДНК, что было связано с пониженной реактивностью кортизола. Это еще раз доказывает огромное влияние эпигенетических факторов на развитие ребенка, и это влияние начинается именно во внутриутробный период.

Профессор напомнила, что мы живем в век неинфекционных эпидемий, когда отмечается рост онкологии, хронических легочных заболеваний, аллергии, ожирения, нарушения углеводного обмена, болезней сердца и сосудов. Цена этих хронических заболеваний – 63% всех смертей, и за 10 лет их распространенность увеличилась практически на 15%. Соответственно, и финансовые затраты на профилактику и лечение существенно возросли.

Конечно, не только генетика отвечает за риск развития ожирения, аллергии, некоторых видов онкологии, психических заболеваний, очень важно и эпигенетическое влияние. Например, известно, что прием фолиевой кислоты во время беременности и в период подготовки к беременности может повлиять на эпигенетику. Факторы внешней среды в конечном счете также могут менять активность генов, уменьшая вероятность реализации наследственных факторов. Существует целый ряд болезней, которые можно даже предупредить за счет правильного образа жизни и воспитания ребенка, особенно если мама уделяла внимание беременности и периоду подготовки к зачатию. Современная медицина даже предполагает применение новых препаратов для изменения эпигенетического пейзажа: ингибиторов метилтрансферазы ДНК, ингибиторов деацетилазы, но пока это только экспериментальные работы, далекие от внедрения в клиническую практику педиатров.

А вот такой важнейший эпигенетический фактор, как вскармливание ребенка первых месяцев жизни, мы,

безусловно, можем контролировать. Стимуляция продолжительного грудного вскармливания позволяет нивелировать некоторые неблагоприятные для здоровья ребенка факторы. Понятно, что эпигенетика – это не единственный механизм формирования здоровья, питание также оказывает долговременное воздействие на развитие и здоровье ребенка. Как дефицит, так и избыток микро- и макронутриентов может негативно влиять на будущее здоровье. Учитывая, что угроза XX в. – это ожирение, которое растет стремительными темпами, особенно среди детей, и, к сожалению, традиционные меры профилактики сегодня малоэффективны, актуален вопрос о пересмотре рекомендаций по питанию детей раннего возраста, и наши национальные программы – это попытка привести российские рекомендации в соответствие мировым тенденциям.

Известно, что геном – это совокупность генов, а эпигеном – это своего рода программное обеспечение, помогающее клеткам использовать свой генетический код, решая, какой ген и когда активировать, болеть или не болеть, когда запускать процесс старения и т. д. Поэтому практикующему педиатру необходимо учитывать наследственность, собирать анамнез о течении беременности, очень важно мониторить прибавки массы тела по центильным кривым, поддерживать длительное грудное вскармливание, понимать механизмы неблагоприятного метаболического программирования. В случае объективной необходимости следует очень ответственно подходить к выбору детской молочной смеси, не рекомендовать продукты, содержащие большое количество белка. Сегодня отмечается тенденция к снижению уровня белка коровьего молока в смесях, что инициировала и успешно реализует компания Nestle уже на протяжении многих лет.

Тему поддержала д.м.н., профессор **Елена Борисовна Храмова**, заведующая кафедрой детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», выступив с докладом «Может ли питание младенца изменить наследственный риск формирования ожирения?». Профессор подробно остановилась на механизмах метаболического программирования: питание определяет процессы пролиферации и дифференцирования клеток, формирования органов и систем и их функциональное состояние. Кроме того, питание контролирует экспрессию генов, влияет на активность ферментных систем, а в период внутриутробного развития и в первые годы жизни определяет вкусовые предпочтения человека на всю дальнейшую жизнь, и все это влияет на его здоровье и здоровье его будущего потомства. Особая роль отведена периоду, охватывающему первую 1000 дней жизни, когда закладываются основы здоровья или нездоровья не только ребенка, но и взрослого человека и последую-

щих поколений. Недооценка важности этого периода жизни оказывает влияние на все последующие поколения, поэтому мы сегодня фиксируем рост детского ожирения, аллергических и алиментарных заболеваний, на которые можно объективно повлиять. И начинать надо не с первого дня, не с момента зачатия, а еще с планирования беременности. И с точки зрения эпигенетических программ, которые могут иметь отношение к формированию ожирения, существует совершенно четкая связь между индексом массы тела (ИМТ) матери и отца и теми неблагоприятными событиями, которые могут иметь место у их потомства. Доказано, что высокий ИМТ у отца и матери будет способствовать развитию метаболических нарушений у их потомства. Чтобы исправить эту ситуацию или минимизировать риски, необходимо добиваться нормализации показателей веса у обоих родителей до наступления беременности. Множество исследований показывают связь между материнским ожирением и врожденными пороками развития у плода, среди которых – дефект нервной трубки, сердечно-сосудистые аномалии, волчья пасть, заячья губа и др. Также материнское ожирение ассоциировано и с акушерскими осложнениями, зачастую отражающимися на ребенке.

Профессор напомнила еще об одной серьезной проблеме современности – сахарном диабете. Избыточное отложение жира и инсулинорезистентность у детей, рожденных от матерей с ожирением, формируется еще внутриутробно. Данные исследований говорят о том, что патологическая гестационная прибавка в весе у матери тоже имеет неблагоприятные последствия в виде развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений у потомства. Необходимо понимать, что чем больше ИМТ женщины к моменту наступления бере-

менности, тем меньше килограмм она «имеет право» набрать за время гестации, чтобы снизить риск формирования метаболических нарушений у ее будущего ребенка.

Неслучайно в 2016 г. ВОЗ декларировала программу здорового питания матери, в которой обращено внимание на нормализацию массы тела женщины, определен допустимый гестационный набор массы тела и предусмотрена оптимизация массы тела в послеродовом периоде для устранения рисков для здоровья. Установлено, что женщина, которая избыточно прибавила в весе во время беременности, в 8 раз чаще реализует метаболиче-

ский синдром в последующие периоды своей жизни. А в отношении новорожденных и детей грудного возраста ВОЗ рекомендует продолжительное грудное вскармливание как самый мощный защитный эпигенетический фактор в этот период жизни.

Несмотря на то что все постулаты сформулированы и популяризированы, реалии современной жизни далеки



Елена Борисовна Храмова
Elena Borisovna Khramova

от оптимистичной картины. Профессор привела результаты исследования, проведенного в Тюменской области в 2016 г.: каждая вторая беременность была сопряжена с нарушением питания, с избытком веса и ожирением, с чрезмерной гестационной прибавкой массы тела. Каждый четвертый новорожденный от таких женщин имеет микро- или макросомию, а это независимый фактор риска метаболических нарушений в последующие периоды жизни.

Однако многочисленные исследования доказывают, что даже в постнатальный период возможно перепрограммирование благодаря сохранению продолжительного грудного вскармливания. Грудное молоко — это не просто продукт, удовлетворяющий нутритивные потребности ребенка, это тот субстрат, который способен влиять на состояние здоровья человека в долгосрочной перспективе. Чем дольше ребенок находится на грудном вскармливании, тем надежнее он защищен от ожирения, аллергии, онкологических, нейродегенеративных заболеваний в последующем и от всех тех неблагоприятных метаболических событий, которые имеют отношение к эпигенетическим программам и могут оказывать неблагоприятное влияние на все периоды жизни человека. Существует множество исследований, которые говорят о том, что набор массы тела у детей первых двух лет жизни напрямую зависит от того субстрата, которым ребенок вскармливается. Или это грудное вскармливание, или это продукты на основе молока животных, которые в зависимости от их состава могут напрямую способствовать формированию избыточной массы тела, что создает неадекватное метаболическое программирование, значимо влияющее на последующие события в жизни ребенка.

Конечно, оптимальной будет прибавка массы тела у детей первого года жизни, находившихся на грудном вскармливании. В первый год жизни крайне важно еще и содержание белка в молочной смеси, которую ребенок получает вследствие недостатка или отсутствия грудного вскармливания. Именно молочный белок, и особенно в первом полугодии жизни, может приводить к увеличению массы тела в период младенчества и формировать риски ожирения на весь последующий жизненный путь. Поэтому продолжительное грудное вскармливание — главный фактор предотвращения риска ожирения, это наиболее совершенный вид материнской заботы о своем ребенке, закладывающий основы здоровья на долгие годы, в т. ч. и потому, что грудное молоко содержит небольшое количество белка, определяющее один из главных феноменов грудного вскармливания — торможение темпов роста. Профессор более подробно остановилась на торможении темпов роста, наблюдаемое у детей на грудном вскармливании в течение первого года жизни. Известно, что темпы роста и прибавки массы тела на первом году жизни снижаются от месяца к месяцу. За первый год жизни ребенок вырастает на 25 см, но процесс роста неравномерен: в течение первых трех месяцев он растет фактически со скоростью 40 см в год, потом примерно 28 см в год, а концу первого года со

скоростью 10–12 см в год. Установлено, что снижение прибавки в росте и в массе тела в течение первого года жизни совпадает со снижением концентрации белка в грудном молоке. Поэтому, когда идет речь о коровьем молоке или о молоке любого животного, понятно, что количество белка в таком молоке значительно выше, чем в грудном. Доношенному ребенку с точки зрения оптимального метаболического программирования на первом году жизни не нужна высокая концентрация белка, а все эти вещи взаимосвязаны: избыточное потребление белка на первом году жизни увеличивает концентрацию в крови ребенка инсулиноподобного фактора роста, что ведет к избыточной прибавке массы тела и формированию риска развития ожирения в более старшем возрасте.

Концентрация ИФР у ребенка после двух лет жизни приобретает зависимость от соматотропного гормона роста (СТГ), а в первые два года жизни она зависит от характера питания, количества и качества поступившего белка. Скорость прибавки массы тела у детей, как правило, выше, если ребенок находится на искусственном вскармливании. Необходимо помнить, что у детей с максимально высокой скоростью роста на первом году жизни риск ожирения в 6 лет, в подростковом возрасте и в последующие периоды жизни значимо возрастает. Это дети, которые имеют иное «химическое» созревание, которые реализуют иные метаболические программы, нежели дети, находящиеся на грудном вскармливании, особенно в течение первого года жизни. В России нет исследований, точно демонстрирующих связь между характером питания на первом году жизни и отдаленными последствиями. Однако есть результаты европейского исследования по детскому ожирению, которые демонстрируют различные показатели ИМТ в течение 24 мес. с рождения у детей, находящихся на грудном вскармливании, на вскармливании молочной смесью с высоким содержанием белка и смесью со сниженным содержанием белка (12 г/л NAN[®]OPTIPRO[®] 1, Nestle): вскармливание детей смесью NAN[®]OPTIPRO[®] 1 приводило к меньшим прибавкам массы тела и ИМТ в сравнении с детьми, получавшими смесь с высоким содержанием белка, и приближалось к показателям физического развития детей на грудном вскармливании. Конечно, не только количество белка в составе молочной смеси имеет значение для развития ребенка и набора массы тела. Необходимо учитывать и тот факт, что белок грудного молока и белок молока животного происхождения значительно отличаются по своему составу, что четко представлено по казеиновой и сывороточной фракциям — в грудном молоке соотношение сывороточных белков и казеина составляет 70/30, а в коровьем — 20/80. К тому же в коровьем молоке содержится большое количество аминокислот с разветвленной цепью: валина, лейцина, изолейцина, которые обладают максимальным эффектом стимуляции секреции инсулина и ИФР. Избыточное количество этих аминокислот в рационе ребенка будет способствовать реализации неблагоприятных метаболических программ: ускоренного роста

и прибавки массы тела, раннего и избыточного созревания адипоцитов, и в итоге формирования риска развития ожирения и метаболического синдрома. Современные исследования подтверждают различную концентрацию этих аминокислот в сыворотке крови ребенка в зависимости от характера вскармливания, и самая высокая концентрация, в частности по лейцину, как раз в сыворотке крови тех детей, которые получают молочные смеси с высокой концентрацией белка.

Сегодня нутрициологи утверждают, что именно количество и качество белка в продукте, который получает ребенок первого года жизни, являются основой формирования тех правильных или неправильных метаболических программ, которые окажут влияние на все последующие периоды жизни. Поэтому при невозможности сохранить грудное вскармливание огромное внимание следует уделять выбору молочной смеси. При наличии таких факторов риска, как ожирение матери, патологически высокая гестационная прибавка массы тела, родоразрешение путем кесарева сечения, невозможность грудного вскармливания, формирующих с высокой вероятностью неадекватные метаболические программы, следует выбирать смесь со сниженным содержанием белка. Это поможет снизить риски неблагоприятного метаболического программирования.

Профессор напомнила, что с целью снижения концентрации белка в смеси и изменения его свойств компания Nestle путем удаления особой фракции – казеин-гликомакропептида, которая несет в себе высокое содержание инсулиногенных аминокислот с разветвленной цепью, создала уникальный белок *OPTIPRO®*. Этот белок был создан около 15 лет назад, и сегодня доказано, что он обладает уникальными возможностями с точки зрения профилактики метаболических нарушений у детей, лишенных грудного молока, в последующие периоды жизни благодаря оптимизированному аминокислотному профилю.

Необходимо, конечно, соблюдать и правила введения прикорма, но даже нарушение этих правил у детей, находящихся на грудном вскармливании, имеет меньшие метаболические последствия, чем у детей, вскармливаемых смесями.

Подводя итог, профессор Е.Б. Храмова подчеркнула, что содержание белка в пище младенцев является одним из значимых факторов: избыточное употребление белка определяет высокое содержание инсулиногенных аминокислот, а это прямой путь к гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, это создает предпосылки для увеличения ИМТ и формирования детского ожирения, которое сохранится в подростковом и более зрелом возрасте, способствуя всем остальным метаболическим заболеваниям. Поэтому если в питании ребен-



Сергей Евгеньевич Украинцев
Sergey Evgen'evich Ukraintsev

ка используется смесь, то содержание белка в ней должно составлять 12 г/л, поскольку именно такое количество белка максимально приближено к его содержанию в грудном молоке. При этом следует обращать внимание на качество (аминокислотный профиль) белкового компонента смеси и наличие клинических доказательств адекватности белкового компонента смеси в обеспечении оптимальных темпов роста грудного ребенка. Всем этим параметрам соответствует детская молочная смесь NAN®OPTIPRO® 1 с содержанием белка 12,4 г/л.

Завершил симпозиум докладом на тему «Может ли питание младенца изменить наследственный риск формирования аллергии?» медицинский директор департамента детского питания ООО «Нестле Россия» **Сергей Евгеньевич Украинцев**. Проблема аллергии у детей очень актуальна. Показатели ее распространенности сегодня практически не отличаются в развивающихся и развитых странах. Таким образом, «гигиеническая» гипотеза не объясняет рост числа аллергических заболеваний у детей, это результат многофакторного воздействия. В 2011 г. распространенность аллергических заболеваний достигла масштабов эпидемии, причем известный австралийский аллерголог Сьюзан Прескотт утверждает, что растет число детей именно с пищевой аллергией, т. е. спектр аллергических заболеваний меняется. Кроме того, дети больше не «перерастают» молочную аллергию и аллергию к белкам куриного яйца, она сохраняется у них в более зрелом возрасте. Пищевая аллергия относится к числу наиболее быстрорастущих хронических неинфекционных заболеваний у детей, когда можно достичь только стойкой ремиссии, но излечить ребенка очень сложно. Поэтому важно предупредить ее развитие.

Частота атопического дерматита за последние 20 лет увеличилась в 2–3 раза, однако точные цифры установить сложно. Критерии, по которым собираются данные о частоте и распространенности аллергических заболеваний, могут различаться, и это, безусловно, влияет на цифры статистики. Для предупреждения аллергии нет ничего лучшего, чем первичная профилактика, не допускающая развития первых симптомов. Поэтому ни в коем случае не должно быть слепого подбора смеси ребенку в случае обоснованного перевода на смешанное или искусственное вскармливание. Такая практика может приводить к появлению первых проявлений аллергии к белкам коровьего молока, когда доктор уже обязан назначить ребенку лечебный гидролизат.

Данные последних исследований демонстрируют рост аллергической патологии у детей в Германии, Австрии, Великобритании и других странах. Профессор Сьюзан Прескотт два года назад опубликовала данные обследования европейских школьников, по данным

которого выяснилось, что около 10% детей школьного возраста имеют подтвержденную сенсibilизацию к пищевым аллергенам.

Сложность диагностики пищевой аллергии у детей на современном этапе заключается в том, что далеко не всегда она проявляется только atopическим дерматитом, но и респираторными симптомами и симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта. Конечно, нельзя исключать роль наследственной предрасположенности к развитию аллергии, однако данные исследований по близнецам указывают на то, что монозиготные и дизиготные близнецы имеют разную частоту реализации наследственной предрасположенности к аллергии: например, заболеваемость бронхиальной астмой даже у монозиготных близнецов составляет 40–50%, а не 100%, хотя у них совершенно идентичный геном. У дизиготных близнецов эти показатели еще меньше, что свидетельствует о важной роли факторов внешней среды в реализации наследственной предрасположенности. Для определения группы риска по развитию аллергии мы собираем аллергологический анамнез родителей, т. к. считается, что в группу риска входят дети, у которых хотя бы один из родителей имел или имеет аллергию – в таком случае, когда риск развития аллергии у них равен 50–60%, а иногда, в случае наличия аллергической патологии у обоих родителей, до 80%, и именно на этих детей стоит обратить внимание. Однако у детей, родители которых не имели аллергии, гораздо реже проявлялся аллергический ринит, но показатели развития atopического дерматита были сравнимы с детьми из группы с установленной наследственной предрасположенностью к развитию аллергии. Это еще раз доказывает, что каждый ребенок находится в зоне риска по развитию аллергии, и об этом надо помнить при переводе ребенка на смешанное или искусственное вскармливание.

Докладчик еще раз указал на ведущую роль генетики и эпигенетики в развитии аллергии у детей, подчеркнув, что генетическая предрасположенность к аллергии доказана, но активность генов и их способность реализовать аллергический фенотип ребенка зависит от огромного количества факторов: особенностей внутриутробного развития, получал ли ребенок грудное молоко, получал ли на ранних этапах развития необоснованный докорм смесью и т. д. Все эти факторы влияют на развитие иммунного ответа, а именно на формирование толерантности к пищевым антигенам, и в первую очередь к белкам коровьего молока, т. к. это первый и главный аллерген в жизни малыша, который не получает грудное молоко. Стоит подчеркнуть, что у большинства детей формирование толерантности – это естественный процесс, именно поэтому не все дети страдают аллергией. Иммунологическая толерантность – это состояние организма, при котором иммунная система устойчиво воспринимает чужеродный антиген как собственный и не реагирует на него аллергическим воспалением. Это – активный процесс обучения иммунной системы, который реализуется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), где происходит в т. ч. и встреча аллергенов пищи с

иммунной системой. И именно в ЖКТ иммунная система настроена на формирование толерантности, поэтому первичная профилактика аллергии определенно возможна и наиболее эффективна на уровне ЖКТ, в котором сосредоточено более 70% всех иммунокомпетентных клеток – больше чем в тимусе, селезенке и костном мозге, вместе взятых. Иммунологическая функция желудочно-кишечного тракта представляет собой многоуровневую систему. Первая линия обороны – это бактерии, чрезвычайно многообразная и сложно устроенная кишечная микробиота, отделенная от эпителиоцитов слоем слизи, в котором есть антимикробные факторы. При этом бактерии не расположены непосредственно на эпителиоцитах, а отделены от них для предотвращения чрезмерного контакта с иммунной системой. Вторая линия – эпителиальный слой с его барьерной функцией и межэпителиальными лимфоцитами, третья – иммунологические структуры подслизистого слоя и нейроэндокринная система, которая тоже работает совместно с иммунными клетками кишечника. Вся эта система выстраивается начиная с внутриутробного периода жизни ребенка, чтобы к рождению доношенного ребенка все работало как слаженный механизм, осуществляющий, с одной стороны, эффективную защиту, а с другой – формирование иммунологической толерантности.

Кишечная микробиота чрезвычайно важна для формирования иммунного ответа у ребенка. Отдельные представители микробиоты особенно значимы для успешного формирования толерантности: это бактероиды и комменсальные бактерии, прежде всего бифидобактерии. Следует обратить внимание на то, что грудное молоко содержит большое количество не только необходимых для ребенка бактерий, но и олигосахаридов, которые селективно способствуют развитию кишечника ребенка, поддерживая размножение благоприятных бактерий, что вносит существенный вклад в успешное формирование толерантности у детей на грудном вскармливании.

Кроме того, грудное молоко содержит аллергены из диеты матери, в т. ч. бета-лактоглобулин коровьего молока, но их количество в случае рационального питания кормящей женщины невелико и достаточно для успешного формирования толерантности к белкам коровьего молока. А вот если мама верит в то, что количество выпитого ею коровьего молока напрямую транслируется в количество молока грудного, то возникнет проблема, т. к. слишком много чужеродных белков будет поступать в грудное молоко, что может привести к появлению симптомов аллергии у ребенка, формируя у мамы ложное впечатление о том, что ребенок не переносит само грудное молоко, хотя в реальности проблема состоит в том, что мама пьет необоснованно много коровьего молока. Это подтверждают данные исследования, демонстрирующие изменение концентрации бета-глобулина коровьего молока в грудном молоке после того, как мама выпивала 240 мл молока однократно. Максимальная концентрация бета-лактоглобулина достигалась к третьему дню и выявлялась в грудном молоке в течение 14 дней. Однако очень низкие дозы, которые поступали в

кишечник ребенка при таком небольшом объеме потребляемого мамой коровьего молока, скорее, будут способствовать формированию толерантности. Это говорит о необходимости формирования разнообразия диеты кормящей женщины при ограничении потребления высокоаллергенных продуктов. С.Е. Украинцев привел данные метаанализа по эффективности грудного вскармливания в снижении риска развития у ребенка атопического дерматита, а также симптомов респираторной аллергии и повторных эпизодов бронхальной обструкции. Данные метаанализа четко демонстрируют – чем дольше ребенок находится на исключительно грудном вскармливании, тем ниже частота аллергической патологии в дальнейшем.

На грудном вскармливании формирование толерантности происходит естественным путем. Но если существует объективная необходимость в докорме ребенка смесью, то возникает большая проблема, т. к. доказано, что докорм стандартной смесью (на основе цельных белков коровьего молока) в первые 24 часа жизни увеличивает риск развития аллергии в 7 раз, а если ребенок рожден путем кесарева сечения, то этот риск возрастает почти в 12 раз. Проблема состоит в том, что первые проявления пищевой аллергии после докорма ребенка смесью чаще всего начинаются не в родильном доме, а уже после выписки, поэтому неонатологам нужно помнить о необходимости ответственного подхода к выбору и назначению ребенку первой смеси.

Существует мнение, что дети «перерастают» молочную аллергию, однако отметим, что около 50% детей с аллергией на белок коровьего молока к школьному возрасту все еще имеют ее симптомы, и надеяться, что у детей после 12 мес. аллергия пройдет, не стоит, что еще больше актуализирует необходимость научно обоснованного подхода к выбору первой молочной смеси для ребенка. В идеале такая смесь должна не только снижать риск развития аллергии, но и способствовать эффективному становлению толерантности к белкам коровьего молока.

Работа по созданию такой смеси начиналась в научно-исследовательском центре компании Nestle с определения фрагментов (эпитопов) белковых молекул коровьего молока, ответственных за развитие аллергии, а также тех из них, которые помогают формировать иммунологическую толерантность. Были идентифицированы эпитопы, которые потенциально могут способствовать развитию аллергии, именно их нужно было разрушить в процессе гидролиза для снижения риска развития аллергии. Были также идентифицированы так называемые толерогенные эпитопы, которые нужно было максимально сохранить, поскольку контакт иммунной системы с этими фрагментами белковой молекулы, по данным исследований на лабораторных животных, способствовал формированию толерантности.

Ушли годы на подбор степени гидролиза, разных ферментов, времени экспозиции и температурной обработки, чтобы получить частично гидролизированный белок с максимальным сохранением в нем толероген-

ных эпитопов, и такой белок стал основой первой в мире смеси для профилактики аллергии NAN® Гипоаллергенный. Однако необходимо было проанализировать, «работает» ли эта смесь. Такая возможность представилась благодаря исследованию, инициированному немецким правительством. Целью работы было изучение влияния разных видов вскармливания детей в течение первых 4 мес. жизни на риск развития аллергии в более старшем возрасте. Получившее название GINI (The **G**erman **I**nfant **N**utritional **I**ntervention Study), это исследование было и остается самым масштабным в изучении роли питания детей первых месяцев жизни в профилактике аллергии.

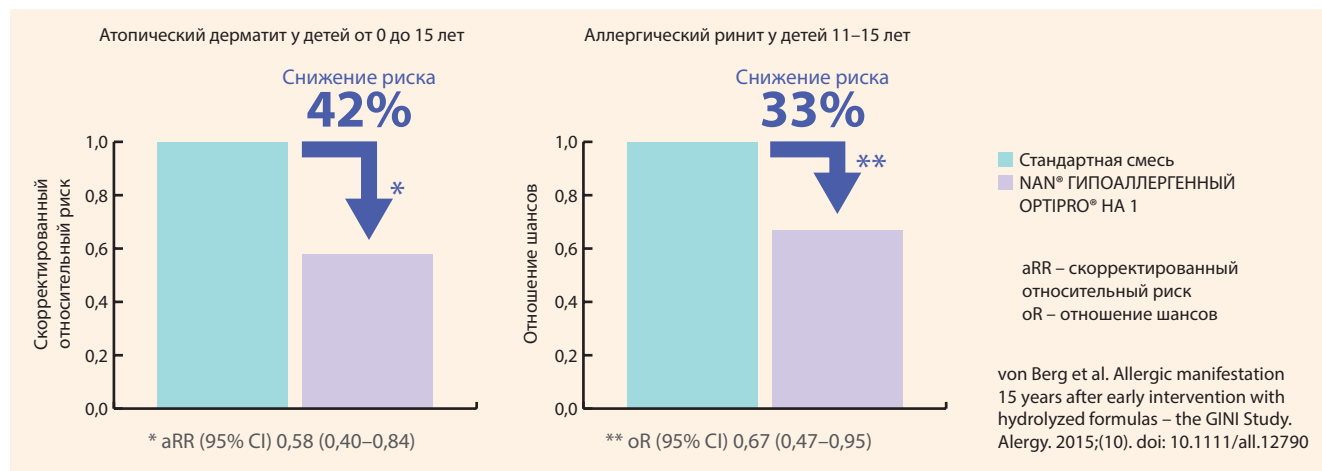
Сергей Евгеньевич представил результаты 1, 3, 6, 10 и 15-го года наблюдения за детьми, принимавшими участие в исследовании. Во все периоды проявления атопического дерматита у детей, получавших смесь NAN® Гипоаллергенный 1, были значимо ниже в сравнении с детьми, которые получали стандартную детскую молочную смесь: риск развития атопического дерматита в группе детей, получавших NAN® Гипоаллергенный 1 к концу первого года жизни, снижался на 46%, через 3 года – на 42%, через 6 лет – на 36%, через 10 лет – на 33% и через 15 лет – на 42%. Результаты 15-летнего наблюдения продемонстрировали также эффект в отношении снижения риска аллергического ринита у детей, 15 лет назад получавших смесь NAN® Гипоаллергенный, что позволяет говорить о возможности значимого снижения риска развития аллергии у детей, лишенных грудного молока, при правильно подобранной смеси для вскармливания (рис. 1).

Следует отметить, что данный профилактический подход эффективен для всех детей, находящихся на искусственном вскармливании (а не только детей из группы риска по развитию аллергии), что подтверждают результаты исследования, проведенного в 2016 г. в Китае, включавшего 1 773 ребенка, находившегося на естественном и искусственном вскармливании. Дети были разделены на три группы: первую группу детей кормили грудным молоком, вторую – смесью NAN® Гипоаллергенный 1, третью – стандартной детской молочной смесью на основе цельного коровьего молока. В 12 мес. проанализировали частоту возникновения атопического дерматита во всех группах: частота данной патологии в 1-й и 2-й группах была сравнима, при этом значимо ниже, чем в 3-й группе (рис. 2).

Это подтверждает целесообразность назначения профилактического гидролизата в общей популяции детей, находящихся на искусственном вскармливании, если эффективность такого гидролизата доказана. И сегодня большинство специалистов склоняются к тому, что для этого есть основания, особенно если речь идет о первом назначении смеси ребенку в роддоме или после выписки. Это важно и в том случае, когда грудного молока мало и необходим временный докорм, пока лактация не восстановится. В таких ситуациях необходимо минимизировать риски и, конечно, назначать профилактический гидролизат с доказанной профилактической эффективностью.

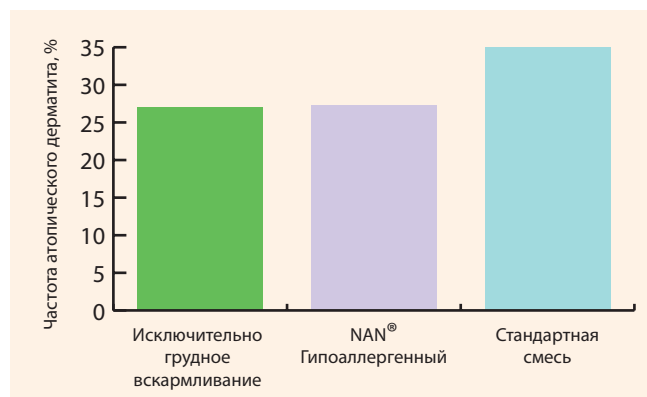
● **Рисунок 1.** Снижение риска развития atopического дерматита и аллергического ринита через 15 лет у детей, получавших в первые 4 мес. жизни смесь NAN® ГИПОАЛЛЕРГЕННЫЙ OPTIPRO® HA 1

● **Figure 1.** Decrease in the risk of atopic dermatitis and allergic rhinitis after 15 years in children who received a formula NAN® HYPOALLERGENIC OPTIPRO® HA 1 in the first 4 months of life



● **Рисунок 2.** Частота atopического дерматита к возрасту 12 месяцев у детей, получавших разные виды вскармливания

● **Figure 2.** Frequency of atopic dermatitis by age. 12 months in children who received different types of feeding



«Профилактических» гидролизатов очень много: в России зарегистрировано большое количество различных брендов детского питания и разобраться в обилии разных смесей бывает очень сложно, хотя принцип прост – необходимо выбирать те смеси, клиническая эффективность которых доказана в многолетних исследованиях.

Завершая выступление, докладчик еще обратил внимание на уникальные преимущества грудного вскармливания, которое позволяет избежать огромного количества проблем со здоровьем ребенка. Но в случаях, когда грудное вскармливание невозможно или ограничено в объеме, необходимо максимально минимизировать риски, отдавая предпочтение при выборе смеси тем из них, которые обладают дополнительными функциональными преимуществами, доказанными в ходе клинических исследований. MC

Подготовила Юлия Чередниченко