

# Аллергия у недоношенных детей: предрасполагающие факторы и возможные клинические проявления

Украинцев С.Е.<sup>1</sup>,  
Нефедов С.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей»  
Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> БУ ХМАО–Югры «Сургутский клинический перинатальный центр»

В статье рассматривается влияние недоношенности на риск, механизмы развития и особенности течения аллергических заболеваний в неонатальном периоде. Основное внимание уделено анатомо-физиологическим и иммунологическим особенностям недоношенного ребенка, предрасполагающим к развитию аллергических реакций. Приводятся описанные в научной литературе варианты течения у недоношенных детей аллергии к белкам коровьего молока, клинически схожие с некротизирующим энтероколитом.

## Ключевые слова:

недоношенные, аллергия, некротизирующий энтероколит

**Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017. № 3. С. 61–69.**

Статья поступила в редакцию: 22.05.2017. Принята в печать: 24.08.2017.

## Allergy in preterm infants: predisposing factors and possible clinical manifestations

Ukraintsev S.E.<sup>1</sup>, Nefedov S.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Scientific and Practical Center of Children's Health"  
of the Ministry of Health of the Russian Federation", Moscow

<sup>2</sup> Surgut Clinical Perinatology Center

The article discusses risk factors, developmental mechanisms and possible clinical features of cow's milk allergy in preterm infants. The focus has been made on physiological and immunological peculiarities of the preterm infant that may predispose to allergy development. Several observations from the scientific literature, describing clinical presentation of cow's milk allergy in preterm infants, similar to necrotizing enterocolitis, are presented.

## Keywords:

preterm, allergy, necrotizing enterocolitis

**Neonatology: News, Opinions, Training. 2017; (3): 61–69.**

Received: 22.05.2017. Accepted: 24.08.2017.

Вопросы аллергических заболеваний у недоношенных детей чаще всего рассматриваются в плане катмнеза – в научной литературе накоплено большое количество исследований на эту тему. Большинство из них подтверждают корреляцию между недоношенностью и увеличением риска развития аллергических заболеваний в более старшем возрасте – прежде всего бронхиальной астмы [1]. Вопрос о том, являются ли эпизоды рецидивирующей бронхиальной обструкции у детей школьного возраста, родившихся недоношенными, проявлением «классической» атопической бронхиальной астмы либо они представляют собой последствия негативных собы-

тий неонатального периода (искусственная вентиляция легких в условиях незрелости структур легкого, бронхолегочная дисплазия) – тема для отдельной дискуссии. Существует научное мнение о том, что исходы нарушений в развитии легких зависят от типа, тяжести, длительности воздействия повреждающего фактора, а также возраста ребенка, в котором это повреждающее действие происходит [2], и в связи с этим рецидивы бронхиальной обструкции в катмнезе у недоношенных детей могут быть следствием травмирующих ситуаций раннего неонатального периода на фоне незрелости структур легких и не являться признаком «классической» бронхиальной астмы.



Анатомо-физиологическими особенностями, предрасполагающими к развитию пищевой аллергии у детей первых месяцев жизни (чаще всего – аллергии к белкам коровьего молока), являются повышение проницаемости эпителиального кишечного барьера, вид вскармливания, состав кишечной микробиоты, а также особенности функционирования иммунной системы. Все эти факторы у недоношенных детей значительно отличаются от детей, родившихся в срок, что не только способствует увеличению риска развития аллергии, но и предопределяет особенности клинической картины, с которой аллергия к белкам коровьего молока может протекать у этой категории детей.

## Формирование эпителиального кишечного барьера

Эпителиальный барьер желудочно-кишечного тракта является удивительно элегантно, но при этом сложно устроенным – единственный монослой эпителиальных клеток в норме эффективно разделяет содержимое кишки от системного кровотока. Разделение это является не полным, а, скорее, селективным – и в норме иммунная система, локализованная в подслизистом слое желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), постоянно «знакомится» с антигенами и аллергенами, содержащимися в просвете кишечника. Постоянный процесс так называемого сэмплинга призван «знакомить» иммунную систему с содержимым кишки, что в норме способствует формированию толерантности [3]. Основное созревание структур желудочно-кишечного тракта завершается в основном к 38-й неделе гестации, а окончательное становление структуры и функций продолжается и после рождения [4]. Внутриутробно амниотическая жидкость, постоянно заглатываемая развивающимся ребенком, является важнейшим источником ростовых факторов, необходимых для становления структуры и функций ЖКТ, – таких как эпидермальный ростовой фактор и трансформирующий фактор роста альфа. После рождения грудное молоко становится источником этих факторов, однако по силе своего влияния на созревание ЖКТ грудное молоко уступает амниотической жидкости. Удивительно, но состав грудного молока и в этом аспекте отличается у женщин, родивших раньше срока: содержание ростовых факто-

ров в молоке у них выше по сравнению с грудным молоком женщин, родивших в срок [5]. Этот факт еще раз подчеркивает актуальность как можно более раннего назначения недоношенному ребенку молозива, в данном аспекте – как важнейшего фактора созревания барьерной функции кишечника.

Таким образом, недоношенные дети рождаются с незрелыми структурами желудочно-кишечного тракта, и степень этой незрелости будет зависеть от степени недоношенности.

Повышенная проницаемость кишечника у недоношенных детей изначально выше по сравнению с доношенными, однако, по некоторым данным, в случае гладкого течения раннего неонатального периода она достаточно быстро нормализуется, уменьшаясь уже к концу первой недели жизни [6] (рис. 1).

Проницаемость кишечного барьера у недоношенных детей в первые дни жизни в значительной степени зависит от вида вскармливания. Как отмечалось выше, грудное молоко содержит факторы, способствующие становлению барьерной функции кишечника. В работе S. Taylor и соавт. [7] было установлено, что в случаях, когда объем грудного молока составлял 75% и более в суточном объеме питания недоношенных детей, родившихся со сроком гестации 24–32 нед, проницаемость кишечного барьера была ниже в 3,8 раза в сравнении с детьми, получавшими 25% и менее грудного молока в суточном объеме питания. Это может быть одним из факторов, объясняющим защитную роль грудного молока в отношении развития у недоношенных детей некротизирующего энтероколита [8]. В случаях искусственного вскармливания смесями на основе цельных (не гидролизованных) белков коровьего молока высокая проницаемость кишечного барьера может приводить у части детей к проникновению через него чрезмерного количества цельных белковых молекул и крупных пептидов с последующим формированием аллергической реакции, клинические проявления которой, с учетом склонности недоношенных детей к провоспалительным реакциям, могут выглядеть как «катастрофа» со стороны ЖКТ (см. ниже).

## Становление кишечной микробиоты

Кишечная микробиота является важнейшим фактором становления и развития адекватного иммунного ответа, а также барьерной функции кишечника. Благоприятный состав кишечной микробиоты способствует снижению уровня воспаления, формированию процессов иммунологической толерантности, снижению проницаемости эпителиального барьера [9]. Представления о том, что внутриутробно ребенок развивается в стерильных условиях, а его первая встреча с микробами происходит в процессе родов, на сегодняшний день можно считать утратившими свою актуальность. Активно изучаются микробиом плаценты и амниотической жидкости, а также влияние особенностей состава этого микробиома на течение беременности и риск преждевременных родов [10]. По некоторым данным, почти у 75% детей, родившихся со сроком гестации менее 33 нед, из мекония высеваются те или иные микроорганизмы, основным источником которых является амниотическая жидкость [11]. Можно предположить, что внутриу-

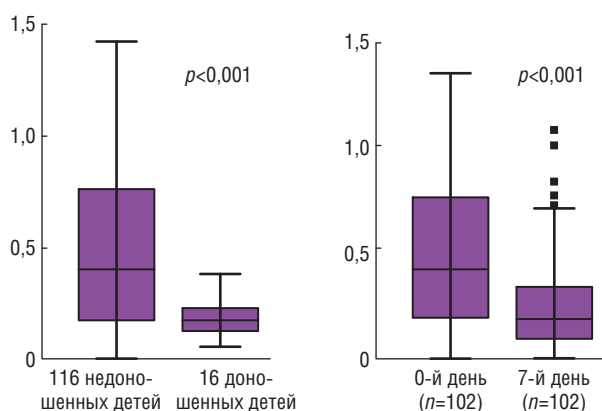


Рис. 1. Динамика проницаемости кишечного барьера (лактозо-маннитоловый тест)

тробно происходит активный процесс становления состава кишечной микробиоты ребенка, а преждевременные роды нарушают естественный ход событий, не позволяя ребенку пройти все этапы этого становления. Нарушение этого процесса (избыточный рост бактерий, нарушение видового состава) способно привести к инициации преждевременных родов, что может служить объяснением более частых положительных результатов посева мекония у недоношенных детей в сравнении с детьми доношенными.

После рождения недоношенного ребенка многие факторы могут оказывать значимое негативное влияние на формирование состава кишечной микробиоты: рождение путем кесарева сечения, задержка начала энтерального питания, искусственное вскармливание, а также позднее прикладывание к груди (фактор особенно важный, учитывая имеющиеся данные о наличии в грудном молоке целого спектра бактерий [12]), частое назначение антибактериальных препаратов, длительное нахождение в условиях отделения реанимации с проведением большого числа инвазивных процедур. В этих условиях может формироваться неблагоприятный состав микробного пейзажа желудочно-кишечного тракта, усиливающий процессы воспаления и, как минимум, не способствующий как созреванию и становлению барьерной функции кишечника, так и формированию иммунологической толерантности. Действительно, в условиях отделений интенсивной терапии и реанимации окружающая среда становится основным источником бактерий для ребенка. По данным [13], микробиота зондов, рабочих поверхностей в отделении и кузезов чаще всего может колонизировать желудочно-кишечный тракт детей, в итоге состав кишечной микробиоты у недоношенных детей может значимо отличаться от детей, рожденных в срок [14] (см. таблицу).

## Становление иммунного ответа недоношенного ребенка

Иммунный ответ ребенка, рожденного недоношенным, можно с полным правом называть «незрелым», поскольку эти дети пропускают, в зависимости от степени недоношенности, большее или меньшее число событий в становлении иммунной системы, в норме протекающих внутриутробно. Одним из проявлений такой «незрелости» является склонность к преобладанию провоспалительной реакции в ответ на повреждающие факторы – при этом выраженность реакции в виде количества провоспалительных цитокинов может являться предиктором повреждения центральной нервной системы и формирования хронической патологии легких, что было продемонстрировано в ранних исследованиях [15, 16]. Уже на ранних этапах гестации дети могут продуцировать значимые количества провоспалительных цитокинов в ответ на введение бактери-

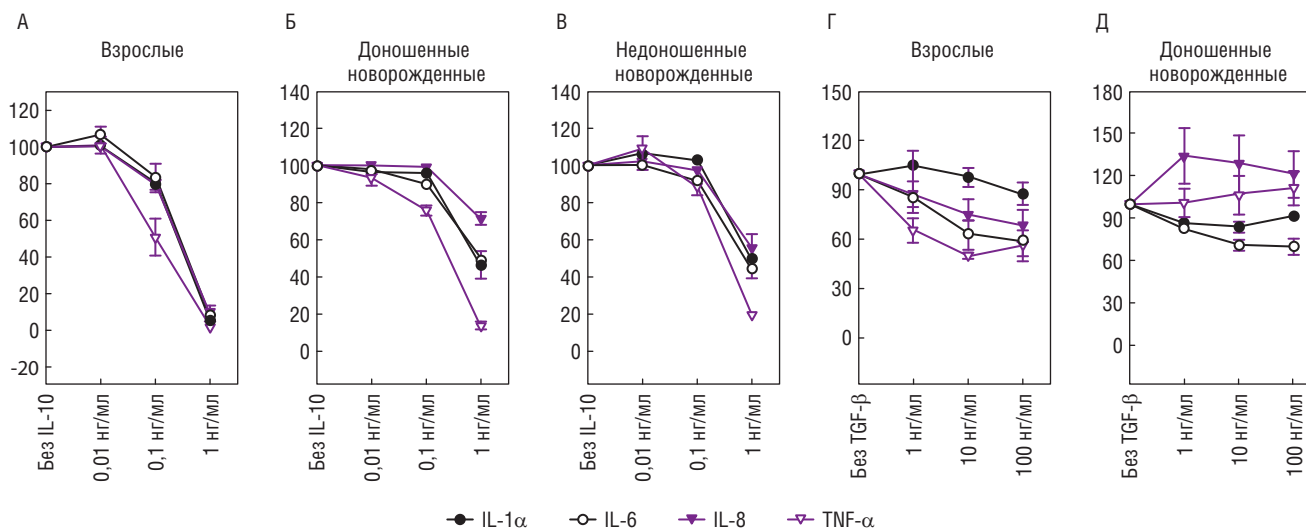
альных эндотоксинов [17]. Успешное вынашивание беременности связывают с преобладанием у развивающегося внутриутробно ребенка Th-2 ответа, который по сути своей является «противовоспалительным», в связи с чем выраженная склонность недоношенных детей к провоспалительным реакциям выглядит парадоксально. Некоторые из проведенных в этом направлении научных исследований позволяют до некоторой степени понять механизмы, лежащие в основе дисбаланса в иммунном ответе недоношенного ребенка.

С. Schultz. и соавт. [18] изучали особенности иммунного ответа взрослых и новорожденных (в том числе недоношенных) с точки зрения полноценности противовоспалительного ответа. Основой для проведения исследования явилась концепция компенсаторного противовоспалительного ответа, суть которой сводится к следующему: синдром системного воспалительного ответа (ССВО), особенно ярко проявляющийся во время сепсиса, «уравновешивается» компенсаторным синдромом противовоспалительного ответа – таким образом поддерживается баланс между про- и противовоспалительными процессами и контролируется избыточная активность воспаления [19]. Исследование проводилось с образцами гепаринизированной крови, взятой сразу после рождения (в условиях получения от родителей предварительного информированного согласия) у здоровых доношенных, а также недоношенных (срок гестации от 25,5 до 30,4 нед, масса тела при рождении 700–1610 г) детей. Образцы крови от взрослых здоровых добровольцев использовались в качестве контроля.

Изучалась продукция противовоспалительных цитокинов (IL-10) в ответ на стимуляцию липополисахаридами (как маркера компенсаторного противовоспалительного ответа), а также особенности иммунологического ответа на прямое добавление к образцам крови противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGF- $\beta$ ). По результатам исследования было выяснено, что способность иммунных клеток новорожденных синтезировать противовоспалительные цитокины в ответ на стимуляцию липополисахаридами значительно снижена по сравнению со взрослыми, что согласуется с представлениями об избыточности провоспалительной направленности иммунного ответа у недоношенных. Еще более интересные результаты были получены в части способности прямого добавления противовоспалительных цитокинов к образцам крови снижать продукцию провоспалительных цитокинов: скорость снижения концентрации маркеров воспаления в ответ на добавление возрастающих концентраций противовоспалительных цитокинов у новорожденных была снижена. Если в образцах крови у взрослых ответом иммунокомпетентных клеток на введение возрастающих концентраций TGF- $\beta$  было параллельное снижение концентрации практически всех провоспалительных цитокинов, то в ответ на ту

Различия в составе кишечной микробиоты у недоношенных детей в сравнении с доношенными детьми

Микроорганизмы	Доношенные дети	Недоношенные дети
<i>Bifidobacterium</i> spp.	↑	↓
<i>Enterobacteriaceae</i>	↓	↑
<i>Staphylococcus</i>	↓	↑
<i>Propionibacterium</i>	↓	↑



**Рис. 2.** Особенности иммунного ответа взрослых, новорожденных доношенных и недоношенных в ответ на инкубацию иммунокомпетентных клеток с противовоспалительными цитокинами в возрастающих концентрациях

же стимуляцию в образцах крови новорожденных наблюдалось парадоксальное повышение концентрации некоторых маркеров воспаления – в частности, TNF- $\alpha$  (рис. 2).

Таким образом, склонность недоношенных детей к иммунному реагированию по пути воспаления связано в том числе и с незрелостью противовоспалительного ответа, что также отражает незрелость механизмов иммунологической защиты. Эту особенность иммунной системы недоношенных некоторые авторы в недавних исследованиях описывают и как возможный механизм воспалительных повреждений головного мозга у недоношенных детей [20]. При этом склонность к провоспалительному ответу у недоношенных детей малоспецифична – инвазивные манипуляции даже в условиях отсутствия признаков инфекции могут приводить у них к воспалительной реакции, степень выраженности которой сравнима с таковой в условиях сепсиса [21].

Аллергия к белкам коровьего молока у недоношенного ребенка может стать своеобразным «триггером» воспалительной реакции, сопровождающейся повышенным синтезом не только аллергенспецифических, но и провоспалительных цитокинов в целом. Эта гипотеза нашла свое подтверждение в научных исследованиях, изучавших концентрацию специфических к белкам коровьего молока провоспалительных и регуляторных цитокинов у недоношенных детей с некротизирующим энтероколитом (НЭК). Одним из примеров таких исследований является работа А.Е. Abdelhamid и соавт. [22]. В исследование были включены 14 недоношенных младенцев с НЭК (стадия 2–3 по модифицированной шкале Bell's), 14 недоношенных младенцев, не развивших НЭК, а также 10 детей с бактериологически подтвержденным сепсисом. У детей были дважды взяты пробы крови в количестве 0,5 мл – на момент постановки диагноза (НЭК или сепсиса) и затем – к сроку гестации 40 нед. Из образцов крови были выделены мононуклеары, на которых и изучались особенности иммунного реагирования. Вполне ожидаемо спонтанная секреция цитокинов (IL-10, ИФН- $\gamma$ , IL-4 и TGF- $\beta$ ) была снижена у здоровых детей, в то время как в образцах крови от

детей с НЭК и сепсисом секреция ИФН- $\gamma$ , IL-4 и IL-10 была значительно выше на момент постановки диагноза, снижаясь к моменту взятия второй пробы крови. После стимуляции мононуклеаров  $\beta$ -лактоглобулином коровьего молока в образцах от здоровых детей иммунный ответ клеток был слабовыраженным. В пробах крови детей с НЭК и сепсисом наблюдалась противоположная картина: многократное увеличение секреции ИФН- $\gamma$ , IL-4 и IL-10, причем более выраженным оно было для НЭК. Интересно, что секреция противовоспалительного регуляторного цитокина TGF- $\beta$  в группе детей с НЭК была снижена в образцах крови, взятых на момент постановки диагноза, увеличиваясь во вторых образцах, взятых в 40 нед гестационного возраста. Результаты этого исследования подтверждают возможность формирования сенсibilизации к белкам коровьего молока у недоношенных детей с НЭК. Кроме того, в ответ на стимуляцию  $\beta$ -лактоглобулином увеличивается секреция цитокинов, как Т-хелперов первого, так и второго типов, при снижении количества секретируемого регуляторного TGF- $\beta$ . Подобные результаты были получены и в исследованиях других авторов [23, 24]. Эти данные особенно актуальны в свете иммунологических особенностей течения «классического» НЭК – в частности, ИФН- $\gamma$  рассматривается как фактор, участвующий в инициации и прогрессировании НЭК, в то время как TGF- $\beta$  относят к протективным цитокинам [25].

Таким образом, недоношенные дети отличаются целым рядом анатомо-физиологических особенностей: повышенной проницаемостью эпителиального барьера кишечника, неблагоприятным составом кишечной микробиоты, снижающим шансы на успешное формирование толерантности, а также выраженной склонностью к формированию воспалительных реакций в ответ на самые разные, в том числе неинфекционные, стимулы, с тенденцией к прогрессирующему неконтролируемому течению, что еще больше нарушает целостность кишечного барьера, замыкая своеобразный «порочный круг».

В таких условиях аллергия к белкам коровьего молока у недоношенных детей по своим клиническим проявлениям

может существенно отличаться от «классических» проявлений пищевой аллергии, наблюдающейся у детей доношенных. Так, кожные проявления аллергии к белкам коровьего молока в виде атопического дерматита у недоношенных детей практически не встречаются; чаще всего аллергия к белкам коровьего молока у недоношенных детей манифестирует в виде симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта.

### Возможные проявления аллергии к белкам коровьего молока у недоношенных детей в неонатальном периоде

Среди симптомов аллергии к белкам коровьего молока у недоношенных детей описывают следующие [26]:

- упорные срыгивания;
- снижение толерантности к энтеральному питанию;
- метеоризм;
- кровь в стуле;
- беспокойство;
- снижение массы тела;
- гиповолемический шок.

Эти симптомы у недоношенных детей настораживают в плане возможного развития НЭК, что закономерно приводит к реализации соответствующей лечебной тактики с назначением антибактериальной терапии и прекращением энтерального питания. После улучшения состояния ребенка попытки возобновления энтерального питания могут в некоторых случаях приводить к быстрому возврату и прогрессированию симптомов, что создает впечатление «рецидивирующего течения НЭК». В литературе описан случай, когда у недоношенного ребенка, родившегося после 26 нед гестации с массой тела 965 г, развились три эпизода симптомов, схожих с НЭК, – на 17-й, 28-й и 61-й дни жизни. Каждый эпизод сопровождался вздутием живота, наличием крови в стуле и даже пневматозом на рентгенограмме органов брюшной полости. Лечебная тактика включала в себя назначение антибактериальной терапии и отмену энтерального питания.

Интересно, что результаты бактериологического исследования крови были отрицательными во всех случаях, а в периферической крови отмечалась эозинофилия, наиболее выраженная (40%) во время первого эпизода НЭК. Окончательно симптомы исчезли (и больше не возобновлялись) после назначения ребенку аминокислотной смеси. К возрасту 1,5 года ребенок был здоров, никаких симптомов пищевой непереносимости выявлено не было [27]. Необходимость в назначении ребенку повторных курсов парентерального питания некоторые авторы предлагают рассматривать как фактор, свидетельствующий о возможной роли аллергии к белкам коровьего молока в развитии симптоматики со стороны ЖКТ: в ретроспективном исследовании J. Cordova и соавт. [28] из 348 недоношенных детей, включенных в исследование, 41 (14%) требовал повторных курсов парентерального питания, а у 19 детей (5%) была диагностирована аллергия к белкам коровьего молока; при этом факт назначения повторных курсов парентерального питания статистически значимо ассоциировался с вероятностью наличия у ребенка аллергии к белкам коровьего молока.

Из 19 детей с подтвержденной аллергией к белкам коровьего молока 9 был изначально выставлен диагноз НЭК, а среднее время от назначения энтерального питания смесями на основе цельного белка коровьего молока до развития симптомов составило 22 дня. В литературе описаны случаи кишечного пневматоза у недоношенных детей без НЭК [29]. Развитие этого симптома без признаков инфекции подтверждает имеющиеся данные о «полиэтиологичности» кишечного пневматоза. Например, в случае наличия аллергического воспаления в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта связанное с ним закономерное нарушение целостности эпителиального барьера может стать причиной развития пневматоза кишечника в отсутствие бактериальной инфекции.

Таким образом, аллергия к белкам коровьего молока у недоношенных детей возможна, при этом наиболее часто развиваются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, схожие с клинической картиной НЭК; при этом в лечебной тактике ведения таких детей на первое место должно выходить исключение из схемы питания продуктов на основе цельных белков коровьего молока. На сегодняшний день в литературе нет алгоритмов дифференциальной диагностики, позволяющих четко отграничить аллергию к белкам коровьего молока, протекающую у недоношенных детей в виде энтероколита, индуцированного белками пищи, от НЭК. Тем не менее некоторые авторы предлагают выделить следующие факторы, которые могут свидетельствовать о возможном наличии у недоношенного ребенка аллергии к белкам коровьего молока:

- четкая связь развития симптомов с началом энтерального питания продуктами на основе цельных белков коровьего молока, особенно если симптомы развиваются повторно;
- необходимость проведения повторных курсов парентерального питания;
- периферическая эозинофилия;
- тромбоцитоз [30].

Для того чтобы установить четкие диагностические критерии для дифференциальной диагностики «классического» НЭК и аллергии к белкам коровьего молока, протекающей со схожими симптомами, требуется проведение большего количества клинических исследований. Сделать это в рамках крупномасштабных исследований сложно, хотя бы учитывая гетерогенность категории «недоношенные дети» и многочисленность сопутствующих факторов, способных играть значимую роль в формировании тех или иных патологических состояний в первые дни и недели жизни недоношенного ребенка. Тем не менее на уровне «локальном», в рамках отдельных перинатальных центров, проведение таких исследований выглядит более реалистично.

### Современные возможности вскармливания недоношенных детей с точки зрения снижения риска развития аллергии

Учитывая тяжесть симптомов, с которыми аллергия к белкам коровьего молока может протекать у недоношенного

ребенка, предупреждение формирования этого состояния является клинически значимой стратегией. Вопросы профилактики аллергии у недоношенных детей изучены мало, однако применение смесей со сниженной аллергенностью белкового компонента выглядит обоснованным подходом. До недавнего времени ассортимент продуктов для энтерального питания недоношенных детей ограничивался либо продуктами на основе цельных белков коровьего молока, потенциально способными вызывать симптомы аллергии, либо смесями на основе высокогидролизированных белков, аллергенный потенциал которых снижен значительно. Однако рутинное применение смесей на основе высокогидролизированных белков у недоношенных детей нецелесообразно.

Появление современных продуктов на основе частично гидролизованного белка для вскармливания недоношенных детей дало возможность применять в питании недоношенных детей, не требующих назначения смесей на основе экстенсивно гидролизованного белка, продуктов со сниженным аллергенным потенциалом, способных по меньшей мере теоретически снизить риск формирования аллергических реакций к белкам коровьего молока. Применение смесей на основе частично гидролизованного белка у недоношенных детей ассоциируется с лучшей переносимостью энтеральной нагрузки, выражающейся в виде более низкой частоты срыгиваний, ускорения опорожнения желудка и сокращения времени кишечного транзита, а также формирования регулярного мягкого стула [31]. Не менее важным преимуществом, продемонстрированным для смесей на основе частично гидролизованного белка, является более быстрое

достижение перехода на полное энтеральное питание [32]. Более высокое по сравнению со стандартными смесями для недоношенных детей содержание белка позволяет обеспечить лучшую ретенцию белка и азота.

## Заключение

Проявления аллергии к белкам коровьего молока у недоношенных детей вряд ли можно отнести к казуистике. Особенности формирования и становления иммунного ответа, барьерной функции кишечника, кишечной микробиоты определяют особенности течения аллергии у этой категории детей, когда ее проявления возникают чаще со стороны желудочно-кишечного тракта, а тяжесть симптомов и их спектр заставляют врача думать о возможном развитии у ребенка НЭК и, соответственно, о применении необходимой лечебной тактики. Несмотря на очевидную необходимость проведения большего числа исследований для разработки четких дифференциально-диагностических критериев, позволяющих разграничить гастроинтестинальные проявления аллергии к белкам коровьего молока и «классический» НЭК, в современной научной литературе уже имеются указания на симптомы, наличие которых может указывать на возможную роль аллергии в генезе. Появление современных продуктов со сниженным аллергенным потенциалом для вскармливания недоношенных детей позволяет рассматривать их использование как возможный вариант предупреждения формирования аллергии – в дополнение к остальным важным преимуществам этой категории смесей.

**Конфликт интересов** отсутствует.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Украинцев Сергей Евгеньевич** – научный сотрудник отдела профилактической педиатрии ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

E-mail: doctorsergey@mail.ru

**Нефедов Сергей Вячеславович** – заместитель главного врача по педиатрической помощи БУ ХМАО–Югры «Сургутский клинический перинатальный центр»

E-mail: info@surgut-kpc.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sonnenschein-van der Voort A.M., Arends L.R., de Jongste J.C. et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 133, N 5. P. 1317–1329.
2. Stocks J., Hislop A., Sonnappa S. Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease // *Lancet Respir. Med.* 2013. Vol. 1. P. 728–742.
3. Peterson L.W., Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis // *Nat. Rev. Immunol.* 2014. Vol. 14. P. 141–153.
4. Wagner C.L., Taylor S.N., Johnson D. Clinic host factors in amniotic fluid and breast milk that contribute to gut maturation // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2008. Vol. 34. P. 191–204.
5. Dvorak B. et al. Increased epidermal growth factor levels in human milk of mothers with extremely premature infants // *Pediatr. Res.* 2003. Vol. 54. P. 15–19.
6. van Elburg R.M. et al. Intestinal permeability in relation to birth weight and gestational and postnatal age // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2003. Vol. 88. P. F52–F55.
7. Taylor S. et al. // *Breastfeeding Med.* 2010. Vol. 4, N 1. P. 11–15.
8. Sullivan S., Schanler R.J., Kim J.H. et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products // *J. Pediatr.* 2010. Vol. 156. P. 562–571.
9. Нетребенко О.К. Пробиотики и программирование здорового будущего // *Педиатрия.* 2013. № 3. С. 58–66.

Идеальной пищей для грудного ребёнка является молоко матери, но когда врач по медицинским показаниям рекомендует специальное питание, продукты PreNAN® могут стать подходящей альтернативой.

## Впервые: готовая к употреблению смесь с частично гидролизованным белком\*



### PreNAN® FM 85

- ▶ Гипоаллергенный обогатитель грудного молока.
- ▶ Высокогидролизованный 100%-ный сывороточный белок.
- ▶ Возможность раннего начала обогащения (1 стик — 1 г/20 мл грудного молока).

### PreNAN® Stage 0\*\*

- ▶ Готовая к употреблению смесь.
- ▶ Подходит в качестве единственного источника питания, в том числе для детей с массой тела менее 1000 г.
- ▶ Частично гидролизованный 100%-ный сывороточный белок.
- ▶ Содержание белка 3,6 г/100 ккал.

### PreNAN®

- ▶ Сухая смесь для оптимального роста и развития недоношенных детей.
- ▶ Содержание белка 2,9 г/100 ккал.
- ▶ Возможно разведение на 70 и 80 ккал на 100 мл готовой смеси.

#### ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

**ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ:** в соответствии с рекомендацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ<sup>1</sup>) беременных и рожениц необходимо информировать о преимуществах грудного вскармливания, обращая особое внимание на то, что именно оно обеспечивает самое рациональное питание и иммунитет детей. Женщинам, родившим детей, нужно объяснить методы подготовки и поддержания лактации, делая акцент на необходимости сбалансированного питания самой женщины как во время беременности, так и после родов. Следует убедить женщину в недопустимости необоснованного введения частичного питания детскими смесями из бутылочки или другой пищи и питья, так как это может отрицательно сказаться на грудном вскармливании. Кроме того, женщины должны знать о том, что возвращение к грудному вскармливанию очень сложно. Давая совет молодой матери об использовании детской смеси, необходимо обратить её внимание на социальные и финансовые последствия этого решения. Так, если ребёнок находится исключительно на искусственном вскармливании, то в неделю требуется более 1 упаковки (400 г) смеси. Поэтому при принятии решения об искусственном вскармливании женщина должна учитывать затраты и финансовые обстоятельства семьи. Женщинам необходимо напомнить, что грудное молоко не только самое лучшее, но и самое экономичное питание для грудных детей. Если принимается решение об искусственном вскармливании, очень важно обучить женщину методам правильного приготовления смеси. При этом особое внимание следует обратить на то, что использование некипячёной воды, нестерилизованных бутылочек, а также неправильное разведение смеси могут стать причиной заболевания ребёнка. <sup>1</sup>См. Международный кодекс по маркетингу заменителей грудного молока, одобренный Всемирной ассамблеей здравоохранения в резолюции WHA 34.22 в мае 1981 года.

Смеси PreNAN® Stage 0 и PreNAN® — для детей с рождения. Необходима консультация специалиста. Товар зарегистрирован. ООО «НестлеРоссия». Вопросы направлять по адресу: [contact@ru.nestle.com](mailto:contact@ru.nestle.com). Бесплатная горячая линия: 8-800-200-20-55.

\* В линейке смесей, маркированных товарным знаком PreNAN®.

\*\* Stage 0 — ступень 0.

© Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S. A. (Швейцария).

10. Cao B., Stout M.J., Lee I., Mysorekar I.U. Placental microbiome and its role in preterm birth // *NeoReviews*. 2014. Vol. 15, N 12. P. e537–e545.
11. Ardissonne A.N., de la Cruz D.M., Davis-Richardson A.G., Rechcigl K.T. et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 3. Article ID e90784.
12. Khodayar-Pardo P. et al. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota // *J. Perinatol*. 2014. Vol. 34. P. 599–605.
13. Brooks B., Firek D.F., Miller C.S. et al. Microbes in the neonatal intensive care unit resemble those found in the gut of premature infants // *Microbiome*. 2014. Vol. 2, N 1. P. 1. doi: 10.1186/2049-2618-2-1.
14. Collado M., Neu J. et al. Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants // *Pediatr. Res*. 2015. Vol. 77, N 6. P. 726–731.
15. Yoon B.H., Romero R., Yang S.H. et al. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1996. Vol. 39. P. 966–975.
16. Bagchi A., Viscardi R.M., Taciak V. et al. Increased activity of interleukin-6 but not tumor necrosis factor- $\alpha$  in lung lavage of premature infants is associated with the development of bronchopulmonary dysplasia // *Pediatr. Res*. 1994. Vol. 36. P. 244–252.
17. Schultz C., Teeming P., Gembruch U. et al. Polyclonal intravenous immunoglobulin to prevent brain injury in preterm infants // *Lancet*. 2002. Vol. 51. P. 317–322.
18. Schultz C., Temming P., Buscky P. et al. Immature anti-inflammatory response in neonates // *Clin. Exp. Immunol*. 2004. Vol. 135. P. 130–136.
19. Powell K.R. Sepsis and shock // *Nelson Textbook of Pediatrics* / eds R.E. Behrman, R.M. Kliegman, H.B. Jenson. Philadelphia : W.B. Saunders, 2000. P. 747–751.
20. Jin C., Londono I., Mallard C. New means to assess neonatal inflammatory brain injury // *J. Neuroinflamm*. 2015. Vol. 12. P. 180.
21. Chang B.A. et al. Early inflammation in the absence of overt infection in preterm neonates exposed to intensive care // *Cytokine*. 2011. Vol. 56. P. 621–626.
22. Abdelhamid A.E., Chuang S.-L., Hayes P. et al. In vitro cow's milk protein-specific inflammatory and regulatory cytokine responses in preterm infants with necrotizing enterocolitis and sepsis // *Pediatr. Res*. 2011. Vol. 69, N 2. P. 165–169.
23. Chuang S.-L., Hayes P.J., Ogunpide T. et al. Cow's milk protein-specific T-helper type 1/2 cytokine responses in infants with necrotizing enterocolitis // *Pediatr. Allergy Immunol*. 2009. Vol. 20. P. 45–52.
24. Abdelhamid A.E., Chuang S.-L., Hayes P. et al. Evolution of in vitro cow's milk protein-specific inflammatory and regulatory cytokine responses in preterm infants with necrotizing enterocolitis // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2013. Vol. 56, N 1. P. 5–11.
25. Cho S.X., Berger P.J., Nold-Petry C.A. et al. The immunological landscape in necrotizing enterocolitis // *Expert Rev. Mol. Med*. 2016 Jun 24. Vol. 18. P. e12.
26. D'Netto M., Knox E., Herson V. et al. Allergic gastroenteropathy in preterm infants // *J. Pediatr*. 2000. Vol. 137, N 4. P. 480–486.
27. Srinivasan P., Brandler M., D'Souza A. et al. Allergic enterocolitis presenting as recurrent necrotizing enterocolitis in preterm neonates // *J. Perinatol*. 2010. Vol. 30. P. 431–433.
28. Cordova J., Sriram S., Patton T. et al. Manifestation of cow's-milk protein intolerance in preterm infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2016. Vol. 62, N 1. P. 140–144.
29. Choi E.K. et al. Three cases of preterm infants showing pneumatosis intestinalis without progression to typical necrotizing enterocolitis // *Neonatal Med*. 2014. Vol. 21, N 3. P. 192–197.
30. Nash M. et al. Food protein induced enterocolitis syndrome (FPIES) is an important differential diagnosis of necrotizing enterocolitis in preterm infants // *Arch. Dis. Child*. 2015. Vol. 100. P. A52.
31. Picaud J.C., Rigo J., Normand S. et al. Nutritional efficacy of preterm formula with a partially hydrolyzed protein source: a randomized pilot study // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2001. Vol. 32. P. 555–561.
32. Mihatsch W.A., Franz A.R., Hogel J. et al. Hydrolyzed protein accelerates feeding advancement in very low birth weight infants // *Pediatrics*. 2002. Vol. 110. P. 1199–1203.

## REFERENCES

1. Sonnenschein-van der Voort A.M., Arends L.R., de Jongste J.C. et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133 (5): 1317–29.
2. Stocks J., Hislop A., Sonnappa S. Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease. *Lancet Respir Med*. 2013; 1: 728–42.
3. Peterson L.W., Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014; 14: 141–53.
4. Wagner C.L., Taylor S.N., Johnson D. Clinic host factors in amniotic fluid and breast milk that contribute to gut maturation. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008; 34: 191–204.
5. Dvorak B., et al. Increased epidermal growth factor levels in human milk of mothers with extremely premature infants. *Pediatr Res*. 2003; 54: 15–9.
6. van Elburg R.M., et al. Intestinal permeability in relation to birth weight and gestational and postnatal age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003; 88: F52–5.
7. Taylor S., et al. *Breastfeeding Med*. 2010; 4 (1): 11–5.
8. Sullivan S., Schanler R.J., Kim J.H., et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr*. 2010; 156: 562–71.
9. Netrebenko O.K. Probiotics and programming a healthy future. *Pediatrics*. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky]. 2013; (3): 58–66. (in Russian)
10. Cao B., Stout M.J., Lee I., Mysorekar I.U. Placental microbiome and its role in preterm birth. *NeoReviews*. 2014; 15 (12): e537–45.
11. Ardissonne A.N., de la Cruz D.M., Davis-Richardson A.G., Rechcigl K.T., et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One*. 2014; 9 (3): Article ID e90784.
12. Khodayar-Pardo P., et al. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *J Perinatol*. 2014; 34: 599–605.



13. Brooks B., Firek D.F., Miller C.S., et al. Microbes in the neonatal intensive care unit resemble those found in the gut of premature infants. *Microbiome*. 2014; 2 (1): 1. doi: 10.1186/2049-2618-2-1.
14. Collado M., Neu J., et al. Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants. *Pediatr Res*. 2015; 77 (6): 726–31.
15. Yoon B.H., Romero R., Yang S.H., et al. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 39: 966–75.
16. Bagchi A., Viscardi R.M., Taciak V., et al. Increased activity of interleukin-6 but not tumor necrosis factor- $\alpha$  in lung lavage of premature infants is associated with the development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 1994; 36: 244–52.
17. Schultz C., Teeming P., Gembruch U., et al. Polyclonal intravenous immunoglobulin to prevent brain injury in preterm infants. *Lancet*. 2002; 51: 317–22.
18. Schultz C., Temming P., Buscky P., et al. Immature anti-inflammatory response in neonates. *Clin Exp Immunol*. 2004; 135: 130–6.
19. Powell K.R. Sepsis and shock. In: R.E. Behrman, R.M. Kliegman, H.B. Jenson, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000: 747–51.
20. Jin C., Londono I., Mallard C. New means to assess neonatal inflammatory brain injury. *J Neuroinflamm*. 2015; 12: 180.
21. Chang B.A., et al. Early inflammation in the absence of overt infection in preterm neonates exposed to intensive care. *Cytokine*. 2011; 56: 621–6.
22. Abdelhamid A.E., Chuang S.-L., Hayes P., et al. In vitro cow's milk protein-specific inflammatory and regulatory cytokine responses in preterm infants with necrotizing enterocolitis and sepsis. *Pediatr Res*. 2011; 69 (2): 165–9.
23. Chuang S.-L., Hayes P.J., Ogunpide T., et al. Cow's milk protein-specific T-helper type  $1/2$  cytokine responses in infants with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009; 20: 45–52.
24. Abdelhamid A.E., Chuang S.-L., Hayes P., et al. Evolution of in vitro cow's milk protein-specific inflammatory and regulatory cytokine responses in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56 (1): 5–11.
25. Cho S.X., Berger P.J., Nold-Petry C.A., et al. The immunological landscape in necrotizing enterocolitis. *Expert Rev Mol Med*. 2016; 18: e12.
26. D'Netto M., Knox E., Herson V., et al. Allergic gastroenteropathy in preterm infants. *J Pediatr*. 2000; 137 (4): 480–6.
27. Srinivasan P., Brandler M., D'Souza A., et al. Allergic enterocolitis presenting as recurrent necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *J Perinatol*. 2010; 30: 431–3.
28. Cordova J., Sriram S., Patton T., et al. Manifestation of cow's-milk protein intolerance in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62 (1): 140–4.
29. Choi E.K., et al. Three cases of preterm infants showing pneumatosis intestinalis without progression to typical necrotizing enterocolitis. *Neonatal Med*. 2014; 21 (3): 192–7.
30. Nash M., et al. Food protein induced enterocolitis syndrome (FPIES) is an important differential diagnosis of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Arch Dis Child*. 2015; 100: A52.
31. Picaud J.C., Rigo J., Normand S., et al. Nutritional efficacy of preterm formula with a partially hydrolyzed protein source: a randomized pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 32: 555–61.
32. Mihatsch W.A., Franz A.R., Hogel J., et al. Hydrolyzed protein accelerates feeding advancement in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2002; 110: 1199–203.