

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 21 / 2021

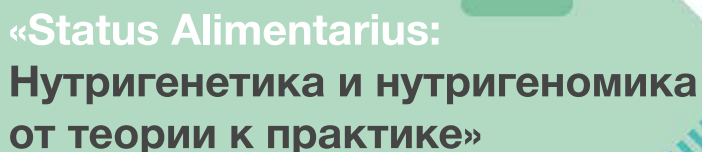
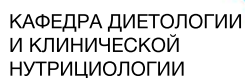
Dietetics
& Nutrition**MEDICAL ALPHABET**
Russian Professional Medical Journal

Диетология и нутрициология (1)



- Оригинальные статьи
- Клинические исследования
- Школа практикующих врачей
- Конгрессы, конференции
- Новости медицины

www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com



- Микробиом и нутригеномика
- Нутритивное программирование плода
- Эпигенетическое влияние грудного вскармливания
- Нутригенетика и нутригеномика — путь к персонализированному питанию
- Витамины, минералы и фитонутриенты как способ регулирования экспрессии генов

Онлайн-конференции

Бесплатное участие



- Проблемы питания детей и подростков
- Витамины и минералы в питании беременных и кормящих женщин для здоровья будущего ребенка
- Роль БАД к пище в предупреждении и коррекции алиментарно-зависимых заболеваний человека
- Инновационные технологии при создании специализированных пищевых продуктов для здоровья населения

+7 495 433-65-55

nikitina_ea1@rudn.university



Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00
+7 (495) 116-17-70
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции

Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала

Александр Сергеевич Ермолов,
д.м.н., проф., член-корр. РАН,
заслуженный деятель науки РФ

Руководитель проекта

«Диетология и нутрициология»
Ирина Владимировна Климова
klimova.medalfavit@mail.ru

Технический редактор

Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела

продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами
редакции.

За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: через редакцию (podpiska.ma@mail.ru), на портале medalfavit.ru
и по почтовым каталогам
«Почта России» и «Урал-Пресс».

Периодичность: 38 номеров в год.

Подписано в печать 08.09.2021.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 8 Развитие информационно-просветительской среды, способствующей распространению устойчивых изменений в образе жизни за счет приверженности принципам здорового питания
Л. М. Симкалова, Е. А. Бокова, Г. Е. Иванов, А. А. Гаврилин
- 12 Роль витаминов и минералов в нутритивной поддержке иммунитета при COVID-19
С. В. Орлова, Е. А. Никитина, Е. В. Прокопенко, А. Н. Водозазкая, В. В. Татаринов, Ю. А. Пигарёва
- 22 Иммунонутриентные свойства лактоферрина и его защитная роль при новой коронавирусной инфекции COVID-19
С. В. Орлова, Е. А. Никитина, Е. В. Прокопенко, Л. Ю. Волкова, А. Н. Водозазкая
- 28 Дигидрокверцетин как потенциальный иммунонутриент в комплексной терапии COVID-19
В. В. Татаринов, С. В. Орлова, Е. А. Никитина, Е. В. Прокопенко, А. Н. Водозазкая, Ю. А. Пигарева, К. В. Палий
- 33 Первые тысяча дней и вегетарианство
Д. С. Ясаков, С. Г. Макарова, А. П. Фисенко, О. Б. Ладодо, Т. Р. Чумбадзе
- 38 Особенности пищевых предпочтений школьников при выборе альтернативного питания для профилактики алиментарно-зависимых заболеваний
Ж. Ю. Горелова, Ю. В. Соловьева, Т. А. Летучая
- 41 Нутритивный статус и обеспеченность витамином D детей с тяжелым атопическим дерматитом
С. Г. Макарова, Е. Е. Емельяченко, А. П. Фисенко, Н. Н. Мурашкин, А. А. Галимова, И. Ю. Пронина, Е. Л. Семикина, Д. С. Ясаков, Т. Р. Чумбадзе
- 46 Физическое развитие и отдельные метаболические показатели при различных формах врожденного буллезного эпидермолиза в зависимости от проводимой самплементации
И. Ю. Пронина, Н. Н. Мурашкин, С. Г. Макарова, А. П. Фисенко, Е. Л. Семикина, Р. В. Епишев, М. А. Леонова
- 51 Нутритивный статус детей с дефицитом массы тела
А. В. Келейникова, О. Н. Титова, И. А. Матинян, Н. Н. Таран, А. И. Zubovich, Т. В. Строкова
- 58 Анализ энергетической ценности рационов питания в зависимости от режима питания у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением
Л. Ю. Волкова, С. В. Орлова
- 62 Оценка пищевого статуса детей с семейной гиперхолестеринемией
Д. А. Полунина, М. Э. Багаева, Е. В. Павловская, Т. В. Строкова
- 68 Мультимикронутриентные комплексы в питании беременных женщин: критический разбор результатов исследований
В. М. Коденцова, Д. В. Рисник
- 75 Влияние лактации и питания на здоровье кормящей женщины
С. В. Орлова, Е. А. Никитина, А. Н. Водозазкая, Л. Ю. Волкова, Е. В. Прокопенко
- 85 Грудное вскармливание как подарок природы: что это дает маме и ребенку? (Лекция)
С. Г. Грибакин
- 89 Роль витамина D у больных с нарушениями ритма сердца (фибрилляцией предсердий). Персонализация питания (обзорная статья)
Н. В. Балашова, Л. Д. Гулиа, Р. М. Бения, С. В. Орлова, Е. А. Никитина
- 94 β-гидроксиг-β-метилбутират: роль и перспективы применения в геронтологии
Е. А. Никитина, С. В. Орлова, Ю. А. Пигарёва, Х. А. Магомедова
- 101 Пробиотики: настоящее и будущее
Е. А. Никитина, С. В. Орлова, А. А. Орлова
- 114 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01. Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04. Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05. Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06. Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10. Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11. Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12. Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13. Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14. Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17. Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22. Ревматология (медицинские науки);
- 14.01.25. Пульмонология (медицинские науки);

- 14.01.28. Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01. Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02. Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09. Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных *Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref* и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Остроумова О. Д., Аляудинова И. А., Остроумова Т. М., Ебзеева Е. Ю., Павлеева Е. Е. Выбор оптимальной стратегии церебропротекции у полиморбидного пациента, перенесшего инсульт. *Медицинский алфавит*. 2020; (2): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-15-19>



Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

+7 (495) 116-1770

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13

Academician Korolev Str.,

Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Alexander Ermolov,

Corr. Member of RAS, Doctor

of Medical Sciences., Prof.

'Dietetics and Nutrition' Project

Manager Irina Klimova

klimova.medalfavit@mail.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich

medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences. Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 38 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 08 September 2021.

© 2021 Medical Alphabet

Contents

- 8 Development of information and educational environment that promotes spread of sustainable lifestyle changes through adherence to principles of healthy nutrition**
L. M. Simkalova, E. A. Bokova, G. E. Ivanov, A. A. Gavrilin
- 12 Role of vitamins and minerals in immunity support in COVID-19**
S. V. Orlova, E. A. Nikitina, E. V. Prokopenko, A. N. Vodolazkaya, V. V. Tatarinov, Yu. A. Pigareva
- 22 Immune properties of lactoferrin and its protective role in new coronavirus infection COVID-19**
S. V. Orlova, E. A. Nikitina, E. V. Prokopenko, L. Yu. Volkova, A. N. Vodolazkaya
- 28 Dihydroquercetin as potential immunonutrient in treatment of COVID-19**
V. V. Tatarinov, S. V. Orlova, E. A. Nikitina, E. V. Prokopenko, A. N. Vodolazkaya, Yu. A. Pigareva, K. V. Paliy
- 33 First thousand days of life and vegetarian diets**
D. S. Yasakov, S. G. Makarova, A. P. Fisenko, O. B. Ladodo, T. R. Chumbadze
- 38 Features of food preferences of schoolchildren when choosing alternative diet for prevention of alimentary-dependent diseases**
Zh. Yu. Gorelova, Yu. V. Solovyova, T. A. Letuchaya
- 41 Nutritional status and vitamin D intake in children with severe AD**
S. G. Makarova, E. E. Emeliashenkov, A. P. Fisenko, N. N. Murashkin, A. A. Galimova, I. Yu. Pronina, E. L. Semikina, D. S. Yasakov, T. R. Chumbadze
- 46 Physical development and individual metabolic parameters in various forms of congenital epidermolysis bullosa depending on supplementation treatment**
I. Yu. Pronina, N. N. Murashkin, S. G. Makarova, E. L. Semikina, R. V. Epishev, M. A. Leonova
- 51 Nutritional status of children with undernutrition**
A. V. Kelelnikova, O. N. Titova, I. A. Matinyan, N. N. Taran, A. I. Zubovich, T. V. Strokova
- 58 Analysis of energy value of diets depending on diet in children and adolescents with overweight and obesity**
L. Yu. Volkova, S. V. Orlova
- 62 Nutritional status of children with familial hypercholesterolemia**
D. A. Polunina, M. E. Bagaeva, E. V. Pavlovskaya, T. V. Strokova
- 68 Micronutrient supplements in nutrition of pregnant women: critical analysis of research results**
V. M. Kodentsova, D. V. Risnik
- 75 Influence of lactation and nutrition on health of nursing woman**
S. V. Orlova, E. A. Nikitina, A. N. Vodolazkaya, L. Yu. Volkova, E. V. Prokopenko
- 85 Breast feeding as gift of nature: what it provides for mother and baby? (Lecture)**
S. G. Gribakin
- 89 Role of vitamin D in patients with cardiac arrhythmias (atrial fibrillation). Personalization of nutrition**
N. V. Balashova, L. D. Gulia, R. M. Beniya, S. V. Orlova, E. A. Nikitina
- 94 β -hydroxy- β -methylbutyrate: role and prospects applications in gerontology**
E. A. Nikitina, S. V. Orlova, Yu. A. Pigareva, Kh. A. Magomedova
- 101 Probiotics: present and future**
E. A. Nikitina, S. V. Orlova, A. A. Orlova
- 114 Subscription**

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following specialties:

- 14.01.01. Obstetrics and Gynecology (Medical Sciences);
- 14.01.04. Internal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.05. Cardiology (Medical Sciences);
- 14.01.06. Psychiatry (Medical Sciences);
- 14.01.10. Skin and Venereal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.11. Nervous Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.12. Oncology (Medical Sciences);
- 14.01.13. X-Ray Diagnostics, Radiation Therapy (Medical Sciences);
- 14.01.14. Dentistry (medical sciences);
- 14.01.17. Surgery (Medical Sciences);

- 14.01.22. Rheumatology (Medical Sciences);
- 14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
- 14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
- 14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
- 14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
- 14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
- 14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Ostroumova O. D., Alyautdinova I. A., Ostroumova T. M., Ebzeeva E. Yu., Pavleeva E. E. Choosing optimal cerebroprotection strategy for polymorbid stroke patient. *Medical alphabet*. 2020; (2): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-15-19>

Главный редактор журнала

Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология и гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., Заслуженный врач РФ, советник ректора, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Оганов Рафаэль Гегамович («Кардиология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отдел профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Диетология и нутрициология»

Главный научный редактор серии

Орлова Светлана Владимировна (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Волкова Людмила Юрьевна (Москва), доцент кафедры диетологии и нутрициологии «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России

Горелова Жанетта Юрьевна (Москва), г.н.с. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Грибакин Сергей Германович (Москва), проф. кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Коденцова Вера Митрофановна (Москва), д.б.н., проф., г.н.с. лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБНУ «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи»

Макарова Светлана Геннадьевна (Москва), зав. отделом профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Мингазова Эльмира Нурисламовна (Москва), г.н.с. ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко»; проф. «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Никитина Елена Александровна (Москва), доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Рисник Дмитрий Владимирович (Москва), н.с. лаборатории общей биофизики кафедры биофизики биологического факультета ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова»

Симкалова Людмила Михайловна (Москва), гл. врач ФБУЗ «Центр гигиенического образования населения» Роспотребнадзора

Симоновская Хильда Юрьевна (Москва), ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Строкова Татьяна Викторовна (Москва), д.м.н., зав. кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; зав. отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБНУ «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи»

Editor-in-Chief

Ermolov A.S., MD, professor, Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology and Hygiene*), DM Sci, professor, RAS academician, Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci, professor, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), DM Sci, professor, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DM Sci, professor, vice president of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid States*), DM Sci, professor, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci, professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DM Sci, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DM Sci, professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DM Sci, professor, RAS corresponding member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Oganov R.G. (*Cardiology*), DM Sci, professor, RAS academician, National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci, professor, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., professor, Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RASci academician, Russian Scientific Centre for Surgery n.a. academician B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DM Sci, professor, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Dietetics and Nutrition' series

Chief Scientific Editor of 'Dietetics and Nutrition' series

Orlova S.V., DM Sci, professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutrition, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Volkova L.Yu., associate professor at Dept of Dietetics and Nutrition, National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow

Gorelova Zh.Yu., chief researcher at National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow

Gribakin S.G., professor at Dept of Dietetics and Nutrition, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow

Kodentsova V.M., Dr Bio Sci, professor, senior researcher at Laboratory of Vitamins and Minerals of Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

Makarova S.G., head of Dept of Preventive Pediatrics, National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow

Mingazova E.N., chief researcher at National Research Institute for Public Health n.a. N.A. Semashko; professor at Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow

Nikitina S.V., assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutrition, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Risnik D.V., researcher at Laboratory of General Biophysics, Dept of Biophysics, Faculty of Biology of Moscow State University n.a. M.V. Lomonosov, Moscow

Simkalova L.M., chief physician of Centre for Hygienic Education of the Population, Moscow

Simonovskaya H.Yu., assistant at Dept of Pediatrics, Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow

Strokova T.V., DM Sci, head of Dept of Gastroenterology and Dietetics, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov; head of Dept of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Dietetics of Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

Слово редактора

Глубокоуважаемые коллеги!

Ключевыми аспектами тематического номера журнала «Медицинский алфавит» являются проблемы, которые изучают клинические диетология и нутрициология.

Современный человек живет в эпоху глобальных катаклизмов и вынужден приспосабливаться к не всегда благоприятным условиям, которые являются неизбежным результатом цивилизации. Наряду со средой обитания, образом жизни и технологическими процессами изменения затронули и рацион питания человека: наблюдается увеличение доли потребления рафинированных, подвергнутых технологической обработке пищевых продуктов; широкое включение в состав продуктов пищевых добавок; производство комбинированных продуктов питания; использование нетрадиционного сырья и т.п. Часто встречается загрязнение продуктов питания потенциально опасными контаминантами антропогенного, химического и биологического происхождения.

Нутритивный статус населения России характеризуется негативными тенденциями, основными из которых являются нарушение структуры питания, низкий уровень потребления витаминов и ряда минеральных веществ, пищевых волокон и полиненасыщенных жирных кислот на фоне относительно избыточной калорийности рациона питания. Такого рода нарушения лежат в основе развития алиментарно-зависимой патологии.

Этот вектор не может не вызывать тревогу в отношении беременных женщин, кормящих матерей и детей, так как их адекватное обеспечение энергией и пищевыми веществами влияет на здоровье будущих поколений. Потребность в витаминах и минералах у этих групп населения существенно повышена и требует эффективных мер по коррекции этих состояний. Дефицит микронутриентов наносит большой ущерб здоровью матери и ребенка и может являться причиной синдрома задержки роста плода, недоношенности, врожденных дефектов, нарушений физического и умственного развития детей. В детском и юношеском возрасте дефицит микронутриентов препятствует формированию здорового организма, влияет на способность к обучению, вызывает постепенное изменение обмена веществ.

Недостаточное потребление необходимых макро- и микронутриентов также отрицательно сказывается на здоровье взрослого человека – снижается сопротивляемость организма к физическим и умственным нагрузкам, инфекционным заболеваниям, действию неблагоприятных факторов окружающей среды, что приводит к снижению работоспособности и неоправданным социальным и экономическим потерям.

Нарушения питания, характерные для современного общества, увеличивают риск развития хронических неинфекционных алиментарно-зависимых заболеваний. С неправильным питанием связывают не менее 50% случаев сердечно-сосудистых заболеваний, около 40% случаев рака легких, ободочной и прямой кишки, почек, предстательной железы, мочевого пузыря у мужчин и около 60% случаев рака молочной железы, матки, почек, кишечника у женщин. Непосредственным результатом неправильного питания являются ожирение и сахарный диабет 2 типа. По данным Росстата, он встречается у 35–50% лиц с повышенной массой тела.



Пандемия COVID-19, которая стремительно распространяется по всему миру с конца 2019 года, затронула большую часть населения нашей страны. Заражение новым коронавирусом, атакующим практически все основные системы организма, может вызвать серьезные осложнения и привести к тяжелым последствиям. Адекватная нутритивная терапия должна рассматриваться в качестве неотъемлемой части лечения пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. А комплексный подход, в котором нутритивная поддержка является одним из ключевых факторов восстановления нарушенных функций организма, обладает потенциалом для улучшения исходов заболевания.

Надеемся, что материалы, опубликованные в этом номере, помогут в вам в нелегкой, но глубоко любимой работе.

Удачи всем и здоровья!

Главный научный редактор
д. м. н., проф. С. В. Орлова



ФГАОУ ВО «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»

Медицинский институт

Факультет непрерывного медицинского образования

Кафедра диетологии и клинической нутрициологии

Объединяем науку и природу

Кафедра диетологии и клинической нутрициологии ФНМО МИ РУДН проводит обучение медицинских работников, а также всех заинтересованных лиц по актуальным вопросам нутрициологии и диетологии.

Врачи-терапевты, педиатры, эндокринологи, гастроэнтерологи, врачи семейной медицины имеют возможность пройти профессиональную переподготовку по специальности «диетология» (504 часа) и получить диплом о профессиональной переподготовке и сертификат диетолога.

Для врачей-диетологов разработана программа общего усовершенствования (144 часа).

Для врачей различных специальностей проводится обучение по программам тематического усовершенствования продолжительностью от 36 до 144 часов, в том числе три программы, аккредитованные на получение баллов НМО:

- Возрастная нутрициология
- Нутритивно-метаболическая коррекция пищевого статуса при сердечно-сосудистых заболеваниях
- Алиментарный фактор в профилактике и комплексной терапии заболеваний органов пищеварения

Для всех заинтересованных лиц разработаны три 30-часовые дополнительные общеобразовательные программы с дистанционными формами обучения:

- Основы нутрициологии
- Оптимальное питание
- Питание в фитнесе

Телефон: 8 (495) 433-66-77

E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Сайт: <https://fnmo.rudn.ru>

Развитие информационно-просветительской среды, способствующей распространению устойчивых изменений в образе жизни за счет приверженности принципам здорового питания

Л. М. Симкалова, Е. А. Бокова, Г. Е. Иванов, А. А. Гаврилин

ФБУЗ «Центр гигиенического образования населения» Роспотребнадзора, Москва

РЕЗЮМЕ

Здоровое питание – важнейшая составляющая качества жизни населения. Нарушения структуры питания приводят к развитию алиментарно-зависимых заболеваний, включая сердечно-сосудистые, онкологические, сахарный диабет, ожирение, остеопороз и др., – основных причин преждевременной смертности населения экономически развитых стран, в том числе России. Это связано в том числе с низким уровнем знаний населения о принципах здорового питания. Для ликвидации существующего пробела Центром гигиенического образования населения Роспотребнадзора в рамках деятельности по реализации федерального проекта «Формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек» («Укрепление общественного здоровья»), входящего в состав национального проекта «Демография», проводится системная деятельность, направленная на создание и поддержание информационно-просветительской среды, способствующей распространению устойчивых изменений в образе жизни, включая приверженность принципам здорового питания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: питание, пищевой статус, алиментарно-зависимые заболевания, образовательные программы, национальные проекты, санитарное просвещение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Development of information and educational environment that promotes spread of sustainable lifestyle changes through adherence to principles of healthy nutrition

L. M. Simkalova, E. A. Bokova, G. E. Ivanov, A. A. Gavrilin

Centre for Hygienic Education of the Population of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia

SUMMARY

Healthy nutrition is the most important component of the quality of life of the population. Disorders of the nutritional structure lead to the development of alimentary-dependent diseases, including cardiovascular, oncological, diabetes mellitus, obesity, osteoporosis, etc., that are the main causes of premature mortality of the population of economically developed countries, including Russia. This is due, among other things, to the low level of knowledge of the population about the principles of healthy nutrition. In order to eliminate the existing gap in the competence of the population on healthy nutrition, the Centre for Hygienic education of the population of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, as a part of the implementation of the federal project 'Formation of a system of motivation of citizens to a healthy lifestyle, including healthy nutrition and rejection of bad habits' ('Strengthening the Public Health'), which is a part of the national project 'Demography', conducts systematic activities aimed at creating and maintaining an information and educational environment.

KEY WORDS: nutrition, nutritional status, alimentary-dependent diseases, educational programs, national projects, education, health education.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

В современных условиях уровень здоровья населения является одним из факторов экономического роста и национальной безопасности страны, в связи с этим вопросы здорового питания играют ключевую роль в улучшении качества и продолжительности жизни.

Несмотря на то что за 10–15 лет в Российской Федерации отмечены улучшения структуры питания, последние данные свидетельствуют о том, что:

- в популяции регистрируется дефицит ряда микронутриентов и несбалансированный рацион питания;
- для большинства взрослого населения рацион характеризуется избыточной калорийностью, высоким

потреблением животных жиров, соли, сахара при недостатке овощей и фруктов, молока и молочных продуктов;

- сохраняется дисбаланс в потреблении продуктов растительного и животного происхождения;
- регистрируется рост доли заболеваний, связанных с избыточным питанием.

Выявлено, что несбалансированность рациона питания и несоблюдение обязательных требований к безопасности и качеству пищевой продукции формируют, вероятно, порядка 150–200 тысяч смертей ежегодно (8–11 % общей смертности населения) и более 3,4 миллиона заболеваний разных классов.

Это связано в том числе с низким уровнем знаний населения о принципах здорового питания. Ответом на существующие вызовы призвана стать системная деятельность, направленная на создание и поддержание информационно-просветительской среды, способствующей распространению устойчивых изменений в образе жизни, включая приверженность принципам здорового питания.

С целью законодательного закрепления основ здорового питания в 2020 году в Федеральный закон от 2 января 2000 года № 29-ФЗ «О качестве и безопасности пищевых продуктов» внесены изменения (Федеральный закон от 1 марта 2020 года № 47-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О качестве и безопасности пищевых продуктов» и статью 37 Федерального закона «Об образовании в Российской Федерации»), определяющие понятие здоровое питание и его принципы, включающие в себя:

- обеспечение приоритетности защиты жизни и здоровья потребителей пищевых продуктов по отношению к экономическим интересам индивидуальных предпринимателей и юридических лиц, осуществляющих деятельность, связанную с обращением пищевых продуктов;
- соответствие энергетической ценности ежедневного рациона энергозатратам;
- соответствие химического состава ежедневного рациона физиологическим потребностям человека в макронутриентах (белки и аминокислоты, жиры и жирные кислоты, углеводы) и микронутриентах (витамины, минеральные вещества и микроэлементы, биологически активные вещества);
- наличие в составе ежедневного рациона пищевых продуктов со сниженным содержанием насыщенных жиров (включая трансизомеры жирных кислот), простых сахаров и поваренной соли, а также пищевых продуктов, обогащенных витаминами, пищевыми волокнами и биологически активными веществами;
- обеспечение максимально разнообразного здорового питания и оптимального его режима;
- применение технологической обработки и кулинарной обработки пищевых продуктов, обеспечивающих сохранность их исходной пищевой ценности;
- обеспечение соблюдения санитарно-эпидемиологических требований на всех этапах обращения пищевых продуктов;
- исключение использования фальсифицированных пищевых продуктов, материалов и изделий.

Указанные изменения были подготовлены в целях реализации Стратегии повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 года, утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации № 1364-р 29 июня 2016 года. Одной из задач по реализации которой является продвижение принципов здорового питания, в том числе через их широкое освещение в средствах массовой информации.

Данная задача на современном этапе реализуется в рамках федерального проекта «Формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое

питание и отказ от вредных привычек» («Укрепление общественного здоровья»), входящего в состав национального проекта «Демография».

Наряду с задачами по увеличению продолжительности жизни граждан, по увеличению показателей рождаемости и увеличению доли граждан, активно занимающихся спортом, национальным проектом предусмотрено увеличение доли граждан, ведущих здоровый образ жизни, чему должна способствовать целенаправленная деятельность по формированию системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание.

Достижение целей национального проекта «Демография» возможно только при обеспечении устойчивых изменений в образе жизни, повышении физической активности и оптимизации структуры питания детского и взрослого населения, обеспечивающей ликвидацию микронутриентной недостаточности.

Оценка обеспечения доступа населения к пищевой продукции, способствующей устранению дефицита макро- и микронутриентов, выявила, что данный показатель в 2020 году увеличился по сравнению с 2019 годом на 10,15 % и составил 54,89 %. К продукции, имеющей высокий уровень доступности по ассортименту, относятся: пшеничный хлеб, макароны, рис, сосиски (в 2019 году – макароны, рис, сосиски, замороженные овощи, сыр). Отрицательный индекс доступности установлен для специализированной пищевой продукции для питания детей, мяса баранины, пресноводной рыбы, БАД к пище (в 2019 году – говядина, соя).

Инструментом эффективной реализации такой деятельности должны стать современные программы по гигиеническому обучению и воспитанию граждан с учетом социально-демографических и культурных особенностей.

В соответствии с паспортом федерального проекта «Укрепление общественного здоровья» и на основании Плана мероприятий Роспотребнадзора по реализации федерального проекта до 2024 года, утвержденного приказом Роспотребнадзора № 115 от 25 марта 2021 года, с учетом результатов системы мониторинга за состоянием питания различных групп населения в регионах должны быть внедрены обучающие (просветительские) программы по вопросам здорового питания, подготовленные с учетом региональных особенностей и направленные на различные группы населения, охватить которыми планируется свыше 30 миллионов граждан нашей страны.

В целях организации работы по обеспечению внедрения обучающих (просветительских) программ по вопросам здорового питания ФБУЗ «Центр гигиенического образования населения» Роспотребнадзора были разработаны:

- концепция создания обучающих (просветительских) программ по вопросам здорового питания (утверждена приказом Роспотребнадзора от 24 марта 2020 года № 186);
- план мероприятий («дорожная карта») по обеспечению внедрения обучающих (просветительских) программ по вопросам здорового питания на 2020 год (утвержден приказом Роспотребнадзора от 24 марта 2020 года № 187).

Научно-методическими центрами по вопросам здорового питания, образованными в соответствии с приказом Роспотребнадзора № 97 от 27 февраля 2019 года на базе ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф. Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», были подготовлены и утверждены приказом Роспотребнадзора № 379 от 7 июля 2020 года (с изменениями внесенными приказом Роспотребнадзора № 202 от 26 апреля 2021 года) восемь обучающих (просветительских) программ по вопросам здорового питания для различных возрастных групп населения, в том числе для детей дошкольного и школьного возраста.

В целях сбора и анализа информации по внедрению обучающих (просветительских) программ по вопросам здорового питания совместно с ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» разработана и утверждена приказами Роспотребнадзора № 399 от 14 июля 2020 и № 116 от 25 марта 2021 года форма отраслевого статистического наблюдения «Сведения о мероприятиях по информированию населения по вопросам здорового питания, проведенных в рамках федерального проекта «Укрепление общественного здоровья» национального проекта «Демография».

Образовательным центром по вопросам здорового питания, созданным в соответствии с приказом Роспотребнадзора № 97 от 27 февраля 2019 года, на базе ФБУЗ «Центр гигиенического образования населения» Роспотребнадзора совместно с научно-методическими центрами по вопросам здорового питания для территориальных органов и организаций Роспотребнадзора, участвующих в реализации федерального проекта «Укрепление общественного здоровья», в 2020 году было проведено семь дистанционных тематических семинаров по внедрению обучающих (просветительских) программ по вопросам здорового питания.

Прделанная работа позволила достичь в 2020 году целевого показателя федерального проекта «Укрепление общественного здоровья» по охвату обучающими (просветительскими) программами по вопросам здорового питания – не менее 5 миллионов человек в не менее 23 субъектах Российской Федерации.

Последовательная реализация и масштабирование обучающих (просветительских) программ по вопросам здорового питания – один из ключевых механизмов преодоления препятствий на пути к распространению и принятию в обществе норм здорового образа жизни в том числе здорового питания.

Кроме того, в рамках выполнения федерального проекта «Укрепление общественного здоровья» к концу 2024 года не менее 80 субъектов Российской Федерации будут обеспечены 15 видами печатной продукцией по вопросам здорового питания (журналы, брошюры, буклеты, плакаты).

В 2020 году ФБУЗ «Центр гигиенического образования населения» при содействии специалистов ФГБУН «ФИЦ

питания и биотехнологии» были созданы пять видов печатной продукции по вопросам здорового питания тиражом (плакат, брошюра, буклет, листовка и памятка).

ФБУЗ «Центр гигиенического образования населения» Роспотребнадзора подготовлены концепция создания и распространения печатной продукции по вопросам здорового питания, в которой определены формы и методы распространения среди населения печатной продукции по вопросам здорового питания, а также план мероприятий («дорожная карта») по обеспечению территориальных органов и организаций Роспотребнадзора печатной продукцией по вопросам здорового питания для распространения среди населения в 2021 году (утверждены приказом Роспотребнадзора № 114 от 25 марта 2021 года).

В настоящее время идет работа по обеспечению данной печатной продукцией 49 субъектов Российской Федерации.

Также в рамках выполнения федерального проекта «Укрепление общественного здоровья» ФБУЗ «Центр гигиенического образования населения» создана серия анимированных видеороликов, в краткой и доступной форме раскрывающая основные принципы здорового питания. Видеоматериалы подготовлены при экспертном участии ведущих российских специалистов в области диетологии, нутрициологии, гигиены питания и основаны на актуальных результатах научных исследований в области здорового питания. Каждая из серий посвящена одному из актуальных вопросов, связанных с питанием, и построена по единому принципу: актуализация проблемы – научное мнение – решение. Формат роликов оптимален для демонстрации по телевидению, радио и размещения в сети интернет.

ФБУЗ «Центр гигиенического образования населения» осуществляет просветительную и образовательную деятельность по вопросам здорового питания по самым различным направлениям.

Путем распространения информации, адресованной всем категориям населения, через информационно-телекоммуникационную сеть «Интернет» создана интернет-страница Образовательного центра по вопросам здорового питания, способная стать платформой для просвещения всех целевых аудиторий по вопросам здорового питания.

Для просвещения населения нами используются наиболее эффективные средства и формы санитарной агитации – популярные статьи, инфографические материалы.

Отдельным большим направлением просветительской и образовательной работы являются рабочие выезды специалистов ФБУЗ «Центр гигиенического образования населения» в организованные коллективы, в первую очередь в детские.

Нами подготовлены интерактивные уроки для обучающихся всех трех ступеней школьного образования, которые помимо теоретической части обязательно включают в себя практическое закрепление усвоенной информации, групповые задания, игры, викторины, конкурсы. Систематическое просвещение подрастающего поколения здоровьесбережению – одно из фундаментальных направлений деятельности санитарно-просветительской работы и охраны здоровья населения.

Важным направлением работы являются просветительские и образовательные программы, адресованные работникам сферы общественного питания и продовольственной торговли, обеспечивающие питание населения. Все острее выявляется необходимость, особенно в рамках проведения «регуляторной гильотины» и реформы контрольно-надзорной деятельности, в дополнительном в разъяснении работникам данной сферы обязательных требований нормативно-правовых актов, направленных на обеспечение качества и безопасности пищевой продукции как важнейшей составляющей укрепления здоровья, увеличения продолжительности и повышения качества жизни населения. Здесь также необходим всесторонний охват аудитории – проведение семинаров, мастер-классов, конференций, подготовка средств наглядной агитации, инструкций, рекомендаций.

Хочется отметить эффективность такого метода информирования, как подготовка мероприятий, приуроченных особому дню – это могут быть так называемые всемирные дни или дни памяти (например, 7 июня – Всемирный день пищевой безопасности, инициированный ООН). Проведение в эти дни различных массовых мероприятий помогает акцентировать внимание населения на глобальных проблемах здоровьесбережения, что позволяет человеку уделить данному вопросу некоторое внимание и предпринять корректирующие действия в своей жизни.

Мы полагаем целесообразным расширять информирование и обучение населения вопросам здорового питания по следующим направлениям:

- адресные методы просвещения с максимально облегченным доступом к информации – беседы, консультации, горячие линии, памятки, буклеты и другие материалы;
- организация массовых пропагандистских акций, флеш-монов, ярких театрализованных представлений;
- сквозное присутствие научно обоснованных информационных материалов по вопросам здорового питания в контексте среды, в которой потребители осуществляют принятие решений, связанных с питанием;
- просвещение населения по вопросам здорового питания через средства массовой информации на основе принципов микротаргетинга (в том числе с активным

использованием информационно-телекоммуникационных технологий, интернет-порталов, мобильных приложений, социальных сетей, популярных аудио- и видеохостингов);

- групповые занятия с целевыми аудиториями (различные группы населения, предприниматели пищевой промышленности, специалисты, занятые санитарным просвещением) посредством вебинаров, аудиоконференций, семинаров, тренингов, лекций и публичных выступлений;
- мотивирование представителей бизнес-сообщества (производителей продуктов питания и ритейла) к участию в формировании продовольственной среды, способствующей здоровому питанию путем повышения уровня знаний, умений, навыков и компетенций по вопросам здорового питания сотрудников предприятий пищевой промышленности и организаций общественного питания.
- стимулирование производителей к выпуску пищевой продукции, отвечающей критериям качества и принципам здорового питания путем проведения мероприятий, направленных на повышение доверия к системам добровольной сертификации пищевой продукции как среди населения, так и среди предпринимательского сообщества.

Список литературы / References

1. Федеральный закон № 29-ФЗ от 2 января 2000 года «О качестве и безопасности пищевых продуктов». Federal Law No. 29-FZ of January 2, 2000 'On the quality and safety of food products'.
2. Стратегия повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 года, утвержденная распоряжением Правительства Российской Федерации № 1364-р от 29 июня 2016 года. The strategy for improving the quality of food products in the Russian Federation until 2030, approved by the order of the Government of the Russian Federation No. 1364-r dated June 29, 2016.
3. Паспорт федерального проекта «Формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек», входящего в состав национального проекта «Демография». Passport of the federal project 'Formation of a system of motivating citizens to a healthy lifestyle, including healthy eating and rejection of bad habits', which is part of the national project 'Demography'.
4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году». State report 'On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020'.

Статья поступила / Received 26.07.2021
Получена после рецензирования / Revised 12.08.2021
Принята в печать / Accepted 16.08.2021

Сведения об авторах

Симкалова Людмила Михайловна, к.м.н., гл. врач
Бокова Екатерина Александровна, зав. организационно-методическим отделом
Иванов Геннадий Евгеньевич, к.м.н., зав. отделом гигиенического воспитания и обучения по вопросам здорового питания
Гаврилин Александр Александрович, зам. зав. отделом гигиенического воспитания и обучения по вопросам здорового питания.
E-mail: gavrillin_aa@cgon.ru. ORCID: 0000-0002-5155-4674

ФБУЗ «Центр гигиенического образования населения» Роспотребнадзора, Москва

Автор для переписки: Гаврилин Александр Александрович.
E-mail: gavrillin_aa@cgon.ru.

About authors

Simkalova Lyudmila M., PhD Med, chief physician
Bokova Ekaterina A., head of Organizational and Methodological Dept
Ivanov Gennady E., PhD Med, head of Dept of Hygienic Education and Training on Healthy Nutrition
Gavrillin Alexander A., deputy head of Dept of Hygienic Education and Training on Healthy Nutrition. E-mail: gavrillin_aa@cgon.ru. ORCID: 0000-0002-5155-4674

Centre for Hygienic Education of the Population of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia

Corresponding author: Gavrillin Alexander A. E-mail: gavrillin_aa@cgon.ru.

Для цитирования: Симкалова Л.М., Бокова Е.А., Иванов Г.Е., Гаврилин А.А. Развитие информационно-просветительской среды, способствующей распространению устойчивых изменений в образе жизни за счет приверженности принципам здорового питания. Медицинский алфавит. 2021;(21):8–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-8-11>

For citation: Simkalova L.M., Bokova E.A., Ivanov G.E., Gavrillin A.A. Development of information and educational environment that promotes spread of sustainable lifestyle changes through adherence to principles of healthy nutrition. Medical alphabet. 2021;(21):8–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-8-11>

Роль витаминов и минералов в нутритивной поддержке иммунитета при COVID-19

С. В. Орлова¹, Е. А. Никитина¹, Е. В. Прокопенко², А. Н. Водолазкая³,
В. В. Татаринцов⁴, Ю. А. Пигарёва^{1,5}

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

²ООО «МС Групп», Москва

³ООО «Эль-Клиник», Москва

⁴ФГБУН «Институт геохимии имени А. П. Виноградова» Сибирского отделения РАН, г. Иркутск

⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. В. Виноградова Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Поскольку весь мир продолжает бороться с COVID-19, наряду с поисками эффективных методов лечения внимание сосредоточено на пищевых ингредиентах, которые могут помочь укрепить иммунную систему. В обзоре изложена потенциальная роль витаминов и минералов как иммунонутриентов для поддержания неспецифических защитных сил организма при COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммунитет, витамины, минералы, COVID-19, SARS-CoV-2.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Role of vitamins and minerals in immunity support in COVID-19

S. V. Orlova¹, E. A. Nikitina¹, E. V. Prokopenko², A. N. Vodolazkaya³,
V. V. Tatarinov⁴, Yu. A. Pigareva^{1,5}

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²MS Group Co., Moscow, Russia

³El-Clinic Co., Moscow, Russia

⁴Institute of Geochemistry n.a. A. P. Vinogradov, Irkutsk, Russia

⁵City Clinical Hospital n.a. V. V. Vinogradov, Moscow, Russia

SUMMARY

As the world continues to fight COVID-19, along with the search for effective treatments, attention is focused on food ingredients that can help strengthen the immune system. This review outlines the potential role of vitamins and minerals as immunonutrients in supporting the body's non-specific defenses against COVID-19.

KEY WORDS: immunity, vitamins, minerals, COVID-19, SARS-CoV-2.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

This publication was supported by Peoples' Friendship University of Russia Strategic Academic Leadership Program.

По данным ВОЗ, к середине 2021 года новая коронавирусная болезнь COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, была подтверждена более чем у 190 млн человек практически во всех странах мира и стала причиной смерти 4 млн [1]. Речь идет только о зарегистрированных случаях, истинная заболеваемость и смертность могут быть в несколько раз выше. Поскольку применяемые в настоящее время способы профилактики (вакцина, контактная защита) и лечения (лекарственная терапия, ИВЛ, иммунная плазма и др.) не обеспечивают абсолютную защиту от этого заболевания, актуальным является поиск других возможностей предотвращения заболевания или облегчения течения COVID-19. Питание создает плацдарм для действия различных профилактических и лечебных факторов. В зависимости от того, обеспечивает ли питание организм всеми необходимыми веществами или нет, будет зависеть активность иммунной системы, интенсивность воспалительной реакции и оксидативного стресса, скорость и полнота восстановления пациента. Наш обзор посвящен факторам питания, которые необходимы для адекватного функционирования организма в условиях пандемии COVID-19.

Для правильного функционирования иммунной системы необходимо полноценное сбалансированное питание, обеспечивающее организм множеством макро- и микро-нутриентов. Недостаток отдельных пищевых веществ ослабляет иммунную систему и усиливает инвазию, репликацию и мутацию вируса [2]. Для тяжелого течения COVID-19 характерно наличие дефицита одного или нескольких витаминов и минералов [3], особенно у пожилых людей и пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Гиповитаминоз D [4], анемия [5], дисфункция метаболизма железа [6, 7], дефицит селена [3, 8, 9] и гипопропротеинемия [10] связаны с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, тяжестью заболевания, увеличением количества госпитализаций в больницу или отделение интенсивной терапии (ОИТ), потребностью в искусственной вентиляции легких и смертью пациентов с COVID-19 [11].

Инфекция – это катаболический процесс, который приводит к временному дефициту пищевых веществ, в частности белка, витаминов группы В, витамина С, меди, цинка и железа [12]. Само по себе заболевание

АНТИВИРУСНАЯ ЗАЩИТА

с шипучими витаминами от Эвалар

САМЫЙ ПОПУЛЯРНЫЙ¹ В РОССИИ

Витамин С

Цинк 25 мг

Цинк + Витамин С

Бузина
иммунитет
+C+Zn

Витамин С
+Бета-каротин
+Витамин Д₃



Самые вкусные²
шипучие витамины от Эвалар!

- Для укрепления иммунитета
- С максимальными дозировками³
- Легко усваиваемые⁴
- Сырье высокого качества из Швейцарии



Наведите
и узнайте
больше



НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

¹ По данным АО «Группа ДСМ», за октябрь 2020 года «Витамин С» в форме таблеток шипучих производства «Эвалар» занимает первое место по объему аптечных продаж в стоимостном выражении среди лекарственных препаратов и биологически активных добавок, содержащих аскорбиновую кислоту в качестве основного активного вещества. ² По данным теста вкусового восприятия при участии 70 человек, 2020 г. ³ По данным АО «Группа ДСМ», за период с января по май 2020 года «Витамин С» в форме таблеток шипучих 1200 мг производства «Эвалар» является единственной БАД на российском рынке, содержащей максимальную дозировку витамина С в одной таблетке, среди всех лекарственных препаратов и БАД, которые содержат витамин С в форме выпуска таблетки шипучие. ⁴ По сравнению с твердыми формами (таблетки).

COVID-19, особенно тяжелые формы, и применяемые при этом лекарственные препараты могут оказывать негативное влияние на пищевой статус пациента [13]. Рвота, анорексия, лихорадка, гипогевзия будут приводить к развитию белково-энергетической и витаминно-минеральной недостаточности [14]. В результате повреждения печени, вызванного цитокиновым штормом, у пациентов с COVID-19 возникает гипопроteinемия [10, 15]. Постельный режим и искусственная вентиляция легких способствуют потере скелетной мускулатуры за короткий период времени, что будет оказывать негативное влияние на обмен белка и замедлять восстановление пациента [16]. Воспаление снижает абсорбцию железа и задерживает железо в тканях организма, что приводит к низкому уровню циркулирующего железа и может стать причиной развития анемии [17, 18]. Перепрофилированные противомикробные препараты, такие как гидроксихлорохин и рибавирин, вызывают диарею и анемию [19].

Недостаточность питания выявляется у 42–53% госпитализированных пациентов с COVID-19 [20, 21] и у 66,7% – в отделениях интенсивной терапии [20]. Дефицит отдельных микронутриентов встречается даже чаще: так, у 76% госпитализированных пациентов с COVID-19 выявляется дефицит витамина D [3]. При соответствующей диетической поддержке во время выздоровления будет происходить восполнение запасов пищевых веществ, но, по оценкам, для этого может потребоваться в три раза больше времени, чем для их истощения.

Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (EFSA) на основе собранной доказательной базы постановило, что для нормального функционирования иммунной системы необходимы шесть витаминов (D, A, C, фолиевая кислота, B₆ и B₁₂) и четыре минерала (цинк, железо, медь и селен) [22]. Потребление микронутриентов, особенно витаминов D, C, B₁₂ и железа, обратно пропорционально заболеваемости и (или) смертности от COVID-19, особенно в группах населения. Метаанализ, объединивший 33 исследования и 360 346 пациентов из 16 стран со сред-

ним возрастом 32,0–87,7 года, показал, что отсутствие дефицита микронутриентов на 63% снижало риск заболеть COVID-19 (OR = 0,37; 95% ДИ: 0,18–0,78) и на 74% (OR = 0,26; 95% ДИ: 0,08–0,89) снижало вероятность выявления объединенного показателя (тяжелое начало заболевания или госпитализация в ОИТ) [23]. Полученные данные указывают на важную роль комплексной профилактики дефицита микронутриентов.

Витамин D

Витамин D играет важную роль в модуляции иммунной системы, и его недостаточное потребление приводит к различным нарушениям работы иммунной системы и воспалительного ответа. Рецепторы к витамину D экспрессируются в большинстве типов клеток иммунной системы, включая дендритные клетки, В- и Т-лимфоциты, моноциты и макрофаги [25]. Витамин D влияет на целостность клеточных физических барьеров и функционирование как врожденного, так и адаптивного иммунитета [26]. Кальциферол может регулировать интенсивность воспалительной реакции у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 за счет уменьшения цитокинового шторма: он подавляет образование провоспалительных цитокинов, стимулирует экспрессию противовоспалительных цитокинов и компонентов антиоксидантной системы [26]. Вирус SARS-CoV-2 связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2), использует его в качестве переносчика в клетки хозяина и снижает его активность [27]. АПФ2 в больших количествах сосредоточен в альвеолярных клетках I и II типов, эндотелиальных клетках сосудов и гладкомышечных клетках легочной ткани. У детей наблюдается более высокая активность АПФ2, у пожилых людей она, напротив, снижена. Основная функция АПФ2 в организме – разрушение ангиотензина II, отсутствие фермента приводит к дисфункции ренин-ангиотензиновой системы и острому повреждению легких [28]. Витамин D подавляет образование ренина и стимулирует экспрессию АПФ2, тем самым защищая легкие при COVID-19 [29–31].

Таблица
Влияние микронутриентов на различные звенья иммунной защиты [24]

Витамин	Барьерная функция	Роль в клеточных аспектах врожденного иммунитета	Роль в Т-клеточном иммунитете	Роль в В-клеточном иммунитете
A	Способствует дифференцировке эпителиальной ткани; способствует нахождению в кишечнике В- и Т-клеток; способствует развитию кишечного иммуноглобулина А + клеток; способствует целостности эпителия	Регулирует количество и функцию НК-клеток; поддерживает фагоцитарную и окислительную активность макрофагов	Регулирует развитие и дифференцировку клеток Th1 и Th2; способствует превращению наивных Т-клеток в регуляторные Т-клетки; регулирует выработку ИЛ-2, ИФ-γ и ФНО	Поддерживает функцию В-клеток; необходим для выработки IgA
D	Способствует выработке антимикробных белков (кателицидин, дефензины); способствует плотным контактам кишечника (через E-кадгерин, соединение 43); способствует возвращению Т-клеток к коже	Способствует дифференцировке моноцитов в макрофаги; способствует фагоцитозу макрофагов и окислительному взрыву	Способствует процессингу антигена, но может подавлять презентацию антигена; может подавлять пролиферацию Т-клеток, функцию Th1-клеток и функцию цитотоксических Т-клеток; способствует образованию регуляторных Т-клеток; подавляет дифференцировку и созревание дендритных клеток; регулирует производство ИФ-γ	Может снижать образование антител
E	Защищает от оксидативного повреждения	Поддерживает активность НК-клеток	Способствует взаимодействию между дендритными клетками и Т-клетками; способствует пролиферации и функции Т-клеток, особенно клеток Th1; регулирует (способствует) синтез ИЛ-2	Поддерживает образование антител

Продолжение таблицы

C	Способствует синтезу коллагена; способствует дифференцировке кератиноцитов; защищает от окислительного повреждения; способствует заживлению ран; способствует работе комплимента	Поддерживает функцию нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, включая фагоцитоз; поддерживает активность NK-клеток	Способствует производству, дифференцировке и пролиферации Т-клеток, особенно цитотоксических Т-клеток; регулирует производство ИФ-γ	Стимулирует образование антител
B ₆	Способствует нахождению Т-клеток в кишечнике	Поддерживает активность NK-клеток	Способствует дифференцировке, пролиферации и функции Т-клеток, особенно Th1-клеток; регулирует (способствует) выработку ИЛ-2	Поддерживает образование антител
B ₉	Фактор выживания регуляторных Т-клеток в тонком кишечнике	Поддерживает активность NK-клеток	Способствует пролиферации Т-клеток и ответу Th1-клеток	Поддерживает образование антител
B ₁₂	Важный кофактор микробиоты кишечника	Поддерживает активность NK-клеток	Способствует дифференцировке, пролиферации и функции Т-клеток, особенно цитотоксических Т-клеток; контролирует соотношение Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток	Необходим для продукции антител
Цинк	Поддерживает целостность кожных покровов и слизистых оболочек; способствует активности комплемента	Поддерживает фагоцитоз моноцитов и макрофагов; поддерживает активность NK-клеток	Способствует ответу Th1-клеток; способствует пролиферации цитотоксических Т-клеток; способствует развитию регуляторных Т-клеток; регулирует (способствует) выработку ИЛ-2 и ИФ-γ; снижает развитие клеток Th9 и Th17	Поддерживает образование антител
Медь		Способствует фагоцитозу нейтрофилов, моноцитов и макрофагов; поддерживает активность NK-клеток	Регулирует дифференцировку и пролиферацию Т-клеток; регулирует (способствует) синтез ИЛ-2	
Железо	Жизненно необходимо для роста и дифференциации эпителиальной ткани	Способствует уничтожению бактерий нейтрофилами; регулирует баланс макрофагов M1 и M2; поддерживает активность NK-клеток	Регулирует дифференцировку и пролиферацию Т-клеток; регулирует производство ИФ-γ	
Селен		Поддерживает активность NK-клеток	Регулирует дифференцировку и пролиферацию Т-клеток; способствует синтезу ИФ-γ	Поддерживает образование антител

Примечание: ИЛ – интерлейкин, ИФ – интерферон.

В популяционных исследованиях была обнаружена отрицательная корреляция между уровнем витамина D в крови у населения и заболеваемостью и тяжелым течением COVID-19 [32, 33].

На данный момент опубликовано три метаанализа, объединивших исследования по применению витамина D при новой коронавирусной болезни COVID-19. В первом (пять исследований, 467 пациентов) не было выявлено связи между применением витамина D и смертностью, частотой госпитализации в ОИТ или потребностью в искусственной вентиляции легких [34]. Во втором (три исследования, 532 пациента) прием витамина D был ассоциирован с уменьшением числа переводов в ОИТ на 64 % ($p < 0,0001$) [35]. Самый крупный из анализов включал 13 исследований и 2933 пациента [36]. Было обнаружено, что витамин D снижает риск неблагоприятных исходов (перевода в ОИТ или смерти) на 78 % (ОР = 0,27; 95 % ДИ: 0,08–0,91; $p = 0,03$; I² = 80 %; модель случайных эффектов). Подгрупповой анализ показал, что витамин D эффективен, если его принимают после постановки диагноза COVID-19 в высоких дозах, и неэффективен при профилактическом приеме. Вместе с тем существуют данные, что профилактический прием витамина D может снижать риск смерти у пожилых людей в домах престарелых в период пандемии COVID-19 [37]. Оптимальный режим и продолжительность приема витамина D нуждаются в дополнительном изучении.

Принимая во внимание имеющиеся данные и учитывая, что дефицит витамина D является одним из наиболее распространенных пищевых дефицитов [38], необходимо рекомендовать людям из групп риска провести определение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови и решить вопрос о дополнительном приеме витамина D [39].

Витамин А

Является одним из ключевых элементов местного иммунитета. Витамин А в форме ретиноевой кислоты участвует в размножении и дифференцировке эпителиальных клеток и формировании соединений между ними, препятствуя проникновению микробов. Принимает участие в пролиферации стимулированных Т-клеток, образовании IgA, IgG и интерферона, а также в синтезе гликопротеинов, вовлеченных в иммунный ответ (интегринов, фибронектина и др.) [24, 40]. Дефицит витамина А приводит к ослаблению барьерных свойств слизистой оболочки, нарушению врожденного, клеточного и гуморального иммунного ответа, а также к повышению образования провоспалительных цитокинов [41, 42]. Витамин А и некоторые другие ретиноиды обладают способностью повышать эффективность действия интерферонов первого типа, важных противовирусных цитокинов, являющихся частью системы врожденного иммунитета. Коронавирусы, схожие с SARS-CoV-2, могут подавлять противовирусный ответ хозяина, основанный на ИФ-I [43]. В настоящее время ретиноиды рассматриваются как адъюванты в сочетании

с противовирусными препаратами для усиления реакций, опосредованных ИФ-I [44, 45]. Иммуномодулирующее действие обнаружено также у каротиноидов, как обладающих, так и не обладающих способностью превращаться в витамин А [46, 47].

В эндемичных регионах дефицит витамина А связан с повышенным риском смерти от кори и инфекционной диареи [48], в то время как дополнительный прием витамина, напротив, снижает общую смертность среди детей до 5 лет на 24 %, заболеваемость корью – на 50 %, инфекционной диареей – на 15 % [49]. Витамин А входит в состав расширенной программы иммунизации ВОЗ, его назначают детям вместе с противокоревой вакциной. При этом наблюдается значительное снижение смертности, превосходящее самостоятельные эффекты витамина А и вакцины [50]. В ряде исследований витамин А также показал способность усиливать иммунный ответ при введении вакцин против столбняка, дифтерии, полиомиелита, гепатита В и гриппа H1N1 [51, 52]. Учитывая проходящую кампанию вакцинации от COVID-19, необходимо проводить оценку и коррекцию статуса витамина А.

Субоптимальный статус витамина А коррелирует (хотя и незначительно) с заболеваемостью и смертностью от COVID-19 [22]. Несмотря на то что дефицит витамина А редко встречается в развитых странах, необходимо учитывать, что существуют группы риска развития гиповитаминоза А. Ожирение ассоциировано со снижением концентрации витамина А в организме [53]. Дефицит витамина А может развиваться на фоне патологии печени, поджелудочной железы или кишечника (целиакия, болезнь Крона). Несбалансированное вегетарианство также может привести к недостаточному поступлению витамина А и каротиноидов в организм [54].

Витамин С

Витамин С является важной частью антиоксидантной защиты организма, уменьшая интенсивность оксидативного стресса и воспалительной реакции [55]. Вследствие повышенного расхода во время острой фазы инфекции концентрация аскорбата в лейкоцитах и сыворотке больных COVID-19 резко снижается [56, 57]. Цитокиновый шторм может привести к миграции и накоплению нейтрофилов в интерстиции легких и бронхоальвеолярном пространстве, что считается ключевым фактором прогрессирования острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В экспериментальной модели ОРДС у крыс витамин С значительно снижал концентрации ФНО- α и ИЛ-1 β в сыворотке крови и повышал содержание супероксиддисмутазы, каталазы и глутатиона. Витамин С также усиливает барьерную функцию эпителия легких, способствуя эпигенетической и транскрипционной экспрессии белковых каналов на мембране альвеолярных капилляров, которые регулируют клиренс альвеолярной жидкости, включая аквапорин-5, эпителиальный натриевый канал и Na⁺/K⁺-АТФ насос и т.д.

Ранее в метаанализах пероральный прием добавок витамина С продемонстрировал способность сокращать продолжительность и облегчать течение острых респираторных заболеваний [58], а внутривенное введение

витамина С в высоких дозах было ассоциировано с более низкой смертностью у пациентов с тяжелым сепсисом [59]. Было показано, что внутривенное введение 6–24 г в день витамина С снижает смертность в ОИТ, пребывание в больнице, время на ИВЛ при тяжелых респираторных инфекциях [57]. Полученные ранее данные позволили некоторым ученым рекомендовать витамин С для профилактики или комплексной терапии COVID-19 [60].

Несмотря на то что недостаточное потребление витамина С слабо коррелирует с заболеваемостью COVID-19, оно полностью коррелирует со смертностью от него ($p = 0,035$), что указывает на необходимость назначения витамина С, когда человек уже инфицирован *SARS-CoV-2* [22].

Внутривенное введение больших доз витамина С (1,0–1,5 г каждые 6–12 часов) широко использовалось в комплексной терапии новой коронавирусной болезни COVID-19. В большинстве исследований было показано снижение смертности в ОИТ и снижение концентрации маркеров воспаления [61]. Применение витамина С на ранней стадии развития пневмонии на 72 % (ОР = 0,28; 95 % ДИ: 0,08–0,93; $p = 0,030$) снижало риск прогрессирования ее в тяжелую форму, сокращало продолжительность синдрома системного воспалительного ответа и оказывало благоприятное влияние на иммунную функцию и систему свертывания крови [62]. В настоящее время проводятся более 40 исследований по применению витамина С при новой коронавирусной болезни, изучаются оптимальные дозы и схемы применения витамина, возможности его использования в комплексе с лекарственными препаратами, фито- и микронутриентами (цинк, витамины группы В и др.) [63].

Предполагают, что применение витамина С может способствовать устранению астенического синдрома на этапе восстановления после перенесенного COVID-19. В ранее проведенных исследованиях у пациентов с астенией на фоне онкологических заболеваний, аллергии и опоясывающего герпеса внутривенное введение витамина С способствовало снижению утомляемости, нарушений сна, депрессивных симптомов, нарушений концентрации внимания и боли [64].

Витамин В₉

Фолат (или витамин В₉) имеет решающее значение для оптимального иммунного ответа, опосредованного Th-1, и правильного производства антител [65]. Таким образом, субоптимальные уровни потребления фолиевой кислоты могут вызывать дисбаланс в иммунных ответах, опосредованных Т- и NK-клетками [66], и снижать выработку антител [65]. Предполагают, что фолат может влиять на проникновение вируса *SARS-CoV-2* в клетки. Необходимым этапом инвазии является расщепление шипового белка *SARS-CoV-2* на домены S1 и S2 под действием фурина. Фолат может подавлять активность этого фермента и тем самым защищать клетки от внедрения вируса [67]. Также необходимо учитывать, что *SARS-CoV-2* использует метильные группы S-аденозилметионина клетки-хозяина для копирования своей РНК. В результате

в крови пациента повышается концентрация гомоцистеина. Гипергомоцистеинемия ассоциирована с повышенным риском прогрессирования и неблагоприятных исходов COVID-19 [68]. В связи с этим изучается возможность применения фолата, витаминов В₆ и В₁₂, которые принимают участие в обмене гомоцистеина, при лечении инфекции *SARS-CoV-2* и предотвращения развития осложнений.

Недостаточное потребление фолата положительно, но незначительно коррелировало с заболеваемостью и смертностью от COVID-19, хотя и в меньшей степени, чем витамины D, A и C [22].

Витамин В₆

Витамин В₆ (пиридоксин) необходим для поддержания цитотоксической активности NK-клеток [69], соответствующего развития лимфоцитов и продукции антител В-клетками [70]. Недостаточное его потребление ассоциировано с более низкими концентрациями циркулирующих лимфоцитов [69], нарушением созревания лимфоцитов и снижением ответов на основе антител [71]. В составе комплексных формул с другими витаминами группы В он необходим для регуляции обмена гомоцистеина [71].

Витамин В₁₂

Достаточное потребление витамина В₁₂ также важно для продукции антител и клонального размножения лимфоцитов [65, 69]. Таким образом, его дефицит связан с более низкой концентрацией циркулирующих лимфоцитов и измененными ответами на основе антител [42].

Витамин В₁₂ рассматривается как потенциальное противовирусное средство при COVID-19 [72]. Поскольку для репликации вируса *SARS-CoV-2* необходима основная протеаза (М-рго), в настоящий момент ведутся исследования по созданию препаратов, способных ингибировать активность этого фермента [73]. При компьютерном моделировании потенциальных эффективных средств лечения COVID-19 были проанализированы генетические последовательности и препараты, ранее используемые для лечения заболеваний, вызванных схожими коронавирусами *SARS-CoV* и *MERS* [74]. Согласно результатам виртуального моделирования витамин В₁₂ обладает высокой степенью комплементарности молекулярной структуры с М-рго, уступая только хромокарбу, рибавирину и телбивудину [72]. Необходимы дальнейшие исследования для определения клинической эффективности витамина В₁₂.

Недостаточное потребление витамина В₁₂ сильно коррелирует со смертностью от COVID-19 [22].

Сбалансированное питание с достаточным уровнем витаминов В₆, В₉ и В₁₂ имеет важное значение для пациентов с COVID-19 [75].

Цинк

Цинк является одним из ключевых элементов для обеспечения адекватной работы иммунной системы и барьерной функции слизистых оболочек. Он жизненно необходим для деления клеток, синтеза иммунных белков, регуляции интенсивности воспалительной реакции и антиоксидантной защиты. Цинк продемонстрировал эффективность при

включении в программы лечения вирусных, бактериальных и паразитарных заболеваний [76]. Противовирусное действие цинка изучалось в отношении таких вирусов, как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), ветряной оспы, респираторно-синцитиальный вирус, *SARS-CoV* [77–80].

Ранее метаанализ семи исследований показал, что пастилочки с цинком сокращают продолжительность острых респираторных заболеваний на 33 % [81]. У детей в возрасте до 5 лет прием цинка при тяжелой пневмонии снижал смертность на 57 % [82]. Восполнение дефицита цинка у людей в возрасте 55–87 лет приводило к значительному снижению инфекционной заболеваемости и уменьшению образования ФНО-α и маркеров оксидативного стресса [83].

Коронавирусы принадлежат к семейству РНК-вирусов. В лабораторных экспериментах повышение уровня цинка в клетках останавливало размножение РНК-вирусов [84]. Ионный цинк может также блокировать два жизненно важных фермента, которые нужны коронавирусам для размножения (М-рго и папаин-подобная протеаза-2). Исследования *in vitro* показали, что цинк может ингибировать репликацию *SARS-CoV-1*, блокируя его полимеразную активность [78].

В настоящее время цинк широко включается в программы лечения COVID-19 и показал высокую эффективность при комбинации с ионофорами. Ионофоры – это жирорастворимые соединения, которые способствуют внутриклеточному транспорту нерастворимого в липидах цинка, независимо от цинксвязывающих белков, присутствующих в плазматической мембране. Такое действие было выявлено у нескольких соединений – лекарственных препаратов (хлорохин, гидроксихлорохин), растительных полифенолов (кверцетин и эпигаллокатехингаллат), ресвератрола и ряда других [85]. Мультицентровое исследование, проведенное в Нью-Йорке, включало 3473 госпитализированных пациента с COVID-19, из которых 1006 получали комбинацию цинка с гидроксихлорохином. Комбинация цинка с ионофором снижала смертность на 24 % (12 против 17 %), при этом по отдельности цинк и гидроксихлорохин не оказывали влияния на смертность. Необходимо отметить, что в исследовании применялись дозы цинка, превышающие физиологические, в среднем 250 мг за 3 дня [86].

В настоящее время изучается эффективность цинка в качестве профилактического и лечебного средства COVID-19 у людей разных возрастных групп. Исследуется влияние на течение заболевания комбинаций цинка с лекарственными противовирусными и антибактериальными препаратами, а также возможность его применения с витаминами D, С, группы В и т.д. [87].

Вместе с тем прямой связи между субоптимальным потреблением цинка и заболеваемостью COVID-19 выявлено не было [22].

Железо

Железо, как и цинк, принимает участие в реализации иммунного ответа на нескольких уровнях: участвует в делении и дифференцировке клеток, разрушении патогенных микроорганизмов, регуляции окислительно-восстанови-

тельного баланса. Недостаток железа приводит к уменьшению активности NK-клеток, лимфоцитов и макрофагов, снижению активности миелопероксидазы нейтрофилов, продуцирующей активный кислород для внутриклеточного уничтожения патогенов, нарушению синтеза ДНК и уменьшению общего количества Т-лимфоцитов и продукции ИЛ2 активированными лимфоцитами. Гуморальный иммунитет страдает несколько меньше [88]. Железо играет ключевую роль в обеспечении клеток и органов кислородом, что чрезвычайно важно при развитии гипоксии. В составе гемоглобина железо отвечает за транспорт кислорода в кровеносном русле, миоглобин позволяет сохранять кислород в составе мышечных клеток до момента его использования, в составе ферментов (цитохром С, НАДН + дегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа) железо принимает участие в тканевом дыхании.

У пациентов с COVID-19, особенно при тяжелом течении заболевания, происходит изменение метаболизма железа: снижается концентрация гемоглобина и железа в сыворотке крови, повышается концентрация ферритина. В исследованиях было показано, что у 90 % госпитализированных пациентов с COVID-19 наблюдаются аномально низкие концентрации сывороточного железа и этот показатель находится в обратной корреляции с тяжестью заболевания [89]. Необходимо отметить, что ферритин – показатель, традиционно применяемый для оценки обеспеченности организма железом, не может быть использован с этой целью при COVID-19. Ферритин относится к острофазовым белкам, и при воспалении даже при истощении тканевых запасов железа его концентрация в крови будет повышена. Гиперферритинемия является независимым фактором риска смерти от всех причин при заражении *SARS-CoV-2* [90, 23].

Вместе с тем, учитывая способность железа выступать в качестве оксиданта и вызывать повреждение собственных тканей организма, а также то, что железо необходимо для репликации коронавирусов, избыток этого микроэлемента так же опасен, как и недостаток. Пероральный прием добавок железа при воспалении может привести к усилению окислительного стресса и оказать неблагоприятное воздействие на микробиом кишечника [91]. Хелатирование железа с помощью лекарственных препаратов рассматривают как один из возможных поддерживающих методов лечения COVID-19 [92]. Наряду со сторонниками этого метода лечения [93, 94] ряд авторов указывают на то, что изменение метаболизма железа является естественным защитным механизмом и применение хелатирующих агентов может оказать повреждающее действие на организм человека при новой коронавирусной инфекции [95].

Поскольку в настоящий момент не выработано единой точки зрения в отношении приема препаратов железа, наиболее целесообразно придерживаться норм физиологической потребности (10 мг для мужчин, 18 мг для женщин), обследовать группы риска для выявления железодефицита (женщины репродуктивного возраста, подростки, пациенты с соматической патологией, ассоциированной с развитием анемии) и своевременно проводить коррекцию выявленных нарушений.

Медь

Медь необходима для оптимального функционирования NK-клеток, Т-хелперов, В-лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов, принимающих участие в уничтожении инфекционных микроорганизмов, клеточном иммунитете и образовании антител [96]. Кроме того, медь оказывает противовирусное действие за счет усиления образования активных форм кислорода, которые вызывают разрушение ДНК, РНК и белков оболочки вирусов. Известно, что медь способна вызывать повреждение или нейтрализовать такие вирусы, как полиовирус, вирус иммунодефицита человека типа 1, другие просто и сложно устроенные, одно- или двухцепочечные ДНК- и РНК-вирусы [97]. Исследования *in vitro* показывают, что ионы меди блокируют папаин-подобную протеазу, необходимую для репликации коронавируса *SARS-CoV-1* [98].

Люди с дефицитом меди демонстрируют исключительно высокую восприимчивость к инфекциям. Недостаточное ее потребление (даже без достижения критического дефицита) связано со снижением пролиферации Т-клеток и нарушением фагоцитарной активности макрофагов [99]. Дефицит меди ассоциирован также с повышенной вирулентностью патогенов и менее эффективным иммунным ответом [65, 69].

Концентрация меди в сыворотке при воспалении повышается. Однако, в отличие от других острофазовых компонентов, высокая концентрация меди была ассоциирована с благоприятным прогнозом у пациентов COVID-19. Это дало основание предполагать, что пациентам с дефицитом меди целесообразно назначать ее в качестве адъювантной терапии [100].

В настоящее время рассматривается целесообразность применения при COVID-19 меди в комбинации с N-ацетилцистеином, колхицином, оксидом азота и противовирусными лекарственными препаратами [101].

Селен

Селен – еще один микроэлемент, играющий важную роль в регуляции иммунитета и воспалительной реакции. В форме селеноцистеина селен входит в состав селенопротеинов, которые принимают разностороннее участие в реализации иммунного ответа. В составе глутатионпероксидазы, тиоредоксинредуктазы и метионинсульфоксидредуктазы селен является одним из ключевых элементов антиоксидантной защиты. При воспалении и интенсификации свободнорадикального окисления селен выполняет защитную функцию, уменьшая повреждение клеток. Обнаружено, что на фоне недостатка селена значительно возрастает риск повреждения легких при гриппе, что обусловлено избыточной экспрессией провоспалительных цитокинов [102]. Глутатионпероксидаза защищает в том числе и нейтрофилы, в которых образуются активные формы кислорода для разрушения патогенов. Система «тиоредоксин – тиоредоксинредуктаза» принимает участие в регуляции активности нескольких ключевых ферментов, факторов транскрипции и рецепторов, которые активирует экспрессию генов, кодирующих белки (цитокины, молекулы адгезии), участвующие в иммунных реакциях [65].

Дефицит селена у человека является фактором риска развития вирусных заболеваний, а также ассоциирован с более высоким уровнем мутаций и формированием более вирулентных форм вируса (гриппа, Коксаки) [103, 104]. В условиях дефицита селена снижается пролиферация лимфоцитов в ответ на митоген, в макрофагах нарушается синтез лейкотриена В₄, необходимого для хемотаксиса нейтрофилов, снижаются титры IgG и Ig M.

Компенсация дефицита селена способствует повышению клеточного и гуморального иммунитета. Так, у ВИЧ-инфицированных увеличивается количество Т-лимфоцитов; при введении вакцины против полиомиелита дополнительный прием селена приводит к увеличению продукции ИФ-γ и ИЛ-10, более раннему пику пролиферации Т-клеток и увеличению процента Т-хелперов [105]. У пожилых людей прием селена повышает эффективность иммунного ответа при вакцинации против гриппа, что сопровождается повышением уровней ИФ-γ [59].

На основе компьютерного моделирования было выдвинуто предположение, что глутатионпероксидаза первого типа может подавлять активность основной протеазы (M-pro) SARS-CoV-2 [106]. Китай, где впервые был выявлен SARS-CoV-2, является также страной, где наблюдается самое низкое и самое высокое потребление селена в мире. Проведенный ретроспективный анализ показал отрицательную зависимость между частотой смерти от COVID-19 и ранее измеренной средней концентрацией селена в волосах населения (показатель, коррелирующий с потреблением селена) в 17 китайских городах и провинции Хубэй, столицей которой является город Ухань [107].

При подозрении на COVID-19 целесообразно рекомендовать проведение лабораторной диагностики дефицита селена в сыворотке крови и прием селена при вакцинации, а также в программах комплексной профилактики и терапии новой коронавирусной болезни COVID-19.

Таким образом, исходя из полученных данных, можно прийти к выводу, что развитие вирусных заболеваний приводит к резкому истощению компенсаторно-приспособительных механизмов, для адекватного обеспечения которых необходимы значительные ресурсы витаминов и микроэлементов. Инфицирование COVID-19 способствует истощению запасов витаминов и минералов даже при исходно хорошем нутритивном статусе. У отдельных групп населения (женщины репродуктивного возраста, дети, пожилые, люди с хроническими заболеваниями, инвалиды), у которых часто встречается недостаточность отдельных микронутриентов, при присоединении SARS-CoV-2 может развиваться тяжелый дефицит, что будет негативно влиять на течение и исход заболевания. При этом потребность у больных людей в витаминах и минералах гораздо выше, чем у здоровых. В этой связи актуальными являются своевременная профилактика нутриентного дефицита и адекватная коррекция микронутриентов при развившемся заболевании. Применение витаминов и минералов в комплексной терапии COVID-19 позволит оказывать поддержку разным звеньям иммунной системы и целенаправленно воздействовать на основные метаболические процессы, что поможет повысить эффективность лечения и реабилитации пациентов с COVID-19.

Список литературы / References

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>
2. Akhtar S, Das JK, Ismail T, Wahid M, Saeed W, Bhutta ZA. Nutritional perspectives for the prevention and mitigation of COVID-19. *Nutr Rev*. 2021 Feb 11; 79 (3): 289–300. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa063. PMID: 33570583; PMCID: PMC 7454773.
3. Im JH, Je YS, Baek J, Chung MH, Kwon HY, Lee JS. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 Nov; 100: 390–393. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.018. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32795605; PMCID: PMC 7418699.
4. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020 Nov 4; 1–9. DOI: 10.1080/10408398.2020.1841090. Epub ahead of print. PMID: 33146028.
5. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25; 58 (7): 1021–1028. DOI: 10.1515/ccim-2020-0369. PMID: 32286245.
6. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Ragundin PF, Rojas LZ, Roa-Díaz ZM, Salvador D Jr, Groothof D, Minder B, Kopp-Heim D, Hautz WE, Eisenga MF, Franco OH, Glisic M, Muka T. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020 Aug; 35 (8): 763–773. DOI: 10.1007/s10654-020-00678-5. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32816244; PMCID: PMC 7438401.
7. Benoit JL, Benoit SW, de Oliveira MHS, Lippi G, Henry BM. Anemia and COVID-19: A prospective perspective. *J Med Virol*. 2021 Feb; 93 (2): 708–711. DOI: 10.1002/jmv.26530. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32949170; PMCID: PMC 7356957.
8. Manzanares W, Moreira E, Hardy G. Pharmacotherapy revisited for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Does selenium have a place? *Nutrition*. 2021 Jan; 81: 110989. DOI: 10.1016/j.nut.2020.110989. Epub 2020 Aug 31. PMID: 33049573; PMCID: PMC 7457937.
9. Majeed M, Nagabhashanam K, Gowda S, Mundkur L. An exploratory study of selenium status in healthy individuals and in patients with COVID-19 in a south Indian population: The case for adequate selenium status. *Nutrition*. 2021 Feb; 82: 111053. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111053. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33321395; PMCID: PMC 7657009.
10. Huang W, Li C, Wang Z, Wang H, Zhou N, Jiang J, Ni L, Zhang XA, Wang DW. Decreased serum albumin level indicates poor prognosis of COVID-19 patients: hepatic injury analysis from 2,623 hospitalized cases. *Sci China Life Sci*. 2020 Nov; 63 (11): 1678–1687. DOI: 10.1007/s11427-020-1733-4. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32567003; PMCID: PMC 7306450.
11. Zhao X, Li Y, Ge Y, Shi Y, Lv P, Zhang J, Fu G, Zhou Y, Jiang K, Lin N, Bai T, Jin R, Wu Y, Yang X, Li X. Evaluation of Nutrition Risk and Its Association With Mortality Risk in Severely and Critically Ill COVID-19 Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021 Jan; 45 (1): 32–42. DOI: 10.1002/jpen.1953. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32613660; PMCID: PMC 7361906.
12. Scrimshaw NS. Effect of infection on nutrient requirements. *Am J Clin Nutr*. 1977 Sep; 30 (9): 1536–44. DOI: 10.1093/ajcn/30.9.1536. PMID: 331935.
13. Liu G, Zhang S, Mao Z, Wang W, Hu H. Clinical significance of nutritional risk screening for older adult patients with COVID-19. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Jun; 74 (6): 876–883. DOI: 10.1038/s41430-020-0659-7. Epub 2020 May 13. PMID: 32404899; PMCID: PMC 7220650.
14. Fernández-Quintela A, Milton-Laskibar I, Trepiana J, Gómez-Zorita S, Kajarabille N, Léniz A, González M, Portillo MP. Key Aspects in Nutritional Management of COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 2020 Aug 10; 9 (8): 2589. DOI: 10.3390/jcm9082589. PMID: 32785121; PMCID: PMC 7463687.
15. Ali AM, Kunugi H. Hypoproteinemia predicts disease severity and mortality in COVID-19: a call for action. *Diagn Pathol*. 2021 Apr 13; 16 (1): 31. DOI: 10.1186/s13000-021-01092-5. PMID: 33849598; PMCID: PMC 8042835.
16. Gualtieri P, Falcone C, Romano L, Macheda S, Correale P, Arciello P, Polimeni N, Lorenzo A. Body Composition Findings by Computed Tomography in SARS-CoV-2 Patients: Increased Risk of Muscle Wasting in Obesity. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 30; 21 (13): 4670. DOI: 10.3390/ijms21134670. PMID: 32630032; PMCID: PMC 7370146.
17. Fishbane S, Hirsch JS. Erythropoiesis-Stimulating Agent Treatment in Patients With COVID-19. *Am J Kidney Dis*. 2020 Sep; 76 (3): 303–305. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.05.002. Epub 2020 May 29. PMID: 32479920; PMCID: PMC 7256552.
18. Bellmann-Weiler R, Lanser L, Barkel R, Rangger L, Schapfl A, Schaber M, Fritsche G, Wöhl E, Weiss G. Prevalence and Predictive Value of Anemia and Dysregulated Iron Homeostasis in Patients with COVID-19 Infection. *J Clin Med*. 2020 Jul 29; 9 (8): 2429. DOI: 10.3390/jcm9082429. PMID: 32751400; PMCID: PMC 7464087.
19. Zhong H, Wang Y, Zhang ZL, Liu YX, Le KJ, Cui M, Yu YT, Gu ZC, Gao Y, Lin HW. Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 – lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2020 Jul; 157: 104872. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104872. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32360583; PMCID: PMC 7192121.
20. Bedock D, Bel Lassen P, Mathian A, Moreau P, Couffignal J, Ciangura C, Poitou-Bernert C, Jeannin AC, Mosbah H, Fadlallah J, Amoura Z, Oppert JM, Faucher P. Prevalence and severity of malnutrition in hospitalized COVID-19 patients. *Clin Nutr ESPEN*. 2020 Dec; 40: 214–219. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.09.018. Epub 2020 Sep 18. PMID: 33183539; PMCID: PMC 7500887.
21. Li T, Zhang Y, Gong C, Wang J, Liu B, Shi L, Duan J. Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Jun; 74 (6): 871–875. DOI: 10.1038/s41430-020-0642-3. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32322046; PMCID: PMC 7175450.
22. Galmés S, Serra F, Palou A. Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrogenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. *Nutrients*. 2020 Sep 8; 12 (9): 2738. DOI: 10.3390/nu12092738. PMID: 32911778; PMCID: PMC 7551697.
23. Wang MX, Gwee SXW, Pang J. Micronutrients Deficiency, Supplementation and Novel Coronavirus Infections-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021 May 10; 13 (5): 1589. DOI: 10.3390/nu13051589. PMID: 34068656; PMCID: PMC 8151981.
24. Calder PC. Nutrition and immunity: lessons for COVID-19. *Nutr Diabetes*. 2021 Jun 23; 11 (1): 19. DOI: 10.1038/s41387-021-00165-0. PMID: 34168111; PMCID: PMC 8223524.

25. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immuno-modulator. *Nutrients*. 2018 Nov 3; 10 (11): 1656. DOI: 10.3390/nu10111656. PMID: 30400332; PMCID: PMC6266123.
26. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhatta HP. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020 Apr 2; 12 (4): 988. DOI: 10.3390/nu12040988. PMID: 32252338; PMCID: PMC7231123.
27. Kumar R, Rath H, Haq A, Wimalawansa SJ, Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Res*. 2021 Jan 15; 292: 198235. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198235. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33990955; PMCID: PMC8242434.
28. Shatunova P.O., Bykov A.S., Svitlich O.A., Zverev V.V. Angiotensin-converting enzyme 2. Approaches to pathogenetic therapy of COVID-19. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2020; 97 (4): 339–344. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-4-6>
29. Getachew B, Tizabi Y. Vitamin D and COVID-19: Role of ACE2, age, gender, and ethnicity. *J Med Virol*. 2021 Sep; 93 (9): 5285–5294. DOI: 10.1002/jmv.27075. Epub 2021 May 19. PMID: 33990955; PMCID: PMC8242434.
30. Bertoldi G, Gianesello L, Calò LA. Letter: ACE2, Rho kinase inhibition and the potential role of vitamin D against COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Aug; 52 (3): 577–578. DOI: 10.1111/apt.15895. PMID: 32656827; PMCID: PMC7404523.
31. Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep*. 2017 Nov; 16 (5): 7432–7438. DOI: 10.3892/mmr.2017.7546. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28944831; PMCID: PMC5865875.
32. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res*. 2020 Jul; 32 (7): 1195–1198. DOI: 10.1007/s40520-020-01570-8. Epub 2020 May 6. PMID: 32377965; PMCID: PMC7202265.
33. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gyspeerdts S, Martens GA. Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality. *Am J Clin Pathol*. 2021 Feb 11; 155 (3): 381–388. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa252. PMID: 33236114; PMCID: PMC7717135.
34. Rawat D, Roy A, Maitra S, Shankar V, Khanna P, Baidya DK. «Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis». *Diabetes Metab Syndr*. 2021 Jun 28; 15 (4): 102189. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102189. Epub ahead of print. PMID: 34217144; PMCID: PMC8236412.
35. Shah K, Saxena D, Mavalankar D. Vitamin D supplementation, COVID-19 and disease severity: a meta-analysis. *QJM*. 2021 May 19; 114 (3): 175–181. DOI: 10.1093/qjmed/hcab009. PMID: 33486522; PMCID: PMC7928587.
36. Pal R, Banerjee M, Bhadda SK, Sheffy AJ, Singh B, Vyas A. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2021 Jun 24; 1–16. DOI: 10.1007/s40618-021-01614-4. Epub ahead of print. PMID: 34165766; PMCID: PMC8223190.
37. Cangiano B, Fatti LM, Danesi L, Gazzano G, Croci M, Vitale G, Gilardini L, Bonadonna S, Chiodini I, Caparelli CF, Conti A, Persani L, Stramba-Badiale M, Bonomi M. Mortality in an Italian nursing home during COVID-19 pandemic: correlation with gender, age, ADL, vitamin D supplementation, and limitations of the diagnostic tests. *Aging (Albany NY)*. 2020 Dec 22; 12 (24): 24522–24534. DOI: 10.18632/aging.20207. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33353888; PMCID: PMC7803543.
38. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, Martucci G, Pilz S, Malle O. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Nov; 74 (11): 1498–1513. DOI: 10.1038/s41430-020-0558-y. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31959942; PMCID: PMC7091696.
39. Hadizadeh F. Supplementation with vitamin D in the COVID-19 pandemic? *Nutr Rev*. 2021 Jan 9; 79 (2): 200–208. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa081. PMID: 32679589; PMCID: PMC7454793.
40. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of Vitamin A in the Immune System. *J Clin Med*. 2018 Sep 6; 7 (9): 258. DOI: 10.3390/jcm7090258. PMID: 30200565; PMCID: PMC6162863.
41. Semba RD. Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections. *Proc Nutr Soc*. 1999 Aug; 58 (3): 719–727. DOI: 10.1017/s0029665199000944. PMID: 10604208.
42. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr*. 2007 Oct; 98 Suppl 1: S29–35. DOI: 10.1017/S0007114507832971. PMID: 17922955.
43. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006 Sep; 3 (9): e3343. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030343. PMID: 16968120; PMCID: PMC1564166.
44. Trasino SE. A role for retinoids in the treatment of COVID-19? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020 Oct; 47 (10): 1765–1767. DOI: 10.1111/1440-1681.13354. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32459003.
45. Chen KH, Wang SF, Wang SY, Yang YP, Wang ML, Chiou SH, Chang YL. Pharmacological development of the potential adjuvant therapeutic agents against coronavirus disease 2019. *J Chin Med Assoc*. 2020 Sep; 83 (9): 817–821. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000375. PMID: 32568969; PMCID: PMC7434021.
46. Toti E, Chen CO, Palmeri M, Villano Valencia D, Peluso I. Non-Provitamin A and Provitamin A Carotenoids as Immunomodulators: Recommended Dietary Allowance, Therapeutic Index, or Personalized Nutrition? *Oxid Med Cell Longev*. 2018 May 9; 2018: 4637861. DOI: 10.1155/2018/4637861. PMID: 29861829; PMCID: PMC5971251.
47. Chew BP. Role of carotenoids in the immune response. *J Dairy Sci*. 1993 Sep; 76 (9): 2804–11. DOI: 10.3168/jds.20022-0302(9)77619-5. PMID: 8227684.
48. Karłótoch M, Litwińska B, Szkoda M, Siennicka J. Znaczenie niedoboru witaminy A dla patologii i immunologii zakażeń wirusowych [Importance of vitamin A deficiency in pathology and immunology of viral infections]. *Rocz Panstw Zakł Hig*. 2002; 53 (4): 385–92. Polish. PMID: 12664666.
49. Imdad A, Mayo-Wilson E, Herzer K, Bhutta ZA. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 11; 3 (3): CD008524. DOI: 10.1002/14651858.CD008524.pub3. PMID: 28282701; PMCID: PMC6464706.
50. ВОЗ. Руководство: Добавление витамина А для младенцев и детей в возрасте 6–59 месяцев. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2011 год. WHO. Guideline: Vitamin A supplementation for infants and children 6–59 months of age. Geneva, World Health Organization, 2011.
51. Benn CS. Combining vitamin A and vaccines: convenience or conflict? *Dan Med J*. 2012 Jan; 59 (1): B4378. PMID: 22239846.
52. Ahmad SM, C coadv. Vitamin A Supplementation during Pregnancy Enhances Pandemic H1N1 Vaccine Response in Mothers, but Enhancement of Transplacental Antibody Transfer May Depend on When Mothers Are Vaccinated during Pregnancy. *J Nutr*. 2018 Dec 1; 148 (12): 1968–1975.
53. García OP. Effect of vitamin A deficiency on the immune response in obesity. *Proc Nutr Soc*. 2012 May; 71 (2): 290–7. DOI: 10.1017/S0029665112000079. Epub 2012 Feb 28. PMID: 22369848.
54. Linus Pauling Institute. Micronutrient Information Center. Vitamin A. <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-A>
55. Hemilä H. Vitamin C and Infections. *Nutrients*. 2017 Mar 29; 9 (4): 339. DOI: 10.3390/nu9040339. PMID: 28353648; PMCID: PMC5409678.
56. Abobaker A, Alzawi A, Alraied AHA. Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Pharmacol Rep*. 2020 Dec; 72 (6): 1517–1528. DOI: 10.1007/s43440-020-00176-1. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33113146; PMCID: PMC7592143.
57. Holford P, Carr AC, Jovic TH, Ali SR, Whitaker IS, Marik PE, Smith AD. Vitamin C-An Adjunctive Therapy for Respiratory Infection, Sepsis and COVID-19. *Nutrients*. 2020 Dec 7; 12 (12): 3760. DOI: 10.3390/nu12123760. PMID: 33297491; PMCID: PMC7762433.
58. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31; 2013 (1): CD000980. DOI: 10.1002/14651858.CD000980.pub4. PMID: 23440782; PMCID: PMC8078152.
59. Carr AC. Vitamin C administration in the critically ill: a summary of recent meta-analyses. *Crit Care*. 2019 Jul 30; 23 (1): 265. DOI: 10.1186/s13054-019-2538-y. PMID: 31362775; PMCID: PMC6664573.
60. Simonson W. Vitamin C and coronavirus. *Geriatr Nurs*. 2020 May-Jun; 41 (3): 331–332. DOI: 10.1016/j.gerinurse.2020.05.002. Epub 2020 May 8. PMID: 32439200; PMCID: PMC7205675.
61. Hiedra R, Lo KB, Elbashabsheh M, Gul F, Wright RM, Albano J, Azmaiparashvili Z, Patarroyo Aponte G. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020 Dec; 18 (12): 1259–1261. DOI: 10.1080/14787210.2020.1794819. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32662690; PMCID: PMC7441798.
62. Zhao B, Liu M, Liu P, Peng Y, Huang J, Li M, Wang Y, Xu L, Sun S, Qi X, Ling Y, Li J, Zhang W, Mao E, Qu J. High Dose Intravenous Vitamin C for Preventing The Disease Aggravation of Moderate COVID-19 Pneumonia. A Retrospective Propensity Matched Before-After Study. *Front Pharmacol*. 2021 Apr 22; 12: 638556. DOI: 10.3389/fphar.2021.638556. PMID: 33967773; PMCID: PMC8100592.
63. ClinicalTrials.gov is a database. Vitamin C and COVID-19. https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=vitamin+C&cond=Covid19&search=Apply&age_v=&dr=&type=&rslt=
64. Vollbracht C, Kraft K. Feasibility of Vitamin C in the Treatment of Post Viral Fatigue with Focus on Long COVID, Based on a Systematic Review of IV Vitamin C on Fatigue. *Nutrients*. 2021 Mar 31; 13 (4): 1154. DOI: 10.3390/nu13041154. PMID: 33807280; PMCID: PMC8066596.
65. Saeed F, Nadeem M., Ahmed R.S., Tahir Nadeem M., Arshad M.S., Ullah A. Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds – A review. *Food Agric. Immunol*. 2016; 27: 205–229.
66. Troen A.M., Mitchell B., Sorensen B., Wener M.H., Johnston A., Wood B., Selhub J., McTiernan A., Yasui Y., Oral E., et al. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women. *J. Nutr*. 2006; 136: 189–194.
67. Sheybani Z, Dokoochaki M.H., Negahdaripour M., Dehdashti M., Zolghadr H., Moghadami M., Masoom Masoompour S., Zolghadr A.R. The Role of Folic Acid in the Management of Respiratory Disease Caused by COVID-19. *ChemRxiv*. 2020: 12034980.
68. Ponti G, Roli L, Oliva G, Manfredini M, Trenti T, Kaleci S, Iannella R, Balzano B, Coppola A, Fiorentino G, Ozben T, Paoli VD, Debbia D, De Santis E, Pecoraro V, Melegari A, Sansone MR, Lugara M, Tomasi A. Homocysteine (Hcy) assessment to predict outcomes of hospitalized Covid-19 patients: a multicenter study on 313 Covid-19 patients. *Clin Chem Lab Med*. 2021 Mar 25. DOI: 10.1515/cclm-2021-0168. Epub ahead of print. PMID: 33768762.
69. Maggini S. Feeding the immune system: The role of micronutrients in restoring resistance to infections. *CAB Rev. Perspect. Agric. Vet. Sci. Nutr. Nat. Resour*. 2008; 3.
70. Axelrod A.E. Diet and Resistance to Disease. Springer; Boston, MA, USA: 1981. Role of the B vitamins in the immune response; pp. 93–106.
71. Wishart K. Increased micronutrient requirements during physiologically demanding situations: Review of the current evidence. *Vitam. Miner*. 2017; 6: 1–16.
72. Kandeel M, Al-Nazawi M. Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. *Life Sci*. 2020 Jun 15; 251: 117627. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117627. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251634; PMCID: PMC7194560.
73. Citarella A, Scala A, Piperno A, Micale N. SARS-CoV-2 Mpro: A Potential Target for Peptidomimetics and Small-Molecule Inhibitors. *Biomolecules*. 2021 Apr 19; 11 (4): 607. DOI: 10.3390/biom11040607. PMID: 33921886; PMCID: PMC8073203.
74. Hilgenfeld R. From SARS to MERS: crystallographic studies on coronavirus proteases enable antiviral drug design. *FEBS J*. 2014 Sep; 281 (18): 4085–96. DOI: 10.1111/febs.12936. Epub 2014 Aug 11. PMID: 25039866; PMCID: PMC7163996.
75. Singh Y, Gupta G, Kazmi I, Al-Abbasi FA, Negi P, Chellappan DK, Dua K. SARS CoV-2 aggravates cellular metabolism mediated complications in COVID-19 infection. *Dermatol Ther*. 2020 Nov; 33 (6): e13871. DOI: 10.1111/dth.13871. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32558055; PMCID: PMC7323108.
76. Overbeck S, Rink L, Haase H. Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2008 Jan-Feb; 56 (1): 15–30. DOI: 10.1007/s00005-008-0003-8. Epub 2008 Feb 5. PMID: 18250973; PMCID: PMC7079749.

77. Kaushik N, Subramani C, Anang S, Muthumohan R, Shalimar, Nayak B, Ranjith-Kumar CT, Surjit M. Zinc Salts Block Hepatitis E Virus Replication by Inhibiting the Activity of Viral RNA-Dependent RNA Polymerase. *J Virol*. 2017 Oct 13; 91 (21): e00754–17. DOI: 10.1128/JVI.00754–17. PMID: 28814517; PMCID: PMC5640865.
78. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010 Nov 4; 6 (11): e1001176. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001176. PMID: 21079686; PMCID: PMC2973827.
79. Ghaffari H, Tavakoli A, Moradi A, Tabarraei A, Bokharaei-Salim F, Zahmatkeshan M, Farahmand M, Javanmard D, Kiani SJ, Esghaei M, Pirhajati-Mahabadi V, Monavari SH, Ataei-Pirkooh A. Inhibition of H1N1 influenza virus infection by zinc oxide nanoparticles: another emerging application of nanomedicine. *J Biomed Sci*. 2019 Sep 10; 26 (1): 70. DOI: 10.1186/s12929-019-0563-4. PMID: 31500628; PMCID: PMC6734352.
80. Johnson JK, Harris FL, Ping XD, Gauthier TW, Brown LAS. Role of zinc insufficiency in fetal alveolar macrophage dysfunction and RSV exacerbation associated with fetal ethanol exposure. *Alcohol*. 2019 Nov; 80: 5–16. DOI: 10.1016/j.alcohol.2018.11.007. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30580016; PMCID: PMC6586529.
81. Hemilä H. Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage. *JRSM Open*. 2017 May 2; 8 (5): 2054270417694291. DOI: 10.1177/2054270417694291. PMID: 28515951; PMCID: PMC5418896.
82. Wang L, Song Y. Efficacy of zinc given as an adjunct to the treatment of severe pneumonia: A meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J*. 2018 Mar; 12 (3): 857–864. DOI: 10.1111/crj.12646. Epub 2017 May 31. PMID: 28488366.
83. Prasad AS, Beck FW, Bao B, Fitzgerald JT, Snell DC, Steinberg JD, Cardozo LJ. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr*. 2007 Mar; 85 (3): 837–44. DOI: 10.1093/ajcn/85.3.837. PMID: 17344507.
84. Asl SH, Nikfarjam S, Majidi Zolbanin N, Nassiri R, Jafari R. Immunopharmacological perspective on zinc in SARS-CoV-2 infection. *Int Immunopharmacol*. 2021 Jul; 96:107630. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107630. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33882442; PMCID: PMC8015651.
85. Dabbagh-Bazarbachi H, Clergeaud G, Quesada IM, Ortiz M, O'Sullivan CK, Fernández-Larrea JB. Zinc ionophore activity of quercetin and epigallocatechin-gallate: from Hepa 1–6 cells to a liposome model. *J Agric Food Chem*. 2014 Aug 13; 62 (32): 8085–93. DOI: 10.1021/jf5014633. Epub 2014 Jul 31. PMID: 25050823.
86. Frontera JA, Rahimian JO, Yaghi S, Liu M, Lewis A, de Havenon A, Mainali S, Huang J, Scher E, Wisniewski T, Troxel AB, Meropol S, Balcer LJ, Galetta SL. Treatment with Zinc is Associated with Reduced In-Hospital Mortality Among COVID-19 Patients: A Multi-Center Cohort Study. *Res Sq [Preprint]*. 2020 Oct 26; rs.3-rs.94509. DOI: 10.12103/rs.3.rs-94509/v1. PMID: 33140042; PMCID: PMC7605567.
87. ClinicalTrials.gov is a database. Zinc and COVID-19. https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=zinc&cond=Covid19&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&age_v=&gnr=&type=&rslt=
88. Agoro R, Taleb M, Quesniaux VFJ, Mura C. Cell iron status influences macrophage polarization. *PLoS One*. 2018 May 17; 13 (5): e0196921. DOI: 10.1371/journal.pone.0196921. PMID: 29771935; PMCID: PMC5957380.
89. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Serum Iron Level as a Potential Predictor of Coronavirus Disease 2019 Severity and Mortality: A Retrospective Study. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Jun 21; 7 (7): ofaa250. DOI: 10.1093/ofid/ofaa250. PMID: 32661499; PMCID: PMC7337740.
90. Ahmed S, Ansar Ahmed Z, Siddiqui I, Haroon Rashid N, Mansoor M, Jafri L. Evaluation of serum ferritin for prediction of severity and mortality in COVID-19. A cross sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 Mar; 63: 102163. DOI: 10.1016/j.amso.2021.02.009. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33614024; PMCID: PMC7879065.
91. Augustine LF, Mullanpudi V, Subramanian S, Kulkarni B. Infection-iron interaction during COVID-19 pandemic: Time to re-design iron supplementation programs. *Med Hypotheses*. 2020 Oct; 143: 110173. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110173. Epub 2020 Aug 10. PMID: 33017907; PMCID: PMC7416685.
92. Perricone C, Bartoloni E, Bursi R, Cafaro G, Guidelli GM, Shoenfeld Y, Gerli R. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunol Res*. 2020 Aug; 68 (4): 213–224. DOI: 10.1007/s12026-020-09145-5. PMID: 32681497; PMCID: PMC7366458.
93. Abobaker A. Can iron chelation as an adjunct treatment of COVID-19 improve the clinical outcome? *Eur J Clin Pharmacol*. 2020 Nov; 76 (11): 1619–1620. DOI: 10.1007/s00228-020-02942-9. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32607779; PMCID: PMC7325475.
94. Dalamaga M, Karampela I, Mantzoros CS. Commentary: Could iron chelators prove to be useful as an adjunct to COVID-19 Treatment Regimens? *Metabolism*. 2020 Jul; 108: 154260. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154260. Epub 2020 May 8. PMID: 32418885; PMCID: PMC7207125.
95. Garrick MD, Ghio AJ. Iron chelation may harm patients with COVID-19. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021 Feb; 77 (2): 265–266. DOI: 10.1007/s00228-020-02987-w. Epub 2020 Sep 1. Erratum in: *Eur J Clin Pharmacol*. 2021 Aug; 77 (8): 1255. PMID: 32870379; PMCID: PMC7459091.
96. Besold AN, Culbertson EM, Culotta VC. The Yin and Yang of copper during infection. *J Biol Inorg Chem*. 2016 Apr; 21 (2): 137–44. DOI: 10.1007/s00775-016-1335-1. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26790881; PMCID: PMC553265.
97. Raha S, Mallick R, Basak S, Duttaroy AK. Is copper beneficial for COVID-19 patients? *Med Hypotheses*. 2020 Sep; 142: 109814. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109814. Epub 2020 May 5. PMID: 32388476; PMCID: PMC7199671.
98. Báez-Santos YM, St John SE, Mesecar AD. The SARS-coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. *Antiviral Res*. 2015 Mar; 115: 21–38. DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.12.015. Epub 2014 Dec 29. PMID: 25554382; PMCID: PMC5896749.
99. Percival SS. Copper and immunity. *Am J Clin Nutr*. 1998 May; 67 (5 Suppl): 1064S–1068S. DOI: 10.1093/ajcn/67.5.1064S. PMID: 9587153.
100. Hackler J, Heller RA, Sun Q, Schwarzer M, Diegmann J, Bachmann M, Moghaddam A, Schomburg L. Relation of Serum Copper Status to Survival in COVID-19. *Nutrients*. 2021 May 31; 13 (6): 1898. DOI: 10.3390/nu13061898. PMID: 34072977; PMCID: PMC8229409.
101. Andreou A, Trantza S, Filippou D, Sipsas N, Tsiodras S. COVID-19: The Potential Role of Copper and N-acetylcysteine (NAC) in a Combination of Candidate Antiviral Treatments Against SARS-CoV-2. *In Vivo*. 2020 Jun; 34 (3 Suppl): 1567–1588. DOI: 10.21873/in vivo.11946. PMID: 32503814.
102. Beck M. A. Selenium as an antiviral agent. In: Hatfield D. L., editor. *Selenium. Its Molecular Biology and Role in Human Health*. Kluwer Academic Publishers; Dordrecht, The Netherlands: 2001. pp. 235–245.
103. Guillén OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, Selenoproteins and Viral Infection. *Nutrients*. 2019 Sep 4; 11 (9): 2101. DOI: 10.3390/nu11092101. PMID: 31487871; PMCID: PMC6769590.
104. Steinbrenner H, Al-Quraishi S, Dkhal MA, Wunderlich F, Sies H. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr*. 2015 Jan 15; 6 (1): 73–82. DOI: 10.3945/an.114.007575. PMID: 25593145; PMCID: PMC4288282.
105. Hoffmann PR, Berry MJ. The influence of selenium on immune responses. *Mol Nutr Food Res*. 2008 Nov; 52 (11): 1273–80. DOI: 10.1002/mnfr.200700330. PMID: 18384097; PMCID: PMC3723386.
106. Seale LA, Torres DJ, Berry MJ, Pitts MW. A role for selenium-dependent GPX1 in SARS-CoV-2 virulence. *Am J Clin Nutr*. 2020 Aug 1; 112 (2): 447–448. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa177. PMID: 32592394; PMCID: PMC7337667.
107. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr*. 2020 Jun 1; 111 (6): 1297–1299. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa095. PMID: 32342979; PMCID: PMC7197590.

Статья поступила / Received 23.07.2021
Получена после рецензирования / Revised 11.08.2021
Принята в печать / Accepted 12.08.2021

Сведения об авторах

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591
Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333
Прокопенко Елена Валерьевна, врач-эндокринолог, диетолог, врач-методолог медицинского департамента². E-mail: elvprokopenko@gmail.com
Водолазкая Ангелина Николаевна, врач-диетолог-эндокринолог медицинского центра³. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com
Татаринов Василий Вадимович, рук. НПФ ООО «Нанофит», сотрудник группы электронно-зондового микроанализа лаборатории рентгеновских методов анализа⁴
Пигарёва Юлия Анатольевна, к.м.н., зав. отделением клинической диетологии⁵, ассистент кафедры диетологии и клинической нутрициологии ФНМО⁴. E-mail: 1092153068@rudn.ru

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

²ООО «МС Групп», Москва

³ООО «Эль-Клиник», Москва

⁴ФБГУН «Институт геохимии имени А.П. Виноградова» Сибирского отделения РАН, г. Иркутск

⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Никитина Елена Александровна. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru

About authors

Orlova Svetlana V., DM Sci, professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591
Nikitina Elena A., PhD Med, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333
Prokopenko Elena V., endocrinologist, nutritionist, doctor-methodologist Medical Department². E-mail: elvprokopenko@gmail.com
Vodolazkaya Angelina N., nutritionist-endocrinologist, endocrinologist Medical Centre³. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com
Tatarinov Vasily V., head of research and production company 'Nanofit', employee of group of electron probe microanalysis of X-ray methods of analysis laboratory⁴
Pigareva Yulia A., PhD Med, head of Dept of Clinical Dietetics⁵, assistant at Dept of Dietetics and Clinical Nutrition⁴. E-mail: yupigareva@yandex.ru

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²MS Group Co., Moscow, Russia

³El-Clinic Co., Moscow, Russia

⁴Institute of Geochemistry n.a. A.P. Vinogradov, Irkutsk, Russia

⁵City Clinical Hospital n.a. V.V. Vinogradov, Moscow, Russia

Corresponding author: Nikitina Elena A. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru

For citation: Orlova S. V., Nikitina E. A., Prokopenko E. V., Vodolazkaya A. N., Tatarinov V. V., Pigareva Yu. A. Role of vitamins and minerals in immunity support in COVID-19. *Medical alphabet*. 2021;(21):12–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-12-21>

Иммунонутриентные свойства лактоферрина и его защитная роль при новой коронавирусной инфекции COVID-19

С. В. Орлова¹, Е. А. Никитина¹, Е. В. Прокопенко², Л. Ю. Волкова³, А. Н. Водолазкая⁴

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

²ООО «МС Групп», Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва

⁴ООО «Эль-Клиник», Москва

РЕЗЮМЕ

Тысячи исследований были проведены для изучения нового коронавируса SARS-CoV-2, его инфекционных свойств, путей передачи и всего, что связано с клиническими проявлениями и тяжестью COVID-19, особенно потенциальными методами лечения. Лактоферрин – представитель семейства трансферринов, который синтезируется эпителиальными клетками внутренних желез млечных желез и широко представлен в различных секреторных жидкостях, таких как молоко, слюна, слезы, секрет носовых желез. Лактоферрин является одним из компонентов врожденного гуморального иммунитета, регулирует функции иммунокомпетентных клеток и является белком острой фазы воспаления. Лактоферрин обладает выраженными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. В данном обзоре оценивается возможность использования лактоферрина в программах иммунокорректирующей диетотерапии при вирусных заболеваниях в том числе новой коронавирусной инфекции COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммунитет, лактоферрин, молозиво, антиоксидант, воспаление, COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Immune properties of lactoferrin and its protective role in new coronavirus infection COVID-19

S. V. Orlova¹, E. A. Nikitina¹, E. V. Prokopenko², L. Yu. Volkova³, A. N. Vodolazkaya⁴

¹Peoples' Friendship University of Russia Moscow, Russia

²MS Group, Moscow, Russia

³National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁴El-Clinic, Moscow, Russia

SUMMARY

Thousands of studies have been conducted to study the new SARS-CoV-2 coronavirus, its infectious properties, transmission routes and all associated with the clinical manifestations and severity of COVID-19, especially with potential treatments. Lactoferrin is a member of the transferrin family, which is synthesized by epithelial cells of mammalian internal glands and is widely present in various secretory fluids such as milk, saliva, tears, and nasal secretions. Lactoferrin is one of the components of the innate humoral immunity, regulates the functions of immunocompetent cells and is an acute phase protein. Lactoferrin has strong antioxidant and anti-inflammatory properties. This review assesses the possibility of using lactoferrin as a supplement in immunocorrective therapy programs for viral diseases, including the novel coronavirus infection COVID-19.

KEY WORDS: immunity, lactoferrin, colostrum, antioxidant, inflammation, COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflicts of interest.

This publication was supported by Peoples' Friendship University of Russia Strategic Academic Leadership Program.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, стала глобальным вызовом всему человечеству. В условиях отсутствия эффективной этиотропной терапии лечение носит патогенетическую и симптоматическую направленность и включает широкий спектр лекарственных препаратов от противовирусных до гормонов и антикоагулянтов. В этой связи большое значение имеет определение факторов, способных оказывать влияние на проникновение и размножение вируса и регулирующих интенсивность иммунной и воспалительной реакции в организме.

Лактоферрин (ЛФ) представляет собой катионный гликопротеин молекулярной массой 80 кДа, состоящий из 691 аминокислоты. ЛФ экспрессируется и секретируется

железистыми клетками и обнаруживается в большинстве жидкостей организма [1]. Впервые ЛФ был идентифицирован в коровьем молоке [2], а в начале 1960-х годов был выделен из грудного молока женщин [3]. Высокое содержание ЛФ в молоке млечных желез способствует формированию иммунитета у потомства. Позже ЛФ обнаружили в крови, слезной жидкости и слюне [4], что дало стимул для изучения местного иммуномодулирующего и антимикробного действия этого вещества. ЛФ синтезируется также в нейтрофилах в местах инфекции и воспаления [5]. Наряду с эндогенно синтезируемым в организме в настоящее время доступны пероральные формы ЛФ для оптимизации рациона питания детей и взрослых [6, 7].

ЛФ и железо

Основная функция ЛФ – регулировать концентрацию свободного железа в биологических жидкостях путем образования хелатного комплекса с ионами металла. Одна молекула ЛФ способна связывать два иона трехвалентного железа [8].

Контроль за доступностью железа имеет важное значение в гомеостатических условиях и значительно возрастает при развитии инфекции. Железо является эссенциальным элементом для метаболизма как хозяина, так и патогенных микроорганизмов. Двухвалентное железо участвует в реакции Фентона, в процессе которой из пероксида водорода образуется высокоактивный гидроксильный радикал, способный мгновенно реагировать с любой окисляемой молекулой в ближайшем окружении. Этот механизм может носить повреждающее или защитное действие в зависимости от того, в какой клетке он происходит. Железо оказывает регулирующее влияние на функцию и дифференцировку иммунных клеток. Недостаток железа приводит к снижению бактерицидной активности макрофагов, общего количества Т-лимфоцитов и продукции ИЛ-2 активированными лимфоцитами, угнетению активности ферментов – миелопероксидазы нейтрофилов, продуцирующей активный кислород для внутриклеточного уничтожения патогенов, и рибонуклеотидредуктазы, необходимой для синтеза ДНК и клеточной пролиферации. И избыток, и дефицит железа оказывают негативное влияние на иммунную функцию и резистентность к инфекции [9].

Значение железа для метаболизма микроорганизмов подтверждается наблюдениями, в которых дефицит этого элемента был ассоциирован со снижением риска развития в эндемичных регионах таких инфекционных заболеваний, как малярия [10]. И напротив, дополнительный прием железа увеличивал общую смертность среди детей в эпидемически неблагополучных регионах [11–13]. Вместе с тем тяжелый железодефицит и анемия могут иметь противоположный эффект, подавляя пролиферацию иммунных клеток [14].

Необходимо отметить, что не только железо влияет на течение иммунных реакций. Активация иммунной системы, в свою очередь, влияет на метаболизм железа и пространственно-временное распределение этого микроэлемента в организме. Воспаление или инфекция приводят к характерным изменениям в крови: снижению содержания железа и повышению концентрации ферритина, который относится к белкам острой фазы воспаления [15]. Эти изменения обнаруживаются при множестве заболеваний и инфекций, в том числе при *SARS-CoV-2*. Гиперферритинемия ассоциирована с более тяжелым клиническим течением COVID-19 [16, 17], а стойкие изменения гомеостаза железа были связаны с длительным патологическим воспалением и нарушением функции легких [18, 19].

Центральное значение железа во взаимодействии хозяина и микроорганизмов и, следовательно, в течении инфекций привело к появлению различных стратегий ограничения железа для проникновения патогенов [20, 21].

Антимикробное действие ЛФ

ЛФ оказывает антимикробное действие благодаря способности хелатировать железо и взаимодействовать с бактериальными и вирусными анионными компонентами поверхности. Благодаря катионной природе ЛФ связывается с клетками, защищая хозяина от бактериальных и вирусных повреждений [22]. ЛФ относится к системе врожденного иммунитета и оказывает противомикробное действие в отношении различных видов микроорганизмов, в том числе бактерий (грамотрицательных и грамположительных), вирусов и грибов. Другой механизм, с помощью которого ЛФ может оказывать противомикробное действие, заключается в его прямом связывании с микробами, что вызывает дестабилизацию клеточных мембран ряда бактерий [23]. У ЛФ обнаружена протеолитическая активность [24] – присоединяясь к бактериальным адгезинам, он снижает способность бактерий образовывать биопленки [25].

У ЛФ обнаружено и бактерицидное, и бактериостатическое действие. В материнском молоке чаще всего встречается несодержащая железа форма ЛФ, которая способна уничтожать *P. aeruginosa*, *Vibrio cholera*, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *E. coli* и *C. albicans*. Бактериостатические эффекты ЛФ частично объясняются его способностью удерживать железо у бактерий, которые нуждаются в нем для роста. ЛФ также проявляет противовирусную, противогрибковую и противопротозойную активность, которая, вероятно, отличается от его способности хелатировать железо [26].

С 1990-х годов список чувствительных к ЛФ патогенных вирусов человека непрерывно растет и в настоящее время включает цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), ротавирус, полиовирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гепатитов В и С, вирус парагриппа, альфавирус, хантавирус, вирус папилломы человека, аденовирус, энтеровирус 71, эховирус 6, вирус гриппа А и вирус японского энцефалита [27], а также вирус атипичной пневмонии (*SARS-CoV*), генетическая последовательность которого сходна с последовательностью коронавируса *SARS-CoV-2* более чем на 79% [28, 29].

Способность ЛФ ингибировать проникновение вируса может проявляться через связывание с молекулами клеточной поверхности или вирусными частицами, либо с тем и другим вместе.

На поверхности клеток находятся гепарансульфатные протеоглики (HSPG), которые выступают в качестве молекул начальной адгезии для ряда вирусов, вследствие чего концентрации вирусов повышается и увеличивается вероятность их проникновения в клетку. Исследования продемонстрировали роль ЛФ в предотвращении проникновения вируса путем связывания с HSPG [30]. ЛФ также может напрямую связываться с вирусными частицами, например гепатита С (ВГС), препятствуя связи с клетками-мишенями [31]. В отношении вируса иммунодефицита человека была показана способность ЛФ подавлять репликацию вируса в клетках [32].

Непрямое противовирусное действие ЛФ связано с воздействием на иммунные клетки, которые играют решающую роль на ранних стадиях вирусной инфекции. В исследованиях было показано, что дополнительный

прием ЛФ в дозе 100–1000 мг в день снижает частоту возникновения острых респираторных и кишечных вирусных заболеваний [33, 34].

Иммуномодулирующее и противовоспалительное действие ЛФ

Важная иммуномодулирующая роль ЛФ проистекает из его способности поддерживать иммунный и физиологический гомеостаз и ограничивать повреждение тканей за счет модуляции цитокинов, хемокинов и рецепторов клеточной поверхности, участвующих в каскадах сигнальных путей [35, 36].

Противовоспалительная активность ЛФ опосредуется способностью проникать внутрь ядра клеток-хозяев, подавляя, таким образом, синтез генов провоспалительных цитокинов. В частности, ЛФ подавляет синтез ИЛ-6, который участвует в нарушениях гомеостаза железа и приводит к перегрузке внутриклеточным железом, способствуя репликации вируса и инфекции.

Основной причиной смерти при COVID-19 является не столько прямое повреждение клеток вирусом, сколько цитокиновый шторм с гиперактивацией иммунного ответа и гипервоспалением, приводящий к острому респираторному дистресс-синдрому и полиорганной недостаточности [37]. Для критического течения COVID-19 характерна патологическая активация врожденного и приобретенного иммунитета, дисрегуляция синтеза иммунорегуляторных, про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ), гранулоцитарномacroфагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ИФН- γ -индуцируемого белка 10, ИФН- α и ИФН- β , моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (МХБ-1), макрофагального воспалительного белка 1 α (МВБ-1 α), а также маркеров воспаления (СРБ, ферритин). ЛФ обладает способностью подавлять производство провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β и ФНО- α , и стимулировать производство противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) [35]. В экспериментальных условиях, моделирующих сепсис, ЛФ снижал уровень ИЛ-6 и ФНО- α [38] и подавлял повышение ферритина [39]. Если гипотеза о том, что ЛФ может модулировать сверхактивный иммунный и воспалительный ответ на вирусную инфекцию, верна, то ЛФ может быть кандидатом дополнительного лечения тяжелых случаев COVID-19.

Установлено, что дети реже болеют COVID-19 и, как правило, в более легкой форме. Chang R. с соавт. предполагают, что отчасти это может быть объяснено высоким содержанием лактоферрина в грудном молоке и детских смесях, хотя эта гипотеза нуждается в подтверждении [40]. Исследования течения новой коронавирусной инфекции у детей показывают, что у педиатрических пациентов синдром высвобождения цитокинов, как правило, относительно мягкий, а уровень смертности ниже, чем у взрослых. Интересно, что аналогичное, более легкое, течение заболевания у детей наблюдалось и во время предыдущих вспышек коронавирусных инфекций, вызванных

вирусом атипичной пневмонии (*SARS-CoV*) и вирусом ближневосточного респираторного синдрома (*MERS-CoV*). Предполагают, что на раннем этапе жизни существует несколько механизмов, которые самостоятельно регулируют интенсивность воспалительной реакции, и что лактоферрин является частью этой системы.

Грудное молоко обеспечивает младенцев необходимыми питательными веществами, включая воду, углеводы, липиды, белки, витамины и минералы, а также биоактивные молекулы, такие как цитокины, факторы роста и олигосахариды [41]; оно формирует микробиоту кишечника и регулирует развитие иммунной системы [42]. В грудном молоке присутствует широкий спектр иммунологических компонентов, которые оказывают разнообразное действие на местный, клеточный и гуморальный иммунитет, включая защиту от бактериальных и вирусных инфекций [43]. Наряду с антителами ребенок получает с молоком матери ряд неспецифических защитных компонентов, включая олигосахариды, нуклеотиды и белки, такие как лактоферрин и α -лактальбумин. Грудное молоко формирует первую линию защиты новорожденного. Известно, что младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, реже страдают от инфекционных заболеваний, включая инфекционные диареи, острые респираторные заболевания, средний отит и другие, по сравнению со сверстниками на искусственном вскармливании [44, 45].

Еще одно интересное наблюдение заключается в том, что насыщенный цинком лактоферрин, по-видимому, может оказывать более сильное противовирусное действие [46]. Это особенно актуально при COVID-19, поскольку добавление цинка было предложено в качестве возможного дополнительного вмешательства при болезни [47].

Еще одна важная функция ЛФ – ингибирование активных форм кислорода (АФК), которые в большом количестве вырабатываются гранулоцитами при воспалении. ЛФ в основном угнетает производство АФК и дальнейшее перекисное окисление липидов через хелатирование железа [48].

Уровень ЛФ в крови может использоваться как биомаркер некоторых воспалительных заболеваний, таких как сепсис или тяжелый острый респираторный синдром [49]. ЛФ в кале считается неинвазивным чувствительным биомаркером, который можно использовать в диагностике и прогнозировании тяжести болезни Крона и хронических воспалительных заболеваний кишечника [50, 51].

ЛФ может быть рекомбинантным или полученным естественным путем из источников крупного рогатого скота или млекопитающих и рассматривается Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) как общепризнанное безопасное (GRAS) вещество без противопоказаний. ЛФ широко используется в качестве пищевой добавки в детских смесях, а в клинических исследованиях использовались дозы ЛФ от 100 мг до 4,5 г в день по различным показаниям без явной токсичности. Исследованы новые формы ЛФ, включая инкапсуляцию и липосомализацию [52, 53], а также исследуются и разрабатываются производные ЛФ и родственных пептидов, такие как лактоферрицин и лактоферрамин с более сильными противовирусными свойствами [54].

Кроме того, было обнаружено, что ЛФ является идеальным наноносителем для некоторых гидрофобных лекарственных средств и БАД к пище благодаря сверхэкспрессии его рецептора на поверхности многих клеток, а также хорошим кандидатом для изготовления наноносителей для специфической доставки фармсубстанций при опухолях головного мозга благодаря способности ЛФ преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [1].

Лактоферрин и SARS-CoV-2

В настоящее время благодаря противовирусным, иммуномодулирующим и противовоспалительным свойствам ЛФ рассматривают в качестве дополнительного профилактического и лечебного средства при COVID-19 [29, 40, 55]. Предполагают, что при грудном вскармливании ЛФ будет защищать младенца от заражения COVID-19 [56].

В исследованиях *in vitro* ЛФ проявил противовирусную активность против SARS-CoV-2 за счет прямого присоединения как к SARS-CoV-2, так и к компонентам клеточной поверхности. Эта активность варьировалась в зависимости от концентрации (100/500 мкг на 1 мл), множественности инфекции (0,1/0,01) и типа клеток (клетки Vero E6 / Caco-2). Результаты компьютерного моделирования подтверждают гипотезу о прямом распознавании между ЛФ и шиповидным S-гликопротеином, что может препятствовать проникновению вируса в клетки [57].

Применение лактоферрина при COVID-19 было изучено в двух исследованиях в Италии [58] и Испании [53]. В исследовании Е. Сатрионе с соавт. приняли участие 92 пациента с подтвержденным COVID-19: 25 пациентов с асимптоматической формой и 67 пациентов с легкой умеренной степенью тяжести заболевания. Участники были разделены на три группы: 32 пациента (14 госпитализированных и 18 на домашней изоляции) получали липосомальную форму коровьего ЛФ: 1 г в день перорально и интраназально по 16 мг в день в каждую ноздрю; 32 госпитализированных пациента получали стандартную лекарственную терапию (гидроксихлорохин, азитромицин и лопинавир/дарунавир); и 28 пациентов находились на домашней изоляции, не принимая лекарственных препаратов. Кроме того, 32 здоровых человека с отрицательным результатом на COVID-19 были добавлены в качестве контрольной группы для дополнительного анализа. У пациентов с COVID-19, принимавших ЛФ, значительно раньше наблюдалось количественное исчезновение вируса SARS-CoV-2 в реакции обратной транскрипции и количественной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР), чем у пациентов других групп: 14,3 против 27,1 дня в группе стандартной лекарственной терапии и 32,6 дня в группе не получавших лечения ($p < 0,0001$). Прием ЛФ способствовал более быстрому, по сравнению с другими схемам, исчезновению клинических симптомов заболевания, а также влиял на лабораторные показатели воспаления и тромбообразования: снижал концентрацию ферритина, ИЛ-6 и (или) D-димера в сыворотке. Прием ЛФ на протяжении 30 дней не был ассоциирован с развитием нежелательных лекарственных реакций [58].

В испанском исследовании [53] наряду с липосомальной формой ЛФ пациенты, находящиеся на домашней

изоляции, получали витамин С и цинк. Лактоферрин использовался в разных формах: сироп, интраназальные капли, спрей, аэрозоль и т.д. Применение ЛФ позволило всем пациентам полностью и быстро выздороветь в течение первых 4–5 дней. Прием ЛФ в более низких дозах предупреждал развитие заболевания у здоровых людей, непосредственно контактировавших с больными [53].

Необходимо отметить, что в настоящее время проводится еще ряд исследований по включению ЛФ в программы стационарного лечения COVID-19 [59] и возможности его применения с профилактической целью у медицинского персонала, контактирующего с коронавирусами больными [60]. Данные экспериментальных и клинических исследований позволяют рассматривать ЛФ как потенциальный иммунонутриент для оптимизации диетотерапии при новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Список литературы / References

- Levy PF, Viljoen M. Lactoferrin: a general review. *Haematologica*. 1995 May-Jun; 80 (3): 252–67. PMID: 7672721.
- Sorensen M, Sorensen SPL. The proteins in whey. *C R Trav Lab Carlsb Ser Chim* 1940; 23: 55–99.
- Johanson B, Virtanen AI, Tveit RC, Dodson RM. Isolation of an iron-containing red protein from human milk. *Acta Chem Scand* 1960; 14: 510–12.
- Steijns JM, van Hooijdonk AC. Occurrence, structure, biochemical properties and technological characteristics of lactoferrin. *Br J Nutr*. 2000 Nov; 84 Suppl 1: S11–7. DOI: 10.1017/S0007114500002191. PMID: 11242441.
- Zimecki M, Actor JK, Kruzel ML. The potential for Lactoferrin to reduce SARS-CoV-2 induced cytokine storm. *Int Immunopharmacol*. 2021 Jun;95:107571. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107571. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33765614; PMCID: PMC7953442.
- Sinopoli A, Isonne C, Santoro MM, Baccolini V. The effects of orally administered lactoferrin in the prevention and management of viral infections: A systematic review. *Rev Med Virol*. 2021 May 28; e2261. DOI: 10.1002/rmv.2261. Epub ahead of print. PMID: 34133812.
- Almeida CC, Mendonça Pereira BF, Leandro KC, Costa MP, Spisso BF, Conte-Junior CA. Bioactive Compounds in Infant Formula and Their Effects on Infant Nutrition and Health: A Systematic Literature Review. *Int J Food Sci*. 2021 May 14; 2021: 8850080. DOI: 10.1155/2021/8850080. PMID: 34095293; PMCID: PMC8140835.
- Lönnérdal B, Iyer S. Lactoferrin: molecular structure and biological function. *Annu Rev Nutr*. 1995; 15: 93–110. DOI: 10.1146/annurev.nu.15.070195.000521. PMID: 8527233.
- Nairz M, Weiss G. Iron in infection and immunity. *Mol Aspects Med*. 2020 Oct; 75: 100864. DOI: 10.1016/j.mam.2020.100864. Epub 2020 May 24. PMID: 32461004.
- Kabyemela ER, Fried M, Kurtis JD, Mutabingwa TK, Duffy PE. Decreased susceptibility to *Plasmodium falciparum* infection in pregnant women with iron deficiency. *J Infect Dis*. 2008 Jul 15; 198 (2): 163–6. DOI: 10.1086/589512. PMID: 18500927.
- Oppenheimer SJ, Gibson FD, Macfarlane SB, Moody JB, Harrison C, Spencer A, Bunari O. Iron supplementation increases prevalence and effects of malaria: report on clinical studies in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1986;80(4): 603–12. DOI: 10.1016/0035-9203(86)90154-9. PMID: 3101243.
- Smith AW, Hendrickse RG, Harrison C, Hayes RJ, Greenwood BM. The effects on malaria of treatment of iron-deficiency anaemia with oral iron in Gambian children. *Ann Trop Paediatr*. 1989 Mar; 9 (1): 17–23. DOI: 10.1080/02724936.1989.11748589. PMID: 2471438.
- Gwamaka M, Kurtis JD, Sorensen BE, Holte S, Morrison R, Mutabingwa TK, Fried M, Duffy PE. Iron deficiency protects against severe *Plasmodium falciparum* malaria and death in young children. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr; 54 (8): 1137–44. DOI: 10.1093/cid/cis010. Epub 2012 Feb 21. PMID: 22354919; PMCID: PMC3309886.
- Atkinson SH, Armitage AE, Khandwala S, Mwangi TW, Uyoga S, Bejon PA, Williams TN, Prentice AM, Drake-Smith H. Combinatorial effects of malaria season, iron deficiency, and inflammation determine plasma hepcidin concentration in African children. *Blood*. 2014 May 22; 123 (21): 3221–9. DOI: 10.1182/blood-2013-10-533000. Epub 2014 Mar 4. PMID: 24596418; PMCID: PMC4046425.
- Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1): 40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30401705; PMCID: PMC6536698.
- Melo AKG, Milby KM, Caparroz ALMA, Pinto ACPN, Santos RRP, Rocha AP, Ferreira GA, Souza VA, Valadares LDA, Vieira RMRA, Pileggi GS, Trevisani VFM. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Jun 29; 16 (6): e0253894. DOI: 10.1371/journal.pone.0253894. PMID: 34185801; PMCID: PMC8241122.
- Bellmann-Weiler R, Lanser L, Barkel R, Rangger L, Schapfl A, Schaber M, Fritsche G, Wöll E, Weiss G. Prevalence and Predictive Value of Anemia and Dysregulated Iron Homeostasis in Patients with COVID-19 Infection. *J Clin Med*. 2020 Jul 29; 9 (8): 2429. DOI: 10.3390/jcm9082429. PMID: 32751400; PMCID: PMC7454087.
- Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S, Pizzini A, Aichner M, Sonnweber B, Kurz K, Koppelschäfer S, Haschka D, Petzer V, Hilbe R, Theurl M, Lehner D, Nairz M, Puchner B, Luger A, Schwabl C, Bellmann-Weiler R, Wöll E, Widmann G, Tancevski I, Judith-Löffler-Ragg, Weiss G. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. *Respir Res*. 2020 Oct 21; 21 (1): 276. DOI: 10.1186/s12931-020-01546-2. PMID: 33087116; PMCID: PMC7575703.
- Habib HM, Ibrahim S, Zaim A, Ibrahim WH. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators. *Biomed Pharmacother*. 2021 Apr; 136: 111228. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111228. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33454595; PMCID: PMC7836924.
- Harmen MC, Swart PJ, de Béthune MP, Pauwels R, De Clercq E, The TH, Meijer DK. Antiviral effects of plasma and milk proteins: lactoferrin shows potent activity against

- both human immunodeficiency virus and human cytomegalovirus replication in vitro. *J Infect Dis*. 1995 Aug; 172 (2): 380–8. DOI: 10.1093/infdis/172.2.380. PMID: 7622881.
21. Haschka D, Hoffmann A, Weiss G. Iron in immune cell function and host defense. *Semin Cell Dev Biol*. 2021 Jul; 115: 27–36. DOI: 10.1016/j.semcdb.2020.12.005. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33386235.
 22. Legrand D, Pierce A, Elss E, Carpentier M, Mariller C, Mazurier J. Lactoferrin structure and functions. *Adv Exp Med Biol*. 2008; 606: 163–94. DOI: 10.1007/978-0-387-74087-4_6. PMID: 18183929.
 23. Ling JM, Schryvers AB. Perspectives on interactions between lactoferrin and bacteria. *Biochem Cell Biol*. 2006 Jun; 84 (3): 275–81. DOI: 10.1139/o06-044. PMID: 16936797.
 24. Gomez HF, Ochoa TJ, Carlin LG, Cleary TG. Human lactoferrin impairs virulence of *Shigella flexneri*. *J Infect Dis*. 2003 Jan 1; 187 (1): 87–95. DOI: 10.1086/345875. Epub 2002 Dec 13. PMID: 12508150.
 25. Dial EJ, Lichtenberger LM. Effect of lactoferrin on *Helicobacter felis* induced gastritis. *Biochem Cell Biol*. 2002; 80 (1): 113–7. DOI: 10.1139/o01-205. PMID: 11908634.
 26. Lönnerdal B, Erdmann P, Thakkar SK, Sauter J, Destailats F. Longitudinal evolution of true protein, amino acids and bioactive proteins in breast milk: a developmental perspective. *J Nutr Biochem*. 2017 Mar; 41: 1–11. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2016.06.001. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27771491.
 27. Ng TB, Cheung RC, Wong JH, Wang Y, Ip DT, Wan DC, Xia J. Antiviral activities of whey proteins. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2015 Sep; 99 (17): 6997–7008. DOI: 10.1007/s00253-015-6818-4. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26198883; PMCID: PMC7080083.
 28. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия-11 (07.05.2021). Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version-11.
 29. Lang J, Yang N, Deng J, Liu K, Yang P, Zhang G, Jiang C. Inhibition of SARS pseudovirus cell entry by lactoferrin binding to heparan sulfate proteoglycans. *PLoS One*. 2011; 6 (8): e23710. DOI: 10.1371/journal.pone.0023710. Epub 2011 Aug 22. PMID: 21887302; PMCID: PMC3161750.
 30. Andersen JH, Jensen H, Sandvik K, Gutfenberg TJ. Anti-HSV activity of lactoferrin and lactoferricin is dependent on the presence of heparan sulphate at the cell surface. *J Med Virol*. 2004 Oct; 74 (2): 262–71. DOI: 10.1002/jmv.20171. PMID: 15332275.
 31. Nozaki A, Ikeda M, Naganuma A, Nakamura T, Inudoh M, Tanaka K, Kato N. Identification of a lactoferrin-derived peptide possessing binding activity to hepatitis C virus E2 envelope protein. *J Biol Chem*. 2003 Mar 21; 278 (12): 10162–73. DOI: 10.1074/jbc.M207879200. Epub 2003 Jan 9. PMID: 12522210.
 32. Puddu P, Borghi P, Gessani S, Valentini P, Belardelli F, Seganti L. Antiviral effect of bovine lactoferrin saturated with metal ions on early steps of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Int J Biochem Cell Biol*. 1998 Sep; 30 (9): 1055–62. DOI: 10.1016/S1357-2725(98)00066-1. PMID: 9785469.
 33. Vitefta L, Coulson S, Beck SL, Gramotnev H, Du S, Lewis S. The clinical efficacy of a bovine lactoferrin/whey protein Ig-rich fraction (LF/IgF) for the common cold: a double blind randomized study. *Complement Ther Med*. 2013 Jun; 21 (3): 164–71. DOI: 10.1016/j.ctim.2012.12.006. Epub 2013 Jan 8. PMID: 23642947.
 34. Wakabayashi H, Oda H, Yamauchi K, Abe F. Lactoferrin for prevention of common viral infections. *J Infect Chemother*. 2014 Nov; 20 (11): 666–71. DOI: 10.1016/j.jiac.2014.08.003. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25182867.
 35. Legrand D. Overview of Lactoferrin as a Natural Immune Modulator. *J Pediatr*. 2016 Jun; 173 Suppl: S10–S5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.02.071. PMID: 27234406.
 36. Kruzel ML, Zimecki M, Actor JK. Lactoferrin in a Context of Inflammation-Induced Pathology. *Front Immunol*. 2017 Nov 6; 8: 1438. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01438. PMID: 29163511; PMCID: PMC5681489.
 37. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045.
 38. Zimecki M, Wtazczyk A, Zagulski T, Kübler A. Lactoferrin lowers serum interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha levels in mice subjected to surgery. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1998; 46 (2): 97–104. PMID: 9613707.
 39. Rosa L, Cutone A, Lepanto MS, Paesano R, Valentini P. Lactoferrin: A Natural Glycoprotein Involved in Iron and Inflammatory Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2017 Sep 15; 18 (9): 1985. DOI: 10.3390/ijms18091985. PMID: 28914813; PMCID: PMC5618634.
 40. Chang R, Ng TB, Sun WZ. Lactoferrin as potential preventative and adjunct treatment for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Sep; 56 (3): 106118. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106118. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32738305; PMCID: PMC7390755.
 41. Boix-Amorós A, Collado MC, Van't Land B, Calvert A, Le Doare K, Garssen J, Hanna H, Khaleva E, Peroni DG, Geddes DT, Kozyskyj AL, Warner JO, Munblit D. Reviewing the evidence on breast milk composition and immunological outcomes. *Nutr Rev*. 2019 May 21; nuz 019. DOI: 10.1093/nutrit/nuz019. Epub ahead of print. PMID: 31111150.
 42. Morin S.T., Buck R.H., Farrow M., Hickey R.M., Milk-derived anti-infectives and their potential to combat bacterial and viral infection. *Journal of Functional Foods*, Vol-ume 81, 2021. p. 104442. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104442>
 43. Walker WA, Iyengar RS. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatr Res*. 2015 Jan; 77 (1–2): 220–8. DOI: 10.1038/pr.2014.160. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25310762.
 44. Duijls L, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA. Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. *Pediatrics*. 2010 Jul; 126 (1): e18–25. DOI: 10.1542/peds.2008-3256. Epub 2010 Jun 21. PMID: 20566605.
 45. Rebhan B, Kohlhuber M, Schwegler U, Fromme H, Abou-Dakn M, Koletzko BV. Breast-feeding duration and exclusivity associated with infants' health and growth: data from a prospective cohort study in Bavaria, Germany. *Acta Paediatr*. 2009 Jun; 98 (6): 974–80. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01281.x. PMID: 19484835.
 46. Marchetti M, Superfi F, Ammendola MG, Rossi P, Valentini P, Seganti L. Inhibition of poliovirus type 1 infection by iron-, manganese- and zinc-saturated lactoferrin. *Med Microbiol Immunol*. 1999 May; 187 (4): 199–204. DOI: 10.1007/s004300050093. PMID: 10363676.
 47. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020 May; 92 (5): 479–490. DOI: 10.1002/jmv.25707. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32052466; PMCID: PMC7166986.
 48. Konishi M, Iwasa M, Yamauchi K, Sugimoto R, Fujita N, Kobayashi Y, Watanabe S, Teraguchi S, Adachi Y, Kaito M. Lactoferrin inhibits lipid peroxidation in patients with chronic hepatitis C. *Hepato Res*. 2006 Sep; 36 (1): 27–32. DOI: 10.1016/j.hepre.2006.06.005. Epub 2006 Jul 20. PMID: 16857423.
 49. Reghunathan R, Jayapal M, Hsu LY, Chng HH, Tai D, Leung BP, Melendez AJ. Expression profile of immune response genes in patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *BMC Immunol*. 2005 Jan 18; 6: 2. DOI: 10.1186/1471-2172-6-2. PMID: 15655079; PMCID: PMC546205.
 50. Buderus S, Boone J, Lyster D, Lentze MJ. Fecal lactoferrin: a new parameter to monitor infliximab therapy. *Dig Dis Sci*. 2004 Jun; 49 (6): 1036–9. DOI: 10.1023/b:ddas.0000034568.69407.47. PMID: 15309897.
 51. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lyster D, Camilleri M, Hanauer SB. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2003 Jun; 98 (6): 1309–14. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07458.x. PMID: 12818275.
 52. Ishikado A, Imanaka H, Takeuchi T, Harada E, Makino T. Liposomalization of lactoferrin enhanced its anti-inflammatory effects via oral administration. *Biol Pharm Bull*. 2005 Sep; 28 (9): 1717–21. DOI: 10.1248/bpb.28.1717. PMID: 16141546.
 53. Serrano, G., Kochergina, I., Albors, A., Díaz, E., Oroval, M., Hueso, G., & Serrano, J. Liposomal Lactoferrin as Potential Preventative and Cure for COVID-19. *Int J Res Health Sci* 2020; 8: 8–15.
 54. Bruni N, Capucchio MT, Biasibetti E, Pessione E, Cirincione S, Giraudo L, Corona A, Dosio F. Antimicrobial Activity of Lactoferrin-Related Peptides and Applications in Human and Veterinary Medicine. *Molecules*. 2016 Jun 11; 21 (6): 752. DOI: 10.3390/molecules21060752. PMID: 27294909; PMCID: PMC6273662.
 55. Wang Y, Wang P, Wang H, Luo Y, Wan L, Jiang M, Chu Y. Lactoferrin for the treatment of COVID-19 (Review). *Exp Ther Med*. 2020 Dec; 20 (6): 272. DOI: 10.3892/etm.2020.9402. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33199997; PMCID: PMC7664603.
 56. Peroni DG, Fanos V. Lactoferrin is an important factor when breastfeeding and COVID-19 are considered. *Acta Paediatr*. 2020 Oct; 109 (10): 2139–2140. DOI: 10.1111/apa.15417. Epub 2020 Jun 28. PMID: 32557901; PMCID: PMC7323098.
 57. Campione E, Lanna C, Cosio T, Rosa L, Conte MP, Iacovelli F, Romeo A, Falconi M, Del Vecchio C, Franchini E, Lia MS, Minieri M, Chiamonte C, Cioffi M, Nuccetelli M, Termini A, Iannuzzi L, Coppola L, Magrini A, Bernardini S, Sabatini S, Rosapepe F, Bartoletti PL, Moricca N, Di Lorenzo A, Andreoni M, Sarmati L, Miani A, Piscitelli P, Valentini P, Bianchi L. Lactoferrin Against SARS-CoV-2: In Vitro and In Silico Evidence. *Front Pharmacol*. 2021 Jun 17; 12: 666600. DOI: 10.3389/fphar.2021.666600. PMID: 34220505; PMCID: PMC8242182.
 58. Campione, E, Lanna, C, Cosio, T, et al. Lactoferrin as potential supplementary nutraceutical agent in COVID-19 patients: in vitro and in vivo preliminary evidences [published online ahead of print 2020]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.08.11.244996v4.full.pdf>. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.08.11.244996>
 59. ClinicalTrials.gov. Lactoferrin in Covid-19 Hospitalized Patients (LAC) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04847791>
 60. ClinicalTrials.gov. Lactoferrin for Prevention of COVID-19 in Health Care Workers (LF-COVID). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04526821>

Статья поступила / Received 19.07.2021
Получена после рецензирования / Revised 09.08.2021
Принята в печать / Accepted 16.08.2021

Сведения об авторах

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591
Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии². E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333
Прокопенко Елена Валерьевна, врач-эндокринолог, диетолог, врач-методолог медицинского департамента². E-mail: elvprokopenko@gmail.com
Волкова Людмила Юрьевна, к.м.н., ст. преподаватель отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи³. E-mail: lvolkova2912@yandex.ru
Водолазкая Ангелина Николаевна, врач диетолог-эндокринолог медицинского центра⁴. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com

¹ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

²ОО «МС Групп», Москва

³ФБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва

⁴ОО «Эль-Клиник», Москва

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

About authors

Orlova Svetlana V., DM Sci, prof., head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591
Nikitina Elena A., PhD Med, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology². E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3220-0333>
Prokopenko Elena V., endocrinologist, nutritionist, methodologist of Medical Dept². E-mail: elvprokopenko@gmail.com
Volkova Lyudmila Y., PhD Med, senior lecturer at Dept of Organizational and Methodological Management and Analysis of Quality of Medical Care³. E-mail: lvolkova2912@yandex.ru
Vodolazkaya Angelina N., nutritionist-endocrinologist⁴. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com

¹Peoples' Friendship University of Russia Moscow, Russia

²MS Group, Moscow, Russia

³National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁴El-Clinic, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Для цитирования: Орлова С.В., Никитина Е.А., Прокопенко Е.В., Волкова Л.Ю., Водолазкая А.Н. Иммунонутриентные свойства лактоферрина и его защитная роль при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Медицинский алфавит. 2021;(21):22–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-22-26>

For citation: Orlova S.V., Nikitina E.A., Prokopenko E.V., Volkova L.Yu., Vodolazkaya A.N. Immune properties of lactoferrin and its protective role in new coronavirus infection COVID-19. *Medical alphabet*. 2021;(21):22–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-22-26>



Лактоферрин

Предлагаем поставки Лактоферрина – белка, выделенного из молока коров Южной Австралии. Этот нутриент обладает многими функциями для поддержания здоровья:

- Противовирусная активность
- Антимикробная активность
- Иммуномодулирующее и противовоспалительное действие
- Антиоксидантные свойства
- Регулирование содержания железа в организме
- Регулирует рост костной ткани
- Способствует здоровому развитию ЖКТ у новорожденных



POLINGREDIENTS

Всегда рады ответить на Ваши вопросы!

ООО «Полингридиентс»: тел. +7 (499) 398-54-72

E-mail: pavel.sorokin@polingredients.ru

www.polingredients.ru

Дигидрокверцетин как потенциальный иммунонутриент в комплексной терапии COVID-19

В. В. Татаринов¹, С. В. Орлова², Е. А. Никитина², Е. В. Прокопенко³,
А. Н. Водолазкая⁴, Ю. А. Пигарева⁵, К. В. Палий

¹ФГБУН «Институт геохимии имени А. П. Виноградова» Сибирского отделения РАН, г. Иркутск

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

³ООО «МС Групп», Москва

⁴ООО «Эль-Клиник», Москва

⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. В. Виноградова Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Рассмотрены основные аспекты противовирусных, противовоспалительных, антиоксидантных и гепатопротекторных свойств дигидрокверцетина (ДГК), которые могут влиять на течение COVID-19. С учетом низкой токсичности и широкого спектра биологической активности, направленной не только на подавление ферментативных реакций с участием коронавируса, но и на устранение вызванных им поражений во всех основных органах-мишенях, ДГК может быть рекомендован как иммунонутриент для включения в состав комплексной терапии заболевания и в период реконвалесценции COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дигидрокверцетин, антиоксидант, COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Dihydroquercetin as potential immunonutrient in treatment of COVID-19

V. V. Tatarinov¹, S. V. Orlova², E. A. Nikitina², E. V. Prokopenko³,
A. N. Vodolazkaya⁴, Yu. A. Pigareva⁵, K. V. Paliy

¹Institute of Geochemistry n.a. A. P. Vinogradov, Irkutsk, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³El-Clinic, Moscow, Russia

⁴MS Group, Moscow, Russia

⁵City Clinical Hospital n.a. V. V. Vinogradov, Moscow, Russia

SUMMARY

The main aspects of the antiviral, anti-inflammatory, antioxidant and hepatoprotective properties of dihydroquercetin (DHQ), which may affect the course of COVID-19, are considered. Given the low toxicity and a wide range of biological activity, aimed not only at suppressing enzymatic reactions with the participation of coronavirus, but also at eliminating the lesions caused by it in all the main target organs, dihydroquercetin can be recommended for inclusion in the complex therapy of the disease and during the recovery period of COVID-19.

KEY WORDS: dihydroquercetin, antioxidant, COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

This publication was supported by Peoples' Friendship University of Russia Strategic Academic Leadership Program.

Введение

Стремительная вспышка коронавирусной инфекции COVID-19 представляет глобальную проблему для здравоохранения во всем мире. До настоящего времени не разработано специальных лекарственных средств для лечения и профилактики COVID-19, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2. В условиях пандемии вопрос о создании эффективных противовирусных препаратов для лечения новой коронавирусной инфекции стоит наиболее остро, поскольку эффективные методы лечения до сих пор не разработаны и терапия часто сводится к симптоматическому лечению, опираясь в основном на перепрофилирование уже существующих препаратов (таких как ритонавир, ремдесивир, фавипиравир) и антибиотики для лечения вторичных инфекций, быстро развивающихся на фоне COVID-19. Дефицит препаратов с клинически подтвержденной эффективностью способствовал тому, что натуральные продукты стали привлекать все больше внимания из-за низкой токсичности и отсутствия побочных эффектов [1–4].

Плейотропные свойства дигидрокверцетина

Дигидрокверцетин (ДГК) – биофлавоноид, обнаруженный в составе некоторых хвойных деревьев, который обладает рядом уникальных лечебных свойств. ДГК привлек внимание исследователей благодаря способности продлевать жизнь тех высших растений, в которых оно было обнаружено.

В 1814 году французский исследователь Шеврель выделил первый флавоноид, названный впоследствии кверцетином. В России изучению флавоноидов положил начало известный ботаник Иван Парфеньевич Бородин в 1873 году. Новый этап в исследовании биофлавоноидов начался с 1936 года, когда американские ученые венгерского происхождения Альберт Сент-Дьерди и Иштван Русняк установили, что полное излечение от цинги возможно лишь в случае комбинации витамина С с другим веществом, повышающим устойчивость капилляров, и выделили это вещество (из цитрусовых), назвав его витамином Р. Впоследствии выяснилось, что

Дигидрокверцетин Эвалар



В России именно Дигидрокверцетин от Эвалар зарегистрирован как средство для поддержания в норме проходимости воздуха в бронхах, тонуса бронхиальной стенки, функций легких и бронхов¹

Преимущества Дигидрокверцетин от Эвалар:



Высокая дозировка
дигидрокверцетина – 25 мг
в 1 таблетке²



Высококачественное сырье
из лиственницы сибирской
со степенью очистки – 98-100%³



Изготовлен в условиях фарм-
производства по международному
стандарту качества GMP



Наведите
и узнайте
больше



НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

¹ По данным Единого реестра свидетельств о государственной регистрации, октябрь 2020 г. ² 100% от адекватного уровня суточного потребления. ³ По данным внутреннего входного контроля. Протоколы №С-754, С-966, С-96.

витамин Р – это не одно вещество, а целый ряд соединений, и название «витамин Р» было заменено термином «биофлавоноиды».

В конце 40-х годов XX века в лабораториях лесных продуктов в штате Орегон (США) (Oregon Forest Products Laboratory) начались исследования химического состава коры деревьев западных сосновых пород с целью определить возможность ее применения. Одной из первых изучили кору пихты Дугласа (*Douglas fir*). Коммерчески важным ингредиентом в коре пихты Дугласа был обнаружен ДГК (Pew, C. John, 1947).

В настоящее время основным сырьем для получения ДГК в промышленных масштабах служит древесина лиственницы сибирской (*Larix sibirica Ledeb*) и лиственницы даурской (*Larix dahurica Turcz*). Древесина лиственницы содержит до 2,5% флавоноидов, среди которых на долю ДГК приходится до 90–95% общей суммы флавоноидов [5, 6]. ДГК широко используется в медицинской, пищевой, фармацевтической и парфюмерной промышленности [7–10]. Как консервант ДГК добавляется в сухое молоко, кондитерские изделия, масло и др. Для проявления антиоксидантного действия ДГК вносят в различные мази.

Дигидрокверцетин – биофлавоноид с широким спектром фармакологических свойств, обладает антирадикальной и антиоксидантной активностью, превышающей известные природные аналоги (витамины В, С и другие) в более чем 10 раз [11, 12], обладает антибиотическими, радиопротекторными и иммуномодулирующими свойствами. Установлены бактерицидное действие по отношению к патогенным бактериям, грибам и вирусам и положительное влияние на молочнокислую микрофлору кишечника [13].

В более ранних работах противовирусные свойства ДГК были исследованы *in vitro* [14, 15] и *in vivo* [15] в отношении представителя семейства пикорнавирусов – вируса Коксаки В4 (одной из основных причин возникновения сахарного диабета 1 типа). Отмечается, что эффект ДГК при лечении вирусного панкреатита был сопоставим с эффектом рибавирина (ранее был одобрен для лечения COVID-19) или превышал его. В работе [16] установлено, что противовирусная активность дигидрокверцетина в отношении вирусов гриппа А и В сопоставима или выше, чем у ремантадина.

ДГК положительно влияет на молекулярные механизмы, лежащие в основе регулирования сосудистой проницаемости и резистентности сосудистой стенки, а также на метаболизм арахидоновой кислоты, что позволяет использовать ДГК при воспалительных заболеваниях, аллергических и геморрагических синдромах. ДГК способствует снижению уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1 β , интерлейкина-6).

При длительном приеме ДГК способствует поддержанию функций иммунной системы, предупреждает обострение хронических заболеваний органов дыхания и возникновение ОРВИ.

Первые клинические испытания ДГК при лечении больных с острой пневмонией были проведены более 20 лет назад [17, 18]. Применение ДГК в комплексной терапии способствовало быстрому купированию легочного воспаления. Зафиксировано ускорение процессов

нормализации основных показателей кровообращения в слизистой оболочке бронхов и снижение в сыворотке крови активных форм кислорода (АФК).

У пациентов с пневмонией, в состав терапии которых был включен 90%-ный ДГК в дозе 40–60 мг четыре раза в день в течение острого и подострого периода, наблюдалось в 1,8 раза более эффективное клинико-рентгенологическое восстановление легочной ткани, а также уменьшение пневмофиброза в 3,6 раза по сравнению с контрольной группой пациентов, у которых ДГК не был включен в состав терапии [19].

Аналогичные результаты были получены при клиническом исследовании эндобронхиальной микрогемодиализации слизистой оболочки бронхов у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [20].

Мембраностабилизирующий эффект ДГК и его окислительно-восстановительные свойства способствуют эффективному функционированию ферментов тканевого дыхания, утилизации кислорода и синтезу АТФ в митохондриях. Наряду со стабилизацией эритроцитарных мембран и улучшением кислородтранспортной функции эритроцитов указанные эффекты определяют антигипоксические, антигемолитические свойства ДГК, способствующие повышению кислородного и энергетического обеспечения клеток.

ДГК блокирует снятие заряда с эритроцитов, тем самым предупреждая их слипание и образование тромбов.

Антитромбоцитарные свойства ДГК широко известны [19, 21]. В работе [22] показано *in vivo*, что ДГК может дозозависимо подавлять агрегацию тромбоцитов, активированных различными индукторами.

ДГК оказывает капилляропротекторное действие, уменьшает проницаемость и ломкость капилляров, улучшает микроциркуляцию, способствует ингибированию действия ферментов, которые разрыхляют соединительную ткань стенок кровеносных сосудов и других систем, но активирует фермент, способствующий «созреванию» коллагена (синергизм действия ДГК в отношении аскорбиновой кислоты), таким образом поддерживая прочность, эластичность и нормализуя проницаемость сосудистой стенки.

ДГК способен снижать проницаемость капилляров в 1,3–1,4 лучше, чем кверцетин, уменьшая при этом экссудативную фазу воспалительной реакции [23].

Являясь лигандом ГАМК-бензодиазепиновых комплексов мозга, ДГК способствует проявлению седативных, гипотензивных и обезболивающих эффектов.

Клинические испытания препаратов с ДГК, которые проводятся в России более 20 лет, показали положительное воздействие ДГК в качестве профилактического средства для снижения рисков сердечно-сосудистых заболеваний, а также при реабилитации после ряда заболеваний – ИБС, дисциркуляторной энцефалопатии, церебрального атеросклероза [24], сахарного диабета, заболеваний легких. [19]. Клинически подтверждено дозозависимое угнетение синтеза холестерина, достигающее 86% [25].

Положительные свойства ДГК проявляются как во внутриклеточной, так и во внеклеточной средах. Исследования на эритроцитах, лейкоцитах, макрофагах

и гепатоцитах показали, что ДГК способствует их большей устойчивости к мембранным повреждениям. ДГК стабилизирует клеточные мембраны, ингибируя свободно-радикальные процессы перекисидного окисления липидов.

Точки приложения дигидрокверцетина при COVID-19

Окислительный стресс является ключевым фактором развития COVID-19 у значительного количества пациентов [26–28]. Особенно это касается тяжелых случаев, при которых проявляются легочная дисфункция, цитокиновый шторм (интенсивная воспалительная реакция) и вирусный сепсис.

Сегодня активно обсуждаются перспективы использования ДГК в качестве регулятора окислительного стресса в составе комплексной терапии при COVID-19 и для профилактики возможных осложнений [29].

Процесс окислительного стресса при COVID-19, сопровождающийся образованием АФК, приводит к глубокому повреждению и двустороннему воспалению тканей легких, нехарактерному для обычного воспаления. Результаты диагностики пациентов с помощью рентгенографии (в том числе компьютерной томографии), а также результаты патологоанатомических исследований умерших пациентов показали, что воспаление при COVID-19 имеет не только вирусную, но и биохимическую этиологию. Развитие гипоксии на фоне течения COVID-19 связано с повреждением молекул гемоглобина в эритроцитах, которые вступают в связь с поверхностными белками мембраны *SARS-CoV-2*. Этот процесс сопровождается выделением в кровь из гемоглобинового гема токсичных ионов железа, которые в свободной форме разносятся по организму. Гемоглобин без железа при прохождении через легкие не способен образовать связь с кислородом и доставить его к тканям. В результате этого гемоглобин прекращает выполнять свои функции и становится переносчиком коронавируса. Свободное железо вызывает перекисное окисление, что приводит к деградации тканей на уровне клеточных компонентов – липидов, ДНК и белков, что в конечном итоге может привести к поражениям головного мозга и нервных тканей. Часть свободного железа связывается с белком и образует ферритин, который является своеобразным маркером COVID-19.

ДГК как антиоксидант способен оборвать цепную реакцию окисления [19, 30–34].

Известно, что регулярное потребление продуктов с ДГК защищает печень от разрушения вирусами и токсичными веществами, улучшает выведение токсинов, радионуклидов и солей тяжелых металлов. Как и все другие флавоноиды, ДГК является хелатирующим агентом и способен связываться с железом [34, 35], ингибируя его участие в генерации АФК [36].

Ряд исследований показывают, что ДГК ингибирует процессы апоптоза, вызванные избыточным железом в печени у крыс [37]. ДГК проявляет схожую биодоступность у людей и крыс [38, 39], а содержание железа в печени у крыс в эксперименте было сопоставимо с таковым для людей при перегрузке железом. Избыток железа приводит к значительному повышению перекисного окисления липидов и белков, а также снижению общей антиоксидантной способности тканей печени

Нарушение функции печени, связанное с накоплением в ней железа в результате деградации гемоглобина, сопровождается выделением в кровь специфического фермента аланинаминотрансферазы, который выступает маркером развития тяжелых форм COVID-19.

ДГК, снижая содержание железа в печени, усиливает регенерацию поврежденных тканей. Применение ДГК способствует улучшению гистопатологической картины печени, снижение вызванных железом воспалительных реакций подтверждается снижением активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови.

Исследования, проведенные на волонтерах, выявили улучшение стабильности психоэмоционального состояния волонтеров в условиях пандемии COVID-19, принимающих продукт углеводной природы, обогащенный наноэмульсией ДГК лиофильной сушки. Волонтеры были подвержены стресс-фактору, обусловленному воздействием информации о динамике и последствиях распространения коронавирусной инфекции. По сравнению с контрольной группой, принимающей продукт плацебо, у волонтеров, принимающих продукт с ДГК, отмечен существенно меньший прирост величины лейкоцитарного индекса интоксикации (6,1 против 40,9%), а также существенно меньшее снижение величины лимфоцитарного индекса (3,8 против 8,0%), косвенно свидетельствующих о состоянии стресса организма. У волонтеров, принимавших продукт с ДГК, отмечено снижение содержания кортизола в сыворотке крови на 7,6%, в то время как у группы, принимающей продукт плацебо, на фоне стресс-фактора уровень кортизола увеличился на 75,9%, что позволяет сделать вывод о повышении резистентности организма волонтеров к действию стрессовых факторов в условиях жизни при пандемии COVID-19 за счет употребления продукта с ДГК [40].

Заключение

Биологическая активность ДГК направлена на восстановление нормального функционирования всех основных органов – мишеней *SARS-CoV-2*, таких как легкие, сердце, печень и другие. Кроме того, ДГК является антикоагулянтом и мощным антиоксидантом, что способствует нормализации гематологических показателей крови. Положительные результаты клинических испытаний, проведенные ранее при лечении острой пневмонии, позволяют предположить, что ДГК может также использоваться для лечения пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Способность ДГК выводить токсичное свободное железо, которое образуется в результате деградации гемоглобина под воздействием *SARS-CoV-2*, позволяет значительно уменьшить деградацию тканей и снизить нагрузку на печень на фоне COVID-19. Все вышеизложенное позволяет рассматривать ДГК как потенциальный иммунонутриент в комплексной терапии *SARS-CoV-2*, значительно уменьшить деградацию тканей и снизить нагрузку на печень на фоне COVID-19.

Список литературы / References

1. Antonio A.D.S., et al. Natural products' role against COVID-19. *RSC Adv.* 2020. Vol. 10. N39. P. 23379–23393. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0RA03774E>
2. Islam M.T., et al. Natural products and their derivatives against coronavirus: A review of the non-clinical and pre-clinical data. *Phytother. Res.* 2020. Vol. 34. N10. P. 2471–2492. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.6700>
3. Gogoi N., et al. Computational guided identification of a citrus flavonoid as potential inhibitor of SARS-CoV-2 main protease. *Mol. Divers.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10150-x>
4. Fischer A., et al. Potential Inhibitors for Novel Coronavirus Protease Identified by Virtual Screening of 606 Million Compounds. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. N10. Article 3626. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21103626>

5. Тюкавкина Н.А., Лаптева К.И., Медведова С.А. Фенольные экстрактивные вещества рода *Larix*. Химия древесины. 1973. Вып. 13. С. 3–17.
6. Тюкавкина Н.А., Лаптева К.И., Медведова С.А. Phenolic extractives of the genus *Larix*. Wood chemistry. 1973. Issue. 13. pp. 3–17.
7. Бабкин В.А., Остроумова Л.А., Дьячкова С.Г., Святкин Ю.К., Бабкин Д.В., Онучина Н.А. Безотходная комплексная переработка биомассы лиственницы сибирской и даурской. Химия в интересах устойчивого развития. 1997. № 5. С. 105–115.
8. Babkin V.A., Ostroumova L.A., Dyachkova S.G., Svyatkin Yu.K., Babkin D.V., Onuchina N.A. Waste-free complex processing of Siberian and Dahurian larch biomass. Chemistry for Sustainable Development. 1997. No. 5. P. 105–115.
9. Тюкавкина Н.А., Руденко И.А., Колесник Ю.А. Природные флавоноиды как биологические антиоксиданты и биологически активные добавки. Вопросы питания. 1996. № 2. С. 33–38.
10. Tyukavkina N.A., Rudenko I.A., Kolesnik Yu.A. Natural flavonoids as biological antioxidants and dietary supplements. Nutrition issues. 1996. No. 2. P. 33–38.
11. Тюкавкина Н.А., Руденко И.А., Колесник Ю.А. Дигидрохверцетин – новая антиоксидантная и биологически активная добавка. Вопросы питания. 1997. № 6. С. 12–15.
12. Tyukavkina N.A., Rudenko I.A., Kolesnik Yu.A. Dihydroquercetin is a new antioxidant and dietary supplement. Nutrition issues. 1997. No. 6. P. 12–15.
13. Плотников М.Б., Тюкавкина Н.А., Плотникова Т.М. Лекарственные препараты на основе диквертина. Томск. 2005. 245 с.
14. Plotnikov M.B., Tyukavkina N.A., Plotnikova T.M. Medicines based on divertin. Tomsk. 2005. 245 p.
15. Щукина О.Г., Юшкова Г.Г., Черняк Ю.И. Исследование процессов перекисидации в организме животных при пероральном введении дигидрохверцетина. Сибирский медицинский журнал. 2008. № 4. С. 46–48.
16. Shchukina O.G., Yushkova G.G., Chernyak Yu.I. Investigation of the processes of peroxidation in the body of animals with oral administration of dihydroquercetin. Siberian medical journal. 2008. No. 4. P. 46–48.
17. Кравченко Л.В. и др. Оценка антиоксидантной и антиокислительной эффективности природного флавоноида дигидрохверцетина. Токсикол. вестн. 2005. № 1. С. 14–20.
18. L.V. Kravchenko and other Assessment of antioxidant and antioxic effectiveness of natural flavonoid dihydroquercetin. Toksikol. vestn. 2005. No. 1. P. 14–20.
19. Потапович А.И., Костюк В.А. Сравнительное исследование антиоксидантных свойств и цитопротекторной активности флавоноидов. Биохимия. 2003. Т. 68. № 5. С. 632–638.
20. Potapovich A.I., Kostyuk V.A. Comparative study of antioxidant properties and cytoprotective activity of flavonoids. Biochemistry. 2003. T. 68. No. 5. P. 632–638.
21. Костыря О.В., Корнеева О.С. О перспективах применения дигидрохверцетина при производстве продуктов с пролонгированным сроком годности. Вестн. ВГУИТ. 2015. № 4 (66). С. 165–170.
22. Kostyrya O.V., Korneeva O.S. On the prospects for the use of dihydroquercetin in the production of products with a prolonged shelf life. Vestn. VSU. 2015. No. 4 (66). P. 165–170.
23. Галочкина А.В. и др. Исследование противовирусной активности дигидрохверцетина в процессе репликации вируса Коксаки В4 in vitro. Вопросы вирусологии. 2016. Т. 61. № 1. С. 27–31. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25968037>
24. Galochkina A.V. et al. Study of the antiviral activity of dihydroquercetin during replication of the Coxsackie B4 virus in vitro. Virology issues. 2016. Vol. 61. No. 1. P. 27–31. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25968037>
25. Galochkina A.V. et al. Virus-inhibiting activity of dihydroquercetin, a flavonoid from *Larix sibirica*, against coxsackievirus B4 in a model of viral pancreatitis. Arch. Virol. 2016. 161 (4). P. 929–938. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00705-016-2749-3>
26. Зарубаев В.В. и др. Противовирусные ВРЧП на основе биологически активных веществ из древесины лиственницы. Биометель ВСПХ СО РАМН. 2010. № 1 (71). С. 76–80.
27. V.V. Zarubaev and others. Antiviral drugs based on biologically active substances from larch wood. Bulletin VSNIS SB RAMS. 2010. No. 1 (71). P. 76–80.
28. Kolkhir V.K. et al. Use of a new antioxidant diquertin as an adjuvant in the therapy of patients with acute pneumonia. Phytother. Res. 1998. Vol. 12. N8. P. 606–608. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(199812\)12:8<606::AID-PTR367%3E3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(199812)12:8<606::AID-PTR367%3E3.0.CO;2-U)
29. Teselkin Yu.O. and others. Использование нового антиоксидантного средства диквертина при лечении больных острой пневмонией. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 1999. № 1. С. 36–40.
30. Teselkin Yu.O. et al. The use of a new antioxidant agent divertin in the treatment of patients with acute pneumonia. Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 1999. No. 1. P. 36–40.
31. Плотников М.Б., Тюкавкина Н.А., Плотникова Т.М. Лекарственные препараты на основе диквертина. Томск: Изд-во Том. ун-та. 2005. 228 с.
32. Plotnikov M.B., Tyukavkina N.A., Plotnikova T.M. Medicines based on divertin. Tomsk: Publishing house of Vol. University. 2005. 228 p.
33. Даниленко С.А. Коррекция дигидрохверцетином нарушений микрогемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких. Сибирский медицинский журнал. 2010. Т. 94. № 3. С. 59–62.
34. Danilenko S.A. Correction of microcirculation disorders with dihydroquercetin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Siberian medical journal. 2010. T. 94. No. 3. P. 59–62.
35. Бизюк Л.А., Королевич М.П. Антиоксидант дигидрохверцетин: клинико-фармакологическая эффективность и пути синтеза. Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. 2013. № 1. С. 13–19. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23878287>
36. Bizyuk L.A., Korolevich M.P. Antioxidant dihydroquercetin: clinical and pharmacological efficacy and synthesis routes. Medical business: scientific and practical therapeutic journal. 2013. No. 1. P. 13–19. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23878287>
37. Кубатиев А.А. и др. Диквертин – эффективный ингибитор агрегации тромбоцитов флавоноидной природы. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 1999. № 3. С. 47–51.
38. Kubatiev A.A. and others. Diquertin is an effective inhibitor of platelet aggregation of flavonoid nature. Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 1999. No. 3. P. 47–51.
39. Кошкир В.К. и др. Диквертин – новое антиоксидантное и капилляропротекторное средство. Хим. фармацевт. журн. 1995. Т. 29. № 9. С. 61–64.
40. Kolkhir V.K. and others. Diquertin is a new antioxidant and capillary-protective agent. Chem.-pharmacist Journal. 1995. T. 29. No. 9. P. 61–64.
41. Тарасова Е.А. Применение нового антиоксидантного препарата Диквертина в лечении больных ишемической болезнью сердца. Практ. фитотер. 1999. № 1. С. 37–41.
42. E.A. Tarasova The use of a new antioxidant drug Diquertin in the treatment of patients with coronary heart disease. Practice. Phytoter. 1999. No. 1. P. 37–41.
43. Theriault A. et al. Modulation of hepatic lipoprotein synthesis and secretion by taxifolin, a plant flavonoid. J. Lipid Res. 2000. Vol. 41. N12. P. 1969–1979. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-2725\(20\)32358-0](https://doi.org/10.1016/S0022-2725(20)32358-0)
44. Delgado-Roche L., Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. Arch. Med. Res. 2020. Vol. 51. N5. P. 384–387. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.019>
45. Cecchini A., Cecchini A.L. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. Med. Hypotheses. 2020. Vol. 143. Article 110102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110102>
46. Beltrán-García J. et al. Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19-Associated Sepsis: The Potential Role of Anti-Oxidant Therapy in Avoiding Disease Progression. Antioxidants. 2020. Vol. 9. No. 10. Article 936. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9100936>
47. Mironova G.D. et al. Prospects for the use of regulators of oxidative stress in the comprehensive treatment of the novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and its complications. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2020. Vol. 24. N16. P. 8585–8591. DOI: <https://doi.org/10.26355/eurrev.202008.22658>
48. Хайруллина В.Р. и др. Определение антиокислительного действия хверцетина и дигидрохверцетина в составе бинарных композиций. Химия растительного сырья. 2008. № 4. С. 59–64.
49. Khairullina V.R. et al. Determination of the antioxidant effect of quercetin and dihydroquercetin in binary compositions. Chemistry of plant raw materials. 2008. No. 4. P. 59–64.
50. Теселкин Ю.О. и др. Антиоксидантные свойства дигидрохверцетина. Биофизика. 1996. Т. 41. № 3. С. 621–624.
51. Teselkin Yu.O. and other Antioxidant properties of dihydroquercetin. Biophysics. 1996. T. 41. No. 3. P. 621–624.
52. Li X. et al. The mechanism of (+) taxifolin's protective antioxidant effect for •OH-treated bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Cell. Mol. Biol. Lett. 2017. Vol. 22. N1. P. 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s11658-017-0066-9>
53. Rong Y. et al. A theoretical study on cellular antioxidant activity of selected flavonoids. Spectrochim. Acta A. 2012. Vol. 93. P. 235–239. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.03.008>
54. Tapol F. et al. Antioxidant activity of taxifolin: an activity-structure relationship. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. 2016. Vol. 31. No. 4. pp. 674–683. DOI: <https://doi.org/10.3109/14756366.2015.1057723>
55. Shubina V.S., Shatalin Y.V. Antioxidant and iron-chelating properties of taxifolin and its condensation product with glyoxylic acid. Journal of food science and technology. 2017. Vol. 54. No. 6. pp. 1467–1475. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13197-017-2573-0>
56. Babenkova I.V., Osipov A.N., Teselkin Y.O. The Effect of Dihydroquercetin on Catalytic Activity of Iron (II) Ions in the Fenton Reaction. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2018. pp. 347–350. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4167-x>
57. Salama S.A., Kabel A.M. Taxifolin ameliorates iron overload-induced hepatocellular injury: Modulating PI3K/AKT and p38 MAPK signaling, inflammatory response, and hepatocellular regeneration. Chemico-biological interactions. 2020. Vol. 330. Article 109230. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109230>
58. Yang C. J. et al. UHPLC-MS/MS determination, pharmacokinetic, and bioavailability study of taxifolin in rat plasma after oral administration of its nanodispersion. Molecules. 2016. Vol. 21. No. 4. Article 494. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules21040494>
59. Alves M.C. et al. Taxifolin: evaluation through ex vivo permeations on human skin and porcine vaginal mucosa. Current drug delivery. 2018. Vol. 15. No. 8. pp. 1123–1134. DOI: <https://doi.org/10.2174/1567201815666180116090258>
60. Науменко Н.В. и др. Возможности регулирования стресспротекторных свойств продуктов питания для повышения иммунитета организма человека в условиях пандемии COVID-19. Человек. Спорт. Медицина. 2020. Т. 20. № 1. С. 116–127. DOI: <https://doi.org/10.14529/hsm20s115>
61. N.V. Naumenko and others. Possibilities of regulating the stress-protective properties of food to enhance the immunity of the human body in the context of the COVID-19 pandemic. Man. Sport. The medicine. 2020. Vol. 20. No. S1. P. 116–127. DOI: <https://doi.org/10.14529/hsm20s115>

Статья поступила / Received 16.07.2021

Получена после рецензирования / Revised 10.08.2021

Принята в печать / Accepted 12.08.2021

Сведения об авторах

Татаринов Василий Владимирович, рук. НПФ ООО «Нанофит», сотрудник группы электронно-зондового микроанализа лаборатории рентгеновских методов анализа ИГиХ¹

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии². E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии². E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Прокопенко Елена Валерьевна, врач-эндокринолог, диетолог, врач-методолог медицинского департамента³. E-mail: elvprokopenko@gmail.com

Водолазкая Ангелина Николаевна, врач – диетолог-эндокринолог медицинского центра⁴. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com

Пигарева Юлия Анатольевна, к.м.н., зав. отделением клинической диетологии⁵. E-mail: 1092153068@rudn.ru

Палий Константин Владимирович, независимый нутрициолог, магистр фармации. E-mail: konstantin.paliy@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5202-5734

¹ФГБУН «Институт геохимии имени А.П. Виноградова» Сибирского отделения РАН, г. Иркутск

²ФГОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

³ООО «МС Групп», Москва

⁴ООО «Эль-Клиник», Москва

⁵БУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Для цитирования: Татаринов В.В., Орлова С.В., Никитина Е.А., Прокопенко Е.В., Водолазкая А.Н., Пигарева Ю.А., Палий К.В. Дигидрохверцетин как потенциальный иммунонатурит в комплексной терапии COVID-19. Медицинский алфавит. 2021;(21): 28–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-28-32>

About authors

Tatarinov Vasily V., head of Nanofit Co., employee of Group of Electron Probe Microanalysis of Laboratory of X-ray Methods of Analysis¹

Orlova Svetlana V., DM Sci, professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology². E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Nikitina Elena A., PhD Med, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology². E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Prokopenko Elena V., endocrinologist, nutritionist, methodologist of Medical Dept³. E-mail: elvprokopenko@gmail.com

Vodolazkaya Angelina N., nutritionist-endocrinologist⁴. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com

Pigareva Yulia A., PhD Med, head of Dept of Clinical Dietetics⁵. E-mail: yupigareva@yandex.ru

Paliy Konstantin V., independent nutritionist, master in pharmaceutical management. E-mail: konstantin.paliy@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5202-5734

¹Institute of Geochemistry n.a. A. P. Vinogradov, Irkutsk, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³El-Clinic, Moscow, Russia

⁴MS Group, Moscow, Russia

⁵City Clinical Hospital n.a. V. V. Vinogradov, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

For citation: Tatarinov V. V., Orlova S. V., Nikitina E. A., Prokopenko E. V., Vodolazkaya A. N., Pigareva Yu. A., Paliy K. V. Dihydroquercetin as potential immunonutrient in treatment of COVID-19. Medical alphabet. 2021;(21): 28–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-28-32>



Первые тысяча дней и вегетарианство

Д. С. Ясаков¹, С. Г. Макарова^{1,2}, А. П. Фисенко¹, О. Б. Ладодо³, Т. Р. Чумбадзе¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Первые тысяча дней жизни ребенка играют решающую роль в отношении его будущего здоровья. Полноценность питания в течение этого периода критично влияет на рост ребенка, развитие его функциональных способностей, полноценное формирование всех систем организма. Хорошо спланированная диета матери имеет важное значение в период преконцепции, во время беременности и в период лактации. Выбор вегетарианской или веганской диеты часто происходит еще в преконцепционный период, и при наступлении беременности женщины-вегетарианки чаще всего не меняют свой тип питания. В связи с риском дефицита ряда нутриентов применение растительных диет во время беременности и кормления грудью требует высокой осведомленности матерей относительно планирования рациона, а также особого внимания педиатров и нутрициологов ввиду повышенных нутритивных рисков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вегетарианство, веганство, дети-вегетарианцы, грудное вскармливание, витамины, минеральные вещества, витамин B₁₂, железо, дефицит витамина B₁₂, дефицит железа.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

First thousand days of life and vegetarian diets

D. S. Yasakov¹, S. G. Makarova^{1,2}, A. P. Fisenko^{1,2}, O. B. Ladodo³, T. R. Chumbadze¹

¹National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

²Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

³National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia

SUMMARY

The first thousand days of a child's life have important role in their future health. The adequacy of nutrition during this period critically affects the growth of the child, the development of his functional abilities, the full formation of all body systems. A well-planned mother's diet is important during pre-conception, during pregnancy and lactation. The choice of a vegetarian or vegan diet often occurs even in the pre-conception period, and at the onset of pregnancy, vegetarian women most often do not change their type of diet. Due to the risk of a number of nutrient deficiencies, the use of plant-based diets during pregnancy and lactation requires high awareness of mothers regarding diet planning, as well as special attention from pediatricians and nutritionists due to the increased nutritional risks.

KEY WORDS: vegetarianism, veganism, vegetarian children, breastfeeding, vitamins, minerals, vitamin B₁₂, iron, vitamin B₁₂ deficiency, iron deficiency.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

Микронутриентный статус женщины еще до беременности оказывает значимое влияние как на течение беременности, так и на развитие ребенка внутриутробно и в постнатальный период. Однако решающую роль играют первые тысяча дней жизни ребенка – 3-летний период, включающий беременность и первые 2 года жизни ребенка [1]. Полноценность питания в течение этого периода критично влияет на рост ребенка, развитие его функциональных способностей, полноценное формирование всех систем организма [2]. При этом обеспеченность микронутриентами ребенка первого года жизни зависит от обеспеченности беременной и кормящей женщины [3–5]. Следовательно, хорошо спланированная диета имеет важное значение в период преконцепции, во время беременности и в период лактации [6]. Выбор вегетарианской или веганской диеты часто происходит еще в преконцепционный период, и при наступлении беременности, как показали международные исследования, женщины-вегетарианки чаще всего не меняют свой тип питания [6, 7]. Результаты отечественного исследования, проведенного в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, также показали, что доля матерей, приверженных нестрогому

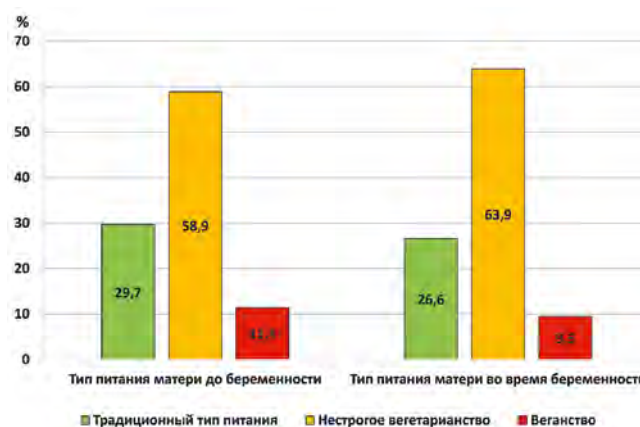


Рисунок 1. Тип питания матерей обследованных детей-вегетарианцев до и во время беременности.

вегетарианству, значимо не поменялась с наступлением беременности (63,9 против 58,9 %, $p = 0,36$) (рис. 1) [8].

Примерный рацион для беременных женщин, соответствующий принципам сбалансированного питания, был представлен экспертами НИИ питания РАМН в 2007 году (табл. 1). Рационы 4 и 5 были составлены для женщин, не потребляющих мясо и рыбу.

Таблица 1

Вариативные среднесуточные рационы питания женщин во второй половине беременности (г. брутто) [9]

Продукты	Рационы				
	1 (базисный)	2	3	4	5
Хлеб пшеничный	125	100	100	150	150
Хлеб ржаной	100	100	80	100	100
Мука пшеничная	15	20	30	25	30
Крупы	45	60	30	50	50
Макаронные изделия	15	–	15	–	–
Картофель	200	200	300	200	200
Овощи	500	500	400	400	400
Фрукты свежие	300	200	200	260	260
Соки	–	100	200	150	150
Фрукты сухие	21	21	21	21	30
Сахар	60	50	40	30	40
Мед	–	10	15	15	10
Кондитерские изделия	30	30	50	30	30
Чай	1	1	1	1	1
Соль	5	5	5	5	5
Мясо	170	120	80	–	–
Рыба	70	110	70	–	–
Творог	50	70	100	170	150
Сметана	17	15	20	20	20
Молоко	200	250	250	250	300
Кефир и другие кисломолочные продукты	400	400	450	450	450
Масло сливочное	20	20	15	18	18
Масло растительное	15	20	21	20	20
Яйца, шт.	0,5	0,5	1	1	1
Сыр	20	15	15	20	20
Химический состав рационов					
Белки, г	96	95	96	95	94
в том числе животные, г	65	55	61	58	56
Жиры, г	95	95	96	96	95
В том числе растительные, г	26	28	28	30	29
Углеводы, г	329	336	351	354	354
Энергетическая ценность, ккал	2555	2580	2648	2657	2637

Возможность использования вегетарианского типа питания у беременных женщин, а также у детей грудного и раннего возраста вызывает серьезные дискуссии [10–12], поскольку исключение из рациона животных продуктов не может гарантировать адекватную обеспеченность всеми необходимыми нутриентами [13–15]. Согласно позиции Американской академии питания и диетологии, хорошо спланированные вегетарианские диеты безопасны для всех возрастных групп, включая детство, подростковый возраст, беременность и период лактации [13]. Напротив, Немецкое общество питания не рекомендует вегетарианские или веганские диеты во время беременности, лактации и раннего детства из-за риска дефицита нутриентов [16]. В европейских клинических рекомендациях по грудному вскармливанию и введению прикорма показано, что грудные дети могут получать лакто-ово-вегетарианский рацион без каких-либо негативных последствий [15, 17]. В то же время, с целью исключения риска дефицита нутриентов, рационы ребенка и матери должны быть тщательно спланированы, а физическое развитие и обеспеченность ребенка витаминами и минеральными веществами должны контролироваться врачом [17]. Согласно позиции итальянских экспертов в области питания, веганские диеты с ограничением кало-

рийности и спектра потребляемых продуктов при отсутствии саплементации являются несбалансированными и могут приводить к негативным последствиям для состояния здоровья матери и ребенка. Поэтому при планировании рациона кормящей женщины и грудного ребенка особое внимание необходимо обратить на потребление таких нутриентов, как белок, ПНЖК, железо, цинк, йод, кальций [18]. Позиция российских ученых заключается в том, что применение вегетарианских и веганских типов питания у детей грудного и раннего возраста нежелательно, так как сопряжено с высокими нутритивными рисками. Однако в случае приверженности семьи таким типам питания, педиатрам и диетологам необходимо регулярно оценивать состояние здоровья ребенка и проводить необходимую коррекцию, в том числе с использованием саплементации [19, 20].

Риск дефицита витаминов у ребенка является высоким уже начиная с внутриутробного периода как при смешанном типе питания, так и в случае приверженности вегетарианству, имея как краткосрочные, так и долгосрочные негативные последствия для детского здоровья [21]. Высокая обеспеченность фолатами у женщин, следующих веганству, в случае отсутствия саплементации витамином В₁₂ часто сочетается с его дефицитом, что особенно критично в отношении раз-

вития нервной системы детей [22]. Так, низкая концентрация витамина B_{12} в сыворотке крови матери в течение I триместра является фактором риска развития дефектов нервной трубки у ребенка и неблагоприятных исходов у матери, таких как преэклампсия, макроцитарная анемия и различные неврологические нарушения [23]. В исследовании, проведенном немецкими учеными с участием 109 беременных женщин (27 лакто-ово-вегетарианок, 43 полувегетарианок и 39 традиционно питающихся), показано, что беременные лакто-ово-вегетарианки потребляют в среднем значительно меньше витамина B_{12} с пищей по сравнению с беременными на смешанном рационе (2,5 против 5,3 мкг в день; $p < 0,001$) [24]. При этом дефицит кобаламина встречался среди беременных вегетарианок значительно чаще по сравнению с традиционно питающимися (39 против 3%; $p < 0,001$). Важно отметить частоту саплементации в обеих группах данного исследования, которая статистически значимо не отличалась (32,1 против 20,5%; $p = 0,890$). Также авторами исследования выявлено увеличение частоты дефицита витамина B_{12} к III триместру беременности [24]. В связи с этим женщинам-вегетарианкам, планирующим беременность или беременным, вне зависимости от типа вегетарианской диеты, необходимо контролировать уровень витамина B_{12} в крови [18].

В последние годы появляется множество исследований, посвященных составу грудного молока, в том числе в случае приверженности вегетарианским типам питания. Авторы исследования, проведенного в Польше с участием небольшой выборки кормящих женщин, нашли связь уровня белка в материнском молоке с такими показателями состава тела матери, как процент жировой массы, тощей массы и мышечной массы. При этом связи с типом питания исследователи не нашли [25]. Такие выводы подтверждают данные систематического обзора, опубликованного ранее иранскими учеными (2017). Так, авторы обзора показали, что низкое потребление белка или, наоборот, обогащение им рациона значимо не изменяет его уровень в грудном молоке, что, вероятно, связано с компенсаторными физиологическими механизмами сохранения стабильного макронутриентного состава молока [26].

Однако такие компенсаторные механизмы не работают в отношении микронутриентного состава грудного молока – содержание в нем витаминов, некоторых минеральных веществ и омега-3 ПНЖК зависит от обеспеченности кормящей женщины. При этом несколькими исследованиями показана высокая приверженность вегетарианских семей грудному вскармливанию. Так, согласно данным итальянского исследования, средняя продолжительность грудного вскармливания в вегетарианских семьях выше, чем в традиционно питающихся (15,8 против 9,7 месяца; $p < 0,0001$) [27]. Результаты исследования Novinen и соавт. показали, что обследованные дети-веганы получали грудное вскармливание до возраста 4 лет [28]. Результаты отечественного исследования также выявили высокую продолжительность грудного вскармливания, которая в среднем составила 22,9 месяца (рис. 2) [8]. Более того, частота грудного вскармливания до 6 месяцев жизни в данном исследовании оказалась значимо выше, по данным Росстата, чем в общей популяции в РФ – 92,5 против 43,6% [8, 29].

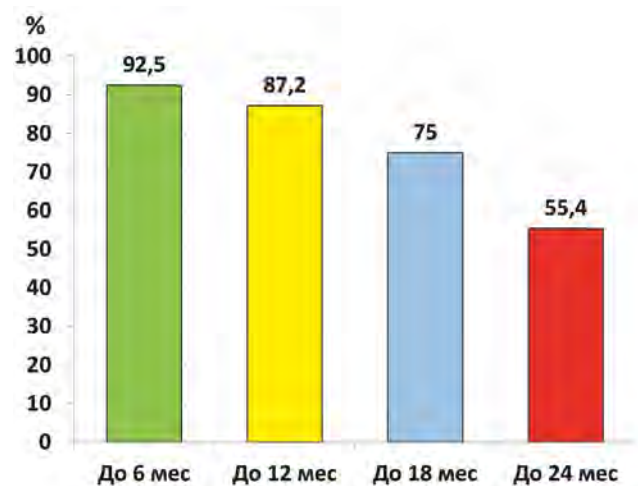


Рисунок 2. Продолжительность грудного вскармливания детей-вегетарианцев.

Веганский рацион у кормящей матери, который характеризуется полным исключением из питания продуктов животного происхождения, в случае отсутствия саплементации кобаламином приводит к низкому уровню витамина B_{12} не только у кормящей матери, но и грудного ребенка [30], что в дальнейшем может стать у него причиной необратимых неврологических состояний [17, 31–33]. Так, в рамках исследования НМИЦ здоровья детей было обследовано 26 детей-вегетарианцев грудного и раннего возраста, находившихся на грудном вскармливании. Дефицит витамина B_{12} был выявлен у 50% детей, гипергомоцистеинемия – у 55% детей. Такие результаты были связаны дефицитом кобаламина у кормящих матерей, что объяснялось отсутствием или редким потреблением продуктов животного происхождения и отсутствием саплементации витамином B_{12} [34]. При этом в целом из 116 матерей, следующих нетрадиционным типам питания во время беременности и лактации, меньше половины (45,6%) применяли саплементацию [8]. Ситуация с обеспеченностью кобаламином меняется в случае регулярного потребления витаминно-минеральных комплексов (ВМК), содержащих витамин B_{12} . Результаты исследования, проведенного в США среди 74 кормящих матерей, придерживающихся различных типов питания (26 традиционно питающихся, 19 лакто-ово-вегетарианок и 29 женщин, получающих веганский рацион) и принимающих ВМК, не показали статистически значимой разницы уровней витамина B_{12} в грудном молоке между исследуемыми группами [35]. Такие результаты были связаны с высокой осведомленностью беременных и кормящих женщин о пользе ВМК с витамином B_{12} , применение которых имеет положительное предиктивное влияние на уровень кобаламина в грудном молоке ($p = 0,024$) [35].

Дефицит железа во время беременности связывают с низким весом ребенка при рождении и анемией в неонатальный период [36]. Железо, потребляемое из мяса, обладает более высокой биодоступностью, чем из растительных источников. Поэтому беременные и кормящие женщины, следующие вегетарианским типам питания, должны потреблять более высокое количество железа, чтобы избежать истощения его запасов [6]. Результаты британского исследования показали, что частота дефицита железа во время беременности у вегетарианок ста-

статистически значимо не отличалась от традиционно питающихся женщин. При этом потребление железа вегетарианками в течение I триместра было даже выше. Авторы исследования объяснили такие результаты хорошей осведомленностью женщин, следующих вегетарианским типам питания, о принципах создания полноценного рациона и, как следствие, хорошо спланированной диеты [37]. Если во время беременности обеспеченность железом ребенка напрямую зависит от статуса матери, то в период грудного вскармливания такую связь уже не выявляют: содержание железа в грудном молоке не зависит от рациона кормящей женщины [26]. В исследовании НМИЦ здоровья детей при обследовании детей грудного и раннего возраста железодефицитная анемия была диагностирована у 27 % детей, латентный дефицит железа – у 31 % детей [34]. Таким образом, неудовлетворительная обеспеченность ребенка железом и витамином В₁₂ при вегетарианских рационах матери может быть характерна как для неонатального периода, так и для периода лактации.

Проблема низкого потребления кальция актуальна только для веганской диеты, при которой источниками этого минерального вещества являются зеленые овощи и некоторые орехи и семена [38], и нехарактерна для лакто-вегетарианских рационов. Уровень кальция в грудном молоке зависит от его потребления с рационом матери [39], что делает необходимость дополнительного приема кальция обязательной при кормлении кормящей женщины веганскому рациону [26].

Обеспеченность витамином D, которая во многом зависит от потребления пищи животного происхождения, при соблюдении вегетарианских и особенно веганского рационов обычно низкая. Метаанализ, опубликованный в 2018 году китайскими учеными, показал, что беременные женщины-вегетарианки относятся к группе высокого риска по дефициту витамина D. При этом известно, что недостаточность и дефицит этого витамина приводят к снижению скорости роста ребенка внутриутробно [40]. У грудных детей низкая обеспеченность витамином D коррелирует с его дефицитом у матерей [5].

Адекватный статус омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой) особенно важен для грудных детей [5, 41, 42]. Потребление омега-3 ПНЖК является одним из важнейших факторов, программирующих здоровье ребенка и влияющих на созревание его нервной и иммунной систем [43]. Источником омега-3 жирных кислот у младенцев являются грудное молоко или обогащенные молочные смеси. Согласно европейским рекомендациям соблюдение вегетарианских диет кормящими женщинами и отсутствие соответствующей саплементации сопряжено с низкими уровнями ЭПК и ДГК в сыворотке крови, что приводит к их низкому содержанию в грудном молоке [17, 18].

Риск дефицита нутриентов у детей, получавших грудное вскармливание от матерей-вегетарианок, увеличивается в период введения прикорма [44, 45] и особенно высок в случае приверженности веганскому рациону. Согласно позиции Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, 2017) веганские рационы не должны применяться без врачебного контроля и потребления витаминно-минеральных комплексов, а родители должны быть осведомлены о высоких

рисках для ребенка при несоблюдении рекомендаций [46]. Женщинам-вегетарианкам необходимо в достаточном количестве потреблять витамины В₂, В₁₂, А и D во время беременности и лактации, в том числе с помощью обогащенных продуктов питания и ВМК [46]. При этом для поддержания стабильного витаминного статуса ВМК должны приниматься на протяжении всей беременности [47].

Новые исследования, основанные на изучении метаболизма, показывают, что соблюдение веганского типа питания с раннего возраста сопряжено с метаболическими особенностями, в том числе с низким уровнем холестерина [28]. При этом общеизвестно, что холестерин необходим для клеточного роста, участия в синтезе клеточных мембран, стероидных гормонов, желчных кислот и миелина мозга. Ранние исследования рецепторов липопротеидов низкой плотности у взрослых веганов показали, что их физиологическая концентрация в крови может составлять всего 0,65–1,60 ммоль/л [48, 49], недавнее финское исследование с участием детей-веганов – в пределах 1,0–1,8 ммоль/л [28]. Низкий уровень общего холестерина у младенцев, получающих веганский рацион, ставит вопрос о том, является ли такой уровень холестерина здоровым. Однако долгосрочные исследования влияния на здоровье строгой веганской диеты с рождения не проводились.

Таким образом, результаты современных научных исследований позволяют заключить, что, учитывая повышенные риски возникновения дефицита нутриентов у вегетарианцев, с позиций доказательной медицины преимущества вегетарианских рационов для здоровья сомнительны. Даже при сбалансированности рациона по макронутриентам существует необходимость дополнительной саплементации для компенсации дефицита витаминов и минеральных веществ. Применение растительных диет во время беременности и кормления грудью требует высокой осведомленности матерей относительно планирования рациона, а также особого внимания педиатров и нутрициологов ввиду повышенных нутритивных рисков.

Список литературы / References

1. Agosti M., Tondai F., Morlacchi L. et al. Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. *Pediatr Med Chir*. 2017; 39 (2): 157. DOI: 10.4081/pmc.2017.157.
2. Schwarzenberg S.J., Georgieff M.K. Advocacy for Improving Nutrition in the First 1000 Days to Support Childhood Development and Adult Health. *Pediatrics*. 2018; 141. DOI: 10.1542/peds.2017-3716.
3. Вржесинская О. А., Переверзева О. Г., Гмошинская М. В. и др. Обеспеченность водорастворимыми витаминами и состоянием костной ткани у беременных женщин. *Вопросы питания*. 2015; 84 (3): 48–54.
4. Vrzhesinskaya O. A., Pereverzeva O. G., Gmoshinskaya M. V., etc. Availability of water-soluble vitamins and the state of bone tissue in pregnant women. *Voprosy pitaniya*. 2015; 84 (3): 48–54.
5. Коденцова В. М., Вржесинская О. А. Витамины в питании беременных и кормящих женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013; 12 (3): 38–50.
6. Kodentsova V. M., Vrzhesinskaya O. A. Vitamins in the nutrition of pregnant and lactating women. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2013; 12 (3): 38–50.
7. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике). Союз педиатров России. М.: ПедиатрЪ; 2017; 152 с.
8. The national program for optimizing the provision of vitamins and minerals for children in Russia (and the use of vitamin and vitamin-mineral complexes and enriched products in pediatric practice). Union of Pediatricians of Russia. Moscow: *Pediatr*; 2017; 152 p.
9. Sebastiani G., Barbero A. H., Borrás-Novell C. et al. The Effects of Vegetarian and Vegan Diet during Pregnancy on the Health of Mothers and Offspring. *Nutrients*. 2019 Mar; 11 (3): 557. DOI: 10.3390/nu11030557.
10. Crozier S. R., Robinson S. M., Godfrey K. M. et al. Women's dietary patterns change little from before to during pregnancy. *J. Nutr*. 2009; 139, 1956–63.
11. Ясakov Д. С. Состояние здоровья детей, получающих вегетарианские типы питания: дис. ... канд. мед. наук. М., 2020. <https://nczd.ru/wp-content/uploads/2020/08/diss-yasakov.pdf>
12. Yasakov D. S. The state of health of children receiving vegetarian types of nutrition: PhD study, Moscow, 2020. <https://nczd.ru/wp-content/uploads/2020/08/diss-yasakov.pdf>
13. Питание здорового и больного ребенка: пособие для врачей [Басова Л. И. и др.]. Под ред. В. А. Тутельяна, И. Я. Коня, Б. С. Каганова. Москва: Изд. дом «Династия», 2007. 324 с.
14. Nutrition of a healthy and sick child: a manual for doctors [Basova L. I. et al.]. Ed. by V. A. Tutelyan, I. Ya. Kon, B. S. Kaganov. Moscow: Ed. House 'Dynasty', 2007. 324 p.

10. Craig W.J. Nutrition concerns and health effects of vegetarian diets. *Nutr Clin Pract*. 2010; 25: 613–620.
11. Gibson R.S., Heath A.L., Szymlek-Gay E.A. Is iron and zinc nutrition a concern for vegetarian infants and young children in industrialized countries? *Am J Clin Nutr*. 2014; 100, Suppl 1: 459S–48S. DOI: 10.3945/ajcn.113.071241.
12. Van Winckel M., Vande Velde S., De Bruyne R. et al. Clinical practice: vegetarian infant and child nutrition. *Eur J Pediatr*. 2011; 176: 1489–94.
13. Cullum-Dugan D., Pawlak R. Position of the academy of nutrition and dietetics: vegetarian diets. *J Acad Nutr Diet*. 2015; 115 (5): 801–10. DOI: 10.1016/j.jand.2015.02.033.
14. Garczyca D., Prescha A., Szeremeta K. et al. Iron status and dietary iron intake of vegetarian children from Poland. *Ann Nutr Metab*. 2013; 62 (4): 291–7. DOI: 10.3945/ajcn.113.071241.
15. Redecilla Ferreiro S., Morás López A., Moreno Villares J.M. et al. Position paper on vegetarian diets in infants and children. Committee on Nutrition and Breastfeeding of the Spanish Paediatric Association. *Ann Pediatr (Barc)*. 2020; 92 (5): 306.e1–306.e6. DOI: 10.1016/j.anpedi.2019.10.013.
16. Richter M., Boeing H., Grünwald-Funk D. et al. The German Nutrition Society (DGE). *Vegan Diet Position of the German Nutrition Society (DGE)*. *Ernährungs Umschau*. Int. 2016; 4, 92–102. DOI: 10.4455/er.2016.021.
17. Prell C., Kozietzko B. Breastfeeding and Complementary Feeding Recommendations on Infant Nutrition. *Dtsch Arztebl Int*. 2016; 113 (25): 435–444.
18. Baroni L., Goggi S., Battino M. Planning Well-Balanced Vegetarian Diets in Infants, Children, and Adolescents: The VegPlate Junior. *J Acad Nutr Diet*. 2019; 119 (7): 1067–1074. DOI: 10.1016/j.jand.2017.10.020.
19. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М.: Б.и., 2019. 112 с.
Program of optimization of feeding of children of the first year of life in the Russian Federation: methodological recommendations. "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of Russia. М., 2019. 112 p.
20. Программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации: методические рекомендации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М.: Б.и., 2019. 36 с.
Program of optimization of nutrition of children aged from 1 to 3 years in the Russian Federation: methodological recommendations. "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of Russia. М., 2019. 36 p.
21. Cofnas N. Is vegetarianism healthy for children? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019; 59 (13): 2052–60. DOI: 10.1080/10408398.2018.1437024.
22. Maruvada P., Stover P.J., Mason J.B. et al. Knowledge gaps in understanding the metabolic and clinical effects of excess folates/folic acid: a summary, and perspectives, from an NIH workshop. *Am J Clin Nutr*. 2020; 112: 1390–1403. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa259.
23. Penney D.S., Miller K.G. Nutritional Counseling for Vegetarians During Pregnancy and Lactation. *J. Midwifery Women's Health* 2008; 53: 37–44.
24. Koebnick C., Hoffmann I., Dagnelle P.C. et al. Long-term ovo-lacto vegetarian diet impairs vitamin B-12 status in pregnant women. *J Nutr*. 2004; 134 (12): 3319–26. DOI: 10.1093/jn/134.12.3319.
25. Bizkowska-Jura A., Czerwonogrodzka-Senczyzna A., Oledzka G. et al. Maternal Nutrition and Body Composition During Breastfeeding: Association with Human Milk Composition. *Nutrients* 2018; 10 (10): 1379. DOI: 10.3390/nu10101379.
26. Keikha M., Bahreynian M., Saleki M. et al. Macro- and micronutrients of human milk composition: Are they related to maternal diet? A comprehensive systematic review. *Breastfeed. Med*. 2017; 12 (9): 517–27. DOI: 10.1089/bfm.2017.0048.
27. Baldassarre M.E., Panza R., Farella I. et al. Vegetarian and Vegan Weaning of the Infant: How Common and How Evidence-Based? A Population-Based Survey and Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (13): 4835. DOI: 10.3390/ijerph17134835.
28. Hovinen T., Korkalo L., Freese R. et al. Vegan diet in young children remodels metabolism and challenges the statuses of essential nutrients. *EMBO Mol Med*. 2021; 13 (2): e13492. DOI: 10.15252/emmm.202013492.
29. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/SDPux75E/zdr3-3.xls>
Federal State Statistics Service. Access mode: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/SDPux75E/zdr3-3.xls>
30. Fikawati S., Syafiq A., Wahyuni D. Nutrient intake and pregnancy outcomes among vegetarian mothers in Jakarta, Indonesia. *Veg. Nutr. J*. 2013, 20, 15–25.
31. Honzik T., Adamovicova M., Smolka V. et al. Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B12 deficiency – what have we learned? *Eur J Paediatr Neurol*. 2010; 14: 488–95.
32. Bousselamti A., Hasbaoui B., Echahdi H. et al. Psychomotor regression due to vitamin B12 deficiency. *Pan Afr Med J*. 2018; 30: 152. DOI: 10.11604/pamj.2018.30.152.12046.
33. Garaya J.S., Kaur S., Mehra B. Neurology of Nutritional Vitamin B12 Deficiency in Infants: Case Series From India and Literature Review. *J Child Neurol*. 2015 Nov; 30 (13): 1831–7. DOI: 10.1177/0883073815583688.
34. Ясаков Д.С., Макарова С.Г., Фисенко А.П., Семикова Е.А., Маврикиди Е.Ф., Филанская Е.Г. Обеспеченность детей-вегетарианцев железом и витамином В12: одномоментное контролируемое исследование. Российский педиатрический журнал. 2019; 22 (3): 144–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-3-144-152>.
Yasakov D.S., Makarova S.G., Fisenko A.P., Semikova E.A., Mavrikidi E.F., Filyanskaya E.G. Iron and vitamin B12 sufficiency in vegetarian children: cross-sectional controlled study of children in terms of the quality of life. *Rossiyskiy Peditricheskij Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2019; 22 (3): 144–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-3-144-152>.
35. Pawlak R., Vos P., Shahab-Ferdows S. et al. Vitamin B-12 content in breast milk of vegan, vegetarian, and non-vegetarian lactating women in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2018; 108 (3): 525–31. DOI: 10.1093/ajcn/nay104.
36. Haider B.A., Olofin, I., Wang, M. et al. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346.
37. Alwan N.A., Greenwood D.C., Simpson N.A. et al. Dietary iron intake during early pregnancy and birth outcomes in a cohort of British women. *Hum. Reprod*. 2011; 26: 911–9.
38. Craig W.J., Mangels A.R. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc*. 2009; 109: 1266–82.
39. Maru M., Birhanu T., Tessema D.A. Calcium, magnesium, iron, zinc and copper, compositions of human milk from populations with cereal and 'enriched' based diets. *Ethiop J Health Sci*. 2013; 23: 90–7.
40. Hu Z., Tang L., Xu H.L. Maternal Vitamin D deficiency and the risk of small for gestational age: a meta-analysis. *Iran J Public Health*. 2018; 47: 1785–95.
41. Burdge G.C., Tan S.Y., Henry C.J. Long-chain n-3 PUFA in vegetarian women: a metabolic perspective. *J Nutr Sci*. 2017; 23 (6): e58. DOI: 10.1017/jns.2017.62.
42. Carlson S.E., Colombo J., Gajewski B.J. et al. DHA supplementation and pregnancy outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97 (4): 808–15.
43. Макарова С.Г., Вишнева Е.А. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты классов ω-3 и ω-6 как эссенциальный нутриент в разные периоды детства. Педиатрическая фармакология. 2013. Т. 10. № 4. С. 80–8.
Makarova S.G., Vishneva E.A. Long-chain polyunsaturated fatty acids of classes ω-3 and ω-6 as an essential nutrient in different periods of childhood. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2013. T. 10. No. 4. S. 80–8.
44. Kersting M., Kahoff H., Meltzer M. et al. Vegetarische Kostformen in der Kinderernährung? Eine Bewertung aus Pädiatrie und Ernährungswissenschaft. *Dtsch Med Wochenschr*. 2018; 143: 279–86. DOI: 10.1055/s-0043-119864.
45. Schürmann S., Kersting M., Alexy U. Vegetarian diets in children: a systematic review. *Eur J Nutr*. 2017; 56 (5): 1797–817. DOI: 10.1007/s00394-017-1416-0.
46. Fewtrell M., Bronsky J., Campoy C. et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN), Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64 (1): 119–13. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001454.
47. Ших Е.В., Гребенщикова А.Ю. Анализ витаминно-минерального статуса родильниц, принимавших витаминно-минеральные комплексы на разных сроках беременности. Эффективная фармакотерапия. 2015; 19 (1–2): 4–8.
Shikh E.V., Grebenshchikova A.Yu. Analysis of the vitamin and mineral status of maternity women who took vitamin and mineral complexes at different stages of pregnancy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015; 19 (1–2): 4–8.
48. Brown M.S., Goldstein J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986; 232: 34–47.
49. O'Keefe Jr J.H., Cordain L., Harris W.H. et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 2142–6.

Статья поступила / Received 15.06.2021

Получена после рецензирования / Revised 23.06.2021

Принята в печать / Accepted 28.06.2021

Сведения об авторах

Ясаков Дмитрий Сергеевич, к.м.н., м.н.с. отдела профилактической педиатрии центра профилактической педиатрии¹. E-mail: dmyasakov@mail.ru. SCOPUS: 57193933092. PUBLONS: R-9859–2019. ORCID: 0000-0003-1330-2828

Макарова Светлана Геннадьевна, д.м.н., зам. директора по научной работе, нач. центра профилактической педиатрии¹, проф. кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины². E-mail: sm27@yandex.ru. SCOPUS: 56712513900. PUBLONS: R-9616–2019. ORCID: 0000-0002-3056-403X

Фисенко Андрей Петрович, д.м.н., директор¹, проф. кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины². E-mail: fisenko@nczd.ru. SCOPUS: 7003844656. PUBLONS: AAO-9830–2020. ORCID: 0000-0001-8586-7946

Ладодо Ольга Борисовна, к.м.н., рук. национального координирующего центра по поддержке грудного вскармливания³. E-mail: o_ladodo@oparina4.ru. SCOPUS: 6506973366. ORCID: 0000-0002-4720-7231

Чумбадзе Тамара Робертовна, к.м.н., с.н.с. отдела профилактической педиатрии центра профилактической педиатрии¹. E-mail: tamararob@rambler.ru. SCOPUS: 57193925434. ORCID: 0000-0002-8172-5710

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Ясаков Дмитрий Сергеевич. E-mail: dmyasakov@mail.ru

About authors

Yasakov Dmitry S., PhD Med, researcher at Dept of Preventive Pediatrics¹. E-mail: dmyasakov@mail.ru. SCOPUS: 57193933092. PUBLONS: R-9859–2019. ORCID: 0000-0003-1330-2828

Makarova Svetlana G., DM Sci, deputy director for Research, head of the Centre for Preventive Pediatrics¹, professor at Dept of Multidisciplinary Clinical Training of the Faculty of Fundamental Medicine². E-mail: sm27@yandex.ru. SCOPUS: 56712513900. PUBLONS: R-9616–2019. ORCID: 0000-0002-3056-403X

Fisenko Andrey P., DM Sci, director¹, professor at Dept of Multidisciplinary Clinical Training of the Faculty of Fundamental Medicine². E-mail: fisenko@nczd.ru. SCOPUS: 7003844656. PUBLONS: AAO-9830–2020. ORCID: 0000-0001-8586-7946

Ladodo Olga B., PhD Med, head of National Coordinating Centre for Breastfeeding Support³. E-mail: o_ladodo@oparina4.ru. SCOPUS: 6506973366. ORCID: 0000-0002-4720-7231

Chumbadze Tamara R., PhD Med, researcher at Dept of Preventive Pediatrics¹. E-mail: tamararob@rambler.ru. SCOPUS: 57193925434. ORCID: 0000-0002-8172-5710

¹National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

²Moscow State University n.a. M.V. Lomonosov, Moscow, Russia

³National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

Corresponding author: Yasakov Dmitry S., E-mail: dmyasakov@mail.ru

Для цитирования: Ясаков Д.С., Макарова С.Г., Фисенко А.П., Ладодо О.Б., Чумбадзе Т.Р. Первые тысяча дней и вегетарианство. Медицинский алфавит. 2021;(21): 33–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-33-37>

For citation: Yasakov D.S., Makarova S.G., Fisenko A.P., Ladodo O.B., Chumbadze T.R. First thousand days of life and vegetarian diets. *Medical alphabet*. 2021;(21): 33–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-33-37>

10.33667/2078-5631-2021-21-38-40

Особенности пищевых предпочтений школьников при выборе альтернативного питания для профилактики алиментарно-зависимых заболеваний

Ж. Ю. Горелова, Ю. В. Соловьева, Т. А. Летучая

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Выявлены особенности пищевых предпочтений школьников и роль альтернативного питания в профилактике алиментарно-зависимых заболеваний. Определены пищевые предпочтения: на завтрак, обед, полдник и ужин. Дети с аллергией, заболеваниями желудочно-кишечного тракта и другими алиментарными заболеваниями имели возможность выбора альтернативного питания, полностью сбалансированного по дням недели, согласно санитарным нормам и требованиям Роспотребнадзора. Удовлетворение потребности школьников в питательных веществах и энергии в течение суток предусматривает наличие основного рациона питания в школе (альтернативное питание при непереносимости или аллергии на определенные продукты питания), регламентированного ассортимента буфета в образовательной организации (дополнительное питание) и питания дома (ужин). Правильно составленный рацион в течение суток способствует профилактике алиментарно-зависимых заболеваний. Выявлена необходимость организации альтернативного питания в школе для обеспечения детей с непереносимостью определенных пищевых продуктов путем равноценной замены на продукты, разрешенные педиатром и диетологом в рационе питания детей с алиментарными заболеваниями, в том числе с аллергией, целиакией и др.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пищевые предпочтения, школьники, альтернативное питание, основной рацион питания, дополнительное питание школьников, алиментарно-зависимые заболевания, школьное меню.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of food preferences of schoolchildren when choosing alternative diet for prevention of alimentary-dependent diseases

Zh. Yu. Gorelova, Yu. V. Solovyova, T. A. Letuchaya

National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

SUMMARY

The features of food preferences of schoolchildren and the role of alternative nutrition in the prevention of alimentary-dependent diseases have been revealed. Food preferences have been determined: for breakfast, lunch, afternoon tea and dinner. Children with allergies, diseases of the gastrointestinal tract and other nutritional diseases had the opportunity to choose an alternative diet, fully balanced on the days of the week, in accordance with sanitary standards and the requirements of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare. Meeting the needs of schoolchildren for nutrients and energy during the day provides for the presence of a basic diet at school (alternative food, in case of intolerance or allergy to certain foods), a regulated range of buffets in an educational organization (additional meals) and meals at home (dinner). Correctly compiled diet during the day contributes to the prevention of alimentary-dependent diseases. The necessity of organizing alternative nutrition at school to ensure the provision of children with intolerance to certain food products by means of an equivalent substitution for products permitted by a pediatrician and a nutritionist in the diet of children with alimentary diseases, including allergies, celiac disease, etc.

KEY WORDS: food preferences, schoolchildren, alternative nutrition, basic diet, additional food for schoolchildren, alimentary-dependent diseases, school menu.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Правильное питание в школе, соответствующее принципам здорового питания, рекомендуемым ВОЗ, является одним из ведущих факторов формирования здоровых пищевых предпочтений у школьников. Основной задачей по формированию пищевых предпочтений у обучающихся является обеспечение детей и подростков пищевыми продуктами, которые соответствуют возрастным и физиологическим потребностям в необходимых пищевых веществах и энергии [1, 2, 3]. Продукты питания и блюда для школьников должны соответствовать требованиям качества, пищевой ценности и безопасности для создания оптимальных условий роста и развития детей и подростков, а также способствовать профилактике инфекционных заболеваний.

Целью исследования была оценка особенностей пищевых предпочтений школьников в выборе альтернативного питания для профилактики алиментарно-зависимых заболеваний.

Материалы и методы

Изучение пищевых предпочтений школьников при выборе альтернативного питания проводилось путем анкетирования; кроме того, оценивали энергетическую ценность и качественный состав пищи при самостоятельном выборе рациона детьми по таблицам химического состава продуктов с использованием электронной системы «Ваш выбор», программы Statistica 6.0 и Excel 2007 года, программы Stadia, 1С «Школьное питание».

Обследовано всего 128 детей, из них 94 школьника в возрасте от 7 до 18 лет (70 девочек и 24 мальчика), 34 ребенка в возрасте 6 лет, воспитанники ДОО. Оценивались пищевые предпочтения школьников при выборе блюд в образовательной организации и в домашних условиях в следующие приемы пищи: завтрак, обед, полдник, ужин. Кроме того, изучали пищевые предпочтения при выборе альтернативного питания с возможностью предзаказа блюд с учетом переносимости пищевых продуктов в случае наличия алиментарно-зависимого заболевания. Заказ выполнялся при помощи онлайн-сервиса альтернативного питания «Ваш выбор» для удобства заказа любимых, вкусных и полезных блюд в школе.

Работа сервиса альтернативного питания «Ваш выбор» работает таким образом, что льготное, а также коммерческое меню загружается на сайт и, с учетом выбора школьников или родителей, распределяется по дням недели в виде рационов согласно СанПиН. Дети с аллергией, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, наряду с остальными школьниками, имеют возможность полноценно питаться в школе благодаря возможности альтернативного выбора.

Результаты и их обсуждение

По результатам анкетирования по изучению особенностей пищевых предпочтений школьников при выборе альтернативного питания выявлено, что большинство детей на завтрак предпочитают кашу – 66,40%, оладьи – 62,50%, омлет – 71,80%, творог – 49,20%, бутерброды и яйца – 47,60%, котлеты – 18,70%, блины – 18,75%. С удовольствием дети выбирали йогурт – 89,60%, сырники – 73,40%, какао – 56,20%, молоко – 43,70%, в меньшем проценте случаев – фрукты – 13,20% и сухие завтраки – 1,28%.

На обед в качестве первого блюда школьникам нравились борщ – 51,50%, щи – 28,10%, куриный суп – 10,20% и овощной суп – 10,10%. Запеканку выбрали 71,00% школьников, котлеты (18,70%) с картофельным пюре – 10,15%, голубцы – 7,00%, отварные мясо или рыбу – 3,10% обучающихся. Из напитков на обед дети предпочитали компот – 4,68%, сок – 11,00%, чай – 12,50%, с большим преимуществом при выборе – какао (72,00%).

В полдник, как правило, преобладали фрукты – 68,70%, печенье – 49,20%, выпечка 25,00%, а из молочных продуктов – йогурт – 33,50%, кефир – 27,30%, творог – 24,20%.

В ужин дома в основном учащиеся употребляли блюда холодной закуски, такие как овощной салат – 62,00%, салат «Цезарь» – 12,50%, винегрет – 8,59%. Значительно в меньшем количестве дома выбирали мясные продукты – мясную запеканку – 5,46%, котлеты – 3,90%, плов – 3,00%, мясо индейки – 1,00% и рыбу – 7,00%, овощи – 10,20%, картофель – 3,00%, вареники – 2,30%, также присутствовали в рационе колбаса – 4,68%, гамбургеры – 4,68%, бутерброды – 3,90%, зефир – 3,90% и выпечка в незначительном количестве – один обучающийся. В качестве напитка в домашних условиях также часто дети употребляют компот – 37,50%, кисель – 21,80%, чай – 23,40%, в меньшем количестве – кефир – 7,81%, йогурт – 7,08%, морс – 2,30%.

По результатам оценки пищевых предпочтений школьников распределение полезных и не полезных продуктов не всегда соответствует здоровым принципам, что диктует необходимость более активного внедрения образова-

тельных программ для повышения информированности школьников в вопросах здорового питания.

Кроме того, все категории обучающихся образовательных организаций нуждаются в организации полноценного сбалансированного рациона, включая и детей с аллергией и непереносимостью определенных продуктов питания, рацион которых также должен быть сбалансированным при равноценной замене продуктов и блюд, разрешенных к употреблению по состоянию здоровья.

Однако часто в ассортименте школьного меню нет возможности выбора для детей, нуждающихся в специализированном питании (аллергики, больные целиакией, сахарным диабетом, муковисцидозом, фенилкетонурией), и равнозначной замены таких продуктов, которые являются потенциальными аллергенами или не показанными или непереносимыми детьми, на другие продукты, которые можно есть ребенку, поэтому альтернативное питание является выходом и вариантом выбора в таких ситуациях.

Подключая школы к сервису «Альтернативное питание», родители могут быть уверены, что их ребенок будет накормлен и у него не будет проблем со здоровьем.

Основными задачами при формировании школьного меню, независимо от типа питания, традиционного или альтернативного, являются: обеспечение детей и подростков пищевыми продуктами, соответствие рациона возрастным физиологическим потребностям в пищевых веществах и энергии, принципам рационального, сбалансированного, здорового питания, требованиям качества, безопасности и пищевой ценности, а также создание условий для оптимального физического развития детей и подростков и предупреждение (профилактика) инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Замена продуктов и блюд должна осуществляться продуктами и блюдами равноценными по составу, и которые учащиеся не получали в этот день в составе завтраков или обедов.

Условия реализации пищевых продуктов для дополнительного питания детей и подростков в буфетах образовательных учреждений устанавливаются в соответствии с требованиями санитарных правил и с регламентируемыми изготовителем пищевых продуктов сроками годности и условиями хранения, указанными на упаковке (этикетной надписи).

Организация питания школьников при альтернативном питании, по сравнению с традиционным, зависит не только от желания и переносимости ребенком предложенных блюд и продуктов питания, вкусовых привычек, но и напрямую зависит от возможностей образовательного учреждения и родителей [4, 5, 6]. Изучение причин пищевых предпочтений школьников и выбора блюд при организации альтернативного питания в школе становится необходимостью для детей с алиментарно-зависимыми заболеваниями в условиях их роста в структуре общей заболеваемости, а разработанные рекомендации по совершенствованию школьного меню при организации альтернативного питания помогут родителям и детям делать осознанный выбор в пользу здорового и безопасного питания с учетом особенностей состояния здоровья обучающихся.

Заключение

Совершенствование школьного питания с включением вариантов альтернативного питания направлено на улучшение здоровья детей, повышение экономической эффективности

системы школьного питания. Возможность организации альтернативного питания с учетом особенностей пищевых предпочтений школьников имеет большое значение в профилактике алиментарно-зависимых заболеваний. Создается возможность для организации электронной системы предзаказа продуктов и выбора рациона в соответствии с запросом потребителя (школьника), что способствует экономии средств бюджета за счет исключения из рациона продуктов и блюд, которые дети не едят. Такая форма питания школьников упрощает финансирование. Возможность предзаказа выбора любимых блюд обеспечивает безубыточное производство, а утилизация продуктов (пищевых отходов) сводится к нулю.

В школах, которые были подключены к онлайн-сервису, охват горячим питанием вырос на 20% уже в первое полугодие. Ответственный по питанию в школе сотрудник имеет доступ к данным по выданным рационам питания и может скачать их в личном кабинете для аналитики и изучения выбора учащимися предложенных приготовленных блюд и проведения своевременной коррекции.

Родители осуществляют регистрацию детей на сайте сервиса «Ваш выбор», отмечают при регистрации пищевые предпочтения школьников, переносят блюда и оформляют предварительный заказ, который оплачивается банковской картой онлайн. В рамках цифровой среды часть школьных столовых оборудованы планшетами, для удобства прохода, оплаты и идентификации обучающихся, кроме того, некоторые школы имеют так называемые цветные зоны, которые делят школьников на младшеклассников и старшеклассников, что также создано для удобства организации питания школьников.

Получение наряду с бесплатным образованием и качественным школьным питанием является неотъемлемой частью современного образовательного процесса, тем самым обеспечивающего права детей на комфортные условия обучения в образовательных организациях [7–11].

В работе проведена оценка особенностей пищевых предпочтений школьников при выборе альтернативного питания (по данным анкетирования на примере школ города Москвы) для профилактики алиментарно-зависимых заболеваний. Выявлены пищевые предпочтения по анкетам-опросникам. Изучены пищевые привычки обучающихся как в основные приемы пищи в школе с учетом альтернативного меню, так и в ассортименте буфета и в домашних условиях. Выявлена необходимость организации альтернативного питания в школе для обеспеченности детей с непереносимостью определенных пищевых продуктов путем равноценной

замены на продукты, разрешенные педиатром и диетологом в рационе питания детей с алиментарными заболеваниями, в том числе с аллергией, целиакией и др.

Важной составляющей в формировании пищевых предпочтений по-прежнему остается необходимость повышения информированности обучающихся в вопросах здорового питания.

Список литературы / References

1. Горелова Ж. Ю. Проблемы организации и дальнейшие перспективы развития школьного питания в Российской Федерации. Вопросы диетологии, 2015; 1 (5): 62–66. Gorelova Zh. Yu. Organization problems and further prospects for the development of school meals in the Russian Federation. Dietetics Issues, 2015; 1 (5): 62–66.
2. Порещкова Г. Ю., Печкуров Д. В. Формирование культуры питания и культуры здорового образа жизни как один из аспектов медицинского обеспечения детей школьного возраста. Ульяновский медико-биологический журнал. 2016; 112–119. Poretskova G. Yu., Pechkurov D. V. Formation of a culture of nutrition and a culture of a healthy lifestyle as one of the aspects of medical support for school-age children. Ulyanovsk medical and biological journal. 2016; 112–119.
3. Горелова Ж. Ю., Филиппова С. П., Соловьева Ю. В., Плац-Колдобенко А. Н., Летучая Т. А., Салдан И. П., Жукова О. В. Роль семьи и школы в формировании пищевого поведения учащихся Москвы и Алтайского края. Профилактическая медицина. 2018; 21 (6): 63–67. <https://doi.org/10.17116/profmed20182106163> Gorelova Zh. Yu., Filippova S. P., Solovieva Yu. V., Platz-Koldobenko A. N., Letuchaya T. A., Saldan I. P., Zhukova O. V. The role of the family and school in the formation of the food behavior of students in Moscow and the Altai Territory. Preventive medicine. 2018; 21 (6): 63–67. <https://doi.org/10.17116/profmed20182106163>
4. Сергеева Б. В. Способы формирования здорового образа жизни младших школьников во внеурочной деятельности. Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта. 2018. № 2 (9). С. 50–62. Sergeeva B. V. Ways of forming a healthy lifestyle for younger students in extracurricular activities. Human health, theory and methodology of physical culture and sports. 2018. No. 2 (9). P. 50–62.
5. Щелина Т. Т. Использование возможностей социальных сетей в формировании установки на ведение здорового образа жизни. Т. Т. Щелина, А. О. Чудакова. Молодой ученый. 2015. № 23–2. С. 41–43. Shchelina T. T. Using the possibilities of social networks in the formation of an attitude towards maintaining a healthy lifestyle. T. T. Shchelina, A. O. Chudakov. Young scientist. 2015. No. 23–2. P. 41–43.
6. Allen M. S. Screen-based sedentary behaviour and psychosocial well-being in childhood: cross-sectional and longitudinal associations. M. S. Allen, S. A. Vella. Mens Health and Phys Act. 2015. Vol. 9. P. 41–47.
7. Antwi F. The effectiveness of web-based programs on the reduction of childhood obesity in school-aged children: A systematic review. F. Antwi, N. Fazylova, M. C. Garcon [et al.]. JBI Libr Syst Rev. 2012. b10. P. 1–14.
8. Makeeva A. What can be changed by nutrition education? Evaluation of the educational influence on children's behavior and nutritional knowledge. Education and Health, 2014. 33 (1): 15–20. <http://sheu.org.uk/x/eh331am.pdf>
9. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation: Methodological recommendations MR 2.3.1.2432–08.
10. СанПиН 2.4.5.2409–08. Санитарно-эпидемиологические требования к организации питания обучающихся в общеобразовательных учреждениях, учреждениях начального и среднего профессионального образования: постановление главного государственного санитарного врача РФ № 45 от 23.07.2008. М.: Информационно-издательский центр Минздрава России, 2009. 31 с. The Sanitary Rules and Norms 2.4.5.2409–08. Sanitary and epidemiological requirements for the organization of meals for students in educational institutions, institutions of primary and secondary vocational education: Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation No. 45 of 23.07.2008. Moscow: Information and Publishing Center of the Ministry of Health of Russia, 2009. 31 p.
11. СанПиН 2.3/2.4.3590–20. Санитарно-эпидемиологические требования к организации общественного питания населения: постановление главного государственного санитарного врача РФ № 32 от 27.10.2020. М.: Информационно-издательский центр Минздрава России, 2020. 56 с. The Sanitary Rules and Norms 2.3/2.4.3590–20. Sanitary and epidemiological requirements for the organization of public catering: Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation No. 32 dated October 27, 2020. Moscow: Information and Publishing Center of the Ministry of Health of Russia, 2020. 56 p.

Статья поступила / Received 15.06.2021

Получена после рецензирования / Revised 23.06.2021

Принята в печать / Accepted 28.06.2021

Сведения об авторах

Горелова Жанетта Юрьевна, д.м.н., проф., гл. научный сотрудник лаборатории комплексных проблем гигиены детей и подростков. E-mail: nczdlep@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9787-4411

Соловьева Юлия Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории комплексных проблем гигиены детей и подростков. E-mail: yula_24@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6208-2118

Летучая Татьяна Анатольевна, научный сотрудник лаборатории комплексных проблем гигиены детей и подростков. E-mail: letuchaya.ta@nczd.ru. ORCID: 0000-0001-7831-6230

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Горелова Жанетта Юрьевна. E-mail: nczdlep@mail.ru

Для цитирования: Горелова Ж. Ю., Соловьева Ю. В., Летучая Т. А. Особенности пищевых предпочтений школьников при выборе альтернативного питания для профилактики алиментарно-зависимых заболеваний. Медицинский алфавит. 2021;(21): 38–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-38-40>

About authors

Gorelova Zhanetta Yu., DM Sci, prof., Chief Researcher of the Laboratory of Complex Problems of Hygiene of Children and Adolescents. E-mail: nczdlep@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9787-4411

Solovieva Julia V., PhD Med, Senior Researcher at the Laboratory of Complex Problems of Hygiene of Children and Adolescents. E-mail: yula_24@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6208-2118

Letuchaya Tatiana A., researcher at the Laboratory of Complex Problems of Hygiene of Child and Adolescent. E-mail: letuchaya.ta@nczd.ru. ORCID: 0000-0001-7831-6230

National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

Corresponding author: Gorelova Zhanetta Yu. E-mail: nczdlep@mail.ru

For citation: Gorelova Zh. Yu., Solovieva Yu. V., Letuchaya T. A. Features of food preferences of schoolchildren when choosing alternative diet for prevention of alimentary-dependent diseases. Medical alphabet. 2021;(21): 38–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-38-40>



Нутритивный статус и обеспеченность витамином D детей с тяжелым атопическим дерматитом

С. Г. Макарова^{1,2}, Е. Е. Емельяшенков¹, А. П. Фисенко^{1,2}, Н. Н. Мурашкин^{1,3,4}, А. А. Галимова¹, И. Ю. Пронина^{1,5}, Е. Л. Семикина^{1,3}, Д. С. Ясakov¹, Т. Р. Чумбадзе¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Атопический дерматит – распространенное кожное заболевание, способное значительно ухудшить качество жизни больного. Во всем мире проводятся исследования по установлению связи между течением атопического дерматита у детей, их физическим развитием, развитием сопутствующих аллергических заболеваний, в частности пищевой аллергии, и назначением элиминационной диеты.

Цель исследования. Оценить показатели физического развития и нутритивный статус детей, страдающих тяжелой формой атопического дерматита и сопутствующими аллергическими заболеваниями.

Методы. Данное исследование включало детей, госпитализированных в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ в отделении дерматологии с группой лазерной хирургии с сентября 2020 по май 2021 года, в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев. У всех детей были определены антропометрические показатели физического развития, а также уровень витамина D, альбумина, гемоглобина и общего IgE в крови.

Результаты. Всего в исследование вошло 80 детей. Была установлена средняя отрицательная корреляция между числом исключенных групп продуктов и длительностью заболевания ($p = 0,003$; $r = -0,333$), а также показателем HAZ ($p = 0,010$; $r = -0,351$). Была обнаружена средняя отрицательная корреляция между возрастом детей и уровнем витамина D ($p = 0,040$; $r = -0,317$) и средняя положительная – между показателем BAZ и уровнем витамина D ($p = 0,030$; $r = 0,332$). Была установлена слабая отрицательная корреляция между уровнями витамина D и общего IgE ($p = 0,033$; $r = -0,239$), а также между показателем BAZ и уровнем гемоглобина ($p = 0,028$; $r = 0,246$).

Выводы. Полученные результаты указывают на низкую обеспеченность витамином D детей с тяжелой формой атопического дерматита, ухудшающуюся с возрастом. Уровень витамина D коррелировал с индексом BAZ, в то же время более низкая обеспеченность витамином D отмечена у детей с высоким уровнем общего IgE.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дерматология, педиатрия, витамин D, физическое развитие, атопический дерматит, пищевая аллергия, элиминационная диета, нутритивный статус.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Учреждение проведения исследования: ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

Nutritional status and vitamin D intake in children with severe AD

S. G. Makarova^{1,2}, E. E. Emeliashenkov¹, A. P. Fisenko¹, N. N. Murashkin^{1,3,4}, A. A. Galimova¹, I. Yu. Pronina^{1,5}, E. L. Semikina¹, D. S. Yasakov¹, T. R. Chumbadze¹

¹National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

²Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

³First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

⁵National Medical Research Centre of Endocrinology, Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance of topic. Atopic dermatitis is a wide-spread skin disease that can significantly reduce patient's quality of life. Many authors around the globe conduct research to find correlation between atopic dermatitis in children, their growth, development of allergic comorbidities (food allergy in particular) and elimination diet prescription.

Aim of the study. To estimate growth indices and nutritional status in children with severe atopic dermatitis and allergic comorbidities on the elimination diet.

Methods. This study included children of age 0–17 years 11 months, hospitalized in Dermatology with the Laser Surgery department in the National Medical Research Centre of Children's Health from September 2020 to May 2021. Anthropometric indices, levels of serum vitamin D, albumin, hemoglobin and total IgE were estimated in all children.

Results. This study included 80 children. There was a moderate negative correlation between the number of excluded food groups, the disease longitude ($p = 0,003$; $r = -0,333$) and HAZ ($p = 0,010$; $r = -0,351$). There was a moderate negative correlation between the age of children and serum vitamin D ($p = 0,040$; $r = -0,317$) and a moderate positive – between BAZ and serum vitamin D ($p = 0,030$; $r = 0,332$). There was a weak negative correlation between serum vitamin D and total serum IgE ($p = 0,033$; $r = -0,239$) and between BAZ and serum hemoglobin ($p = 0,028$; $r = 0,246$).

Conclusions. The results of this study demonstrate a low intake of vitamin D in children with severe atopic dermatitis, worsening with age. Vitamin D level correlated with BAZ, also the results showed lower vitamin D intake in children with high levels of total IgE.

KEY WORDS: dermatology, pediatrics, vitamin D, growth, atopic dermatitis, food allergy, elimination diet, nutritional status.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Research institution: National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

Введение

Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся хроническим рецидивирующим течением. Длительное течение данной патологии может увеличить вероятность возникновения других форм аллергии и развития других атопических заболеваний, приводя к «атопическому маршу». Одним из наиболее частых триггеров возникновения и ухудшения симптомов данного заболевания, особенно у детей раннего возраста, является пищевая аллергия, основным методом лечения которой в настоящее время является элиминационная диета. В зависимости от провоцирующих антигенов, из рациона могут быть исключены многие продукты, в том числе молоко и кисломолочные продукты, куриные яйца, рыба и морепродукты. В то же время данные продукты являются критически важными для развития ребенка за счет содержащихся в них макро- и микронутриентов, в частности витамина D [1].

Роль витамина D как иммуномодулятора была изучена в ряде исследований. Метаболит данного микронутриента, кальцитрол (1,25[ОН]2D), вырабатываемый при взаимодействии 25-гидроксикальциферола (25[ОН]D) с макрофагами и моноцитами, влияет на продукцию антимикробных пептидов (АМП) [2, 3]. АМП являются важным звеном врожденного иммунитета, стимулируя клеточный иммунитет за счет стимуляции выработки иммунорегуляторных и провоспалительных медиаторов [2]. Непосредственно витамин D обладает противовоспалительным действием: подавляет активность CD4 и CD8 Т-лимфоцитов и пролиферацию, дифференцировку и активность тучных клеток, повышает пролиферацию Т-супрессоров [3, 4]. Именно последнее свойство обуславливает важность мониторинга поступления витамина D у пациентов с атопическими заболеваниями [3].

Связь уровня витамина D в крови и течения аллергических заболеваний изучается в ряде масштабных исследований. Однако его роль в профилактике и лечении АтД изучена не полностью, а получаемые в ходе исследований данные не дают однозначных результатов. В то время как более ранние исследования указывают на повышение риска развития АтД в раннем детском возрасте при недостаточном поступлении витамина D во время беременности [5] и улучшение состояния детей раннего возраста с АтД при назначении препаратов витамина D [6, 7, 8], в более поздних исследованиях чаще отмечается отсутствие влияния дотации данного микронутриента на развитие и течение АтД [3, 9, 10], чем ее наличие [11]. Показано умеренное влияние уровня витамина D на течение АтД, в особенности при легкой и средней степени тяжести [12]. В то же время показано, что дотация витамина D не обязательно способствует снижению тяжести течения АтД [13].

Данное исследование включает 80 детей, госпитализированных в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ в отделении дерматологии с группой лазерной хирургии с сентября 2020 по май 2021 года.

Критерии включения: возраст от 0 до 17 лет 11 месяцев; диагностированный тяжелый атопический дерматит (с индексом SCORAD выше 50).

В исследование не включались дети с неаллергическими сопутствующими заболеваниями, способными значительно повлиять на нутритивный статус.

В ходе исследования были проанализированы данные историй болезней детей. При анализе были учтены следующие данные анамнеза и обследования:

- возраст первых проявлений АтД;
- возраст установления диагноза;
- наличие сопутствующих атопических заболеваний;
- наличие консультации диетолога;
- назначение элиминационной диеты и исключенные при этом группы продуктов;
- соблюдение элиминационной диеты.

Клинические данные представлены с использованием медианы (Me) и квартилей 25 и 75 % (Q25; Q75).

Антропометрические показатели определялись с помощью программы WHO AnthroPlus. Для определения нутритивного статуса определялись показатели weight-for-age (вес по возрасту, WAZ), height-for-age (рост по возрасту, HAZ) и BMI-for-age (ИМТ по возрасту, BAZ). Дети с показателем HAZ < -2SD считались низкорослыми, с показателем HAZ > +2SD – высокорослыми. Дети с показателем BAZ > +1SD характеризовались как имеющие избыточную массу тела, с BAZ > +2SD – как дети с ожирением. BAZ от -1 до -2 характеризовал легкую белково-энергетическую недостаточность, от -2 до -3 – среднюю, от -3 и ниже – тяжелую.

Всем детям был проведен клинический анализ крови, были определены уровни витамина D, гемоглобина, общего IgE и альбумина. Клинический анализ крови выполнялся с помощью аппарата Sysmex XN-1000 Hematology Analyzer (Sysmex, Япония). Анемия определялась в соответствии с показателями нижней границы нормы, заданными ВОЗ, составляющими 110 г/л для детей до 5 лет, 115 г/л – от 5 до 12 лет, 120 г/л – от 12 до 15 лет и 120 и 130 г/л для мальчиков и девочек от 15 лет соответственно. Уровень витамина D в крови (25[ОН]D) был определен с помощью аппарата Access 2 Immunoassay System Analyzer (Beckman Coulter, США) и считался недостаточным при показателе от 20 до 29 нг/мл. Дефицит витамина D определялся при показателе ниже 20 нг/мл. Показатель общего IgE был определен с помощью аппарата cobas E411 Analyzer (Roche Diagnostics, Швейцария). Уровень специфических IgE определялся при помощи аппарата ImmunoCAP 250 Analyzer (UniCAPSystem, ThermoFisherScientific) и считался положительным, если составлял более 0,35 kU/L. Показатель альбумина определялся с помощью аппарата UniCelDxC 800 Chemistry Analyzer (BeckmanCoulter, США).

Статистический анализ данных проводился при помощи программы IBM SPSS Statistics 26.0. Полученные выборки тестировались на нормальность при помощи

критерия Смирнова–Колмогорова. Для определения корреляции между выборками использовались критерий Спирмена и U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения качественных данных применялся метод χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Сила корреляции считалась слабой при $r = 0,000–0,299$, средней при $r = 0,300–0,699$, сильной – при $r = 0,700–1,000$.

Результаты

Всего в исследовании участвовало 80 детей в возрасте от 6 месяцев до 17 лет 10 месяцев, из них 32 (40%) – мальчики и 48 (60%) – девочки.

В среднем возраст детей на момент исследования составлял 91 (42; 137) месяц. В среднем возраст первых проявлений АД составил 2 (1; 6) месяца (при самых ранних проявлениях в возрасте 1 месяца и самых поздних – в 16 лет 4 месяца); в среднем возраст установления диагноза составил 5 (3; 10) месяцев (самый ранний возраст постановки диагноза – 1 месяц, самый поздний – 16 лет 5 месяцев). В среднем длительность заболевания составляла 65 (31; 124) месяцев.

60 из 80 (75%) детей были проконсультированы диетологом перед исследованием. Не было обнаружено статистически значимых различий между уровнем витамина D у детей в зависимости от наличия консультации диетолога.

При изучении анамнестических данных было установлено, что аллергоанамнез был отягощен у 66 (82%) детей. При этом 20 (25%) детей имели страдавших аллергическими заболеваниями родственников по линии отца, 21 (26%) – по линии матери, 14 (18%) – по обеим линиям, а у 11 (13%) детей такими заболеваниями страдали и родственники по обеим линиям, и сибсы.

При изучении данных историй болезни были выделены наиболее часто встречающиеся коморбидные патологии. Подробный анализ их структуры и встречаемости представлен на *рисунке 1*. При этом не обнаружено статистически значимых различий между уровнем витамина D в группах детей без коморбидных заболеваний, с одним коморбидным заболеванием и двумя и более.

У всех детей в анамнезе отмечались реакции на различные пищевые продукты. Однако IgE-опосредованная пищевая аллергия была подтверждена методами лабораторной аллергодиагностики, назначением диагностической элиминационной диеты и диагностическим введением продуктов у 66 (82,5%) детей. Тем не менее всем детям была рекомендована гипоаллергенная диета, у детей с подтвержденной пищевой аллергией – с исключением выявленных причинно-значимых аллергенов. Статистически значимых различий между уровнями витамина D у детей с подтвержденной и не подтвержденной пищевой аллергией обнаружено не было.

При анализе данных было выявлено, что у 69 из 80 (86,25%) детей было исключено из диеты семь и более групп продуктов. Частота исключения определенных групп продуктов представлена на *рисунке 2*. При этом была установлена средняя отрицательная корреляция между возрастом детей и числом исключенных групп продуктов

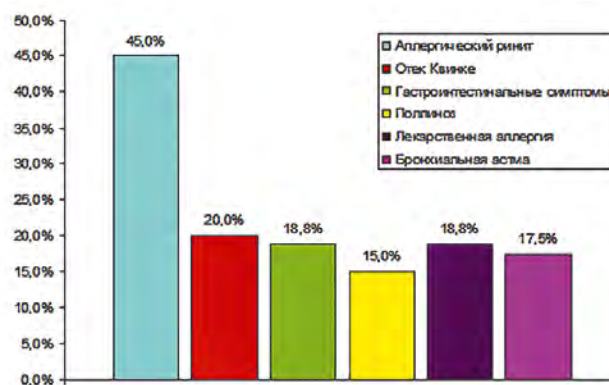


Рисунок 1. Сопутствующие atopические заболевания.

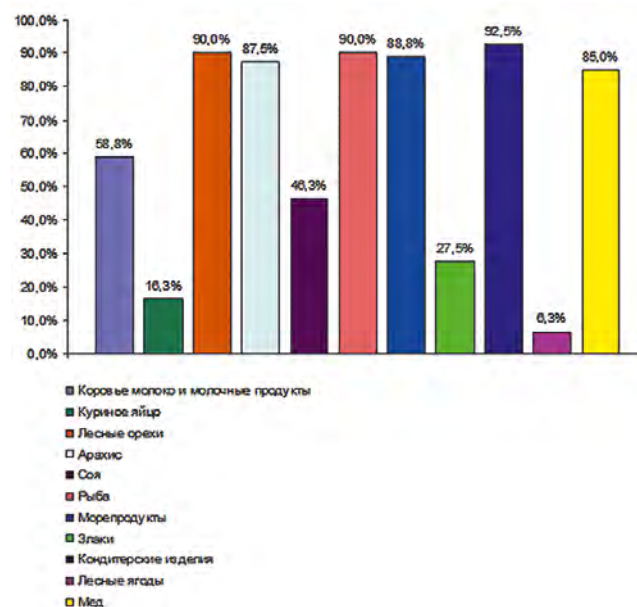


Рисунок 2. Частота исключения различных групп продуктов.

($p = 0,010$; $r = -0,357$), между количеством исключенных групп продуктов и длительностью заболевания ($p = 0,003$; $r = -0,333$) и между показателем HAZ и количеством исключенных продуктов ($p = 0,010$; $r = -0,351$). Также была обнаружена средняя положительная корреляция между показателем общего IgE и числом исключенных групп продуктов ($p = 0,002$; $r = 0,348$).

58 из 80 (72,5%) детей строго соблюдали назначенную диету. При этом выраженных клинических реакций при употреблении исключенных продуктов у них не наблюдалось. Статистически значимых различий между уровнями витамина D, а также между показателями HAZ и BAZ, в зависимости от соблюдения назначенной диеты, обнаружено не было. Структура показателей HAZ и BAZ у детей в целом и в зависимости от соблюдения назначенной диеты представлена в *таблице 1* и на *рисунке 3*.

В ходе исследования было установлено, что у 30 из 80 (37,5%) детей уровень витамина D в крови был в пределах нормы, у 24 (30%) отмечалась недостаточность витамина D, а у 26 (32,5%) – дефицит. Была установлена средняя отрицательная корреляция между возрастом детей и уровнем витамина D ($p = 0,040$; $r = -0,317$) (*рис. 4*) и средняя поло-

Таблица 1
Корреляция между показателями HAZ, BAZ и соблюдением
элиминационной диеты у детей с тяжелым АТД

Антропометрические показатели		Все дети (n = 80)	Строго соблюдающие диету (n = 58)	Не строго соблюдающие диету (n = 22)	p
HAZ	< -2	0	0	0	–
	-2 < n < +2	79 (98,8%)	57 (98,3%)	22 (100%)	0,52
	> +2	1 (1,2%)	1 (1,7%)	0	–
BAZ	< -3	1 (1%)	1 (1,7%)	0	–
	-3 < n < -2	7 (9%)	5 (8,6%)	2 (9,1%)	–
	-2 < n < -1	19 (24%)	13 (22,4%)	6 (27,3%)	0,64
	-1 < n < +1	43 (54%)	34 (58,6%)	9 (40,1%)	0,57
	+1 < n < +2	5 (6%)	3 (5,1%)	2 (9,1%)	–
	> +2	5 (6%)	2 (3,4%)	3 (13,6%)	–

Примечания: HAZ – height for age Z-score; BAZ – BMI (Body Mass Index) for age Z-score; АТД – атопический дерматит.



Рисунок 3. Анализ показателей BAZ (BMI [Body Mass Index] for Age Z-score).

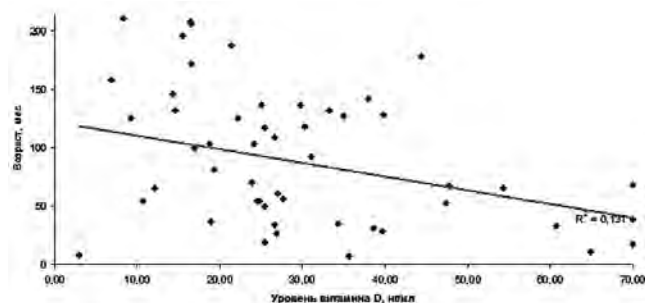


Рисунок 4. Корреляция между уровнем витамина D и возрастом детей.

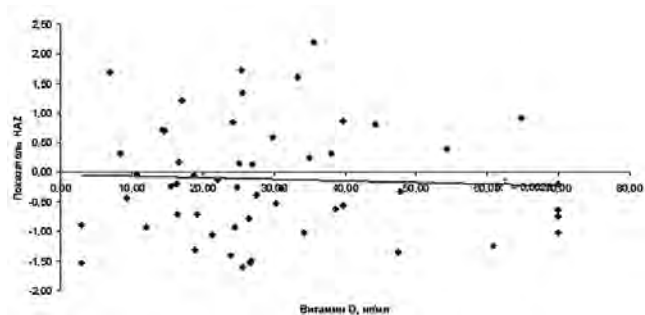


Рисунок 5. Корреляция между уровнем витамина D и показателем HAZ (Height for Age Z-score).

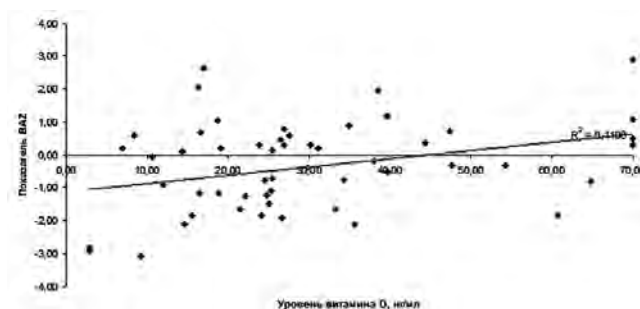


Рисунок 6. Корреляция между уровнем витамина D и показателем BAZ (BMI [Body Mass Index] for Age Z-score).

Таблица 2
Результаты анализов крови

	Минимум	25-й квартиль	Медиана	75-й квартиль	Максимум
25[OH]D, нг/мл	3	16,58	26	38,25	70
IgE, МЕ/мл	5,73	279,80	982,90	2500	41435
Альбумин, г/л	30,30	40,90	44,60	46,70	51,08
HGB, г/л	81	120	129	137,25	150

жильная – между показателем BAZ и уровнем витамина D ($p = 0,030$; $r = 0,332$). Между показателем HAZ и уровнем витамина D корреляции установлено не было (рис. 5, 6).

У 71 из 80 (88,8%) детей отмечался повышенный уровень общего Ig E. Была установлена слабая отрицательная корреляция между уровнями витамина D и общего IgE ($p = 0,033$; $r = -0,239$). У 7 из 80 (8,7%) детей отмечалась анемия. Наблюдалась слабая положительная корреляция между показателем BAZ и уровнем гемоглобина ($p = 0,028$; $r = 0,246$). У 5 из 80 (6,3%) детей показатель альбумина был снижен. Более подробная структура результатов анализов крови представлена в таблице 2. Не было обнаружено корреляции между уровнями витамина D, гемоглобина и альбумина.

Обсуждение

Результаты проведенных анализов свидетельствуют о низкой обеспеченности витамином D детей с тяжелой формой АТД. Установленная корреляция между возрастом детей и уровнем данного микронутриента указывает на проблему недостаточного его поступления у детей старшего возраста. В то же время с возрастом детей увеличивалось число исключенных групп продуктов, что также может объяснить эту корреляцию. Также нами показана взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и таким важным показателем нутритивного статуса, как индекс массы тела ребенка (BAZ).

Важной находкой является обратная корреляция между числом исключенных групп продуктов и индексом HAZ, снижение которого может быть связано как с самим заболеванием, так и с неадекватно сбалансированным рационом [14, 15].

Выявленное нами отсутствие различий между показателями HAZ, BAZ у детей с тяжелым АТД, строго и не строго соблюдающих диету, можно объяснить тем, что не строго соблюдали рекомендации дети с более легкими формами пищевой аллергии или неподтвержденным диагнозом

пищевой аллергии. Это ставит вопрос о необходимости более тщательного подхода к диагностике пищевой аллергии и рекомендациях о соблюдении элиминационной диеты у больных с АтД. Также для обеспечения потребностей ребенка на элиминационной диете как в макро-, так и в микронутриентах, следует внимательно следить за сбалансированностью нового рациона.

На основании полученных данных рекомендуется выполнять регулярный мониторинг нутритивного статуса и уровня витамина D в крови у детей с тяжелой формой АтД, а также назначать таким пациентам саплементацию, в том числе и с использованием специализированных продуктов.

Список литературы / References

- Макарова С.Г. Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различные возрастные периоды. Дис. докт. мед. наук. Москва. 2008. 369 с.
- Makarova S.G. Justification and assessment of the effectiveness of diet therapy for food allergies in children at different age periods. Diss. MD, Moscow. 2008. 369 p.
- Захарова И.Н., Цуцаева А.Н., Кимов Л.Я., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Заплатников А.Л., Верисокина Н.Е., Дятлова А.А., Кипкеев Ш.О., Минасян А.К., Бобрышев Д.В., Анисимов Г.С., Будкевич Р.О. Витамин D и продукция дефензинов у детей раннего возраста. Медицинский совет. 2020; (1): 174. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-174.
- Zaharova I.N. et al. Vitamin D and defensin production in early childhood. Medical Advice. 2020; (1): 174. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-174.
- Hennessy Á, Hourihane JO'B, Malvisi L, et al. Antenatal vitamin D exposure and childhood eczema, food allergy, asthma and allergic rhinitis at 2 and 5 years of age in the atopic disease-specific Cork BASELINE Birth Cohort Study. Allergy. 2018; 73: 2182–2191. <https://doi.org/10.1111/all.13590>
- Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Витамины в профилактике и лечении аллергических болезней у детей. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (5): 562–572. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1459.
- Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S. Vitamins in preventive pediatrics and management of allergic diseases in children. Pediatric Pharmacology. 2015; 12 (5): 562–572. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1459.

- Jones AP, Palmer D, Zhang G, Prescott SL. Cord blood 25-hydroxyvitamin D3 and allergic disease during infancy. Pediatrics. 2012 Nov; 130 (5): e1128–35. DOI: 10.1542/peds.2012-1172. Epub 2012 Oct 22. PMID: 23090338.
- Di Filippo P, Scaparrota A, Rapino D, Cingolani A, Attanasio M, Petrosino MI, Chuang K, Di Pillo S, Chiarelli F. Vitamin D Supplementation Modulates the Immune System and Improves Atopic Dermatitis in Children. Arch. Allergy Immunol. 2015 Mar 13; 166 (2): 91–96.
- Wang SS, Hon KL, Kong AP, Pong HN, Wong GW, Leung TF. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. Pediatr. Allergy Immunol. 2014 Feb; 25 (1): 30–35.
- Зельская З.В. Опыт применения витамина D3 в комплексной терапии atopического дерматита у детей. Вопросы современной педиатрии. 2016. 3 (75): 94–96; DOI: 10.15574/SP.2016.75.94.
- Zelskaya Z.V. Experience of applying vitamin D3 in complex therapy of atopic dermatitis in children. Questions of Modern Pediatrics 2016. 3 (75): 94–96; DOI: 10.15574/SP.2016.75.94.
- Wei Z, Zhang J, Yu X. Maternal vitamin D status and childhood asthma, wheeze, and eczema: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Allergy Immunol. 2016; 27: 612–619.
- Boyle VT, Thorstensen EB, Thompson JMD, et al. The relationship between maternal 25-hydroxyvitamin D status in pregnancy and childhood adiposity and allergy: an observational study. Int J Obes. 2017; 41: 1755–1760.
- Hattangdi-Haridas SR, Lanham-New SA, Wong WHS, Ho MHK, Darling AL. Vitamin D deficiency and effects of vitamin D supplementation on disease severity in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis in adults and children. Nutrients. 2019; 11 (8).
- Mansour NO, Mohamed AA, Hussein M, Eldemiry E, Daifalla A, Hassanin S, Nassar N, Ghaith D, Mohamed Salah E. The impact of vitamin D supplementation as an adjuvant therapy on clinical outcomes in patients with severe atopic dermatitis: A randomized controlled trial. Pharmacol Res Perspect. 2020 Dec; 8 (6): e00679. DOI: 10.1002/prp2.679. PMID: 33145984; PMCID: PMC7609811.
- Lara-Corralles I, Huang CM, Parkin PC, et al. Vitamin D Level and Supplementation in Pediatric Atopic Dermatitis: A Randomized Controlled Trial. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2019; 23 (1): 44–49. DOI: 10.1177/1203475418805744.
- Meyer R., De Koker C., Dziubak R., et al. The impact of the elimination diet on growth and nutrient intake in children with food protein induced gastrointestinal allergies. Clin Transl Allergy 6, 25 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13601-016-0115-x>
- Kristmundsdottir F, David TJ. Growth impairment in children with atopic eczema. J R Soc Med. 1987 Jan; 80 (1): 9–12. PMID: 3560137; PMCID: PMC1290623.

Статья поступила / Received 17.06.2021
Получена после рецензирования / Revised 23.06.2021
Принята в печать / Accepted 28.06.2021

Сведения об авторах

Макарова Светлана Геннадиевна, д.м.н., рук. центра профилактической педиатрии¹, проф. кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины². E-mail: sm27@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3056-403X

Емельяшников Евгений Евгеньевич, аспирант¹. E-mail: dkswdsman@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0995-4260

Фисенко Андрей Петрович, д.м.н., директор¹, проф. кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины². Email: fisenko@nczd.ru. SCOPUS: 7003844656. PUBLONS: AAO-9830-2020. ORCID: 0000-0001-8586-7946

Мурашкин Николай Николаевич, д.м.н., проф., зав. отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, зав. лабораторией патологии кожи у детей¹, проф. кафедры педиатрии и детской ревматологии³, проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии⁴. E-mail: m_nn2001@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2252-8570

Галимова Альбина Робертовна, м.н.с. отдела профилактической педиатрии¹. E-mail: albina86@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6701-3872

Пронина Ирина Юрьевна, м.н.с. центра профилактической педиатрии, врач-эндокринолог⁵. E-mail: krapchatovaiv@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3306-6869

Семикина Елена Леонидовна, д.м.н., зав. централизованной клинико-диагностической лабораторией¹, проф. кафедры педиатрии и детской ревматологии³. E-mail: semikinaelena@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8923-4652

Ясаков Дмитрий Сергеевич, с.н.с. отдела профилактической педиатрии¹. E-mail: dmyasakov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1330-2828

Чумбадзе Тамара Робертовна, к.м.н., с.н.с. отдела профилактической педиатрии¹. Email: tamararob@rambler.ru. SCOPUS: 57193925434. ORCID: 0000-0002-8172-5710

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Емельяшников Евгений Евгеньевич. E-mail: dkswdsman@mail.ru

About authors

Makarova Svetlana G., DM Sci, head of Centre for Preventive Pediatrics¹, professor at Dept of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Fundamental Medicine². E-mail: sm27@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3056-403X

Emelyashnikov Evgeniy E., postgraduate student¹. E-mail: dkswdsman@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0995-4260

Fisenko Andrey P., DM Sci, director¹, professor at Dept of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Fundamental Medicine². Email: fisenko@nczd.ru. SCOPUS: 7003844656. PUBLONS: AAO-9830-2020. ORCID: 0000-0001-8586-7946

Murashkin Nikolay N., DM Sci, professor, head of Dept of Dermatology with a Group of Laser Surgery, head of Laboratory of Skin Pathology in Children¹, professor at Dept of Pediatrics and Pediatric Rheumatology³, professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology⁴. E-mail: m_nn2001@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2252-8570

Galimova Albina A., junior researcher at Dept of Preventive Pediatrics¹. E-mail: al-bina86@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6701-3872

Pronina Irina Yu., junior researcher at Centre for Preventive Pediatrics, nutritionist¹, endocrinologist⁵. E-mail: krapchatovaiv@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3306-6869

Semikina Elena L., DM Sci, head of Centralized Clinical Diagnostic Laboratory¹, professor at Dept of Pediatrics and Pediatric Rheumatology³. E-mail: semikinaelena@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8923-4652

Yasakov Dmitry S., senior researcher at Dept of Preventive Pediatrics¹. E-mail: dmyasakov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1330-2828

Chumbadze Tamara R., PhD Med, senior researcher at Dept of Preventive Pediatrics¹. Email: tamararob@rambler.ru. SCOPUS: 57193925434. ORCID: 0000-0002-8172-5710

¹National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

²Moscow State University n.a. M.V. Lomonosov, Moscow, Russia

³First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

⁵National Medical Research Centre of Endocrinology, Moscow, Russia

Corresponding author: Emelyashnikov Evgeniy E. E-mail: dkswdsman@mail.ru

For citation: Makarova S.G., Emelyashnikov E.E., Fisenko A.P., Murashkin N.N., Galimova A.A., Pronina I. Yu., Semikina E.L., Yasakov D.S., Chumbadze T.R. Nutritional status and ensured vitamin D intake in children with severe AD. Medical alphabet. 2021;(21): 41–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-41-45>

Физическое развитие и отдельные метаболические показатели при различных формах врожденного буллезного эпидермолиза в зависимости от проводимой смплементации

И. Ю. Пронина^{1,2}, Н. Н. Мурашкин^{1,3,4}, С. Г. Макарова^{1,5}, А. П. Фисенко¹,
Е. Л. Семикина¹, Р. В. Епишев¹, М. А. Леонова¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

⁶ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) – это группа редких генетических заболеваний различной тяжести, которые характеризуются поражением эпидермиса с образованием пузырей на коже и (или) слизистых оболочек при незначительной травме. При этом клиническое течение заболевания в ряде случаев осложняется развитием недостаточности питания, что еще дополнительно ухудшает качество жизни пациентов.

Цель исследования. Оценить физическое развитие и лабораторные показатели нутритивного статуса у детей с простой и дистрофической формами ВБЭ.

Методы. В исследование включали детей с простой и дистрофической формами ВБЭ в возрасте от 8 мес до 18 лет, проходивших лечение в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с января 2018 по январь 2019 года. У всех пациентов оценивались антропометрические показатели, а также проводился биохимический анализ крови на кальций общий, фосфор, альбумин, магний. Данные представлены с использованием медианы (Me) и квартилей 25 и 75 % [Q25; Q75], а также в виде среднего (M) и 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ) для переменных с нормальным распределением.

Результаты. Всего в исследование было включено 87 детей, из них 70 с дистрофической и 17 с простой формой ВБЭ. Различий по полу и возрасту между группами не было. По результатам исследования все антропометрические показатели (WAZ, HAZ и BAZ) у детей с дистрофической формой ВБЭ были статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у детей с простой формой ВБЭ. Хотя при обеих формах ВБЭ усредненные показатели WAZ, HAZ и BAZ оказались в пределах нормальных значений, у детей с дистрофической формой снижение HAZ менее -2 отмечалось у 22 детей (31 %), среднетяжелая белково-энергетическая недостаточность ($-3 < BAZ < -2$) была выявлена у 29 пациентов (41 %), при этом у 20 из них (29 %) была диагностирована тяжелая белково-энергетическая недостаточность ($BAZ < -3$). Биохимические показатели оказались в пределах референтных значений, однако уровни альбумина и кальция общего были статистически значимо снижены у детей с дистрофической формой ВБЭ по сравнению с простой формой ($p < 0,001$ и $p = 0,005$ соответственно), гипоальбуминемия наблюдалась в 64 % случаев, а гипокальциемия – в 9 % при дистрофической форме ВБЭ.

Заключение. Все антропометрические показатели у детей с дистрофической формой ВБЭ ниже, чем при простой форме. Исследование уровня альбумина и кальция общего в крови при дистрофической форме ВБЭ может выявить доклинические формы недостаточности питания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нутритивный статус, недостаточность питания, задержка роста, врожденный буллезный эпидермолиз, кальций; альбумин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Physical development and individual metabolic parameters in various forms of congenital epidermolysis bullosa depending on supplementation treatment

I. Yu. Pronina^{1,2}, N. N. Murashkin^{1,3,4}, S. G. Makarova^{1,5}, E. L. Semikina¹, R. V. Epishev¹, M. A. Leonova^{1,6}

¹National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

²National Medical Research Centre of Endocrinology, Moscow, Russia

³First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

⁵Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

⁶Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

Congenital epidermolysis bullosa (CEB) is a group of rare genetic diseases of varying severity, which are characterized with the formation of blisters on the skin and/or mucous membranes with minor trauma. In this case, the clinical course of the disease in some cases is aggravated by the development of malnutrition, which further worsens the quality of life of patients.

Aim of the study. To assess the physical development and laboratory findings of nutritional status in children with simple (SCEB) and dystrophic forms of CEB (DCEB).

Methods and materials. The study included children with SCEB and DCEB at the age of 8 months to 18 years old, treated at the National Medical Research Centre of Children's Health (Moscow, Russia) from January 2018 to January 2019. Anthropometric parameters were assessed in all patients, and a biochemical blood test was performed for total calcium, phosphorus, albumin, and magnesium. Data are presented using the median (Me) and quartiles of 25 % and 75 % [Q25; Q75], as well as the mean (M) and 95 % confidence interval (95 % CI) for variables with a normal distribution.

Results. A total of 87 children were included in the study, 70 with DCEB and 17 with SCEB. There were no differences in sex and age between the groups. According to the results of the study, all anthropometric parameters (WAZ, HAZ and BAZ) in children with DCEB were statistically

significantly lower ($p < 0.001$) than in children with SCEB. Although in both forms of CEB the averaged values of WAZ, HAZ and BAZ turned out to be within the normal range, in children with DCEB, a decrease in HAZ less than -2 was noted in 22 children (31%). Moderate protein-energy malnutrition ($-3 < \text{BAZ} < -2$) was detected in 29 patients (41%), while 20 of them (29%) were diagnosed with severe protein-energy malnutrition ($\text{BAZ} < -3$). Biochemical parameters were within the reference values, however, the levels of albumin and total calcium were statistically significantly reduced in children with DCEB compared with SCEB children ($p < 0.001$ and $p = 0.005$, respectively). Hypoalbuminemia was observed in 64%, and hypocalcemia in 9% of DCEB children.

Conclusion. All anthropometric values in children with DCEB were lower than in children with SCEB. The study of albumin and total calcium level in the blood of children with DCEB can reveal preclinical forms of malnutrition.

KEY WORDS: nutritional status; malnutrition; growth retardation; congenital epidermolysis bullosa; calcium; albumin.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare they have no conflict of interest.

Введение

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) – это клинически и генетически гетерогенная группа редких заболеваний, характеризующихся хрупкостью кожных покровов и слизистых оболочек [1]. Причиной ВБЭ является наличие мутаций в генах, кодирующих структурные белки кожи. ВБЭ поражает представителей обоих полов и различных этнических групп, предполагаемая распространенность составляет около 500 тысяч случаев во всем мире [2]. В зависимости от локализации повреждений кожи выделяют четыре основных формы ВБЭ: простую, пограничную, дистрофическую и синдром Киндлера [3]. Они различаются степенью и тяжестью поражения кожных покровов и слизистых оболочек. Патогенетическое лечение ВБЭ в настоящее время отсутствует, поэтому ведение пациентов направлено на уход за кожей, профилактику, раннюю диагностику и симптоматическую терапию осложнений заболевания [1]. Для улучшения качества жизни пациентов с ВБЭ необходим комплексный подход, который включает в себя, помимо лечения ран, профилактики инфекционных процессов и обезболивания, оценку индивидуального статуса питания [4].

При ВБЭ поражаются в первую очередь кожные покровы, однако при некоторых формах заболевания развиваются и внекожные проявления, которые затрагивают другие ткани и органы, приводя к таким осложнениям, как задержка роста, вторичный остеопороз, скелетно-мышечные деформации, кардиомиопатия, поражение зубов (кариес), анемия и задержка полового созревания [5–7]. Нутритивный статус лишь частично зависит от формы ВБЭ, так он наиболее нарушен при дистрофической и пограничной формах и менее – при простой форме. Вместе с тем при пограничной форме он может быть в норме, а у пациентов с простой формой – выражено сниженным [8], поэтому оценка нутритивного статуса пациентов с ВБЭ является актуальной независимо от формы ВБЭ. К основным целям нутритивной поддержки при ВБЭ относятся: борьба с недостаточностью питания, облегчение стресса от перорального кормления, минимизация дефицита питательных веществ и улучшение роста детей при одновременном содействии половому развитию [4]. Известно, что пациенты с более тяжелым течением ВБЭ имеют сниженный нутритивный статус из-за факторов, ограничивающих потребление пищи; усиления основного обмена (связанного с открытыми поражениями кожи), который приводит к увеличению катаболизма белков и потере тепла [4, 5].

В клинической практике в основном наблюдаются пациенты с дистрофической и простой формой ВБЭ (из-за

высокой младенческой смертности пациентов с пограничной формой и редкостью синдрома Киндлера). Как правило, у детей с дистрофической формой ВБЭ ввиду тяжести поражения кожных покровов и слизистой желудочно-кишечного тракта чаще, чем у пациентов с простой формой, наблюдается недостаточность питания многофакторного генеза. Однако исследований, посвященных нутритивному статусу пациентов с ВБЭ, крайне мало ввиду прежде всего малого количества пациентов из-за редкости заболевания, поэтому данный вопрос остается актуальным для изучения.

Цель исследования

Оценить физическое развитие и лабораторные показатели нутритивного статуса у детей с простой и дистрофической формами ВБЭ.

Материалы и методы

Описание исследования

В ретроспективное исследование включались пациенты, проходившие лечение в дерматологическом отделении с группой лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва) с января 2018 по январь 2019 года.

Детям со сниженными показателями физического развития были рекомендованы специализированные смеси для энтерального питания (изокалорийные, с энергетической ценностью – 100 ккал в 100 мл и гиперкалорийные, которые позволяют дать в небольшом объеме большее количество нутриентов и энергии) в объеме от 200 до 600 мл (в зависимости от тяжести белково-энергетической недостаточности) в сутки.

Критерии включения

Простая или дистрофическая форма ВБЭ. Возраст от 8 месяцев до 18 лет.

Диагноз устанавливался на основании общепринятых критериев с учетом данных анамнеза, клинических проявлений, лабораторных показателей и иных результатов обследования [9].

Методы

У всех включенных в исследование пациентов утром натощак (08:00–10:00) проводился забор крови из периферической вены, в течение 30 минут после забора крови образцы центрифугировались на 2000 оборотах в течение 10 минут при комнатной температуре. Заморозка и хране-

Таблица 1
Расчет критерия Шапиро-Уилка для оценки нормальности распределения

	N1	W	P	N2	W	P
	Дистрофическая форма ВБЭ			Простая форма ВБЭ		
Возраст	70	0,940023	0,002254*	17	0,913925	0,116549
WAZ	59	0,971915	0,188880	16	0,924510	0,199297
HAZ	69	0,961707	0,033058*	17	0,966397	0,752784
BAZ	70	0,973246	0,139024	17	0,959877	0,629167
Кальций	70	0,995548	0,997562	17	0,473162	0,000001*
Фосфор	68	0,981984	0,431154	17	0,986722	0,994374
Магний	70	0,964442	0,044250*	17	0,975579	0,906547
Альбумин	70	0,984341	0,531905	17	0,854142	0,012411*

Примечание: * – распределение переменной в группах не подчиняется закону нормального распределения ($p < 0,05$). Условные обозначения: N1 и N2 – объем выборки в группах; W – значение критерия Шапиро-Уилка; p – уровень значимости.

Таблица 2
Сравнительная характеристика антропометрических и биохимических показателей у детей с ВБЭ

Показатели	Дистрофическая форма ВБЭ, Me [Q25; Q75]*	Простая форма ВБЭ, Me [Q25; Q75]*	P
Количество пациентов	70	17	
Пол, Ж (%): М (%)	36 (51): 34 (49)	9 (53): 8 (47)	
Возраст (месяцы)	61 [26; 108]	60 [48; 108]	0,369
HAZ	-0,96 [-2,25; -0,32]	0,43 [-0,28; 0,86]	< 0,001
Кальций общий (ммоль/л)	2,37 [2,29; 2,44]	2,46 [2,42; 2,52]	0,005
Магний (ммоль/л)	0,82 [0,76; 0,86]	0,85 [0,81; 0,89]	0,208
Альбумин (ммоль/л)	35,6 [31,8; 39,6]	42,9 [38,7; 44,8]	< 0,001
Показатели	Дистрофическая форма ВБЭ, M (95% ДИ)**	Простая форма ВБЭ, M (95% ДИ)**	P
WAZ	-1,61 [-2,04...-1,19]	0,02 [-0,5...0,54]	< 0,001
BAZ	-1,77 [-2,17...-1,37]	-0,05 [-0,63...0,53]	< 0,001
Фосфор (ммоль/л)	1,64 [1,6-1,69]	1,56 [1,45-1,68]	0,115

Примечание: * – данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (25% и 75%); ** – данные представлены в виде среднего (M) и 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ) для переменных с нормальным распределением. WAZ – масса тела для возраста; HAZ – длина тела (рост) для возраста; BAZ – индекс массы тела для возраста.

ние сыворотки осуществлялись при температуре -40°C . Биохимическое исследование крови (кальций общий, фосфор, альбумин, магний) было выполнено на UniCel DxС 800 Synchron Clinical Systems (Beckman Coulter, США). Оценка физического развития детей проводилась с помощью специализированного пакета прикладных программ ВОЗ Anthro и Anthro Plus (Z-оценка, Z-score) – отклонение значений индивидуального показателя от среднего значения для данной популяции, деленное на стандартное отклонение среднего значения. WAZ – Z-score масса тела / возраст, HAZ – Z-score длина тела (рост) / возраст, BAZ – Z-score индекс массы тела / возраст). Классификация ВОЗ предполагает наличие умеренной (Z-score масса / рост > -3 / < -2) и тяжелой (Z-score масса / рост < -3) степени недостаточности питания [10]. Для клинической

практики также выделяют легкую степень недостаточности питания или группу риска по недостаточности питания, когда показатель Z-score находится в пределах > -2 / < -1 , так как организация нутритивной поддержки детям с легкой степенью недостаточности питания позволяет предотвратить более тяжелые нарушения [11].

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета статистических программ Statistica 13.3. (Stat Soft, США). Данные представлены с использованием медианы (Me) и квартилей 25 и 75% [Q25; Q75], а также в виде среднего (M) и 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ) для переменных с нормальным распределением.

В ходе статистического анализа предварительно проводилась проверка нормальности распределения данных с помощью критерия Шапиро-Уилка. Использовались традиционные гипотезы: нулевая гипотеза H_0 – распределение данных подчиняется закону нормального распределения; альтернативная H_1 гипотеза H_1 – распределение не подчиняется закону нормального распределения. Если $p < 0,05$, тогда H_0 отвергалась и принималась альтернативная гипотеза об отсутствии нормальности распределения.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (выписка из протокола № 13 от 20.11.2020).

Результаты

При проверке нормальности распределения, согласно проведенному расчету (табл. 1), распределение возраста пациентов, HAZ, кальция общего магния и альбумина не подчиняются закону нормального распределения, в связи с этим для данных переменных сравнительный анализ проводился с использованием критериев непараметрической статистики. Значения WAZ, BAZ и фосфора распределены нормально, поэтому их сравнивали с использованием параметрических критериев.

Клиническая характеристика пациентов с дистрофической и простой формами ВБЭ и биохимические параметры представлены в таблице 2.

У детей с простой формой ВБЭ все антропометрические показатели находились в нормальных пределах, только у одного пациента наблюдалась среднетяжелая белково-энергетическая недостаточность (показатель BAZ в диапазоне от -3 до -2), а у другого отмечалась избыточная масса тела (BAZ $> +2$, WAZ $> +1$).

При дистрофической форме ВБЭ выраженное снижение WAZ ниже -2 наблюдалось у 22 (31%) детей, увеличение более $+1$ – у 2 (3%) детей, нормальные величины – у 46 (66%) пациентов. Показатель HAZ был ниже -2 у 22 (31%) детей, из них у 6 (9%) пациентов HAZ оказался менее -3 , а у остальных 48 находился в пределах нормальных значений. При этом важно отметить достоверно более низкую медиану HAZ-индекса, характеризующего

рост ребенка. Следует отметить, что именно задержка роста ребенка может характеризовать наиболее тяжелые формы нутритивной недостаточности [9].

Z-score BAZ характеризует отношение массы тела ребенка к росту для данного возраста и считается основным показателем для оценки нутритивного статуса у детей. Он был в нормальных пределах у 40 детей с дистрофической формой ВБЭ (57%), у 29 (41%) пациентов отмечалась среднетяжелая белково-энергетическая недостаточность ($-3 < \text{BAZ} < -2$), из них у 20 (29%) была диагностирована тяжелая белково-энергетическая недостаточность ($\text{BAZ} < -3$), у одного (2%) ребенка наблюдалась избыточная масса тела ($\text{BAZ} > +1$). При проведении сравнительного анализа все антропометрические показатели (WAZ, HAZ и BAZ) у детей с дистрофической формой ВБЭ были статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у детей с простой формой ВБЭ (рис. 1).

Уровни альбумина и кальция общего сыворотки крови были статистически значимо ниже у детей с дистрофической формой ВБЭ по сравнению с простой формой ($p < 0,001$ и $p = 0,005$ соответственно). В процентном соотношении гипоальбуминемия наблюдалась в 64% случаев (у 45 детей), а гипокальциемия – в 9% (у 6 детей) при дистрофической форме ВБЭ. Таким образом, посредством использования антропометрических показателей мы диагностировали снижение нутритивного статуса у 41% пациентов с дистрофической формой ВБЭ, а у 23% были выявлены доклинические формы нарушения питания (учитывая наличие гипоальбуминемии).

Всем детям, включенным в исследование, назначались специализированные смеси для энтерального питания для нутритивной поддержки, суточная доза которых зависела от степени белково-энергетической недостаточности, при этом детям с нормальными антропометрическими показателями также назначались смеси с профилактической целью. Помимо группы детей, которые выполняли рекомендации в полном объеме (64% пациентов), были также пациенты, которые не выполняли рекомендации в полном объеме (36% пациентов) по ряду причин, таких как наличие сниженного аппетита, вкусовые особенности смеси для ребенка, высокая цена смесей. Среди детей, постоянно выполнявших рекомендации, отмечалась положительная динамика BAZ, однако в 32% случаев (у 28 пациентов) не удалось достичь улучшения нутритивного статуса и на фоне самплементации.

Обсуждение

Есть данные, что дети с дистрофической формой ВБЭ имеют значительно меньшую массу тела уже при рождении, поскольку задержка роста может начинаться в перинатальном периоде [12]. Тем не менее прием обогащенных питательных смесей, начиная с рождения, позволяет обеспечить удовлетворительную скорость роста детей в первые годы жизни, однако с возрастом и с усугублением тяжести течения ВБЭ проблемы недостаточности питания и задержки роста становятся очевидными [13], что в основном наблюдается при пограничной и дистрофической формах ВБЭ. Так, в зарубежных исследованиях было показано, что при дистрофической форме ВБЭ нутритивный статус

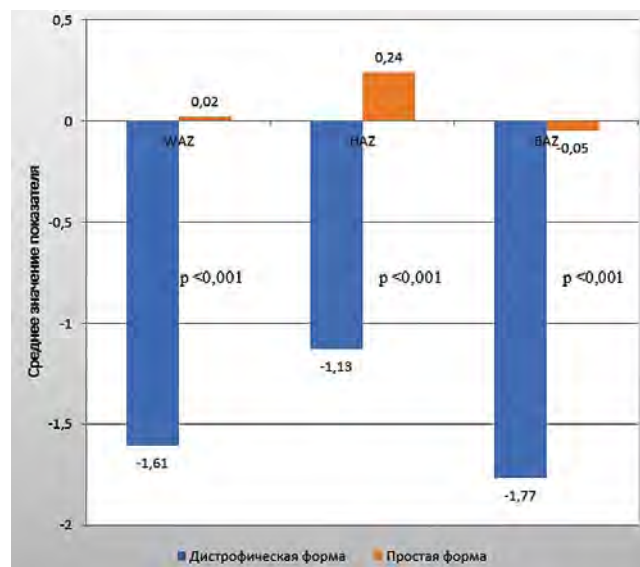


Рисунок 1. Показатели основных антропометрических индексов в подгруппах детей с простой и дистрофической формой ВБЭ.

снижен у 38,6–57,0% пациентов [14, 15], что согласуется с полученными нами результатами. А риск задержки роста пациентов с дистрофической формой ВБЭ к 20 годам доходит до 79,5% [6, 16]. К сожалению, неспособность контролировать течение заболевания ввиду отсутствия патогенетической терапии затрудняет контроль нарушения роста с помощью нутритивной поддержки [17]. При этом в отдельных случаях может возникнуть обратная проблема – переизбыток и лишний вес, что мы также наблюдали у нескольких детей в нашем исследовании. Избыточная масса тела и ожирение при ВБЭ также отягощают течение заболевания, поскольку такие дети еще менее активны и более восприимчивы к образованию пузырей на стопах [2].

Снижение антропометрических показателей у детей с дистрофической формой ВБЭ по сравнению с простой формой ВБЭ было ранее показано в одном из отечественных исследований, проведенном в НМИЦ здоровья детей Минздрава России [18]. В настоящем исследовании мы расширили выборку пациентов и показали меньший процент развития как умеренной, так и тяжелой нутритивной недостаточности у детей с дистрофической формой ВБЭ, при этом задержка роста наблюдалась в одинаковом процентном соотношении. Меньший процент тяжелых нарушений нутритивного статуса, вероятно, связан с активным внедрением в клиническую практику ведения пациентов методов нутритивной поддержки. Более низкий уровень альбумина при сравнении двух форм ВБЭ также ранее был выявлен в исследовании на меньшем количестве пациентов [18], однако разницу в уровне кальция крови мы показали впервые. Мы предполагаем, что кальций крови, наряду с альбумином, является важным показателем при оценке состояния питания детей с ВБЭ, так как дистрофическая форма заболевания часто осложняется вторичным остеопорозом [19]. Вместе с тем исследований, посвященных развитию и профилактике костно-минеральных осложнений при данном заболевании, крайне мало и вопрос изучения фосфорно-кальциевого обмена в настоящее время остается открытым. Таким образом, нутритивный статус пациентов с дистрофической

формой ВБЭ нуждается в наблюдении врачом, при этом следует оценивать не только антропометрические показатели, но и биохимические маркеры, которые позволяют выявить недостаточности питания на ранних стадиях.

Заключение

Пациентам с ВБЭ, особенно при тяжелых формах заболевания, необходимо контролировать как антропометрические показатели, так и основные биохимические маркеры для своевременной диагностики, профилактики и лечения недостаточности питания. Сниженный нутритивный статус характерен для дистрофической формы ВБЭ, но в редких случаях может наблюдаться и у детей с простой формой заболевания. Назначение специализированных смесей для энтерального питания оправданно как при диагностированной недостаточности питания, так и для ее профилактики (в основном детям с простой формой ВБЭ). К сожалению, недостаточность питания при дистрофической форме ВБЭ тяжело компенсировать только посредством питания и назначения пищевых добавок в виду многофакторного генеза проблемы. Вместе с тем своевременная компенсация белково-энергетической недостаточности и дефицита микроэлементов важна для общего результата лечения ВБЭ и дальнейшего прогноза жизни пациентов.

Список литературы / References

1. El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy C, Ciasulli A, Buissou C, Hadj-Rabia S, Diociaiuti A, Gouveia CF, Hernández-Martín A, de Lucas Laguna R, Dolenc-Voljc M, Tadini G, Salvatori G, De Ranieri C, Leclerc-Mercier S, Bodemer C. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 May 20; 9: 76. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-76>
2. Haynes L. *Nutrition for Babies with Epidermolysis Bullosa*. London: Debra Edition, 2008. Доступно по ссылке: <http://www.debra-international.org/patients/caring-for-someone-with-eb/nutrition-for-babies-and-children-with-eb.html>
3. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, Fine JD, Heagerty A, Hovnanian A, Marinkovich MP, Martinez AE, McGrath JA, Moss C, Murrell DF, Palissou F, Schwieger-Briel A, Sprecher E, Tamai K, Uitto J, Woodley DT, Zambruno G, Mellerio JE. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020 Oct; 183 (4): 614–627. <https://doi.org/10.1111/bjd.18921>
4. Haynes L. *Clinical practice Guidelines for nutrition support in infants and children with epidermolysis bullosa* [EB]. UK: DEBRA; 2007. <https://www.debra.org.uk/downloads/community-support/eb-clinical-practice-guidelines-nutrition-in-children-100613.pdf>
5. Murat-Sušić S, Husar K, Skerlev M, Marinović B, Babić I. Inherited epidermolysis bullosa – the spectrum of complications. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2011; 19 (4): 255–63. Доступно по ссылке: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22185926>
6. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sep; 61 (3): 367–84; quiz 385–6. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.03.052>
7. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sep; 61 (3): 387–402; quiz 403–4. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.03.053>
8. Haynes L. *Clinical paediatric dietetics*. 3rd ed. Blackwell Publishing Ltd; 2007: 482–96.
9. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Чумбадзе Т.Р., Петровская М.И., Митюшин И.А. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. *Педиатрическая фармакология*. 2016. Т. 13. № 6. С. 577–587.
10. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Murashkin N.N., Epishev R.V., Chumbadze T.R., Petrovskaya M.I., Mityushin I.L. Correction of nutritional status in the complex therapy of children with dystrophic form of congenital epidermolysis bullosa. *Pediatric Pharmacology*. 2016. Vol. 13. No. 6. P. 577–587.
11. Joosten KF, Hulst JM. Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients. *Curr Opin Pediatr*. 2008 Oct; 20 (5): 590–6. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e318328306de>
12. Клиническая диетология детского возраста: руководство для врачей. Под ред. проф. Т.Э. Боровик, проф. К.С. Ладода. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2015. 720 с.: ил.
13. *Pediatric Clinical Dietetics: A Guide for Physicians*. Ed. Prof. T.E. Borovik, prof. K.S. Ladoda. 2nd ed., Rev. and add. M.: Publishing House "Medical Information Agency". 2015. 720 p.: ill.
14. Fox AT, Alderdice F, Atherton DJ. Are children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa of low birthweight? *Pediatr Dermatol*. 2003 Jul-Aug; 20 (4): 303–6. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.2003.20404.x>
15. Zidario AP, Dutra ES, Leão DO, Costa IM. Nutritional aspects of children and adolescents with epidermolysis bullosa: literature review. *An Bras Dermatol*. 2015 Mar-Apr; 90 (2): 217–23. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153206>
16. Freeman EB, Köglmeier J, Martinez AE, Mellerio JE, Haynes L, Sebire NJ, Lindley KJ, Shah N. Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children. *Br J Dermatol*. 2008 Jun; 158 (6): 1308–14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08507.x>
17. Kim KY, Namgung R, Lee SM, Kim SC, Eun HS, Park MS, Park KI, Lee C. Nutritional outcomes in children with epidermolysis bullosa: the experiences of two centers in Korea. *Yonsei Med J*. 2014 Jan; 55 (1): 264–9. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.1.264>
18. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Feb; 46 (2): 147–58. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31812f5667>
19. Martinez AE, Allgrove J, Brain C. Growth and pubertal delay in patients with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010 Apr; 28 (2): 357–9. <https://doi.org/10.1016/j.det.2010.01.007>
20. Епишев Р.В. Нутритивная поддержка детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Дисс. На соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 2018 г.
21. Epishev R.V. Nutritional support for children with congenital epidermolysis bullosa. Diss. For the degree of candidate of medical sciences. Moscow. 2018 Nov.
22. Bruckner AL, Bedocs LA, Keiser E, Tang JY, Doernbrack C, Arbutuckle HA, Berman S, Kent K, Bachrach LJ. Correlates of low bone mass in children with generalized forms of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Nov; 65 (5): 1001–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.08.028>

Статья поступила / Received 11.06.2021

Получена после рецензирования / Revised 18.06.2021

Принята в печать / Accepted 25.06.2021

Сведения об авторах

Пронина Ирина Юрьевна, м.н.с. центра профилактической педиатрии, врач-диетолог¹, врач-эндокринолог². SPIN: 2901–1370. ORCID: 0000–0003–3306–6869

Мурашкин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, врач-дерматовенеролог, начальник центра детской дерматологии, зав. отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, зав. лабораторией патологии кожи у детей¹, президент МОО «Общество детских дерматологов». ORCID: 0000–0003–2252–8570

Макарова Светлана Геннадиевна, д.м.н., зам. директора центра по научной работе, зав. центром профилактической педиатрии¹, проф. кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины⁵. ORCID: 0000–0002–3056–403X

Фисенко Андрей Петрович, проф., директор¹. ORCID: 0000–0001–8586–7946

Семикина Елена Леонидовна, д.м.н., зав. централизованной клинико-диагностической лабораторией¹

Епишев Роман Владимирович, к.м.н., врач-дерматовенеролог отделения дерматологии с группой лазерной хирургии центра детской дерматологии¹. ORCID: 0000–0002–4107–4642

Леонова Мария Алексеевна, м.н.с. лаборатории патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии¹. 0000–0001–5739–0941

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва

⁶ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Пронина Ирина Юрьевна. E-mail: krapchatovaiv@yandex.ru

About authors

Pronina Irina Yu., researcher at Centre for Preventive Pediatrics, nutritionist¹, endocrinologist². SPIN: 2901–1370. ORCID: 0000–0003–3306–6869

Murashkin Nikolai N., DM Sci, professor, dermatovenerologist, head of Centre for Pediatric Dermatology, head of Dept of Dermatology with a Laser Surgery Group, head of Laboratory of Skin Pathology¹. ORCID: 0000–0003–2252–8570

Makarova Svetlana G., DM Sci, deputy director of Centre for Scientific Work, head of Centre for Preventive Pediatrics¹, professor at Dept of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Fundamental Medicine⁵. ORCID: 0000–0002–3056–403X

Fisenko Andrey P., professor, director¹. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>

Semikina Elena L., DM Sci, head of Centralized Clinical and Diagnostic Laboratory¹

Epishev Roman V., PhD Med, dermatovenerologist at Dept of Dermatology with a Group of Laser Surgery¹. ORCID: 0000–0002–4107–4642

Leonova Maria A., junior researcher at Laboratory of Skin Pathology in Children, Department of Scientific Research in Pediatrics¹. ORCID: 0000–0001–5739–0941

¹National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

²National Medical Research Centre of Endocrinology, Moscow, Russia

³First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

⁵Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

⁶Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

Corresponding author: Pronina Irina Yu. E-mail: krapchatovaiv@yandex.ru

Для цитирования: Пронина И.Ю., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Фисенко А.П., Семикина Е.А., Епишев Р.В., Леонова М.А. Физическое развитие и отдельные метаболические показатели при различных формах врожденного буллезного эпидермолиза в зависимости от проводимой самплементации. *Медицинский алфавит*. 2021;(21): 46–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-46-50>

For citation: Pronina I. Yu., Murashkin N. N., Makarova S. G., Semikina E. A., Epishev R. V., Leonova M. A. Physical development and individual metabolic parameters in various forms of congenital epidermolysis bullosa depending on supplementation treatment. *Medical alphabet*. 2021;(21): 46–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-46-50>



Нутритивный статус детей с дефицитом массы тела

А. В. Келейникова¹, О. Н. Титова¹, И. А. Матинян¹, Н. Н. Таран^{1,2}, А. И. Zubovich¹, Т. В. Строкова^{1,2}

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить особенности нутритивного статуса у детей с дефицитом массы тела.

Пациенты и методы. Обследован 81 ребенок с дефицитом массы тела в возрасте от 3 мес до 17 лет 2 мес; мальчиков – 41 (50,5%), девочек – 40 (49,4%). Анализ антропометрии осуществлялся в соответствии с критериями ВОЗ. Проведена оценка показателей клинического ($n = 69$) и биохимического ($n = 62$) анализов крови, уровня инсулина ($n = 58$) и витаминного статуса. Состав тела методом биоимпедансометрии определен у 58 детей, исследование основного обмена методом непрямой калориметрии – у 28 детей. Расчет фактического питания проведен 28 детям.

Результаты. Дефицит массы тела легкой степени диагностирован у 35 (43,2%), средней степени – у 30 (37%), тяжелой степени – у 16 (19,8%) детей. Задержка роста (Z -score рост к возрасту < -2) наблюдалась у 3 (3,7%) пациентов. Анемия выявлена у 4 (5,8%) детей, абсолютная лимфопения – у 2 (2,9%), гипопропротеинемия – у 8 (12,9%), гипоальбуминемия – у 1 (1,5%), гипохолестеринемия – у 7 (11,3%), гиперхолестеринемия – у 6 (9,7%). Гипогликемия не зарегистрирована ни у одного ребенка. Уровень инсулина был снижен у 9 (15,5%) детей. Низкий уровень витамина D зафиксирован у 11 (13,6%) пациентов. При определении состава тела зарегистрирован дефицит: жировой массы – у 52 (89,7%) пациентов, мышечной массы – у 42 (72,4%), активной клеточной массы – у 18 (31%), белка – у 37 (63,8%), минеральных веществ – у 41 (70,7%), общего количества воды – у 36 (62,1%) пациентов. Низкие значения фазового угла ($< 4,4$) отмечены у 13 (22,4%) детей. Показатели энерготрат покоя соответствовали норме у 12 (42,8%) пациентов. Снижение скорости окисления углеводов наблюдалось у 20 (71,4%), повышение скорости окисления жиров – у 15 (53,6%) детей. Показатели скорости окисления белков соответствовали нормальным значениям у 15 (53,6%) детей. Фактическое питание характеризовалось снижением энергетической ценности у 21 (75%) ребенка. Недостаточное потребление белкового, жирового и углеводного компонентов отмечалось в 42,9, 60,7 и 82,1% случаев соответственно. Дефицит энергетической ценности рациона за счет всех макронутриентов зафиксирован у 35,7% детей.

Заключение. У большинства детей с дефицитом массы тела при отсутствии хронических заболеваний отмечались снижение жирового и мышечного компонентов тела, недостаточная калорийность рациона и дисбаланс по макронутриентам. Также выявлены изменения в основном обмене.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дефицит массы тела, антропометрия, дети, биоимпедансометрия, непрямая калориметрия, фактическое питание.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nutritional status of children with undernutrition

A. V. Kelelnikova¹, O. N. Titova¹, I. A. Matinyan¹, N. N. Taran^{1,2}, A. I. Zubovich¹, T. V. Strokova^{1,2}

¹Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

Objective. To assess nutritional status of children with undernutrition without chronic diseases.

Patients and methods. Eighty one children without chronic diseases and with undernutrition aged 3 months to 17 years and 2 months, 41 boys (50.6%), 40 girls (49.4%), were examined. The anthropometry was assessed by WHO criteria. The complete blood count ($n = 69$), blood biochemistry ($n = 62$), insulin level and vitamin status were examined. Bioelectric impedance analysis ($n = 58$) and indirect respiratory calorimetry ($n = 28$) were performed. The food intake was assessed in 28 patients.

Results. Mild undernutrition was diagnosed in 35 (43.2%) children, moderate – in 30 (37%), severe – in 16 (19.8%) children. The stunting (Z -score height to age < -2) was revealed in 3 (3.7%) children. Anemia was found in 4 (5.8%) children, absolute lymphopenia – in 2 (2.9%), hypoproteinemia in 8 (12.9%), hypoalbuminemia – in 1 (1.5%), hypocholesterolemia – in 7 (11.3%), hypercholesterolemia – in 6 (9.7%) children. None of children had hypoglycemia. Insulin was decreased in 9 (15.5%) children. Deficiency of vitamin D was found in 11 (13.6%) patients. Decrease of fat mass was found in 52 (89.7%) patients, muscle mass – in 42 (72.4%), active cell mass – in 18 (31%), protein – in 37 (63.8%), minerals – in 41 (70.7%), total body water – in 36 (62.1%) patients. Decrease of the phase angle (< 4.4) was recorded in 13 (22.4%) children. Resting energy expenditure was normal in 12 (42.8%) patients. Carbohydrate oxidation rate was decreased in 20 (71.4%) children, fat oxidation rate was increased in 15 (53.6%), protein oxidation rate was normal in 15 (53.6%) children. The food intake was characterized by low energy intake in 21 (75%) children. Deficiency of protein, fat and carbohydrate intake were found in 42.9, 60.7 and 82.1% patients, respectively. Low energy intake due to all macronutrients deficiency was revealed in 35.7% children.

Conclusion. Most children with undernutrition without chronic diseases have a decrease in fat and muscle body components, low energy value of diet and imbalance of macronutrients. Changes in resting metabolism were also revealed.

KEY WORDS: undernutrition, anthropometry, children, bioelectrical impedance analysis, resting metabolism, food intake.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

В последние годы все больше внимания уделяется проблемам нарушения питания у детей. Распространенность дефицита массы тела у детей увеличивается. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 году в мире задержка роста наблюдалась у 144 миллионов детей в возрасте до 5 лет;

47 миллионов детей в возрасте до 5 лет имели дефицит массы тела, из которых у 14,3 миллионов наблюдалась тяжелая степень недостаточности питания [1]. Имеются данные о распространенности дефицита массы тела среди госпитализированных детей с различными заболеваниями. Так, недостаточность питания у детей

при поступлении в стационар в Германии составляла 24,1 %, во Франции – 11,0 %, в Великобритании – 14,0–27,0 %, в США 1,9–3,7 %, в Турции – 31,8 %, в Бразилии – 18,7 %, в Новой Зеландии – 9,9 %, в Австралии – 4,0–7,0 %, в Канаде – 19,5 % [2–11]. В России дефицит массы тела составляет 6–8 %, а в семьях с низким социальным статусом – до 15 % [12]. Такая вариабельность данных может быть связана с нозологией исследуемой популяции (воспалительные заболевания кишечника, муковисцидоз, хронические заболевания почек, онкология, кардиологические и неврологические заболевания и др.), размером выборки, широким возрастным диапазоном, применением различных критериев для определения недостаточного питания (масса тела [МТ] к росту, индекс массы тела [ИМТ] к возрасту, рост к возрасту, окружность средней трети плеча), а также использованием различных показателей, характеризующих отклонения от нормы: процент от медианы, Z-Score и центили [13–16].

Недостаточное поступление питательных веществ негативно влияет на организм ребенка: снижаются показатели физического и нервно-психического развития, нарушаются функции иммунной и эндокринной систем, ЖКТ, повышается уровень заболеваемости и смертности. Учитывая ухудшение когнитивных способностей и поведенческих реакций детей, снижается успеваемость в школе. В связи с увеличением длительности госпитализации детей с дефицитом массы тела растут финансовые затраты по уходу за пациентами [17–19].

Цель исследования: изучить особенности нутритивного статуса у детей с дефицитом массы тела.

Пациенты и методы

В отделении педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии клиники ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи» обследован 81 ребенок с дефицитом массы тела в возрасте от 3 месяцев до 17 лет 2 месяцев, медиана возраста – 9,3 [4,6; 14,1] лет; мальчиков – 41 (50,6 %), девочек – 40 (49,4 %).

Критериями включения в исследование являлись:

- дефицит массы тела: Z-Score ИМТ к возрасту < -1 ;
- возраст от 1 месяца до 18 лет;
- отсутствие хронических заболеваний;
- наличие информированного согласия пациентов и (или) их законных представителей.

Критериями исключения были:

- дефицит массы тела при нервной анорексии;
- наличие сопутствующих хронических заболеваний;
- возраст более 18 лет;
- отказ пациентов и (или) их законных представителей от обследования.

Всем детям проведена антропометрия (измерение массы тела, линейного роста). Анализ данных осуществлялся с использованием значений Z-score (программы WHO Anthro и Anthro Plus). Дефицит массы тела регистрировался при Z-Score ИМТ к возрасту < -1 , задержка роста диагностировалась при Z-Score рост к возрасту < -2 . Лабораторное обследование включало в себя оценку показателей клинического ($n = 69$) и биохимического ($n = 62$) анализов крови, уровня инсулина ($n = 58$) и витаминного статуса. Состав тела определен у 58 детей методом биоимпедансометрии на анализаторе компонентного состава тела InBody 770 и портативном анализаторе компонентного состава тела InBody S 10 (Biospace, Корея) в утренние часы, после 12-часового голодания. Измерены следующие показатели: жировая масса (ЖМ), тощая масса (ТМ), масса скелетной мускулатуры (МСМ), активная клеточная масса (АКМ), общая вода организма (ОВО), протеины, минеральные вещества, фазовый угол (ФУ). Исследование основного обмена проведено у 28 детей методом непрямой калориметрии с помощью стационарного метаболога Qvark RMR (COSMED, Италия) в утренние часы, после 7–9 часового сна, в состоянии покоя в помещении с хорошей шумоизоляцией при температуре окружающей среды 21–23 °С. Расчетным способом определялись энерготраты покоя (ЭТП), скорости окисления белков (СОБ), жиров (СОЖ) и углеводов (СОУ). Оценка фактического питания в домашних условиях методом записи и учета взвешенной пищи проведена 28 детям. Сопоставление макронутриентного состава рациона проводилось с учетом рекомендуемых норм потребления для возраста и пола детей.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы Statistica 10.0 для Windows. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Lower Quartile (LQ) = 25-й и Upper Quartile (UQ) = 75-й перцентили). Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей.

Результаты и обсуждение

Жалобы на слабость и повышенную утомляемость предъявляли 12 (14,7 %) детей. Изменения аппетита выявлены у 41 (50,6 %) ребенка, из которых сниженный аппетит отмечался у 28 (34,6 %) детей, избирательный аппетит – у 12 (15 %) детей, повышенный аппетит (со слов ребенка) зарегистрирован у одного (1,3 %) пациента. Пальпаторная чувствительность живота определялась у 23 (28,4 %) детей, метеоризм – у 6 (7,4 %) детей. Изменения характера и частоты стула зафиксированы у 31 (38,3 %) ребенка. Частый, неоформленный стул периодически отмечался у 21 (25,8 %) пациента, запор – у 10 (12,4 %) детей. При осмотре 14 (17,3 %) детей обращала на себя внимание сухость кожных покровов.

Таблица 1
Антропометрические показатели детей с дефицитом массы тела, Me [25 перцентиль; 75 перцентиль]

Показатели	Масса тела	Рост	ИМТ	Z-Score ИМТ/возраст	Z-Score рост/возраст
Значение	22,5 [14,0; 37,5]	129 [106; 158]	13,8 [12,9; 15,0]	-2,13 [-2,68; -1,69]	-0,30 [-0,92; 0,50]

В соответствии с критериями включения все дети имели дефицит веса (табл. 1). При этом у 35 (43,2%) детей зафиксирован дефицит массы тела легкой степени, у 30 (37%) детей – средней, у 16 (19,8%) детей – тяжелой степени (рис. 1). Задержка роста (Z -score рост к возрасту < -2) диагностирована у 3 (3,7%) пациентов, что требует проведения дополнительного обследования с целью уточнения этиологии низкорослости.

Анализ антропометрических показателей продемонстрировал более выраженные изменения у мальчиков (табл. 2). Так, у девочек преобладал дефицит массы тела легкой степени, у мальчиков – средней и тяжелой степени.

В таблице 3 представлены результаты лабораторных показателей детей с дефицитом веса.

Анемия является одним из наиболее частых алиментарнозависимых состояний в мире [20]. По данным ВОЗ, в 2011 году в мире около 43% детей в возрасте до 5 лет страдали анемией [21]. В России, по данным разных авторов, железодефицитная анемия регистрируется у 6–40% детей [22]. Известно, что низкий уровень гемоглобина влияет на линейный рост ребенка и его когнитивные функции. В работе Rahman и др. [23] установлено, что распространенность анемии выше среди детей с задержкой роста по сравнению со здоровыми сверстниками (56 против 48%).

В нашем исследовании анемия легкой степени ($Hb < 110$ г/л) – медиана гемоглобина составила 105,9 [100,9; 109,0] г/л – выявлена у 4 (5,8%) детей.

Известно, что нутритивный дефицит негативно влияет на иммунный ответ и восприимчивость организма к инфекции. Тем не менее в исследовании детей с тяжелой недостаточностью питания [24] не выявлено значимых изменений количества лейкоцитов в крови по сравнению с детьми контрольной группы без дефицита массы тела. По данным Najera *et al.* [25] у детей с дефицитом массы тела с желудочно-кишечными и респираторными заболеваниями также не было получено изменений количества лейкоцитов по сравнению с контрольной группой.

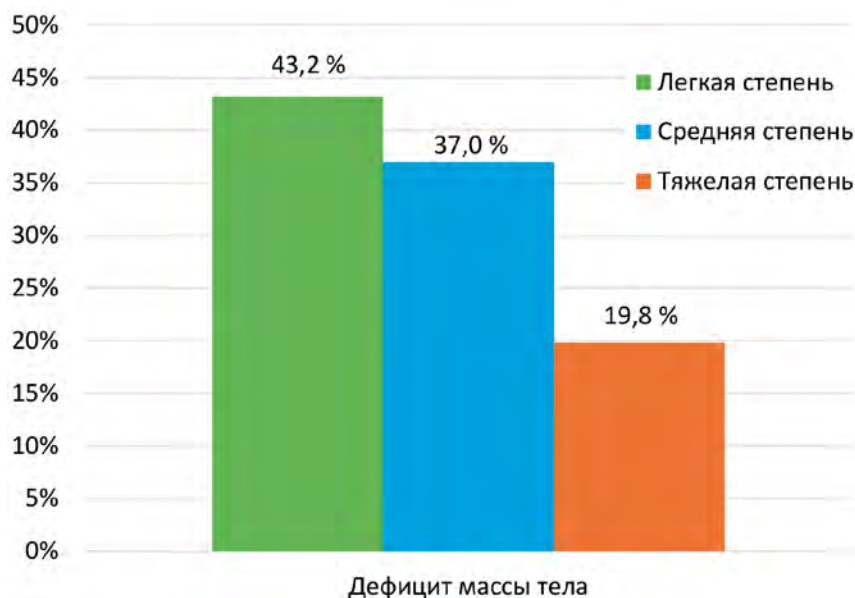


Рисунок 1. Степень дефицита массы тела у обследованных детей.

Таблица 2
Степень дефицита массы тела в зависимости от пола, n (%)

Показатель	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Мальчики	14 (40%)	17 (56,7%)	10 (62,5%)
Девочки	21 (60%)	13 (43,3%)	6 (37,5%)

Таблица 3
Лабораторные показатели крови у детей с дефицитом массы тела, Me [25 перцентиль; 75 перцентиль]

Показатели	Норма	Значение
Нв, г/л	110–140	134,0 [125,0; 142,4]
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,7–5,0	4,80 [4,50; 5,08]
Лейкоциты, $10^9/л$	4,5–15,0	6,0 [4,9; 7,9]
Лимфоциты, абс., $10^9/л$	1,6–7,0	2,73 [2,00; 4,04]
Общий белок, г/л	65–85	69,7 [66,3; 75,0]
Альбумин, г/л	35–50	47,4 [45,0; 49,2]
Ферритин, нг/мл	7–140	26,6 [18,6; 38,5]
Трансферрин, г/л	2–3,6	2,90 [2,24; 3,17]
ОХС, мм/л	3,2–5,2	4,24 [3,51; 4,76]
ХС ЛПВП, мм/л	0,9–2,1	1,46 [1,10; 1,80]
ХС ЛПНП, мм/л	1,5–3,8	2,44 [1,99; 3,10]
Триглицериды, мм/л	0,3–1,7	0,73 [0,55; 0,98]
Витамин D, нг/мл	30–100	42,5 [16,2; 45,4]
Витамин E, мг/дл	0,8–1,5	1,00 [0,90; 1,15]
Фолиевая кислота, нг/мл	3–17	5,7 [4,9; 11,4]
Витамин B ₁₂ , пг/мл	193–982	320 [278; 578]

Среди обследованных нами детей с дефицитом веса лейкопения ($< 4,5 \times 10^9/л$) была зарегистрирована у 9 (13%) пациентов. У 2 (2,9%) пациентов зарегистрирована абсолютная лимфопения ($< 1,6 \times 10^9$ кл/л), характеризующая снижение функции иммунной системы. Медиана лимфопении составила $1,25 [1,2; 1,3] \times 10^9$ кл/л.

Снижение уровня общего белка (< 65 г/л) отмечалось у 8 (12,9%) детей, медиана гипопроотеинемии составила 63,4 [60,4; 63,9] г/л. Гипоальбуминемия (< 35 г/л) наблюдалась только у 1 (1,5%) ребенка. В качестве дополнительных

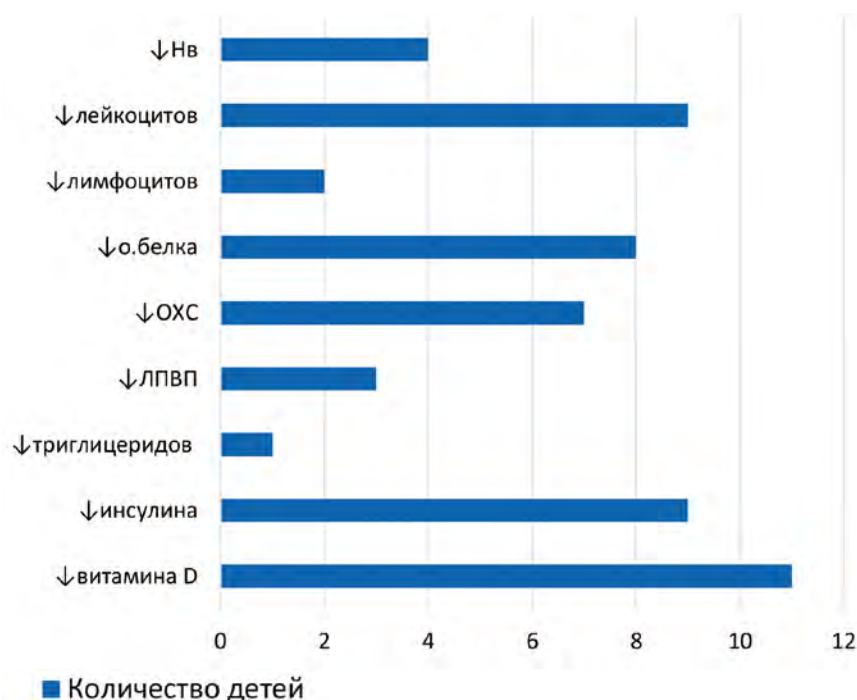


Рисунок 2. Лабораторные изменения в крови у детей с дефицитом массы тела (n).

показателей белкового обмена в крови детей измерены уровень ферритина и трансферрина. У 1 (1,1 %) пациента отмечался низкий уровень ферритина (< 7 нг/мл), у 6 (9,7 %) детей – низкий уровень трансферрина (< 2 г/л), медиана снижения составила 1,9 [1,57; 1,96] г/л.

Определение висцеральных белков плазмы традиционно используется в качестве маркеров питания в клинической практике, однако в последнее время появились работы об отсутствии связи между наличием дефицита массы тела и уровнем белков крови [26], что, по всей вероятности, связано с включением процессов катаболизма в растущем организме для поддержания нормопроteinемии. Так, в работе D. G. Gökçebaу и соавт., оценивающей состояние питания 45 детей с онкологической патологией, результаты антропометрии показали, что 49 % пациентов имели дефицит массы тела, при этом не было выявлено корреляции ни с сывороточным альбумином, ни с преальбумином [27]. В исследовании 75 детей с тяжелой потерей массы тела с диагностированным расстройством пищевого поведения не зарегистрировано низкого уровня сывороточного альбумина, а также не отмечена корреляция уровня альбумина с Z-Score ИМТ [28].

Анализ липидограммы показал снижение общего холестерина (ОХС) $< 3,2$ мм/л у 7 (11,3 %) детей, повышение ОХС ($> 5,2$ мм/л) – у 6 (9,7 %) детей. Медианы гипохолестеринемии и гиперхолестеринемии составили 2,97 [2,92; 3,12] мм/л и 5,41 [5,28; 5,45] мм/л соответственно. Низкий уровень ХС ЛПВП ($< 0,9$ мм/л) выявлен у 3 (4,8 %) пациентов, повышение ХС ЛПВП $> 2,1$ мм/л – у 4 (6,5 %) детей. Снижение ХС ЛПНП ($< 1,5$ мм/л) наблюдалось у 2 (3,2 %) детей, повышение ХС ЛПНП в крови не отмечалось. У 1 (1,6 %) ребенка снижен уровень триглицеридов $< 0,3$ мм/л.

В литературе имеются неоднозначные данные об изменениях липидного профиля при хроническом дефиците массы тела. Исследование с участием детей из Бразилии ($n = 80$) в возрасте от 12 до 71 месяца с задержкой роста от умеренной (Z-Score рост к возрасту < -2) до тяжелой степени (Z-Score рост к возрасту < -3) продемонстрировало наличие у 98,9 % детей дислипидемии с преобладанием низкого уровня ЛПВП (86,1 % детей) и гипертриглицеридемии [29].

В исследовании G. K. Verma и соавт. [30] при изучении липидного профиля у 108 детей с белково-энергетической недостаточностью в возрасте от 6 до 59 месяцев показаны низкие уровни общего холестерина, ЛПВП, триглицеридов

и высокие уровни ЛПНП и ЛПОНП в группе детей с недостаточным питанием по сравнению с контрольной группой здоровых детей. Считается, что недостаточность питания в раннем возрасте способствует изменению липидного обмена, делая его более атерогенным [31].

При дефиците макронутриентов происходит изменение углеводного обмена: уменьшение концентрации глюкозы в крови и снижение секреции инсулина. В работе S. Bartz и коллег [32] у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с тяжелой формой недостаточности питания в крови отмечался низкий уровень инсулина до лечения и значительное повышение уровня инсулина после назначения нутритивной терапии. В нашем исследовании медиана уровня глюкозы натощак составила 4,67 [4,18; 4,94] мм/л, инсулина – 4,20 [1,90; 8,70] мкМЕ/мл. При этом гипогликемия не зарегистрирована ни у одного ребенка. Низкий уровень инсулина (< 2 мкМЕ/мл) выявлен у 9 (15,5 %) детей, что было обусловлено дефицитом потребления углеводов в рационе питания.

При оценке витаминного статуса у 11 (13,6 %) пациентов отмечено снижение уровня витамина D (< 30 нг/мл), при этом медиана его составила 14,6 [13,8; 21,1] нг/мл (рис. 2). Остальные витамины были в пределах нормы.

Биоэлектрический анализ импеданса является простым, безопасным и неинвазивным методом определения состава тела, достоверно оценивающим безжировую массу, жировую массу и процентное содержание жира в организме у детей. Анализ состава тела методом биоимпедансометрии у детей показал снижение большинства показателей (ЖМ, ТМ, МСМ, АКМ, протеина, общей воды организма) относительно индивидуальной нормы (табл. 4). При этом количество минеральных веществ в организме оставалось в пределах референсных значений. Эти данные согласуются с результатами зарубежных исследований, описывающих снижение всех компонентов тела при тяжелой недостаточности питания [33].

Дефицит массы тела у детей обусловлен преимущественным снижением жирового компонента у 52

(89,7%) пациентов, степень снижения составила 49 [31,5; 76,3]% (рис. 3). Также выявлен дефицит: ТМ – у 18 (31%) детей на 8,2 [5; 13,2]%, МСМ – у 42 (72,4%) детей на 13,7 [8,9; 16,7]%, АКМ – у 18 (31%) детей на 9 [5,0; 11,8]%, протеина – у 37 (63,8%) детей на 10,7 [7,4; 14,4]%, МВ – у 41 (70,7%) ребенка на 12,8 [8,25; 16,90]%, ОВО – у 36 (62,1%) детей на 10,5 [6,3; 14,1]%. Низкие значения фазового угла (< 4,4), свидетельствующие о катаболической направленности метаболических процессов, зарегистрированы у 13 (22,4%) детей, медиана сниженного показателя ФУ составила 3,9 [3,8; 4,1].

При оценке метабологаммы показатели энерготрат покоя, скорости окисления жиров, скорости окисления белка находились в пределах нормальных значений. Скорость окисления углеводов была ниже индивидуальной нормы, что отражает метаболические изменения в организме (табл. 5).

Снижение ЭТП зафиксировано у 8 (28,6%) детей на 20 [12,9; 30,0]%, повышение – у 8 (28,6%) детей на 11,5 [6,8; 18,9]%. У 12 (42,8%) пациентов показатели ЭТП соответствовали норме. Снижение СОУ наблюдалось у 20 (71,4%) детей на 32,5 [16,9; 56,0]%, повышение СОУ – у 3 (10,7%) детей на 28,8 [5,4; 134,0]%. У 5 (17,9%) пациентов СОУ оставалась в пределах референтных значений. Снижение СОЖ отмечалось у 3 (10,7%) детей на 109 [81; 154]%, повышение СОЖ – у 15 (53,6%) детей на 23 [4; 35]%. У 10 (35,7%) пациентов СОЖ была в норме. Снижение СОБ зарегистрировано у 8 (28,6%) детей на 20,1 [12,9; 22,5]%, повышение СОБ – у 5 (17,9%) детей на 10,6 [6; 14]%. У 15 (53,6%) пациентов показатели СОБ соответствовали нормальным значениям (рис. 4).

Снижение скорости окисления углеводов и повышение скорости окисления жиров отражает адаптационные возможности организма при развитии нутритивного дефицита, при котором энергетический обмен меняется с преимущественно углеводного на липидный. При недостаточном поступлении углеводов в рационе питания снижается скорость окисления углеводов, при этом эндогенные жировые запасы становятся основным источником энергии для организма,

Таблица 4

Характеристика показателей композиционного состава тела детей с дефицитом массы тела, Ме [25 перцентиль; 75 перцентиль]

Показатели	Значение	Нижняя граница нормы	Верхняя граница нормы
ЖМ, кг	2,4 [0,9; 4,6]	4,2 [2,3; 7,2]	8,4 [4,6; 14,3]
Тощая масса	27,3 [16,3; 33,2]	28,3 [18,3; 43,1]	34,5 [22,3; 52,7]
МСМ, кг	10,0 [6,5; 17,3]	11,8 [6,5; 19,9]	14,4 [7,9; 24,3]
АКМ, кг	13,0 [8,2; 20,5]	13,9 [7,5; 22,5]	16,9 [9,1; 27,5]
Протеин, кг	4,1 [2,8; 5,9]	4,6 [2,7; 6,7]	5,6 [3,3; 8,2]
Минеральные вещества, кг	1,58 [0,88; 2,29]	1,58 [0,93; 2,33]	1,93 [1,13; 2,85]
ОВО, л	15,8 [10,6; 24,0]	17,1 [10,0; 26,0]	20,9 [12,2; 31,8]
ФУ	4,3 [3,8; 4,8]	4,4	5,6

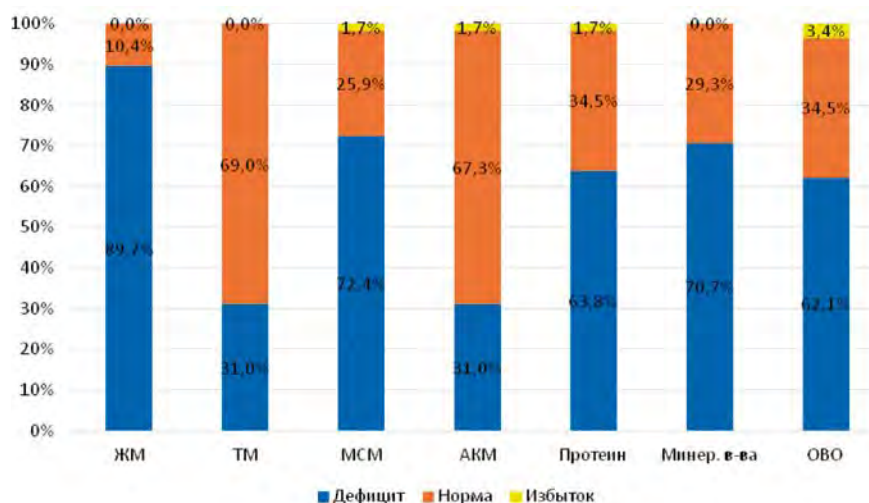


Рисунок 3. Показатели состава тела у детей с дефицитом массы тела (n = 58).

Таблица 5

Характеристика метабологаммы у детей с дефицитом массы тела, Ме [25 перцентиль; 75 перцентиль]

Показатели	Значение	Нижняя граница нормы	Верхняя граница нормы
ЭТП, ккал/сут	1138 [807,5; 1336,5]	1054,5 [882,0; 1126,5]	1288,5 [1078,5; 1377,5]
СОУ, г/л	113,1 [56,9; 184,7]	142,3 [100,9; 167,2]	213,4 [160,4; 257,0]
СОЖ, г/л	58,9 [30,1; 94,8]	32,2 [24,2; 38,3]	63,3 [47,6; 74,3]
СОБ, г/л	43,4 [30,3; 51,7]	39,5 [33,1; 42,3]	54,8 [45,8; 58,5]

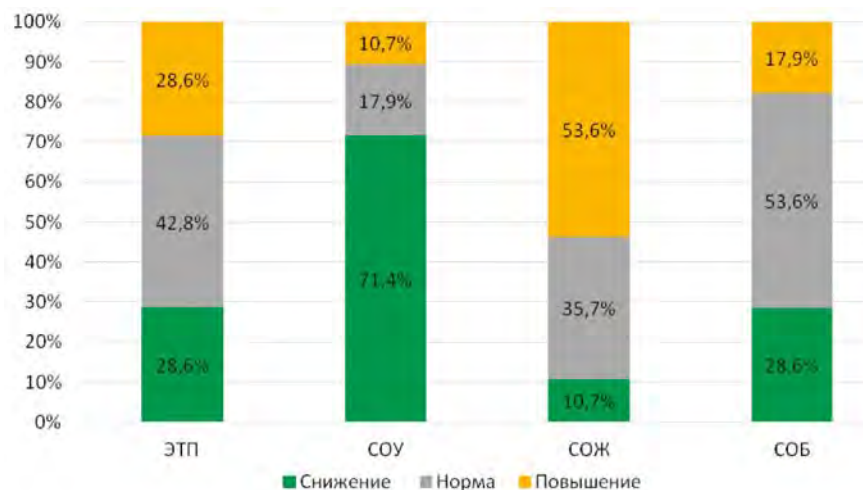


Рисунок 4. Показатели метабологаммы у детей с дефицитом массы тела (n = 28).

Примечание: ЭТП – энерготраты покоя, СОУ – скорость окисления углеводов, СОЖ – скорость окисления жиров, СОБ – скорость окисления белков.

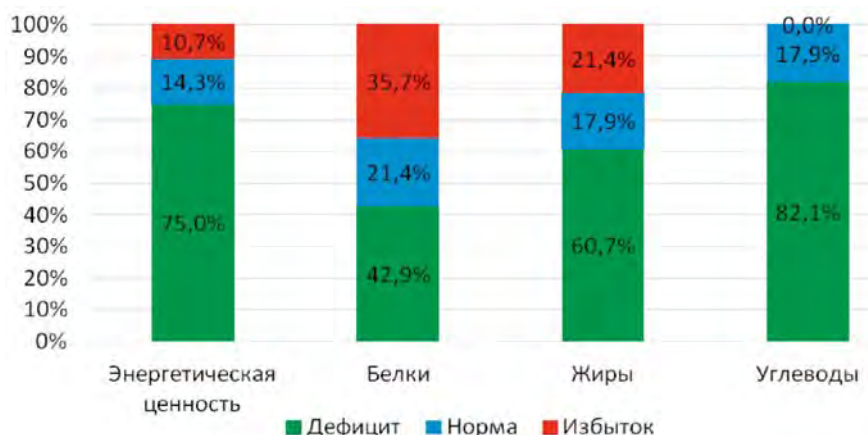


Рисунок 5. Характеристика фактического питания детей с дефицитом массы тела.

поддерживающим гомеостаз глюкозы в крови. Под действием контринсулярных гормонов (глюкагон, адреналин) инициируется липолиз жировой ткани и скорость окисления жиров повышается. Снижение скорости окисления белка у детей с дефицитом веса может свидетельствовать об активных процессах роста [34].

Анализ фактического питания выявил, что у 21 (75%) ребенка преобладал гипокалорийный рацион, у 4 (14,3%) – нормокалорийный, у 3 (10,7%) детей – гиперкалорийный. Дефицит энергетической ценности рациона за счет всех макронутриентов зафиксирован у 10 (35,7%) детей. Все дети с нормокалорийным рационом имели дефицит углеводного компонента. При гиперкалорийном рационе у 2 (7,1%) детей выявлено повышенное потребление белков и жиров, у 1 (3,6%) ребенка – изолированный дефицит белка на фоне избыточного потребления жиров и углеводов.

При оценке макронутриентного состава рациона недостаточное потребление белка выявлено у 12 (42,9%) детей, избыточное потребление – у 10 (35,7%) детей, потребление белка, соответствующее норме – у 6 (21,4%) детей. Дефицит жирового компонента отмечался у 17 (60,7%) детей, избыточное потребление – у 6 (21,4%) детей, потребление, соответствующее норме – у 5 (17,9%) детей. Дефицит углеводов зарегистрирован у 23 (82,1%) детей, потребление углеводов, соответствующее норме – у 5 (17,9%) детей, избыток углеводов в рационе питания не выявлен ни у одного ребенка (рис. 5).

Дефицит энергетической ценности рациона варьировал от 10,7 до 57,8%, дефицит белка – 13,0–53,2%, дефицит жиров – 11,0–58,5%, дефицит углеводов – 11,0–66,0%.

Заключение

Недостаточность питания (undernutrition) у детей характеризуется дисбалансом между потребностями в питательных веществах и их потреблением, который приводит к совокупному дефициту энергии, белка или микроэлементов, а также негативно влияет на рост и развитие ребенка (ASPEN, 2013) [35].

В связи с высокими потребностями в макро- и микронутриентах, необходимых для роста и развития организма, ограниченностью энергетических резервов, дети более подвержены нарушению пищевого статуса [36]. В свою очередь, нутритивный дефицит способствует развитию и отягощает течение заболеваний. Взаимосвязь между недоеданием и различными заболеваниями, особенно инфекционными, описывается как порочный круг [37].

Результаты нашего исследования показали, что дети с дефицитом массы тела без хронических заболеваний демонстрируют различные отклонения нутритивного статуса. У большинства детей имеют место недостаточная калорийность рациона и дисбаланс по макронутриентам, что приводит к изменениям композиционного состава тела: определяется снижение жирового и мышечного компонентов, сопровождающееся дефицитом протеинов и минеральных веществ в более чем 60% случаев. Это свидетельствует о не-

обходимости контроля показателей пищевого статуса у детей с дефицитом веса для своевременной коррекции выявленных изменений, что послужит профилактикой развития различных интеркуррентных заболеваний.

Список литературы / References

1. Levels and trends in child malnutrition: Key findings of the 2020 edition UNICEF, published 31 Mar 2020.
2. Pawellek I, Dokoupil K, Koletzko B. Prevalence of malnutrition in paediatric hospital patients. *Clin Nutr* 2008; 27 (1): 72–76.
3. Marteletti O, Caldari D, Guimber D, et al. Malnutrition screening in hospitalized children: influence of the hospital unit on its management. *Arch Pediatr* 2005; 12 (8): 1226–1231.
4. Hendrikse WH, Reilly JJ, Weaver LT. Malnutrition in a children's hospital. *Clin Nutr* 1997; 16: 13–18.
5. Moy RJD, Smallmann S, Booth IW. Malnutrition in a UK children's hospital. *J Hum Nutr Diet* 1990; 3: 93–100.
6. Carvalho-Salemi J, Salemi JL, Wong-Vega MR, Spooner KK, Juarez MD, Beer SS, et al. Malnutrition among hospitalized children in the United States: changing prevalence, clinical correlates, and practice patterns between 2002 and 2011. *J Acad Nutr Diet* 2018; 118 (1): 40–51. e7. DOI: 10.1016/j.jand.2017.02.015.
7. Oztürk Y, Büyükgözü B, Arslan N, Ellidokuz H. Effects of hospital stay on nutritional anthropometric data in Turkish children. *J Trop Pediatr* 2003; 49 (3): 189–90. DOI: 10.1093/tropej/49.3.189.
8. Moeeni V, Walls T, Day AS. Nutritional status and nutrition risk screening in hospitalized children in New Zealand. *Acta Paediatr* 2013; 102 (9): e419–23.
9. Durá-Travé T, Martín-García IS, Gallinas-Victoriano F, Vaquero Iñigo I, González-Benavides A. Prevalence of malnutrition in hospitalised children: retrospective study in a Spanish tertiary-level hospital. *JRSM Open* 2016; 7 (9): 2054270416643889.
10. O'Connor J, Youde LS, Allen JR, Baur LA. Obesity and undernutrition in a tertiary paediatric hospital. *J Paediatr Child Health* 2004; 40 (5–6): 299–304.
11. Belanger V, McCarthy A, Marcil V, Marchand V, Bector DL, Rashid M, Noble A et al. Assessment of Malnutrition Risk in Canadian Paediatric Hospitals: A Multicenter Prospective Cohort Study. *J. Pediatr*. 2019 Feb; 205: 160–167. e6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.09.045.
12. Печкуров Д. В., Липатова Е. С., Володина Н. А. Распространенность, структура и клиническая характеристика гипотрофии по данным госпитализации в отделение младшего возраста. «Здоровье и образование в XXI веке». 2006, 12,8: 594.
13. Pechukov D. V., Lipatova E. S., Volodina N. A. Prevalence, structure and clinical characteristics of hypotrophy according to the data of hospitalization in the younger age department. «Health and education in the XXI century». 2006, 12,8: 594.
14. Huysentruyt K., Schepper J., Bontems P., Alliet P., Peeters E. et al. Proposal for An Algorithm for Screening for Undernutrition in Hospitalized Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016 Nov; 63 (5): e86–e91. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001288.
15. Joosten KFM, Hulst JM. Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients. *Current Opinion in Pediatrics* 2008, 20 (5): 590–596.
16. Hartman C., Shamir R., Hecht C., Koletzko B. Malnutrition screening tools for hospitalized children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 303–309.
17. McCarthy A., Delvin E., Marcil V., Belanger V. et al. Prevalence of Malnutrition in Pediatric Hospitals in Developed and In-Transition Countries: The Impact of Hospital Practices. *Nutrients*. 2019 Jan 22; 11 (2): 236. DOI: 10.3390/nu11020236.
18. Martins VJB, Toledo Florêncio TM, Grillo LP. et al. Long-lasting effects of undernutrition. *Int J Environ Res Public Health*. 2011; 8 (6): 1817–1846.
19. Hecht C, Weber M, Grote V, et al. Disease associated malnutrition correlates with length of hospital stay in children. *Clin Nutr*. 2015; 34 (1): 53–59. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.01.003.
20. Abdelhadi RA, Bouma S, Bairdain S, et al. Characteristics of hospitalized children with a diagnosis of malnutrition: United States, 2010. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40 (5): 623–635.

20. UNICEF, United Nations University, WHO. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2001.
21. World Health Organization. The Global Prevalence of Anaemia in 2011. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2015.
22. Румянцева А.Г., Токарева Ю.Н. Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика, лечение. 2004; 216.
Rumyantseva A.G., Tokareva Yu.N. Anemia in children: diagnosis, differential diagnosis, treatment. 2004; 216.
23. Rahman SM, Mushfiq M et al. Association between malnutrition and anemia in under-five children and women of reproductive age: Evidence from Bangladesh Demographic and Health Survey 2011. PLoS One 2019 Jul 3; 14 (7): e0219170.
24. Paes-Silva K3, Macedo EMC et al. Immune response of severe malnutrition children treated according to the protocol of the World Health Organization Nutr Hosp. 2015; 32 (2): 638–644.
25. Nájera O, González C, Cortés E, Toledo G, Ortiz R. Effector T lymphocytes in well-nourished and malnourished infected children. Clin Exp Immunol. 2007; 148 (3): 501–506.
26. Evans DC, Corkins MR, Ainsley Malone A. et al., The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper. Nutr Clin Pract 2021 Feb; 36 (1): 22–28. DOI: 10.1002/ncp.10588.
27. Gurlek-Gokcebay D, Emir S, Bayhan T et al. Assessment of nutritional status in children with cancer and effectiveness of oral nutritional supplements. Pediatric Hematol Oncol. 2015; 32 (6): 423–432.
28. Huysentruyt K, Schepper J, Vanbesien J, Vandenplas Y. Albumin and pre-albumin levels do not reflect the nutritional status of female adolescents with restrictive eating disorders Acta Paediatr. 2016 Apr; 105 (4): e167–169.
29. Veiga GRS, Ferreira HS, Sawaya AL et al. Dyslipidaemia and Undernutrition in Children from Impoverished Areas of Macaé, State of Alagoas, Brazil. Int J Environ Res Public Health. 2010 Dec; 7 (12): 4139–4151.
30. Verma G.K., Yadav Y.S., Yadav R.K., Sharma I.K. et al. Study of lipid profile levels in malnourished and healthy children: a case control study. Pediatric Review: International Journal of Pediatric Research April 2018; 5 (4): 156–161.
31. Alves JFR, Brito RPA, Ferreira HS. et al. Evolution of the biochemical profile of children treated or undergoing treatment for moderate or severe stunting: consequences of metabolic programming? J Pediatr (Rio J) Jul-Aug 2014; 90 (4): 356–362. DOI: 10.1016/j.jped.2013.12.007.
32. 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.
33. Wells JCK. Body composition of children with moderate and severe undernutrition and after treatment: a narrative review BMC Med. 2019; 17(1): 215.
34. Скворцова В.А., Нетребенко О.К., Боровик Т.Э. Нарушение питания у детей раннего возраста. Лечащий врач. 2011; 1: 32–7.
Skvortsova V.A., Netrebenco O.K., Borovik T.E. Eating disorders in young children. The attending physician. 2011; 1: 32–7.
35. Mehta N.M, Mark R. Corkins, MD et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions JPEN J Parenter Enteral Nutr 2013 Jul; 37 (4): 460–81.
36. Han-Markey T. Nutritional considerations in pediatric oncology. Semin. Oncol. Nurs. 2000; 16 (2): 146–151.
37. Keusch GT. The history of nutrition: malnutrition, infection and immunity. J Nutr 2003; 133 (1): 336S–340S.

Статья поступила / Received 30.07.2021

Получена после рецензирования / Revised 12.08.2021

Принята в печать / Accepted 19.08.2021

Сведения об авторах

Келейникова Антонина Вячеславовна, аспирант отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии¹. E-mail: tosechka_2011@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0567-6643

Титова Ольга Николаевна, аспирант отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии¹. E-mail: titova03@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5876-8472

Матинян Ирина Александровна, к.м.н., н.с. отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии¹. E-mail: demkina_ira@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7049-446X

Таран Наталья Николаевна, к.м.н., с.н.с. отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии¹, ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО². E-mail: pknt@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9557-387X

Зубович Андрей Игоревич, к.м.н., н.с. отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии¹. E-mail: aizubovich@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2966-5618

Строкова Татьяна Викторовна, д.м.н., проф. РАН, зав. отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии¹, зав. кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ФДПО². E-mail: strokova_t.v@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0762-0873

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Келейникова Антонина Вячеславовна. E-mail: tosechka_2011@mail.ru

About authors

Keleinkova Antonina V., graduate student at Dept of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy¹. E-mail: tosechka_2011@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0567-6643

Titova Olga N., graduate student at Dept of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy¹. E-mail: titova03@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5876-8472

Matinyan Irina A., PhD Med, research fellow at Dept of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy¹. E-mail: demkina_ira@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7049-446X

Taran Natalia N., PhD Med, senior research fellow at Dept of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy¹, assistant at Dept of Gastroenterology and Dietetics². E-mail: pknt@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9557-387X

Zubovich Andrey I., PhD Med, research fellow at Dept of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy¹. E-mail: aizubovich@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2966-5618

Strokova Tatyana V., DM Sci, professor, Dept of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy¹, head of Dept of Gastroenterology and Dietetics². E-mail: strokova_t.v@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0762-0873

¹Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Corresponding author: Keleinkova Antonina V. E-mail: tosechka_2011@mail.ru

Для цитирования: Келейникова А.В., Титова О.Н., Матинян И.А., Таран Н.Н., Зубович А.И., Строкова Т.В. Нутритивный статус детей с дефицитом массы тела. Медицинский алфавит. 2021;(21): 51–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-51-57>

For citation: Keleinkova A.V., Titova O.N., Matinyan I.A., Taran N.N., Zubovich A.I., Strokova T.V. Nutritional status of children with undernutrition. Medical alphabet. 2021;(21): 51–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-51-57>



1-3 декабря 2021, Москва

XVIII Всероссийский конгресс нутрициологов и диетологов с международным участием

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ НУТРИЦИОЛОГИИ И ДИЕТОЛОГИИ

К 90-летию Института питания «Вехи пути и инновационные разработки»

Москва, пл. Европы, 2

РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ

Анализ энергетической ценности рационов питания в зависимости от режима питания у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением

А. Ю. Волкова¹, С. В. Орлова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

Изучение режима питания, как фактора, влияющего на формирование экзогенно-конституциональной формы ожирения у детей и подростков, представляется актуальной задачей современного здравоохранения. Распределение энергии по приемам пищи оказывает значимое влияние на степень избыточного веса и выраженность ожирения. В ходе проведенного исследования была выявлена слабая положительная корреляционная связь ($r = 0,26$) между долей ужина по калорийности и степенью избыточного веса: чем выше доля ужина в общей структуре калорийности рациона, тем выше степень ожирения у ребенка. Относительно завтрака выявлена обратная отрицательная связь ($r = -0,27$): чем ниже доля завтрака по калорийности, тем выше значение ИМТ по полу и возрасту. Большее значение высокая доля калорийности вечерних приемов пищи (полдника и ужина) имеет для степени ожирения у мальчиков ($r = 0,40$), чем у девочек ($r = 0,34$). Чем старше ребенок, тем сильнее соответствие между избыточной калорийностью вечерних приемов пищи и степенью избыточного веса (в 8–10 лет $r = 0,26$; в 11–13 лет $r = 0,31$; в 14–18 лет $r = 0,48$).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: избыточная масса тела, ожирение, дети и подростки, режим питания, фактическое питание.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of energy value of diets depending on diet in children and adolescents with overweight and obesity

L. Yu. Volkova¹, S. V. Orlova²

¹National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

The study of diet as a factor influencing the formation of an exogenous constitutional form of obesity in children and adolescents is an urgent task of modern health care. The distribution of energy by meals has a significant impact on the degree of overweight and the severity of obesity. In the course of the study, a weak positive correlation ($r = 0.26$) was revealed between the proportion of dinner in terms of calorie content and the degree of overweight: the higher the proportion of dinner in the overall structure of the diet, the higher the degree of obesity in a child. With regard to breakfast, an inverse negative relationship was revealed ($r = -0.27$): the lower the proportion of breakfast in terms of calorie content, the higher the BMI value by gender and age. The high proportion of calories in the evening meals (afternoon snack and dinner) is more important for the degree of obesity in boys ($r = 0.40$) than in girls ($r = 0.34$). The older the child, the stronger the correspondence between excess calorie intake in evening meals and the degree of excess weight (at 8–10 years old $r = 0.26$; at 11–13 years old $r = 0.31$; at 14–18 years old $r = 0.48$).

KEY WORDS: overweight, obesity, children and adolescents, diet, actual nutrition.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflicts of interest.

Введение

В последние 30 лет наблюдается неуклонный и значительный рост заболеваемости ожирением не только среди взрослого, но и детского населения в большинстве стран мира, в том числе и в Российской Федерации [1–10]. Самой распространенной формой ожирения у детей и подростков является первичная форма ожирения и ее основной вид – конституционально-экзогенная форма, которая составляет до 90% всех случаев заболевания [11, 12]. Ведущим фактором, влияющим на развитие и прогрессирование ожирения в детском возрасте, рассматривается не только дисбаланс потребления энергии с пищей, но и нарушение режима питания, то есть неадекватное распределение энергетической ценности рациона по отдельным приемам пищи в течение дня. [1, 11]. Эпидемиологические исследова-

ния, проведенные в 2017 году, показали, что чем чаще употребляется пища, тем ниже риск развития ожирения. Так, люди, которые питались четыре и более раза в день, имели более низкий риск ожирения на 45% (ОР = 0,55; 95% ДИ: 0,33–0,91) по сравнению с лицами, которые ели три и менее раза в день, после поправок, включая общую калорийность питания. В Malmo Diet and Cancer [24] частота приема пищи была связана с повышенным риском ожирения у мужчин, но не у женщин. Мужчины, которые питались три и менее раза в день, были более склонны к ожирению на 142% (ОР = 2,42; 95% ДИ: 1,02–5,73) и имели большую окружность талии в два раза чаще (102 см и более; ОР = 2,09; 95% ДИ: 1,03–4,27) по сравнению с приемом пищи шесть и более раз в день [24].

Время приема пищи может иметь решающее значение для накопления и мобилизации жира и влиять на эффективность лечения для снижения веса [12]. В последние годы многие оригинальные исследования показали, что пропуск завтрака связан с избыточным весом и ожирением, однако результаты разных исследований противоречивы. В 2002 году в Японии было проведено исследование 43 663 детей в возрасте от полутора до 12 лет и их родителей. В результате исследования установлено, что существует значимая связь между пропуском завтрака у родителей и детей. Дети, которые пропускали завтрак, имели значительно повышенный риск избыточного веса и ожирения в детстве [13]. В ходе метаанализа, включавшего 16 исследований (14 поперечных исследований, два когортных исследования), установлено, что риск ожирения у детей и подростков, которые пропускали завтрак, был на 43 % выше, чем у тех, кто завтракал регулярно в поперечных исследованиях [14]. Эпидемиологические наблюдения показывают, что пропуск завтрака ведет к более высокому ИМТ и повышению риска развития ожирения на 30–75 % (США, Азия) и такие люди сильнее набирают вес приблизительно на 1,91 кг.

При низкокалорийной диете (1200 ккал в день в течение 12 недель) смена режима питания с привычки завтракать на отказ от завтрака и наоборот – с отказа на прием дает наиболее выраженный результат в плане снижения веса, однако прием пищи на завтрак снижает потребление жиров и уменьшает число перекусов. При распределении калорийности в группах 700/500/200 ккал или 200/500/700 ккал на завтрак, обед и ужин соответственно установлено: снижение веса отмечалось в обеих группах, но эффективнее было на большом завтраке – ниже вес, меньше обхват талии, глюкоза натощак, инсулин. Снижение триглицеридов на завтраке на 33 %, повышение – на ужине на 14 %. Клинические исследователи пришли к выводу, что в целом играет роль энергетической ценности суточного рациона питания – без снижения калорийности вес не снижается [24].

Метаанализ 45 обсервационных исследований (36 поперечных исследований и девяти когортных исследований), опубликованный в 2020 году, показал, что пропуск завтрака связан с избыточным весом или ожирением, а также увеличивает риск развития избыточного веса и ожирения [15].

Эпидемиологические наблюдения показали, что в наборе веса играет роль и время последнего приема пищи. Так, поздний прием пищи ассоциирован с повышенным риском развития ожирения на 62 % (ОР = 1,62, 95 % ДИ: 1,1–2,39). Те, у кого энергетическая ценность 33 % в вечернее время, риск развития ожирения отмечался в два раза выше (95 % ДИ: 1,03–3,89) по сравнению с теми, кто потребляет менее 33 % энергетической ценности [24].

Учитывая по литературным данным роль режима питания в развитии ожирения, **целью данного исследования** стал анализ режима и питания детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением.

Материалы и методы

Оценка фактического питания и отдельных параметров пищевого статуса (антропометрических показателей) проведена в соответствии международными и отечественными рекомендациями [16–20].

Методика проведения оценки пищевого статуса методом антропометрических измерений

Измерение роста проводилось в положении стоя при помощи деревянного станкового ростомера со степенью точности до 0,2–0,5 см. Измерение веса проводилось в положении стоя на медицинских весах с точностью до 0,1 кг. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле $ИМТ = \text{вес тела (в кг)} / \text{рост (в м)}^2$. На основании рекомендаций ВОЗ избыточная масса тела расценивается при значении SDS ИМТ от 1,0 до 1,9. Степени ожирения рассматриваются при следующих значениях стандартных отклонений (SDS): I степень SDS ИМТ 2,0–2,5; II степень SDS ИМТ 2,6–3,0; III степень SDS ИМТ 3,1–3,9; морбидное SDS ИМТ $\geq 4,0$.

Полученные антропометрические данные были проанализированы с помощью стандартов центильных распределений и метода z-скор ВОЗ, материалы которых размещены на сайте www.who.org [20]. Ревалентность использования стандартов ВОЗ для оценки пищевого статуса для оценки пищевого статуса детей в РФ подтверждена ранее автором в ходе проведенного эпидемиологического исследования [18].

Методика проведения оценки фактического питания

Изучение фактического питания проводилось методом непосредственной (оперативной) регистрации (записи) [17, 19]. Дневники 7-дневного рациона питания заполнялись родителями. Дневник включал информацию о времени приема пищи, месте приема, подробное описание продуктов и блюд, массу или объем потребляемой пищи. Расчет химического состава рациона питания проводился на основании данных таблиц химического состава [21].

Полученные данные о химическом составе рационов питания были сопоставлены с рекомендациями о сбалансированном питании детей и подростков [22, 23].

Характеристика обследованной группы детей

Исследование проведено на базе амбулаторно-поликлинического учреждения Москвы (2012–2015). Всего в исследование было включено 65 детей и подростков в возрасте от 7 до 17 лет: 75,4 % составили девочки и 24,6 % – мальчики. По дизайну исследование было поперечным открытым медицинским наблюдением. Исследование выполнено с использованием неинвазивных методов. Родители всех участников исследования (дети в возрасте от 7 до 18 лет) были ознакомлены с используемыми методами сбора информации и подписали добровольное информированное согласие.

Статистические методы исследования

Результаты исследования были статистически обработаны с вычислением долей (%), средних показателей, коэффициентов корреляции. Вычисления производились с применением встроенных функций Excel из прикладного пакета Microsoft Office 2010.

Таблица
Зависимость (r) избыточной массы тела и ожирения от доли приема пищи в общей калорийности суточного рациона

Доля приема пищи в общей калорийности суточного рациона	ИМТ по полу и возрасту
Завтрак	-0,27
Второй завтрак	0,02
Обед	0,06
Полдник	0,10
Ужин	0,26

Результаты исследования и их обсуждение

Антропометрические показатели

В соответствии с общепринятыми критериями диагностики избыточной массы тела и ожирения в изученной группе выявлено 15,4 % детей с избыточным весом, у 43,1 % – ожирение I степени, II степень ожирения – у 15,4 % детей, ожирение III степени составило 26,2 %.

Характеристика режима питания

С целью проведения анализа режима питания в изученной группе детей среди приемов пищи были выделены следующие приемы: завтрак (прием пищи в период с 07:00 до 09:00), второй завтрак (прием пищи в период с 10:00 до 11:00), обед (прием пищи в период с 12:30 до 14:30, полдник (прием пищи в период с 15:30 до 16:30), ужин (прием пищи в период с 18:30 и позднее). Согласно рекомендациям о типовых режимах питания детей школьного возраста процентное соотношение потребления пищевых веществ и энергии по приемам пищи должно соответствовать следующим критериям: завтрак – 20–25 % суточной потребности в энергии, второй завтрак – 10 %, обед – 30–35 %, полдник – 10 %, ужин – 25–30 % [22].

В изученной группе детей прием пищи «завтрак» в среднем обеспечивал 21 % суточной калорийности рациона, что находится в пределах рекомендуемой нормы. Большинство (86,2 %) детей получали за счет завтрака более 15 % суточной калорийности. У 13,8 % детей наблюдался низкий вклад энергии, получаемой с завтраком. Выявлена слабая отрицательная корреляционная связь между долей завтрака в обеспечении суточной калорийности рациона и степенью избыточного веса ($r = -0,27$). Прием пищи «второй завтрак» обеспечивал в среднем 14 % суточной калорийности рациона, что почти в 1,5 раза выше рекомендуемой нормы. Соответствующую рекомендациям энергию со вторым завтраком получали 23,1 %. У 30,8 % детей наблюдался сниженный вклад энергии, получаемой с завтраком. Большая часть (46,1 %) детей получали за счет второго завтрака более 15 % суточной калорийности рациона. Корреляционная связь между долей второго завтрака в обеспечении суточной калорийности рациона и степенью избыточного веса практически отсутствует ($r = 0,02$). Прием пищи «обед» в среднем обеспечивал 28 % суточной калорийности рациона, что несколько ниже рекомендованной нормы. Соответствующую рекоменда-

циям энергию за счет обеда получали 29,3 % детей. У 63,1 % детей наблюдался сниженный вклад энергии, получаемой за счет обеда. Более 40 % суточной энергии за счет обеда получали 7,7 % детей. Корреляционная связь между долей обеда в обеспечении суточной калорийности рациона и степенью избыточного веса практически отсутствует ($r = 0,06$). Прием пищи «полдник» обеспечивает в среднем 28 % суточной калорийности рациона, что превышает рекомендованную норму в 2,8 раза. Соответствующую рекомендациям энергию за счет полдника получали 33,9 % детей. У 46,1 % детей наблюдался избыточный вклад энергии, получаемой за счет полдника. Менее 10 % суточной энергии за счет полдника получали 20,0 % детей. Выявлена крайне слабая положительная корреляционная связь между долей полдника в обеспечении суточной калорийности рациона и степенью избыточного веса ($r = 0,1$). Прием пищи «ужин» обеспечивал 33,6 % суточной калорийности рациона, что превышает рекомендованную норму в 1,3 раза. Соответствующую рекомендациям энергию за счет ужина получали 24,6 % детей. У 69,2 % детей наблюдался избыточный вклад энергии, получаемой за счет ужина. Менее 20 % суточной энергии за счет ужина получали 6,2 % детей. Выявлена слабая положительная корреляционная связь между долей ужина в обеспечении суточной калорийности рациона и степенью избыточного веса ($r = 0,26$). Суммарная доля энергии полдника и ужина в изученной группе детей составляла 61,6 %. Выявлена слабая положительная корреляционная связь между суммарной долей полдника и ужина в обеспечении суточной калорийности рациона и степенью избыточного веса ($r = 0,26$). Таким образом, выявлено, что чем выше калорийность ужина и ниже калорийность завтрака, тем выше индекс массы тела по полу и возрасту (избыточная масса тела и ожирение) у ребенка (см. табл.).

Также был выполнен корреляционный анализ соответствия степени избыточного веса и суммарной калорийности вечерних приемов пищи (полдник и ужин) в зависимости от пола. Установлено, что большее значение высокая доля калорийности вечерних приемов пищи имеет для ожирения у мальчиков ($r = 0,40$), чем у девочек ($r = 0,34$). Проведен корреляционный анализ соответствия степени избыточного веса и суммарной калорийности вечерних приемов пищи (полдник и ужин) в зависимости от возраста ребенка: в 7 лет $r = -0,12$; в 8–10 лет $r = 0,26$; в 11–13 лет $r = 0,31$; в 14–18 лет $r = 0,48$. Таким образом, чем старше ребенок, тем сильнее корреляция между избыточной калорийностью вечерних приемов пищи и степенью избыточного веса. Отрицательная связь вечерних приемов пищи и степени избыточного веса в возрастной группе 7 лет может быть связана с малой численностью группы (три человека).

Заключение

Отличительной особенностью данного исследования стала комплексная оценка калорийности приемов пищи у детей и подростков с избыточной массой тела и ожире-

нием для выявления наиболее значимых факторов. Среди всех изученных факторов наибольшую связь со степенью ожирения имеет режим питания, при котором преобладают вечерние приемы пищи. Выявленные особенности фактического потребления основных пищевых веществ и энергии с рационом у детей в возрасте 7–18 лет, имеющих избыточную массу тела и ожирение, а также режим организации их питания, имеют значение для разработки рекомендаций при подборе персонализированной программы коррекции веса.

Распределение энергии по приемам пищи оказывает значимое влияние на степень избыточного веса и выраженность ожирения. Выявлена слабая положительная корреляционная связь ($\kappa = 0,26$) между долей ужина по калорийности и степенью избыточного веса: чем выше энергия пищи, получаемой за счет ужина, тем выше степень ожирения у ребенка. Большее значение высокая доля калорийности вечерних приемов пищи (полдника и ужина) имеет для степени ожирения у мальчиков ($r = 0,40$), чем у девочек ($r = 0,34$). Чем старше ребенок, тем сильнее соответствие между избыточной калорийностью вечерних приемов пищи и степенью избыточного веса. Интерпретация данной зависимости может свидетельствовать о том, что чем дольше стаж нарушенного режима питания у ребенка, тем значительнее степень ожирения.

Список литературы / References

- World Health Organization. <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/en/>
- Health in the European Union. Trends and analysis. World Health Organization 2009, on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies.
- Wechsler J. G., Leopold K., Bischoff G. Epidemiology and symptomatology of obesity. Obesity and binge eating disorder. 2005, N 171, pp. 41–61.
- Wang Y., Moreno L. A., Caballero B. Limitation of the current World Health Organization growth references for children and adolescents. Food and nutrition bulletin, v. 27, N 4, 12, 2006, S 175.
- Baur L., Fisberg M., Chen W., Koletzko B. et al. Obesity in Children and Adolescents: Working Group Report of the Second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2004; 39: 678–687.
- Конь И. Я., Волкова Л. Ю., Коростелева М. М., Шилина Н. М., Алешина И. В., Тоболева М. А. Распространенность ожирения у детей дошкольного и школьного возраста в Российской Федерации. Вопросы детской диетологии. 2011. Т. 9. № 4. С. 5–8.
Kon' I. Ya., Volkova L. Yu., Korosteleva M. M., Shilina N. M., Aleshina I. V., Toboleva M. A. Prevalence of obesity in preschool and school children in the Russian Federation. Questions of children's dietetics. 2011. Vol. 9. No. 4, pp. 5–8.
- Картелишчев А. В., Румянцев А. Г., Смирнова Н. С. Ожирение у детей и подростков. Причины и современные технологии терапии и профилактики. М.: Изд. «Бином», 2013. 280 с.
Kartelishchev A. V., Rumiantshev A. G., Smirnova N. S. Obesity in children and adolescents. Causes and modern technologies of therapy and prevention. Moscow: Ed. Binom, 2013. 280 p.
- Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequence, prevention, and treatment. Circulation. 2005; 111: 1999–2000.
- Dehghan M, Akhtar-Danesh N, Merchant AT. Childhood obesity, prevalence and prevention. Nutrition Journal. 2005; 4:24. DOI: 10.1186/14752891-4-24.
- Конь И. Я., Волкова Л. Ю., Избыточный вес и ожирение у детей: терминология, классификация, распространенность. Вопросы детской диетологии. Т. 6, № 4. 2008. С. 43–47.
Kon' I. Ya., Volkova L. Yu., Overweight and obesity in children: terminology, classification, prevalence. Questions of children's dietetics. V. 6., No. 4. 2008. pp. 43–47.
- Петеркова В. А., Ремизов О. В. Ожирение в детском возрасте. Ожирение и метаболизм. 2004 (1): 17–23.
Peterkova V. A., Remizov O. V. Childhood obesity. Obesity and Metabolism. 2004 (1): 17–23.
- Lopez-Minguez J, Gómez-Abellán P., Garaulet M. Timing of Breakfast, Lunch, and Dinner. Effects on Obesity and Metabolic Risk. Nutrients 2019 Nov 1; 11 (11): 2624.
- Chika O., Takahiro T., Hiroyasu I. Association between skipping breakfast in parents and children and childhood overweight/obesity among children: a nationwide 10.5-year prospective study in Japan. Int J Obes (Lond) 2018 Oct; 42 (10): 1724–1732.
- Edris A., Nazli N., Masoumeh J., Mina Z., Hadis G., Reza B., Bagher L., Leila A. The link between breakfast skipping and overweight/obesity in children and adolescents: a meta-analysis of observational studies. J Diabetes Metab Disord 2019 Nov 28; 18 (2): 657–664.
- Xiumei M., Qing C., Yueli P., Man G., Zongzhe J., Wei H., Yang L., Yong X. Skipping breakfast is associated with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. Obes Res Clin Pract. Jan-Feb 2020; 14 (1): 1–8.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков. Российская ассоциация эндокринологов, 2013 https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/.../defi_11_2013.doc
Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Obesity in Children and Adolescents, Russian Association of Endocrinologists, 2013 https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/.../defi_11_2013.doc
- Сорвачева Т. Н., Мартинчик А. Н., Пырцева Е. А. «Комплексная оценка фактического питания и пищевого статуса детей и подростков», 2014 г. 71 с.
Sorvacheva T. N., Martinchik A. N., Pyreva E. A. «Comprehensive assessment of the actual nutrition and nutritional status of children and adolescents», 2014, 71 p.
- Волкова Л. Ю., Комарова О. Н., Конь И. Я. Сравнительная оценка методов выявления избыточной массы тела и ожирения у детей. Гигиена и санитария. 2011 (1): 80–83.
Volkova L. Yu., Komarova O. N., Kon' I. Ya. Comparative evaluation of methods for detecting overweight and obesity in children. Hygiene and sanitation. 2011 (1): 80–83.
- Гигиена питания. Руководство к практическим занятиям: учебное пособие. А. А. Королев, Е. И. Никитенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 272 с.
Food hygiene. A guide to practical exercises: a study guide. A. A. Korolev, E. I. Nikitenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 272 p.
- Growth reference data for 5–19 years. <https://www.who.int/growthref/en/>
- Справочник под ред. член-корр. МАИ, проф. И. М. Скурихина и академика РАМН, проф. В. А. Тутельяна. М.: ДеЛи принт, 2002. 236 с.
Handbook ed. Corresponding Member MAI, prof. THEM. Skurikhin and academician of the Russian Academy of Medical Sciences, prof. V. A. Tutelyan. M.: Deli print, 2002. 236 p.
- Детское питание. Руководство для врачей. Под ред. В. А. Тутельяна, И. Я. Коня. 4-е изд., перераб. и доп. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. 784 с.
Baby food. A guide for doctors. Ed. V. A. Tutelyan, I. Ya. Konya. 4th ed., Rev. and add. Moscow: LLC «Medical Information Agency», 2017. 784 p.
- Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения РФ. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. Methodical recommendations MP 2.3.1.2432–08.
- Meal Timing and Frequency: Implications for Cardiovascular Disease Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017; 135: 00–00.

Статья поступила / Received 15.06.2021

Получена после рецензирования / Revised 23.06.2021

Принята в печать / Accepted 29.06.2021

Сведения об авторах

Волкова Людмила Юрьевна, к.м.н., ст. преподаватель отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи¹. E-mail: lvolkova2912@yandex.ru

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института². E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID 0000-0002-4689-3359

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Автор для переписки: Волкова Людмила Юрьевна. E-mail: lvolkova2912@yandex.ru

About authors

Volkova Lyudmila Yu., PhD Med, senior lecturer of Dept of Organizational and Methodological Management and Analysis of the Quality of Medical Care¹. E-mail: lvolkova2912@yandex.ru

Orlova Svetlana V., PhD Med, professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutrition, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute². E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID 0000-0002-4689-3359

¹National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Volkova Lyudmila Yu. E-mail: lvolkova2912@yandex.ru

Для цитирования: Волкова Л. Ю., Орлова С. В. Анализ энергетической ценности рациона питания в зависимости от режима питания у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением. Медицинский алфавит. 2021; (21): 58–61. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-58-61>

For citation: Volkova L. Yu., Orlova S. V. Analysis of energy value of diets depending on diet in children and adolescents with overweight and obesity. Medical alphabet. 2021; (21): 58–61. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-58-61>



Оценка пищевого статуса детей с семейной гиперхолестеринемией

Д. А. Полунина^{1,2}, М. Э. Багаева^{1,3}, Е. В. Павловская¹, Т. В. Строкова^{1,3}

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва

²ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 39 Департамента здравоохранения Москвы»

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить особенности нутритивного статуса, включая физическое развитие, композиционный состав тела, основной обмен, энергетическую ценность рациона и количество холестерина, потребляемого с пищей, у детей с семейной гиперхолестеринемией (СГХС). **Пациенты и методы.** Под наблюдением находилось 39 детей (19 девочек и 20 мальчиков) с СГХС, как генетически подтвержденной ($n = 11$), так и установленной на основании критериев Саймона Брума ($n = 28$), в возрасте 9,9 [6,0; 12,9] лет. Всем детям проведены оценка физического развития на основании индексов Z-score ИМТ, Z-score роста, Z-score массы тела/рост, рассчитанных при помощи программ Anthro и Anthro plus; анализ фактического питания с использованием стандартной прикладной программы; исследование состава тела при помощи биоимпедансного анализатора InBody 770, основной обмен, измеренный методом непрямой калориметрии.

Результаты. У 55% детей с СГХС физическое развитие гармоничное, у 27% имелся дефицит массы тела, у 18% – избыточная масса тела или ожирение. При анализе фактического питания 53% пациентов потребляли более 200 мг холестерина (ХС) в сутки, половина из них – более 300 мг ХС в сутки. Диапазон превышения потребления ХС относительно рекомендованных физиологических потребностей с учетом характера основного заболевания составил от 24 до 67%. При изучении показателей композиционного состава тела у 47% пациентов с СГХС жировая масса в пределах нормы, у 39% – снижена на 18–74%, у 14% – повышена на 14–197%. Медиана процентного содержания жира составила 17,8 [12,7; 22,4]%. По данным непрямой калориметрии установлено, что у 21% пациентов уровень энерготрат покоя соответствовал возрастным потребностям, у 8% отмечено снижение показателя на 2–26%, у 2/3 детей регистрировалось его повышение на 3–69%. Скорость окисления жиров, напротив, была повышена у 71% детей на 3–86% и снижена лишь у 6%.

Заключение. Физическое развитие детей с СГХС было преимущественно средним, гармоничным, при этом у трети детей отмечался дефицит массы тела. Уровень основных показателей липидного обмена не зависел от физического развития пациентов. Данная патология у детей с нормальной массой тела или с дефицитом массы тела зачастую остается не диагностированной.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: семейная гиперхолестеринемия, дети, физическое развитие, холестерин, липидный обмен, диетотерапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nutritional status of children with familial hypercholesterolemia

D. A. Polunina^{1,2}, M. E. Bagaeva^{1,3}, E. V. Pavlovskaya¹, T. V. Strokovaya^{1,3}

¹Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

²City Children's Polyclinic No. 38, Moscow, Russia

³Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

Aim. To study the features of the nutritional status, including physical growth, body composition, energy value of the diet and the amount of cholesterol consumed with food, in children with familial hypercholesterolemia (FH).

Patients and methods. The study included 39 children (19 girls, 20 boys) with familial hypercholesterolemia, both genetically confirmed ($n = 11$) and established on the basis of Simon Broome criteria ($n = 28$), aged 9.9 [6.0; 12.9] years. All children were assessed for physical growth based on the Z-score BMI, Z-score height, Z-score body weight/height calculated using the programs Anthro and Anthro plus; analysis of actual nutrition using a standard application program; study of body composition using the InBody 770 bioimpedance analyzer, the basal metabolic rate measured by indirect calorimetry.

Results. 55% of children with FH had harmonious physical growth, 27% had a body weight deficit, 18% were overweight or obese. 53% of patients consumed more than 200 mg of cholesterol per day, while half of them consumed more than 300 mg of cholesterol per day. The range of excess consumption of cholesterol in comparison to the recommended physiological needs for patients with FH ranged from 24 to 67%. The fat mass according to the body composition in 47% of patients with FH is within the normal range, in 39% it is reduced by 18–74%, in 14% it is increased by 14–197%. The median fat percentage was 17.8 [12.7; 22.4]%. According to indirect calorimetry, it was found that the level of resting energy needs corresponded to age needs in 21% patients, in 8% it was decreased of 2–26%, in 2/3 of children its increase was recorded by 3–69%. The rate of fat oxidation, on the contrary, was increased in 71% of children by 3–86% and reduced only in 6%.

Conclusion. The physical growth of children with FH was mainly average, harmonious, while a third of the children had a mass deficit. The level of the main indicators of lipid metabolism did not depend on the physical growth of patients. This pathology in children with normal body weight or with a body weight deficit often remains undiagnosed.

KEY WORDS: familial hypercholesterolemia, children, physical development, cholesterol, lipid metabolism, diet therapy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – группа наследственно обусловленных нарушений обмена липидов, для которых характерно повышение уровня холестерина (ХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови, что приводит к преждевременному развитию атероскле-

роза и, как следствие, к ранним сердечно-сосудистым событиям в молодом возрасте [1, 2]. 90% СГХС наследуются по аутосомно-доминантному типу [3]. Согласно классификации дислипидемий Фредриксона пациенты с СГХС относятся к гиперлипидемиям типа IIa, IIb и III;

Таблица 1
Критерии Саймона Брума

	Определенный диагноз СГХС	Вероятный диагноз СГХС
До 16 лет	- ХС > 6,7 ммоль/л или ЛПНП > 4 ммоль/л В сочетании с одним или двумя критериями из нижеперечисленных: - наличие сухожильных ксантом у пациента или родственника первой степени родства (родители, дети, братья, сестры), или у родственника 2-й степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети); - положительный тест ДНК-диагностики, подтверждающий мутации гена	- ХС > 6,7 ммоль/л или ЛПНП > 4 ммоль/л В сочетании с одним или двумя критериями из нижеперечисленных: - наличие ИМ в анамнезе родственника 2-й степени родства до 50 лет, родственника 1-й степени родства до 60 лет; - ХС > 7,5 ммоль/л у взрослого 1-й или 2-й степени родства или повышение ХС > 6,7 ммоль/л у ребенка или родственника 1-й степени родства в возрасте до 16 лет
Взрослые	- ХС > 7,5 ммоль/л или ЛПНП > 4,9 ммоль/л В сочетании с одним или двумя критериями из нижеперечисленных: - наличие сухожильных ксантом у пациента или родственника 1-й степени родства (родители, дети, братья, сестры), или у родственника 2-й степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети); - положительный тест ДНК-диагностики, подтверждающий мутации гена	- ХС > 7,5 ммоль/л или ЛПНП > 4,9 ммоль/л В сочетании с одним или двумя критериями из нижеперечисленных: - наличие ИМ в анамнезе родственника 2-й степени родства до 50 лет, родственника 1-й степени родства до 60 лет; - ХС > 7,5 ммоль/л у взрослого 1-й или 2-й степени родства или повышение ХС > 6,7 ммоль/л у ребенка или родственника 1-й степени родства в возрасте менее 16 лет

при этом тип Па является наиболее распространенным [3]. Ведущая роль в патогенезе СГХС отводится мутациям в гене рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*) [4]. На сегодняшний день известно более 1600 мутаций в гене *LDLR*, которые выявляются у 85–90% всех пациентов с СГХС, около 10% мутаций обнаруживаются в гене *APOB* и менее 5% – в гене *PSCK9* [3]. Однако примерно в 60% случаев при проведении молекулярно-генетического анализа не обнаруживается мутаций в вышеупомянутых генах (*LDLR*, *APOB*, *PSCK9*), что сопровождается развитием полигенной гиперхолестеринемии, когда присутствуют мутации в нескольких небольших аллелях, повышающих уровень ЛПНП (SNP_s, гены однонуклеотидного полиморфизма) [5]. Более 45 лет назад Goldstein *et al.* [6] представили приблизительную оценку заболеваемости СГХС в общей популяции – 1:500; по данным на 2021 год, распространенность СГХС составляет от 1:200 до 1:250 [7].

Критериями диагностики СГХС являются повышенный уровень ХС, клинические патогномичные признаки, такие как ксантомы сухожилий, ксантелазмы у пациента или у родственников I или II степени, а также отягощенный семейный анамнез по ранним сердечно-сосудистым событиям [5]. При выявлении у пациента СГХС необходимо проведение каскадного скрининга с целью выявления заболевания у других членов семьи [8]. Несмотря на то что распространенность СГХС возрастает, это потенциально смертельное и поддающееся лечению заболевание зачастую остается не диагностированным, молекулярно-генетические методы обследования используются редко [4, 9]. Ранняя диагностика СГХС и своевременное назначение гиполипидемической терапии в сочетании с изменением образа жизни, включающего достаточную физическую активность и соблюдение диеты с низким содержанием насыщенных жиров, крайне важны для предотвращения неблагоприятных исходов заболевания [10, 11].

Целью исследования являлось изучение особенностей нутритивного статуса, включая физическое развитие, композиционный состав тела, основной обмен, энергетическую ценность рациона и количество холестерина, потребляемого с пищей, у детей с семейной гиперхолестеринемией.

Пациенты и методы

Под наблюдением в отделении педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии клиники ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи» находилось 39 детей (19 девочек и 20 мальчиков) с СГХС в возрасте 9,9 [6,0; 12,9] лет. У 42% обследованных пациентов заболевание подтверждено молекулярно-генетическими методами исследования (при этом у 93% обнаружены мутации в гене *LDLR*, у 7% – в гене *APOB*), а у 58% диагноз СГХС установлен на основании критериев Саймона Брума (табл. 1).

Критерии включения в исследование: диагноз СГХС, установленный на основании критериев Саймона Брума, или подтвержденный молекулярно-генетическим методом исследования; возраст до 18 лет; отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым событиям; гиперхолестеринемия у одного из родителей

Критерии не включения в исследование: наследственные нарушения липидного обмена, сопровождающиеся гипертриглицеридемией, гиперхиломикронемией; вторичные дислипидемии (алиментарные, заболевания эндокринной системы); синдром цитолиза; снижение активности лизосомной кислой липазы в сухих пятнах крови.

Всем детям с СГХС проводились антропометрические (измерение массы тела и линейного роста), биохимические (исследование активности печеночных трансаминаз АЛТ и АСТ, липидного профиля, включающего ХС, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, аполипопротеин А – apoA, аполипопротеин В – apoB) исследования, расчет коэффициента атерогенности (КА) по формуле $КА = (ХС - ЛПВП) / ЛПВП$.

Оценка данных антропометрии проводилась с использованием программ ВОЗ Anthro (дети до 5 лет) и Anthro Plus (дети старше 5 лет) в соответствии с возрастными границами нормы. Критерием оценки роста являлся показатель Z-score роста относительно возраста. Масса тела у детей до 5 лет оценивалась с использованием показателя Z-score массы тела к росту; у детей 5 лет и старше – при помощи Z-score индекса массы тела (ИМТ) к возрасту. Критерии оценки показателей физического развития представлены в таблице 2.

Изучение состава тела выполняли на анализаторе компонентного состава тела InBody 770 (BioSpace, Корея) в утренние часы натощак. Определяли соотношение

Таблица 2

Критерии оценки показателей физического развития

На основании роста		0–5 лет	5–18 лет
		Рост относительно возраста < –2 до –3 SD	< –2 до –3 SD
На основании массы тела	Задержка роста	Рост относительно возраста < –3 SD	< –3 SD
	Выраженная задержка роста	ИМТ > 2 до 3 SD	ИМТ > 1 SD
	Избыточная масса тела	ИМТ > 3 SD	ИМТ > 2 SD
	Ожирение	Масса тела < –1 до –2 SD	ИМТ < –1 до –2 SD
	Дефицит массы тела легкой степени тяжести	Масса тела < –2 до –3 SD	ИМТ < –2 до –3 SD
	Дефицит массы тела средней степени тяжести	Масса тела < –3 SD	ИМТ < –3 SD
	Тяжелый дефицит массы		

вне- и внутриклеточной жидкости, мышечной, жировой и безжировой массы, относительное количество жировой массы, область жира внутренних органов. С помощью учета взвешенной пищи изучено фактическое питание в домашних условиях, рассчитана энергетическая ценность рациона и среднесуточное потребление ХС.

Детям с СГХС выполнен молекулярно-генетический анализ на поиск мутаций в 60 генах, ответственных за гиперхолестеринемию.

Уровень базовой энергетической потребности и скорости окисления макронутриентов определяли методом непрямой калориметрии с помощью стационарного метаболога Quark RMR (Cosmed, Италия).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ Microsoft Office Excel, а также программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Количественные результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [LQ25; UQ75]. Качественные признаки описывали с помощью абсолютных и относительных показателей. Уровень различий считался статистически значимым при $p < 0,05$.

Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». Информированное согласие получено от всех законных представителей детей, принявших участие в исследовании.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинические признаки гиперхолестеринемии (ксантелазмы) были выявлены только у 1 (2,6%) пациента, что подтверждает данные о том, что признаки, характерные для клинической картины повышенного ХС у взрослых, практически не встречаются в детской популяции [12]. G. Karapostolakis *et al.*, исследовавшие 27 детей в возрасте от 6 до 16 лет с дислипидемиями с отягощенным семейным анамнезом по гиперхолестеринемии и (или) ранним сердечно-сосудистым событиям, не выявили ни у одного пациента таких клинических признаков атеросклероза, как ксантелазмы, ксантомы и липоидная дуга роговицы [13]. При этом статистически значимых различий, в зависимости от возраста и физического развития между детьми с дислипидемией до лечения и здоровой контрольной группой, не выявлено [13]. Размеры печени и селезенки находились в пределах возрастной нормы у всех детей. У большинства детей физическое развитие – среднее гармоничное, Z-score

рост/возраст равен +0,37 [–2,17; +2,87]. Высокорослость выявлена у 2 (5%) детей, задержка роста встречалась лишь у 1 (2,5%) ребенка. Медиана Z-score массы тела (у детей до 5 лет) составила +0,62 [–1,08; +0,90]. Медиана Z-score ИМТ (у детей старше 5 лет) составила 0,07 [–3,40; +2,84]. В структуре физического развития у половины (55%) обследованных детей отмечалось нормальное физическое развитие, у 27% детей – дефицит массы тела, у 18% физическое развитие было дисгармоничным за счет избыточной массы тела (12% – избыточная масса тела, 6% – ожирение), рисунок 1. В то время у G. Karapostolakis *et al.* 70 и 59% детей имели нормальные показатели Z-score ИМТ до и после терапии аторвастатином соответственно; 26 и 41% имели избыточный вес до и после терапии аторвастатином соответственно; у 4% пациентов до лечения аторвастатином выявлено ожирение; дефицит массы тела не выявлен ни у одного пациента в обеих группах [13]. При этом оценка нутритивного статуса 414 школьников в возрасте 16 лет (213 мальчиков и 201 девочка) показала, что 2/3 обследованных детей (68,7% мальчиков, 69,5% девочек) имели гармоничное физическое развитие, у 11,7% мальчиков и 18,5% девочек отмечался дефицит массы тела, у 14,9% мальчиков и 8,5% девочек – избыточная масса тела, и у 4,7% мальчиков и 3,5% девочек – ожирение. Ретроспективный анализ физического развития тех же детей в возрасте 8 лет показал аналогичные результаты (у 65,2% физическое развитие было гармоничным, у 15,7% – дефицит массы тела, у 15,2% – избыточная масса тела, у 3,9% – ожирение) [14]. Результаты исследования



Рисунок 1. Показатели физического развития.

других авторов подтверждают, что показатели физического развития у детей с СГХС не отличаются от показателей условно здоровых детей.

Статически значимой связи между физическим развитием и уровнем ХС выше референсных значений в сыворотке крови не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, можно сделать вывод о том, что вне зависимости от показателей физического развития следует исследовать детям липидный профиль с целью исключения наследственных нарушений липидного обмена.

Исходно гиперхолестеринемия была выявлена у 100 % детей (табл. 3). Медиана уровня ХС в крови составила 7,1 [6,2; 7,7] ммоль/л за счет повышения ЛПНП – 5,4 [4,2; 6,2] ммоль/л. Средний уровень ЛПНП, по данным S.D. de Ferranti *et al.* при анализе документаций 493 пациентов в возрасте до 18 лет (средний возраст 9,4 лет) составил 238 мг/дл (6,2 ммоль/л) [15]. Медиана ЛПВП составила 1,4 [1,2; 1,8] ммоль/л. Снижение ЛПВП отмечено у 3 % детей, показатели ЛПВП выше 2 ммоль/л. Гипертриглицеридемия отмечалась у 2,6 %, у остальных пациентов концентрация ТГ в сыворотке крови в пределах референсных значений – 0,7 [0,6; 0,9] ммоль/л. Повышение КА регистрировалось у 71 % обследованных детей – 3,6 [2,8; 5,2]. Медиана ароА составила 1,6 [1,3; 1,9] г/л; ароВ – 1,4 [1,1; 1,6] г/л. Медиана АЛТ – 12,0 [9,0; 17,0] Ед/л, АСТ – 25,3 [19,9; 32,8] Ед/л. Синдром цитолиза не выявлен ни у одного ребенка. Полученные нами данные совпадают с результатами Georgios Karapostolakis *et al.*, у которых маркеры поражения почек, печени, щитовидной железы у исследованных детей были в пределах нормальных значений [13].

При анализе фактического рациона питания медиана энергетической ценности рациона составила 1526,1 [1306,6; 1885,5] ккал в сутки. Недостаточная энергетическая ценность рациона с учетом возрастных потребностей выявлена у 94 % обследованных детей. При оценке макронутриентного состава рациона суточное потребление белков составило 63,5 [54,0; 76,2] г в сутки, жиров – 52,1 [40,6; 74,8] г в сутки и углеводов – 160,6 [151,9; 242,5] г в сутки. В сутки с пищей поступало в среднем 255,1 [151,6; 333,1] мг ХС, что превышает рекомендованную норму у детей с СГХС (200 мг/сут). 13 % обследованных детей получали менее 100 мг ХС в сутки, 53 % потребляли более 200 мг ХС в сутки, при этом половина из них получали более 300 мг ХС в сутки. Диапазон повышения потребления ХС относительно рекомендованных физиологических потребностей с учетом характера основного заболевания составил от 24 до 67 %.

Концентрация ХС и ЛПНП в сыворотке крови была выше референсных значений у всех пациентов вне зависимости от количества потребляемого с пищей ХС ($p > 0,05$). Вместе с тем у детей, получавших менее 200 мг ХС с пищей в сутки, отмечалась тенденция к снижению данных показателей. Однако Кокрейновский обзор рандомизированных исследований об эффективности различных диет, снижающих уровень ХС, не позволил сделать вывод о том, что соблюдение диеты с низким содержанием ХС, насыщенных жиров без гиполипидемической терапии может улучшить клинические результаты [16]. Прием

Таблица 3

Медиана показателей липидного профиля и синдрома цитолиза

Показатель	Медиана [LQ25; UQ75]	Норма
ХС, ммоль/л	7,1 [6,2; 7,7]	3,2–5,2
ЛПНП, ммоль/л	5,4 [4,2; 6,2]	1,5–3,8
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,2; 1,8]	0,9–2
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,2; 1,8]	0,1–1,7
КА	3,6 [2,8; 5,2]	< 3
АроА, г/л	1,6 [1,3; 1,9]	1,1–1,8
АроВ, г/л	1,4 [1,1; 1,6]	0,6–1,8
АЛТ, Ед/л	12,0 [9,0; 17,0]	< 40
АСТ, Ед/л	25,3 [19,9; 32,8]	< 40

Таблица 4

Характеристика композиционного состава тела у детей с СГХС

Показатели	Дети с СГХС	Нижняя граница нормы	Верхняя граница нормы
Масса тела, кг	28,2 [18,5; 53,0]	26,5 [15,5; 48,3]	35,8 [20,4; 65,3]
ЖМ, кг	4,1 [2,6; 9,4]	3,4 [2,5; 5,2]	6,8 [5,0; 10,3]
ЖМ, %	17,8 [12,7; 22,4]	11,0 [10,0; 15,0]	21,0 [20,0; 25,0]
БЖМ, кг	24,2 [18,7; 36,8]	24,5 [16,6; 32,8]	29,9 [21,7; 40,1]
ОЖВ, см ²	16,9 [12,9; 39,3]	–	–
ВЖК/ОКВ	0,382 [0,377; 0,388]	–	–
ММ, кг	12,3 [8,9; 19,6]	12,6 [8,7; 17,7]	15,4 [10,7; 24,8]

статинов и ограничение насыщенных жиров, потребляемых с пищей, увеличивает количество рецепторов ЛПНП на поверхности клеток печени. Сравнение уровня ЛПНП у пациентов с начальным содержанием ЛПНП в сыворотке крови 160–200 мг/дл (4,1–5,2 ммоль/л) показало снижение показателя на 5 % на фоне диетотерапии, на 27 % на фоне гиполипидемической терапии и на 32 % на фоне соблюдения диеты и приема статинов [17].

При изучении показателей композиционного состава тела (табл. 4) у детей с СГХС масса тела составила 28,2 [18,5; 53,0] кг. Медиана жировой массы составила 4,1 [2,6; 9,4] кг. У 47 % пациентов с СГХС жировая масса в пределах нормы, у 39 % снижена на 18–74 %, у 14 % повышена на 14–197 %. При этом медиана процентного содержания жира была 17,8 [12,7; 22,4] %. У 85 % обследованных детей процентное содержание жира в пределах нормы, у 15 % снижение показателя на 4–9 % от индивидуальных показателей нормы. Медиана безжировой массы – 24,2 [18,7; 36,8] кг. Медиана области жира внутренних органов составила 16,9 [12,9; 39,3] см², у подавляющего большинства пациентов (93 %) с СГХС показатель области жира внутренних органов не был повышенным, у 7 % регистрировалось увеличение области жира внутренних органов до 170 см². Масса мышечной ткани – 12,3 [8,9; 19,6] кг; у 15 % снижена мышечная масса на 3–15 % индивидуальной нормы. Соотношение внеклеточной жидкости к общему количеству жидкости у всех пациентов находилось в границах нормальных значений 0,382 [0,377; 0,388]. Таким образом, при биоимпедансном анализе обращает на себя внимание отсутствие клинически значимых изменений в отношении массы тела, содержания

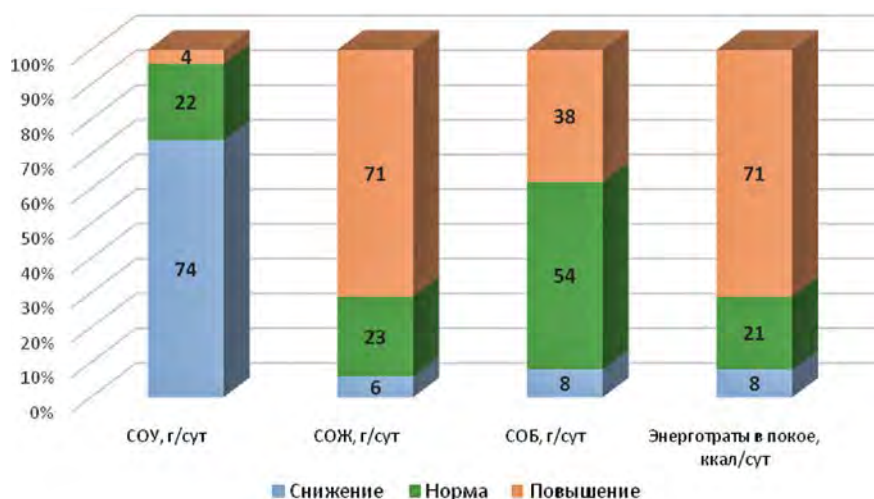


Рисунок 2. Характеристика основного обмена у детей с СГХС.

Примечание: СОУ – скорость окисления углеводов, СОЖ – скорость окисления жиров, СОБ – скорость окисления белков.

воды и мышечной массы. У большинства пациентов показатели оставались в пределах нормы, у 1/3 отмечается дефицит жировой массы. При этом низкий уровень жировой массы не ассоциирован с более низкими значениями ХС и ЛПНП в сыворотке крови ($p > 0,05$).

При исследовании основного обмена установлено, что у 21 % пациентов уровень энерготрат покоя соответствовал индивидуальным нормам, у 8 % отмечено снижение энерготрат на 2–26 %, у 2/3 детей регистрировалось повышение показателей на 3–69 %. Дыхательный коэффициент был в пределах нормы у всех обследованных детей с СГХС и составил 0,75 [0,75; 0,79]. Данные, полученные при анализе окисления основных макронутриентов, представлены на рисунке 2. У 3/4 всех пациентов скорость окисления углеводов (СОУ) снижена на 3–85 % индивидуальной нормы, у 22 % СОУ была в соответствии с индивидуальной нормой. В то же время скорость окисления жиров, напротив, регистрировалась повышенной у 71 % детей на 3–86 % и сниженной лишь у 6 %. Показатели скорости окисления белка (СОБ) у половины пациентов – в пределах нормальных значений, у 1/3 отмечено повышение СОБ на 2–49 %.

Исследование показателей композиционного состава тела и основного обмена у детей с СГХС ранее не проводилось.

Заключение

Физическое развитие детей с генетически подтвержденной и вероятной семейной гиперхолестеринемией было преимущественно средним, гармоничным, а у трети детей отмечался дефицит массы тела от легкой до тяжелой степени тяжести. При этом уровень основных показателей липидного обмена не зависел от физического развития пациентов. Традиционно в рутинной клинической практике настороженность педиатров в отношении выявления у пациентов нарушений липидного обмена вызывают дети с избыточной массой тела и ожирением. В то время как данная патология у детей с нормальной массой тела или с дефицитом массы тела зачастую остается не диагностированной.

У большинства обследованных детей с СГХС отмечено избыточное потребление ХС с пищей. Необходимо учитывать среднесуточное потребление ХС пациентам с наследственной гиперхолестеринемией, так как повышенное поступление ХС с пищей может способствовать повышению концентрации ХС и ЛПНП в сыворотке крови, в то время как недостаточное его поступление не покрывает физиологические потребности организма для обеспечения нормального роста и развития ребенка. Пациентам с СГХС рекомендовано соблюдение диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов и продуктов с избыточным содержанием ХС.

Список литературы / References

- Ежов М. В., Сергиенко И. В., Рожкова Т. А., Кухарчук В. В., Коновалов Г. А., Мешков А. Н., Ершова А. И., Гуревич В. С., Константинов В. О., Соколов А. А., Щербакова М. Ю., Леонтьева И. В., Бажан С. С., Воевода М. И., Шапошник И. И. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии; Евразийский кардиологический журнал, 2017 (2). Russian recommendations for the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia; Eurasian Journal of Cardiology, 2017 (2).
- Клинические рекомендации МЗ РФ. Семейная гиперхолестеринемия, Москва, 2018. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Familial hypercholesterolemia, Moscow, 2018.
- Vaezi Z, Amini A. Familial Hypercholesterolemia. 2021 Jan 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 32310469.
- Галимова Л. Ф., Садыкова Д. И., Сластникова Е. С., Усова Н. Э. Диагностика семейной гиперхолестеринемии у детей: каскадный скрининг от теории к практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (3): 2348. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2348>
- Galimova L. F., Sadykova D. I., Slastnikova E. S., Usova N. E. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in children: cascade screening from theory to practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020; 19 (3): 2348. [In Russ.] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2348>
- Narayanawamy M., Sharma S. Polygenic Hypercholesterolemia. 2020 Dec 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 32644569.
- Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. J Clin Invest 1973; 52: 1544–68.
- Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. J Am Coll Cardiol. 2020 May 26; 75 (20): 2553–2566. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.057. PMID: 32439005.
- Mehta R, Martagon AJ, Galan Ramirez GA, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, Elias-Lopez D et al. Mexican Familial Hypercholesterolemia Group. Familial hypercholesterolemia in Mexico: Initial insights from the national registry. J Clin Lipidol. 2021 Jan-Feb; 15 (1): 124–133. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.12.001. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33422452.
- Sturm A. C., Knowles J. W., Gidding S. S., Ahmad Z. S., Ahmed C. D., Ballantyne C. M., Baum S. J., Bourbon M., Carrié A., Cuchel M., de Ferranti S. D., Defesche J. C., Freiburger T., Hershberger R. E., Hovingh G. K., Karayan L., Kastelein J. J. P., Kindt L., Lane S. R., Rader D. J. (2018). Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. Journal of the American College of Cardiology, 72 (6), 662–680. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.044>
- Камалова А. А. Диета при гиперхолестеринемии у детей. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (4): 309–315. DOI: 10.15690/vsp.v19i4.2140.
- Diet for hypercholesterolemia in children. Questions of modern pediatrics. 2020; 19 (4): 309–315. DOI: 10.15690/vsp.v19i4.2140.
- Леонтьева И. В. Современная стратегия диагностики и лечения семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65 (4): 27–40. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40.
- A modern strategy for the diagnosis and treatment of familial heterozygous hypercholesterolemia in children. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2020; 65 (4): 27–40. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40.
- Садыкова Д. И., Галимова Л. Ф., Сластникова Е. С. Особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей. Педиатрическая фармакология. 2020; 17 (2): 124–128. <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2098>

- Sadykova D. I., Galimova L. F., Slasnikova E. S. Diagnostic Characteristics of Familial Hypercholesterolemia in Children. *Pediatric pharmacology*. 2020; 17 (2): 124–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2098>
13. Karapostolakis G, Vakaki M, Atilakos A, Marmarinos A, Papadakis M, Koumanidou C, Alexopoulos E, Gourgiofis D, Garoufi A. The Effect of Long-Term Atorvastatin Therapy on Carotid Intima-Media Thickness of Children With Dyslipidemia. *Angiology*. 2021 Apr; 72 (4): 322–331. DOI: 10.1177/0003319720975635. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33242982.
 14. Кокоулина А. Ю. Динамическая оценка нутритивного статуса школьников. *Медицина: теория и практика*, 2019; 4 (1): 219–222. Kokoulina A. Yu. Dynamic assessment of the nutritional status of schoolchildren. *Medicine: Theory and Practice*, 2019; 4 (1): 219–222.
 15. de Ferranti SD, Shrader P, Linton MF, Knowles JW, Hudgins LC, Benuck I, Kindt I, O'Brien EC, Peterson AL, Ahmad ZS, Clauss S, Duell PB, Shapiro MD, Wilemon K, Gidding SS, Neal W. Children with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data from the Cascade Screening for Awareness and Detection-FH Registry. *J Pediatr*. 2021 Feb; 229:70–77. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.09.042. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32976895.
 16. Malhotra A, Shafiq N, Arora A, Singh M, Kumar R, Malhotra S. Dietary interventions (plant sterols, stanols, omega-3 fatty acids, soy protein and dietary fibers) for familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 6. Art. No.: CD001918. DOI: 10.1002/14651858.CD001918.pub3
 17. Gidding SS. Special Commentary: Is diet management helpful in familial hypercholesterolemia? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019 Mar; 22 (2): 135–140. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000538. PMID: 30550385.

Статья поступила / Received 16.06.2021

Получена после рецензирования / Revised 25.06.2021

Принята в печать / Accepted 30.06.2021

Сведения об авторах

Полунина Диана Александровна, аспирант отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии¹, врач-педиатр². E-mail: poluninadi@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2627-1410

Багаева Мадлена Энверовна, к.м.н., с.н.с. отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии¹, ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии³. E-mail: med3794@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1752-6901

Павловская Елена Вячеславовна, д.м.н., вед.н.с. отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии¹. E-mail: elena_pavlovsky@rambler.ru ORCID: 0000-0002-4505-397X

Строкова Татьяна Викторовна, д.м.н., проф. РАН, зав. отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии¹, зав. кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ФДПО³. E-mail: strokova_t.v@mail.ru ORCID: 0000-0002-0762-0873

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва

²БУЗ «Детская городская поликлиника № 39 Департамента здравоохранения Москвы»

³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Полунина Диана Александровна. E-mail: poluninadi@gmail.com

About authors

Polunina Diana A., graduate student at Dept of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy¹, pediatrician². E-mail: poluninadi@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2627-1410

Bagaeva Madlena E., PhD Med, senior research fellow at Dept of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy¹, assistant at Dept of Gastroenterology and Dietetics³. E-mail: med3794@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1752-6901

Pavlovskaya Elena V., DM Sci, senior research fellow at Dept of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy¹. E-mail: elena_pavlovsky@rambler.ru ORCID: 0000-0002-4505-397X

Strokova Tatyana V., DM Sci, professor, Dept of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy¹, head of Dept of Gastroenterology and Dietetics³. E-mail: strokova_t.v@mail.ru ORCID: 0000-0002-0762-0873

¹Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

²City Children's Polyclinic No. 38, Moscow, Russia

³Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Corresponding author: Polunina Diana A. E-mail: poluninadi@gmail.com

Для цитирования: Полунина Д. А., Багаева М. Э., Павловская Е. В., Строкова Т. В. Оценка пищевого статуса детей с семейной гиперхолестеринемией. *Медицинский алфавит*. 2021;(21): 62–67. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-62-67>

For citation: Polunina D. A., Bagaeva M. E., Pavlovskaya E. V., Strokova T. V. Nutritional status of children with familial hypercholesterolemia. *Medical alphabet*. 2021;(21): 62–67. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-62-67>



Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева



НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

МОСКВА, 17–19 НОЯБРЯ 2021 ГОДА

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»

Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор: ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7(495)518-26-70
Электронная почта: info@kstgroup.ru

KST



Мультимикронутриентные комплексы в питании беременных женщин: критический разбор результатов исследований

В. М. Коденцова¹, Д. В. Рисник²

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва

²Биологический факультет ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Анализ результатов применения витаминно-минеральных комплексов в период беременности. Обзор осуществлен по базам данных РИНЦ, CyberLeninka, PubMed. Обнаружение у значительной части беременных женщин микронутриентной недостаточности требует обязательной коррекции путем приема витаминно-минеральных комплексов, однако данные по коррекции статуса беременных довольно редки. В последние годы акцент исследований сместился к изучению влияния приема ВМК на течение и исходы беременности. К описанным в литературе эффектам следует относиться критически. Большинство исследований основаны исключительно на ретроспективном опросе беременных женщин (по принципу «да» или «нет») без контроля их обеспеченности микронутриентами, то есть без установления причинно-следственной связи. Отсутствует объективный контроль за приемом ВМК. К числу неопределенностей следует также отнести: состав и дозы микронутриентов в используемых ВМК; отсутствие данных о приеме лекарственных средств; допущение того, что все ВМК эквивалентны по составу и содержанию микронутриентов; объединение в одну группу женщин, принимавших ВМК с разным композиционным составом. Помимо этого, встречается использование некорректных показателей при оценке физического состояния детей. Положительный эффект дополнительного приема витаминов и минеральных веществ проявляется только в том случае, если исходно существовал дефицит этих витаминов.

Выводы. Прием витаминно-минеральных комплексов в течение беременности улучшает обеспеченность витаминами тех женщин, в рационе которых имеется их недостаток. Такая профилактика снижает риск неблагоприятных исходов беременности, обусловленных дефицитом витаминов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витаминно-минеральные комплексы, дефицит микронутриентов, полигиповитаминоз, беременность, эффективность ВМК.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Multimicronutrient supplements in nutrition of pregnant women: critical analysis of research results

V. M. Kodentsova¹, D. V. Risnik²

¹Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

²Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

SUMMARY

The purpose of the review is to analyze the results of the use of vitamin-mineral supplements (MMS) during pregnancy using the databases of the RSCI, CyberLeninka, PubMed. The detection of micronutrient deficiency in a significant part of pregnant women requires its unconditional correction by taking vitamin-mineral supplements. In recent years, the emphasis has shifted to studying the effect of MMS intake on the course and outcomes of pregnancy. The effects described in the literature should be treated critically. Most of the studies are based only on a retrospective survey of pregnant women (according to the 'yes' or 'no' principle), their supply of micronutrients is not monitored; no causal relationship is established. There is no objective monitoring of the MMS intake. Uncertainties include the composition and doses of micronutrients in the MMS used, the lack of data on drug intake, the assumption that all MMS are equivalent in composition and micronutrient content, and the grouping of women taking MMS with different composition into one group. In addition, the use of incorrect indicators in assessing the physical growth of children occurs. The positive effect of additional intake of MMS is manifested only if initially there was a deficiency of micronutrients.

Conclusions. The intake of MMS during pregnancy improves the supply of vitamins for those women in whose diet there is a lack of them. This prophylaxis reduces the risk of adverse pregnancy outcomes due to vitamin deficiencies.

KEY WORDS: vitamin and mineral complexes, micronutrient deficiency, polyhypovitaminosis, pregnancy, effectiveness, efficiency of MMS.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Теоретические аспекты применения витаминно-минеральных комплексов для коррекции недостатка микронутриентов в питании беременных

Витамины являются незаменимыми пищевыми веществами, которые организм должен получать в необходимом количестве, обеспечивающем нормальное функционирование всех органов и тканей. Недостаток одного или одновременно нескольких витаминов приводит к нарушению функций, в которых участвует тот или иной витамин. Недостаточное потребление витаминов и дефицит витаминов у беременных и кормящих женщин являются

распространенным явлением во всем мире, что указывает на необходимость улучшения их витаминного статуса.

Для всех групп населения нашей страны, в том числе для беременных и кормящих женщин, характерна высокая частота полигиповитаминозных состояний [1]. При обследовании случайных выборок беременных женщин у 20–26 % был выявлен парный дефицит витаминов D и B₂, B₂ и бета-каротина или витамина D и бета-каротина. Одновременный дефицит трех витаминов имела каждая десятая из обследованных женщин [2].

Прежде чем перейти к изложению и анализу данных литературы, необходимо еще раз напомнить основные положения

витаминологии, сформулированные в фундаментальной и не утратившей актуальности статье В.Б. Спиричева [3], обосновывающей практическое использование витаминов в питании. Основные положения статьи сводятся к следующим:

- ни один витамин не осуществляет свою функцию в том виде, в котором он поступает из пищи или БАД;
- каждый витамин в организме (чаще всего в форме своих коферментов) выполняет присущую только ему роль, один витамин не может заменить другой;
- недостаток одного или нескольких витаминов может нарушить превращение других витаминов в свои биологически активные формы, вызвав тем самым их функциональный дефицит;
- адекватная обеспеченность тем или иным витамином может потенцировать действие другого витамина, обеспечивая эффективное образование его метаболически активной формы.

Отсутствие представления об истинной роли витаминов в организме и механизме их действия, отношение к витаминам как к неким стимуляторам и регуляторам обмена веществ [3], с одной стороны, порождает попытки использовать их в терапии различных заболеваний, а с другой – вызывает необоснованные опасения при применении микронутриентов в физиологических дозах для устранения их недостатка в питании.

Использование витаминов носит произвольный характер, набор витаминов в комплексах случаен, не обоснованы дозы [3]. Вместо использования витаминов для профилактики и коррекции первичных гиповитаминозов в профилактических, сопоставимых с физиологической потребностью дозах, акцент сместился в сторону использования их неспецифических свойств, зачастую не имеющих отношения к истинным физиологическим функциям [3]. Как результат, это приводит к настороженному отношению к витаминам.

Положительный эффект дополнительного приема витаминов и минеральных веществ проявляется только в том случае, если исходно существовал дефицит этого витамина, если активность соответствующих витаминзависимых ферментов была снижена вследствие недостатка коферментных форм витамина [3]. Соответственно и клиническое проявление устраняется только в том случае, если его причиной был недостаток витаминов.

В случае беременных классическим примером является снижение риска дефектов нервной трубки и рахита у ребенка при устранении дефицита фолата и (или) витамина D. Другими словами, патогенетически обоснованным показанием применения витаминов является реальное доказанное наличие дефицита витаминов [3]. Эффект дополнительного приема витаминов может проявиться только в тех случаях, когда у человека имелся недостаток витамина и не проявляется у групп людей, хорошо обеспеченных витаминами.

Любопытно, что спустя 15 лет, на II Международной конференции по проблемам витамина D (2-nd International Conference on Controversies in Vitamin D, 2020) было сформулировано консенсусное мнение, полностью воспроизводящее основные положения В.Б. Спиричева, касающиеся практического использования витаминов. В частности, было констатировано, что «способность „выявить“ или „не выя-

вить“ влияние дополнительного приема витамина D может зависеть от того, имелся ли исходный дефицит этого витамина. Если изучаемая популяция не испытывала недостатка в витамине D, положительного эффекта не будет. Ожидать пользы от приема витамина D у пациентов с нормальной концентрацией витамина D в сыворотке крови нереально» [4].

Адекватная обеспеченность женщины витаминами, минеральными веществами и омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) обеспечивает нормальное протекание беременности, предотвращая ее осложнения и врожденные дефекты у новорожденных, обусловленные недостатком перечисленных микронутриентов. Поэтому, доказывая необходимость приема витаминов в физиологических дозах в ходе беременности и кормления грудью, прежде всего подразумевается не какой-либо фармацевтический эффект, а ликвидация существующего недостатка этих микронутриентов в питании женщин, что приведет к устранению фактора риска неблагоприятных исходов беременности, обусловленных дефицитом витаминов. В современной же литературе при оценке эффективности витаминно-минеральных комплексов (ВМК) акцент сместился именно на исходы беременности, при этом оценку исходной обеспеченности женщин и младенцев проводят чрезвычайно редко. Таким образом, нарушается основной принцип доказательной медицины – подтверждение причинно-следственной связи [5], даже несмотря на многочисленные систематические обзоры с использованием метаанализа.

Между тем совершенно очевидно, что исходы родов зависят не только от обеспеченности беременных витаминами вследствие неадекватного питания, но и от целого ряда других факторов. «Сеть причинности» включает не только прямые, но и вмешивающиеся косвенные факторы (социальные, экологические и др.).

Цель обзора – критический анализ результатов применения витаминно-минеральных комплексов (ВМК) в период беременности.

Обзор существующей по проблеме литературы за последние годы осуществляли по базам данных РИНЦ, CyberLeninka, PubMed, за исключением более ранних статей, имеющих принципиальное значение.

Анализ результатов применения ВМК во время беременности

Как правило, все исследования по применению ВМК у беременных женщин можно подразделить на три категории:

- оценка эффективности коррекции витаминного статуса;
- анализ влияния приема ВМК на клиническое состояние женщины (гестозы, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, анемии и т.д.);
- влияние на исходы беременности и состояние новорожденных.

Влияние приема ВМК на микронутриентный статус беременных женщин

Исследования, посвященные влиянию приема ВМК на витаминный статус беременных женщин, встречаются весьма редко. Результаты таких исследований показывают,

что беременные женщины, принимавшие витамины, обеспечены витаминами лучше, чем женщины, не принимавшие витамины. Концентрации витаминов в крови у них были выше, а частота дефицита фолатов в сыворотке крови оставалась на неизменном уровне, тогда как у женщин, не принимавших ВМК, по мере увеличения срока гестации уровни витаминов статистически значимо снижались ($p < 0,05$) [2].

Употребление в течение 2 месяцев напитка, содержащего 12 витаминов и железо, в дозах, составляющих 25–50 % физиологической потребности беременных, сопровождалось существенным снижением доли беременных женщин с недостаточностью 3–5 витаминов с 86,4 до 31,8 %, устранением сочетанной недостаточности пяти витаминов (с 18,2 до 0,0 %) и появлением женщин, обеспеченных всеми витаминами или с недостатком только одного из витаминов (с 0,0 до 22,7 %) [6].

Прием женщинами ($n = 24$) в течение 20 недель ВМК, содержащего 10 витаминов в дозе, близкой к рекомендуемому суточному потреблению, а также кальций (125 мг), магний (100 мг) и железо (18 мг), привел к увеличению уровня кальция и магния в сыворотке крови матери, а также к значительному повышению концентрации общего глутатиона в плазме крови новорожденных по сравнению с соответствующими показателями у беременных женщин ($n = 24$), принимавших в течение того же срока поливитаминный комплекс, содержащий только витамины в таких же дозах [7].

Накапливаются данные, свидетельствующие, что дополнительный прием микронутриентов во время беременности оказывает эффект на микронутриентный статус только у тех женщин, у которых существовал исходный недостаток.

Недавний зонтичный обзор, представляющий собой обзор систематических обзоров и 91 метаанализа по оценке 23 типов микронутриентов (витамины А, В₆, С, и [или] Е, D, и [или] кальций, йод, железо, и [или] фолиевая кислота, магний, цинк, антиоксиданты, мультимикронутриентные комплексы [ВМК], ПНЖК семейства омега-3 и др.) с позиций доказательной медицины, показал, что прием витамина D и (или) кальция, ПНЖК омега-3, нескольких микронутриентов, добавки кальция в суточной дозе 500–1000 мг значительно защищали от преэклампсии только женщин с низкокальциевой диетой [8]. Добавки цинка предотвращали преждевременные роды только у женщин с низким исходным уровнем цинка в крови [9]. Значительное влияние мультимикронутриентных комплексов на снижение преждевременных родов было обнаружено только у женщин с ИМТ ≤ 20 , что, по всей видимости, отражало наличие у них множественного дефицита микронутриентов [10]. Дополнительное потребление кальция связано с уменьшением резорбции костной ткани на поздних сроках беременности, при этом больший эффект наблюдался зимой [11].

Влияние приема ВМК на течение и исходы беременности

На основании анализа результатов 72 исследований, опубликованных в 314 статьях, в которых в совокупности участвовали 451 723 женщины, было выяснено, что добавка мономикронутриента приводила к уменьшению преэклампсии или эклампсии (кальций), анемии у матери (железо), преждевременных родов (витамин D) и концен-

трации цинка в сыворотке крови матери (цинк). Прием многокомпонентных ВМК привел к улучшению исходов родов, в том числе по таким параметрам, как преждевременные роды, недоношенность для гестационного возраста и низкая масса тела ребенка при рождении по сравнению с добавкой железа с фолиевой кислотой, а также улучшению состояния детей (снижение частоты диареи и более высокие концентрации ретинола в крови) [12].

Известно, что ожирение является фактором риска развития дефицита витаминов D, Е и других микронутриентов [13]. В Австралии при анализе протекания беременности у 2261 женщины, принимавшей поливитамины в I триместре беременности, было зафиксировано снижение риска преэклампсии при избыточной массе тела (ИМТ: 25,0–29,9) на 55 % (95 % ДИ: 0,30–0,86) и при ожирении (ИМТ ≥ 30) на 62 % (ДИ 95 %: 0,16–0,92) [14].

В когортном исследовании случай-контроль с участием 45 300 младенцев обнаружилась статистически значимые ассоциации между приемом витаминных добавок матерью до и (или) в период беременности и сниженным риском расстройства аутистического спектра у потомства [15].

Противоречивые данные результатов приема ВМК в период беременности и их причины

Исследования, посвященные влиянию приема ВМК, часто содержат много неопределенностей и допущений. Большинство исследований базируется только на опросе беременных женщин. В результате к числу неопределенностей следует отнести состав и дозы микронутриентов в используемых ВМК, отсутствие данных о приеме лекарственных средств, допущение того, что все пренатальные мультимикронутриентные комплексы эквивалентны по составу и содержанию микронутриентов, объединение в одну группу женщин, принимавших разные ВМК.

В проспективном популяционном общенациональном когортном исследовании, проведенном в Японии с участием 98 787 пар «мать – ребенок», было обнаружено, что прием незадолго до зачатия или в течение I триместра беременности поливитаминных добавок (состав и дозы были неизвестны, данные о потреблении матерями поливитаминных добавок и других лекарственных средств были основаны только на опросе беременных женщин) ассоциировался с увеличением частоты возникновения орофациальных расщелин (обычная частота: 0,6–1,6 случая на тысячу новорожденных) [16]. Удивительно, что при приеме витаминов после I триместра такая связь уже не обнаруживалась [16], что может свидетельствовать о случайной связи в первом случае, поскольку причинами несиндромных орофациальных расщелин являются и внешние факторы, и генетическая предрасположенность, и их взаимодействия. Действительно, по результатам шести когортных исследований и 31 исследования по принципу «случай – контроль» было установлено, что прием поливитаминов оказывал значительный защитный эффект от несиндромной расщелины губы с расщелиной неба или без нее (ОР = 0,65; 95 % ДИ: 0,55–0,80), и только волчьей пасти (ОР = 0,69; 95 % ДИ: 0,53–0,90) [17].

Ежедневное употребление поливитаминов 626 женщинами в США до зачатия и внутриутробного периода не оказало негативного воздействия на размер тела при рождении

и общую скорость роста в течение первых 5 месяцев жизни ребенка. Потребление мультивитаминов в этом исследовании было количественно оценено путем опроса женщин о продолжительности ежедневного приема (недели) с условным допущением, что все пренатальные мультивитаминные комплексы эквивалентны по составу и содержанию микронутриентов. У младенцев матерей, не принимавших витамины, ежемесячный прирост процентной жировой массы составил 3,45%, в то время как у детей из верхнего квартиля матерей, потреблявших поливитамины, ежемесячное увеличение процентной жировой массы составило 3,06% [18]. По сравнению с приемом только железа и фолиевой кислоты прием женщинами во время беременности в странах с низким уровнем дохода, рекомендованного ВОЗ, Университетом ООН и ЮНИСЕФ, ВМК UNIMMAP, содержащий девять витаминов и пять минеральных веществ (Fe элементное, Zn, Cu, Se, I) в дозах, соответствующих рекомендуемому потреблению, привел к небольшому увеличению на 22,4 г (95% ДИ: 8,3–36,4 г; $p = 0,002$) веса при рождении и снижению частоты рождения детей с низкой массой тела (менее 2500 г) примерно на 10% [19]. Эффект был более выражен (39,0 против 6,0 г) у женщин с ИМТ, превышающим 20 кг/м², по сравнению с женщинами с ИМТ менее 20 кг/м² [19].

Некорректная обработка первичных данных и неверная трактовка полученных результатов

Отдельного рассмотрения заслуживают исследования, результаты которых статистически некорректно обработаны. Примером может служить исследование, опубликованное под броским, претендующим на сенсацию названием «Прием мультимикронутриентных добавок во время беременности и увеличение массы тела при рождении и толщины кожных складок у потомства...» Это исследование было выполнено в рамках проспективного Кембриджского исследования роста ребенка (The Cambridge Baby Growth Study) у 970 участниц. Из них 528 женщин не принимали витамины в ходе беременности, 442 дополняли свой рацион ВМК [20]. Информация была получена от женщин, ответивших на вопросы «Принимали ли вы какие-либо БАД во время беременности?» с указанием наименования, частоты приема и срока беременности. Большинство женщин принимали витамины, специально предназначенные для беременных женщин (Sanatogen Pronatal, Tesco Multiplus Pregnancy или Vitabiotics Pregncare), содержавшие не менее 15 микронутриентов в дозе, близкой к физиологической потребности. ВМК различались по составу (различные соли одних и тех же микроэлементов) и содержанию микронутриентов. По мнению авторов статьи, большинство многокомпонентных ВМК были схожи, однако, на самом деле, имелись и принципиальные различия. Так, не все ВМК содержали хром и селен, в одном из них отсутствовал йод. Часть женщин принимали ВМК с неполным набором микронутриентов (три и больше). Все принимавшие ВМК женщины были объединены в одну группу, что, по признанию авторов, позволило увеличить выборку, однако фактически такая выборка была неоднородна по нутритивному воздействию. Известно, что основной причиной развития ожирения является потребление рационов с избыточной энергетической ценностью, прежде всего за счет жира и углеводов [21], а также низкой физической

активностью, изменениями в социальной, экономической, культурной и физической средах обитания [22]. Несмотря на оценку рациона питания частотным методом по потреблению отдельных групп пищевых продуктов, анализ питания беременных женщин проведен не был. В анализируемом исследовании оценку энергетической ценности рационов сравниваемых групп женщин не проводили, отметив только, что все женщины хорошо питались.

По результатам статистического анализа, проведенного авторами рассматриваемой статьи, прием многокомпонентных ВМК был связан с повышенным риском развития гестационного диабета ($OR = 1,86$ [1,13–3,08]; $p = 0,02$), а также с увеличением массы тела новорожденных ($p = 0,03$), окружности головы ($p = 0,04$), толщины кожных складок на подлопаточной и трехглавой мышцах ($p = 0,040$; 0,030 и 0,003 соответственно). При этом важно отметить, что абсолютные величины показателей в рассматриваемой статье не приведены.

В 2014 году для клинической практики были разработаны международные антропометрические стандарты для оценки физического развития новорожденных в зависимости от гестационного возраста и пола INTERGROWTH-21, которые дополнили нормы роста детей, разработанные ВОЗ (2006) [23]. Стандарты носят директивный характер, то есть описывают параметры, которые должны быть у новорожденных без врожденных аномалий, которые были выношены здоровыми матерями с адекватным нутритивным статусом в оптимальных социально-экономических и медицинских условиях (при регулярном наблюдении и ультразвуковых исследованиях), исключающих задержку внутриутробного развития плода.

Согласно классификации нарушений пищевого статуса ВОЗ у ребенка 0–5 лет наличие дефицита или избытка массы тела определяют с помощью диаграммы массы к росту. Соответствие антропометрических параметров ребенка при рождении сроку гестации проводят с использованием дифференцированных по полу ребенка диаграмм INTERGROWTH-21st (Международный консорциум по росту плода и новорожденного). Данные диаграммы являются аналогом центильных таблиц INTERGROWTH-21st. Если значения любого из трех антропометрических параметров, а также отношение массы и длины находятся в интервале между 10-м и 90-м перцентилем (P10–P90) для определенного срока гестации, это свидетельствует об отсутствии нарушений. По графикам можно констатировать дефицит или избыток массы тела легкой степени (10–25-й перцентиль / 75–90-й перцентиль), средней степени (3–10-й перцентиль / 90–97-й перцентиль) и тяжелой степени (менее 3-го перцентиля / более 97-го перцентиля). Для оценки избыточной массы тела и ожирения используется шкала Z-значений, предусматривающая расчет числа стандартных отклонений – Standard Deviation Score (SDS) или сигм. Исследуемые масса тела и рост к возрасту, масса к росту и т.д. могут отличаться от медианы показателей на 1, 2 или 3 величины стандартного отклонения со знаками «плюс» или «минус» [23]. В норме массо-ростовой коэффициент (масса тела / длина тела) у доношенных детей при рождении составляет 60–65 единиц [24]. Диагноз «избыточная масса» тела ставят при Z выше +3, риск избыточной массы тела – при Z +1...+2 [23].

Таблица 1
Антропометрические показатели ребенка и матери в зависимости от приема матерью ВМК (М, σ, 5-й – 95-й перцентиль) для девочек, рассчитанные на основании данных [20]

Антропометрические показатели	Принимали ВМК (n = 243)							Не принимали ВМК (n = 206)							p*
	M	σ	5%	25%	50%	75%	95%	M	σ	5%	25%	50%	75%	95%	
Ребенка при рождении															
Масса тела (кг)	3,46	0,48	2,68	3,17	3,47	3,78	4,25	3,42	0,53	2,53	3,06	3,40	3,76	4,26	0,320
Длина (см)	51,0	2,6	47,0	49,4	51,0	53,0	55,0	51,1	2,5	47,0	49,5	51,0	53,0	55,0	0,612
Массо-ростовой индекс (Кетле I) (г/см)	67,7	8,0	55,0	62,3	68,0	73,0	80,2	66,6	8,9	53,2	60,8	66,2	72,9	80,8	0,114
ИМТ (Кетле II) (кг/м²)	13,3	1,5	10,8	12,4	13,4	14,3	15,7	13,0	1,6	10,6	11,9	12,9	14,1	15,6	0,047
Весовой индекс (кг/м³)	26,1	3,3	20,3	24,0	26,5	28,1	31,4	25,5	3,3	20,3	23,2	25,5	27,7	30,9	0,030
Гестационный возраст (недели)	40,0	1,4	37,7	39,3	40,1	41,0	41,7	39,8	1,6	37,1	39,1	40,1	40,9	41,5	0,362
Возраст ребенка (дни), когда проводили оценку	8,7	11,3	0	1	2	14	34	9,9	13,2	0	1	3	16	34	0,388
Окружность головы (см)	35,0	1,6	32,3	34,0	35,0	36,1	37,7	35,0	1,6	32,5	34,0	35,0	36,0	37,5	0,589
Толщина боковых складок (мм)	6,4	1,8	4,1	5,1	6,1	7,4	9,6	6,3	2,0	3,8	4,8	6,0	7,6	9,9	0,496
Толщина кожных складок четырехглавой мышцы (мм)	8,2	2,3	5,0	6,4	8,0	9,8	12,2	8,3	2,6	4,7	6,2	7,8	10,0	13,4	0,736
Толщина подлопаточных складок (мм)	5,6	1,3	3,8	4,6	5,2	6,3	8,0	5,4	1,4	3,4	4,2	5,2	6,4	7,9	0,371
Толщина складок трицепса (мм)	5,7	1,5	3,8	4,6	5,4	6,8	8,3	5,5	1,4	3,6	4,2	5,3	6,2	7,8	0,235
Матери															
Масса тела до беременности (кг)	66,5	13,5	51,8	57,2	63,5	71,3	96,8	65,7	12,1	50,8	58,1	63,5	69,9	89,6	0,980
Рост (см)	166,5	7,1	154,9	162,0	166,4	170,2	177,8	166,0	6,8	155,0	161,2	165,1	170,2	177,8	0,354
ИМТ до беременности (кг/м²)	23,9	4,4	19,2	20,8	22,8	26,0	33,2	23,8	4,1	19,2	21,3	23,0	24,9	31,3	0,768
Набор веса во время берем, (кг)	8,7	6,6	0,0	3,3	8,2	13,6	19,1	8,6	7,0	-2,1	3,2	8,7	13,6	19,0	0,850
Возраст (лет)	33,5	3,9	26,7	30,9	33,6	36,1	39,8	33,5	4,5	25,4	30,5	33,3	36,5	40,9	0,957

Примечание: * – уровень значимости различий значений показателей между группами принимавших и не принимавших ВМК по U-критерию Манна–Уитни.

Таблица 2
Антропометрические показатели ребенка и матери в зависимости от приема матерью ВМК (М, σ, 5-й – 95-й перцентиль) для мальчиков, рассчитанные на основании данных [20]

Антропометрические показатели	Принимали ВМК (n = 274)							Не принимали ВМК (n = 229)							p*
	M	σ	5%	25%	50%	75%	95%	M	σ	5%	25%	50%	75%	95%	
Ребенка при рождении															
Масса тела (кг)	3,62	0,52	2,76	3,30	3,64	3,98	4,45	3,56	0,51	2,86	3,21	3,57	3,88	4,38	0,088
Длина (см)	52,1	2,5	48,0	50,5	52,0	53,8	56,3	52,0	2,3	48,1	50,1	52,0	53,7	55,5	0,983
Массо-ростовой индекс (Кетле I) (г/см)	69,3	8,4	55,0	64,4	70,2	75,0	81,3	68,5	8,4	56,7	62,7	68,2	74,2	82,0	0,094
ИМТ (Кетле II) (кг/м²)	13,3	1,5	10,9	12,5	13,5	14,3	15,5	13,2	1,6	10,8	12,1	13,2	14,2	15,7	0,170
Весовой индекс (кг/м³)	25,6	3,1	20,3	23,6	25,8	27,6	30,1	25,4	3,4	20,1	23,3	25,6	27,7	30,8	0,394
Гестационный возраст (недели)	40,0	1,6	37,3	39,1	40,1	41,1	41,9	39,9	1,4	37,6	39,0	40,0	40,9	41,8	0,202
Возраст ребенка (дни), когда проводили оценку	7,9	11,3	0	1	2	12	32	9,9	12,2	0	1	3	17	33	0,084
Окружность головы (см)	35,7	1,6	33,2	34,7	35,6	36,5	38,5	35,7	1,6	33,2	34,6	35,6	36,7	38,3	0,986
Толщина боковых складок (мм)	6,1	1,7	3,8	5,0	5,8	7,0	9,2	6,0	1,9	3,7	4,8	5,8	6,8	9,5	0,354
Толщина кожных складок четырехглавой мышцы (мм)	7,8	2,5	4,8	6,1	7,4	8,8	12,9	7,8	2,5	5,0	5,9	7,2	8,9	12,9	0,494
Толщина подлопаточных складок (мм)	5,3	1,3	3,5	4,2	5,2	6,2	7,6	5,3	1,3	3,6	4,3	5,0	6,0	7,8	0,886
Толщина складок трицепса (мм)	5,5	1,4	3,6	4,4	5,2	6,3	8,0	5,5	1,5	3,8	4,4	5,2	6,2	8,2	0,727
Матери															
Масса тела до беременности (кг)	67,0	14,2	50,8	57,2	63,5	73,0	94,2	65,8	13,8	50,0	57,0	64,0	70,3	89,8	0,370
Рост (см)	166,3	7,6	154,9	160,0	166,0	170,2	179,0	164,9	7,4	152,4	160,0	165,1	170,2	177,8	0,059
ИМТ до беременности (кг/м²)	24,3	4,8	18,8	21,2	23,3	25,8	34,3	24,2	4,7	19,0	21,3	23,0	25,8	32,7	0,883
Набор веса во время берем, (кг)	9,0	6,6	0,0	3,6	8,9	13,0	21,0	7,7	6,1	-1,0	3,1	7,3	12,5	18,0	0,072
Возраст (лет)	33,6	3,8	28,0	31,0	33,4	36,0	39,9	33,4	4,2	26,0	30,7	33,8	36,2	39,5	0,848

Примечание: * – уровень значимости различий значений показателей между группами принимавших и не принимавших ВМК по U-критерию Манна–Уитни.

Однако авторы обсуждаемого исследования использовали для сравнительной оценки антропометрических показателей новорожденных индекс массы тела: ИМТ = масса тела в кг / (рост в м)², и весовой индекс = масса тела в кг / (рост в м)³ – величины, по которым были выявлены статистические различия.

Собственный анализ первичных данных (<https://doi.org/10.17863/CAM.54014>), представленных в данном исследовании [20], не выявил никаких различий по массе тела, длине тела и другим антропометрическим показателям новорожденных мальчиков и девочек из групп женщин, принимавших или не принимавших ВМК, за исключением

ИМТ и весового индекса для девочек (табл. 1, 2). Массо-ростовые показатели всех детей находятся в пределах, соответствующих нормальному физиологическому развитию.

Таким образом, сделанный авторами статьи [20] вывод не нашел подтверждения при использовании абсолютных величин показателей и массо-ростового индекса (Кетле I). Что касается ВМК, то, скорее, наоборот – их прием способствует снижению массы тела и нормализации липидного обмена у лиц с избыточной массой тела [22].

Соотношение «доза – эффект» и избыточное потребление витаминов во время беременности

Для микронутриентов соотношение «доза – эффект» имеет U-образную форму, отражая риск как при недостаточном, так и при избыточном потреблении [25]. Концентрация некоторых микронутриентов поддерживается в узком диапазоне, и как дефицит, так и избыток могут вызывать нежелательные последствия. При обследовании 1257 пар «мать – ребенок» была обнаружена U-образная связь между частотой приема поливитаминов матерью и риском аутистических расстройств у ребенка. Частоту приема ВМК оценивали опросным методом по следующим категориям: низкий уровень (до двух раз в неделю), умеренный (3–5 раз в неделю) и высокий (более пяти раз в неделю). Умеренный (3–5 раз в неделю) прием ВМК во время беременности был связан со снижением риска, тогда как повышенный уровень в плазме крови матери (через 24–72 часа после родов) фолиевой кислоты ($\geq 60,3$ нмоль/л) и витамина B_{12} ($\geq 536,8$ пмоль/л) ассоциировался с увеличенным в 2,5 раза риском у ребенка расстройства аутистического спектра [26]. Потребление витаминов с рационом питания в этом исследовании не проводили.

Иногда в качестве витаминных добавок используют комплексы с очень высоким содержанием витаминов [27, 28]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Танзании, было показано, что при пренатальном приеме поливитаминового драже, содержащего восемь витаминов в высоких дозах (20 мг витамина B_1 , 20 мг витамина B_2 , 25 мг витамина B_6 , 100 мг ниацинамида, 50 мкг витамина B_{12} , 500 мг витамина С, 30 мг витамина Е, 800 мкг фолиевой кислоты) общая прибавка веса за 4 недели была на 59 г больше по сравнению с женщинами из группы плацебо ($p < 0,005$). При этом женщины в самом низком квинтиле гестационного прироста веса родили детей со средней массой тела при рождении 3030 г, в то время как женщины в самом высоком квинтиле имели детей весом 3246 г [27].

Долговременные преимущества приема ВМК во время беременности

Когортное исследование, проведенное в Дании, показало, что, в отличие от приема фолиевой кислоты, прием поливитаминов на ранних сроках беременности, за 4 недели до наступления беременности и в течение первых 8 недель беременности может на 30 % снизить риск гиперкинетических расстройств и на 21 % – необходимость лечения лекарственными препаратами синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей в возрасте 7 лет [29].

Заключение

Данные по фактическому питанию и обеспеченности беременных женщин в различных регионах России свидетельствуют о широкой распространенности полидефицитных состояний [2]. Анализ фактического питания беременных из 24 штатов США показал, что не достигающее рекомендуемых норм потребление микронутриентов – весьма частое явление: витаминов А (у 16 %), B_6 (у 11 %), С (у 12 %), D (у 46 %) и Е (у 43 %), фолатов (у 16 %), железа (у 36 %), кальция (у 13 %), магния (у 48 %) и цинка (у 11 %) [30]. Таким образом, восполнение дефицитов микронутриентов у беременных женщин является патофизиологически обоснованным подходом к снижению риска нежелательных исходов беременности, обусловленных недостаточной обеспеченностью микронутриентами [31]. Это означает, что многие проблемы, возникающие в ходе беременности вследствие недостатка микронутриентов в питании, являются предотвратимыми за счет оптимизации микронутриентного компонента рациона.

Вместе с тем к описанным в литературе эффектам влияния приема ВМК на течение и исходы беременности необходимо относиться критически. За редким исключением при оценке такого влияния, а также состояния ребенка не оценивали обеспеченность витаминами и другими микронутриентами биохимическими методами по концентрации в крови, содержание витаминов в основном рационе до и после применения ВМК, а также в динамике в ходе беременности. Таким образом, причинно-следственная связь в большинстве исследований не была установлена. Во многих исследованиях есть множество неопределенностей, полнота и качество информации недостаточны. Данные по применению ВМК были получены ретроспективно в ходе опросов женщин, вопросы носили дихотомический характер (по принципу «да» или «нет»). Объективный контроль за приемом ВМК не осуществляли. При оценке влияния приема витаминов неизвестны конкретные комплексы и дозы содержащихся в них витаминов. Пищевую, энергетическую и микронутриентную ценность рационов обследованных женщин не принимали во внимание. Это означает, что отсутствие эффекта приема ВМК может быть следствием сравнительно хорошей исходной обеспеченности организма беременной микронутриентами, а также неточности ответов женщин и т.п.

Коррекция витаминной недостаточности у беременных и кормящих женщин направлена на обеспечение соответствия между потребностями в витаминах и их поступлением с пищей [32]. Прием ВМК в течение беременности и кормления грудью улучшает обеспеченность витаминами женщин, в рационе которых имеется их недостаток. В конечном итоге такая профилактика снижает риск врожденных дефектов развития, обусловленных дефицитом микронутриентов, повышает количество и качество (по содержанию витаминов и минеральных веществ) грудного молока и, как следствие, обеспечивает ребенка эссенциальными нутриентами [33, 34]. Прием ВМК, содержащих комплекс микронутриентов, еще не получил статус рекомендаций ВОЗ, однако было отмечено, что отдельными странами (для которых характерна высокая частота дефицитов микронутриентов) ВМК могут включаться как часть дородового ухода за беременными женщинами для достижения положительного исхода беременности.

Список литературы / References

- Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Абрамова Т.В., Сокольников А.А., Глошинская М.В., Кошелева О.В., Переверзева О.Г., Вржесинская О.А., Карагулян О.Р. Витаминный статус беременных женщин, проживающих в Московском регионе: влияние приема витаминно-минеральных комплексов. *Фарматека*. 2017; 3: 41–45.
- Bekefova N.A., Kodentsova V.M., Abramova T.V., Sokolnikov A.A., Gmshinskaya M.V., Kosheleva O.V., Pereverzeva O.G., Vrzhesinskaya O.A., Karagulyan O.R. Vitamin status of pregnant women living in Moscow region: the influence of vitamin-mineral complexes. *Far-mateka*. 2017; 3: 41–5. (in Russian)
- Бекетова Н.А., Сокольников А.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г., Вржесинская О.А., Кошелева О.В., Глошинская М.В. Витаминный статус беременных женщин-москвичек: влияние приема витаминно-минеральных комплексов. *Вопр. питания*. 2016; 85(5): 77–85.
- Bekefova N.A., Sokolnikov A.A., Kodentsova V.M., Pereverzeva O.G., Vrzhesinskaya O.A., Kosheleva O.V., Gmshinskaya M.V. The vitamin status of pregnant women in Moscow: effect of multivitamin-mineral supplements. *Voprosy pitaniia (Problems of nutrition)*. 2016; 85(5): 77–85. (in Russian)
- Спиричев В.Б. Теоретические и практические аспекты современной витаминологии. *Вопр. питания*. 2005; 74(5): 32–48.
- Spirichev V.B. Theoretical and practical aspects of modern vitaminology. *Vopr. Pitaniya (Problems of nutrition)*. 2005; 74(5): 32–48. (in Russian)
- Giustina A., Adler R.A., Binkley N., Bollerslev J., Bouillon R., Dawson-Hughes B., Ebeling P.R., Feldman D., Formenti A.M., Lazaretti-Castro M., Marzocchi C., Rizzoli R., Sempas C.T., Bilezikian J.P. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020; 21(1): 89–116. <https://doi.org/10.1007/s1154-019-09532-w>
- Котеров А.Н. Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 1. Постановка проблемы, понятие о причинах и причинности, ложные ассоциации. *Радиационная биология. Радиозеология*. 2019; 59(1): 5–36. <https://doi.org/10.1134/S0869803119010065>
- Koterov A.N. Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 1. Problem statement, conception of causes and causation, false associations. *Radiation biology. Radioecology*. 2019; 59(1): 5–36. (in Russian)
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Ильясова Н.А., Исаева В.А., Бекетова Н.А., Таранова А.Г., Харитончик Л.А., Коноводова Е.Н., Бурлев В.А., Спиричев В.Б. Использование в питании беременных женщин витаминизированного напитка с железом. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2000; (2): 11–13.
- Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Ilyasova N.A., Isaeva V.A., Bekefova N.A., Taranova A.G., Kharitonchik L.A., Konovodova E.N., Burlev V.A., Spirichev V.B. The use of a fortified drink with iron in the nutrition of pregnant women. *Profilaktika zabolovaniy i ukrepleniye zdor-ov'ya (Disease prevention and health promotion)*. 2000; (2): 11–13. (in Russian)
- Taghizadeh M., Samimi M., Tabassi Z., Heidarzadeh Z., Asemi Z. Effect of multivitamin-mineral versus multivitamin supplementation on maternal, newborns' biochemical indicators and birth size: a double-blind randomized clinical trial. *Oman Med J*. 2014; 29(2): 123–129. <https://doi.org/10.5001/omj.2014.30>
- Hofmeyr G.J., Lawrie T.A., Atallah A.N., Duley L., Torloni M.R. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018; 10: CD001059. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001059.pub5>
- Ota E., Mori R., Middleton P., Tobe-Gai R., Mahomed K., Miyazaki C., Bhutta Z.A. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; CD000230. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000230.pub5>
- Kinshella M.L.W., Omar S., Scherbrink K., Vidler M., Magee L.A., von Dadelzen P., Moore S.E., Elango R. PRECISE. Conceptual Framework Working Group. Effects of maternal nutritional supplements and dietary interventions on placental complications: an umbrella review, meta-analysis and evidence map. *Nutrients*. 2021; 13(2): 472. <https://doi.org/10.3390/nu13020472>
- O'Brien E.C., Kilbane M.T., McKenna M.J., Segurado R., Geraghty A.A., McAuliffe F.M. Calcium intake in winter pregnancy attenuates impact of vitamin D inadequacy on urine NTX, a marker of bone resorption. *Eur. J. Nutr.* 2017; 57: 1015–1023. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1385-3>
- Oh C., Keats E.C., Bhutta Z.A. Vitamin and Mineral Supplementation During Pregnancy on Maternal, Birth, Child Health and Development Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020; 12(2): 491. <https://doi.org/10.3390/nu12020491>
- Thomas-Valdés S., Tostes M.D. G. V., Anunciação P.C., da Silva B.P., Sant'Ana H. M. P. Association between vitamin deficiency and metabolic disorders related to obesity. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2017; 57(15): 3332–3343. <https://doi.org/10.1080/10403898.2015.1117413>
- Vanderlelie J., Scott R., Shibi R., Lewkowicz J., Perkins A., Scuffham P.A. First trimester vitamin/mineral use is associated with reduced risk of pre-eclampsia among overweight and obese women. *Matern Child Nutr.* 2016; 12(2): 339–348. <https://doi.org/10.1111/mcn.12133>
- Levine S.Z., Kodesh A., Viktorin A., Smith L., Uher R., Reichenberg A., Sandin S. Association of maternal use of folic acid and multivitamin supplements in the periods before and during pregnancy with the risk of autism spectrum disorder in offspring. *JAMA Psychiatry*. 2018; 75(2): 176–184. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4050>
- Yoshida S., Takeuchi M., Kawakami C., Kawakami K., Ito S. Maternal multivitamin intake and orofacial clefts in offspring: Japan Environment and Children's Study (J ECS) cohort study. *BMJ Open*. 2020; 10(3): e035817 <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035817>
- Jahanbin A., Shadkam E., Miri H.H., Shirazi A.S., Abtahi M. Maternal folic acid supplementation and the risk of oral clefts in offspring. *Craniofac Surg*. 2018; 6(6): e534–e541. <https://doi.org/10.1097/JSCS.0000000000000448>
- Sauder K.A., Starling A.P., Shapiro A.L., Kaar J.L., Ringham B.M., Glueck D.H., Dabelea D. Exploring the association between maternal prenatal multivitamin use and early infant growth: The Healthy Start Study. *Pediatr Obes*. 2016; 11(5): 434–441. <https://doi.org/10.1111/jipo.12084>
- Fall C.H., Fisher D.J., Osmond C., Margetts B.M. Multiple micronutrient supplementation during pregnancy in low-income countries: a meta-analysis of effects on birth size and length of gestation. *Food and nutrition bulletin*. 2009; 30(4 suppl 4): S533–S546. <https://doi.org/10.1177/15648265090304S408>
- Petry C.J., Ong K.K., Hughes I.A., Dunger D.B. Multiple micronutrient supplementation during pregnancy and increased birth weight and skinfold thicknesses in the offspring: The Cambridge Baby Growth Study. *Nutrients*. 2020; 12(11): 3466. <https://doi.org/10.3390/nu12113466>
- Нетребенко О.К., Украинцев С.Е., Мельникова И.Ю. Ожирение у детей: новые концепции и направления профилактики. Обзор литературы. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16(5): 399–405. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i5.1804>
- Netrebenko O.K., Ukrainsev S.E., Melnikova I.Yu. Obesity in Children: New Prevention Concepts and Approaches. Literature Review. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics*. 2017; 16(5): 399–405. (in Russian)
- Li Y., Wang C., Zhu K., Feng R.N., Sun C.H. Effects of multivitamin and mineral supplementation on adiposity, energy expenditure and lipid profiles in obese Chinese women. *International Journal of Obesity*. 2010; 34(6): 1070. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.14>
- Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М.: б.и., 2019. 112 с.
- Optimization program for feeding children of the first year of life in the Russian Federation: guidelines. National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of Russia. М.: б.и., 2019. 112 p.
- Кильдиярова Р.Р. Оценка физического развития новорожденных и детей раннего возраста. Рос. вестн. Перинатол. и педиатр. 2017; 62(6): 62–68. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-6-62-68>
- Kildiyarova R.R. Evaluation of physical development of newborns and children of early age. *Ros Bull Perinatol and Pediatr*. 2017; 62(6): 62–68. (in Russian)
- Коденцова В.М. Градации уровней потребления витаминов: возможные риски при чрезмерном потреблении. *Вопр. питания*. 2014; 83(3): 41–51.
- Kodentsova V.M. Gradation in the level of vitamin consumption: possible risk of excessive consumption. *Voprosy pitaniia Problems of Nutrition*. 2014; 83(3): 41–51. (in Russian)
- Raghavan R., Riley A.W., Volk H., Caruso D., Hironaka L., Sices L., Hong X., Wang G., Ji Y., Brucato M., Wahl A., Stivers T., Pearson C., Zuckerman B., Stuart E.A., Landa R., Fallin M.D., Wang X. Maternal multivitamin intake, plasma folate and vitamin B12 levels and autism spectrum disorder risk in offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018; 32(1): 100–111. <https://doi.org/10.1111/ppe.12414>
- Changamire F.T., Mwiri R.S., Peterson K.E., Msamanga G.I., Spiegelman D., Petraro P., Urassa W., Fawzi W.W. Effect of multivitamin supplements on weight gain during pregnancy among HIV-negative women in Tanzania. *Matern Child Nutr*. 2015; 11(3): 297–304. <https://doi.org/10.1111/mcn.12018>
- Quinn M.K., Smith E.R., Williams P.L., Urassa W., Shi J., Msamanga G., Fawzi W.W., Sudfeld C.R. The effect of maternal multiple micronutrient supplementation on female early infant mortality is fully mediated by increased gestation duration and intrauterine growth. *J Nutr*. 2020; 150(2): 356–363. <https://doi.org/10.1093/jn/nx2246>
- Virk J., Liew J., Olsen J., Nohr E.A., Catov J.M., Ritz B. Pre-conceptual and prenatal supplementary folic acid and multivitamin intake, behavioral problems, and hyperkinetic disorders: A study based on the Danish National Birth Cohort (DNBC). *Nutr Neurosci*. 2018; 21(5): 352–360. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1290932>
- Jun S., Gahche J.J., Potischman N., Dwyer J.T., Guenther P.M., Sauder K.A., Bailey R.L. Dietary supplement use and its micronutrient contribution during pregnancy and lactation in the United States. *Obstet Gynecol*. 2020 Mar; 135(3): 623–633. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003657>
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Баранов И.И., Городнова Е.А., Коденцова В.М., Коган И.Ю., Тапильская Н.И., Ярмолинская М.И., Башмакова Н.В., Мозговая Е.В., Гришина Т.Р., Лапочкина Н.П., Галустян А.Н. О перспективах использования витаминов и минералов в профилактике ранних потерь беременности. *Акушерство и гинекология*. 2021; 4(12): 12–22. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.12-22>
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K., Baranov I.I., Gorodnova E.A., Kodentsova V.M., Kogan I.Yu., Tapilskaya N.I., Yarmolinskaya M.I., Bashmakova N.V., Mozgovaya E.V., Grishina T.R., Lapochkina N.P., Galustyan A.N. On the prospects of using vitamins and minerals in the prevention of early pregnancy losses. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2021; 4(12): 12–22. (in Russian)
- Jouanne M., Oddoux S., Noël A., Voisin-Chiret A.S. Nutrient requirements during pregnancy and lactation. *Nutrients*. 2021; 13(2): 692. <https://doi.org/10.3390/nu13020692>
- Макарова С.Г., Коденцова В.М., Ладода О.Б., Продеус А.П., Басаргина М.А., Буцкая Т.В., Ясakov Д.С. Микронутриентный статус беременной женщины: риски, связанные с дефицитом и методы коррекции. *Акушерство и гинекология*. 2020; (5): 156–164. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.5.156-164>
- Makarova S.G., Kodentsova V.M., Ladoda O.B., Prodeus A.P., Basargina M.A., Butskaya T.V., Yasakov D.S. Micronutrient status of a pregnant woman: deficiency-associated risks and correction methods. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020; (5): 156–164. (in Russian)
- Коденцова В.М., Рисник Д.В., Ладода О.Б. Оптимизация витаминного состава грудного молока путем обогащения рациона кормящей женщины. *Вопросы детской диетологии*. 2021; 19(2): 41–52 DOI: 10.20953/1727-5784-2021-2-41-52
- Kodentsova V.M., Risnik D.V., Ladoda O.B. Optimization of the breast milk vitamin composition by enriching a lactating woman's diet. *Vopr. det. diétol. (Pediatric Nutrition)*. 2021; 19(2): 41–52. (in Russian)

Статья поступила / Received 07.06.2021

Получена после рецензирования / Revised 21.06.2021

Принята в печать / Accepted 28.06.2021

Сведения об авторах

Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., проф., г.н.с. лаборатории витаминов и минеральных веществ¹. E-mail: kodentsova@ion.ru. ORCID ID: 0000-0002-5288-1132

Рисник Дмитрий Владимирович, к.б.н., в.н.с. кафедры биофизики². E-mail: biant3@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-3389-8115

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва

²Биологический факультет ФБФУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва

Автор для переписки: Коденцова Вера Митрофановна. E-mail: kodentsova@ion.ru

About authors

Kodentsova Vera M., Dr Bio Sci, professor, chief researcher of Laboratory of Vitamins and Mineral Substances¹. E-mail: kodentsova@ion.ru. ORCID ID: 0000-0002-5288-1132

Risnik Dmitry V., PhD Bio Sci, leading researcher of Dept of Bio-Physics². E-mail: biant3@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-3389-8115

¹Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

²Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

Corresponding author: Kodentsova Vera M. E-mail: kodentsova@ion.ru

For citation: Kodentsova V.M., Risnik D.V. Multimicronutrient supplements in nutrition of pregnant women: critical analysis of research results. *Medical alphabet*. 2021;(21): 68–74. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-68-74>



Влияние лактации и питания на здоровье кормящей женщины

С. В. Орлова¹, Е. А. Никитина¹, А. Н. Водолазкая², Л. Ю. Волкова³, Е. В. Прокопенко⁴

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

²ООО «Эль-Клиник», Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва

⁴ООО «МС Групп», Москва

РЕЗЮМЕ

Лактация вносит вклад в процесс восстановления организма матери после беременности и может влиять на множество аспектов материнского здоровья в более зрелом возрасте. Преимущества грудного вскармливания в краткосрочной перспективе связаны с более быстрым послеродовым психологическим и эмоциональным восстановлением. В долгосрочной перспективе лактация снижает риск развития рака груди, яичников и эндометрия, а также ряда других заболеваний сильнее, если исключительно грудное вскармливание продолжается 6 и более месяцев. Нерациональное питание кормящей матери является одним из самых разрушительных факторов именно для ее здоровья. Также важно помнить, что количество молока зависит от частоты прикладываний к груди и нет доказательств в отношении пищевых продуктов, лекарственных растений или медикаментозных средств, способствующих пролонгации лактации или увеличивающих объем молока. Разнообразный сбалансированный рацион, включающий натуральные и специализированные продукты для кормящих матерей, а также БАД к пище – источники витаминов и минералов, может гарантировать, что мать потребляет достаточное количество нутриентов как для себя, так и для грудного ребенка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лактация, исключительно грудное вскармливание, лактационная аменорея, витамины, минералы, макро- и микронутриенты, БАД к пище, анемия, онкологические заболевания, обмен веществ, иммунитет.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Influence of lactation and nutrition on health of nursing woman

S. V. Orlova¹, E. A. Nikitina¹, A. N. Vodolazkaya², L. Yu. Volkova³, E. V. Prokopenko⁴

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²El-Clinic, Moscow, Russia.

³National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁴MC Group, Moscow, Russia

SUMMARY

Lactation contributes to the recovery of the mother after pregnancy and can affect many aspects of maternal health later in life. The short-term benefits of breastfeeding are associated with faster postpartum psychological and emotional recovery. In the long term, lactation reduces the risk of breast, ovarian and endometrial cancer, as well as a number of other diseases, more if exclusive breastfeeding continues for six months or more. Inappropriate nutrition of a nursing mother is one of the most destructive factors for her health. It is also important to remember that the amount of milk depends on the frequency of breastfeeding, and there is no evidence for foods, herbs or medications to prolong lactation or increase milk volume. A varied, balanced diet, including natural and specialized foods for nursing mothers, as well as dietary supplements, sources of vitamins and minerals, can ensure that the mother is consuming enough nutrients for both herself and her baby.

KEY WORDS: lactation, exclusive breastfeeding, lactational amenorrhea, vitamins, minerals, macro- and micronutrients, dietary supplements, anemia, cancer, metabolism, immunity.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflicts of interest.

This publication was supported by Peoples' Friendship University of Russia's Strategic Academic Leadership Program.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует грудное вскармливание (ГВ) в течение как минимум 2 лет как лучший вариант питания для здорового роста и развития младенцев. Согласно рекомендациям ВОЗ, в течение первых 6 месяцев жизни ребенка ГВ должно быть исключительным (эксклюзивным), кроме грудного молока не допускается использование никаких других жидкостей или твердых веществ, даже воды [1].

Грудное молоко и ГВ имеют огромное значение как для младенца, так и для матери. ГВ является одним из самых эффективных путей для обеспечения здоровья новорожденных. По данным эпидемиологических исследований, если бы ГВ проводилось практически повсеместно, еже-

годно можно было бы спасти жизни примерно 820 тысяч детей [2]. ГВ приносит пользу новорожденному, обеспечивая иммунологические факторы защиты [3], снижая риск развития инфекционных, аллергических и аутоиммунных заболеваний [4], а также оказывает благотворное влияние на когнитивное развитие ребенка и защищает его от развития ожирения и диабета в более позднем возрасте [5]. Однако в мире лишь 40 % детей в возрасте до 6 месяцев находятся на ГВ.

В настоящее время хорошо изучены многочисленные факторы, влияющие на здоровье плода и ребенка, включая питание матери во время беременности и ГВ. Тогда как вопросы здоровья матери в эти периоды, влияние ее

питания и образа жизни на краткосрочные и долгосрочные перспективы для ее здоровья по-прежнему остаются малоизученными.

Необходимо понимать, что во время беременности организм женщины претерпевает большое количество изменений, которые затрагивают не только репродуктивную систему, но и другие системы и органы. Происходит изменение состава крови – объем плазмы увеличивается более чем на 40 %, общее количество эритроцитов возрастает в меньшей степени, в результате чего наблюдается снижение концентрации гемоглобина и эритроцитов, а также значения гематокрита. Количество тромбоцитов несколько снижается к концу беременности, но обычно остается в пределах референсных значений. Перестройка сердечно-сосудистой системы включает расширение периферических сосудов, снижение системного сосудистого сопротивления, увеличение сердечного выброса в среднем на 40 % и повышение венозного давления в нижних конечностях. Потребность в кислороде у беременных возрастает на 20–30 %. Повышенный уровень прогестерона приводит к учащению дыхания и усилению вентиляции. Повышение уровня диафрагмы под действием увеличенной матки и расширение нижних ребер также способствуют гипервентиляции. Субъективно это проявляется в ощущении одышки. Со стороны желудочно-кишечного тракта в течение I триместра часто наблюдаются тошнота и рвота, коррелирующие с пиком хорионического гонадотропина (ХГ), гастроэзофагеальным рефлюксом или запорами [6]. Вследствие почечной вазодилатации скорость клубочковой фильтрации увеличивается на 50–85 %. Сосудистое сопротивление снижается как в афферентных, так и в эфферентных артериолах, и поэтому, несмотря на значительное увеличение почечного плазменного потока, гидростатическое давление клубочков остается стабильным, что позволяет избежать развития гломерулярной гипертензии. По мере увеличения СКФ концентрации креатинина и мочевины в сыворотке снижаются в среднем до 44,2 и 3,2 ммоль/л соответственно. Повышенный почечный кровоток приводит к увеличению размера почек на 1,0–1,5 см, достигая максимального размера к середине беременности. Система почек, лоханки и чашечки расширяется из-за механических сжимающих сил на мочеточники [7]. Размер и структура молочных желез перестраиваются под действием гормонов для последующего кормления ребенка. Происходящие изменения необходимо принимать в расчет для правильной интерпретации результатов лабораторной и инструментальной диагностики, а также для формирования правильного рациона питания женщины во время беременности и кормления грудью.

Преимущества ГВ для матерей изучены не так хорошо, как для младенцев, но есть данные, что женщины, которые кормят грудью, поддерживают здоровье в краткосрочной перспективе и подвергаются меньшему риску развития многих заболеваний в будущем [8]. Эпидемиологические исследования показали, что кормящие женщины реже обращаются за медицинской помощью, у них реже наблюдаются респираторные, сердечно-сосудистые и же-

лудочно-кишечные заболевания, а также отмечается гораздо меньше симптомов, связанных с эмоциональными проблемами [9].

В период ГВ молоко матери обеспечивает потребности ребенка в энергии, макро- и микронутриентах, влияет на здоровье ребенка, его раннее и позднее развитие. При этом состав молока лишь отчасти зависит от питания матери. При недостаточном несбалансированном питании матери ее организм будет насыщать молоко необходимыми нутриентами из резервов. На этом фоне может развиваться дефицит отдельных макро- и микронутриентов, что будет оказывать негативное влияние на здоровье матери.

Психоземotionalный статус кормящей матери

Существует замкнутый круг между психоземotionalным состоянием матери и лактацией. У женщин, уверенных в своей способности кормить грудью, ярко выражен рефлекс выброса молока. Депрессия, тревога и стресс матери могут влиять на секреторную функцию, подавляя этот рефлекс.

Вместе с тем ГВ снижает физиологическую реакцию женщин на физический и эмоциональный стресс [10], что может помочь им справиться с трудными жизненными обстоятельствами. Такой эффект достигается благодаря работе двух гормонов – пролактина, являющегося сильным транквилизатором, и окситоцина, который создает более благоприятный эмоциональный фон и уменьшает выработку кортизола, снижая риск развития послеродовой депрессии [11]. При успешном кормлении грудью у женщины отмечается высокий уровень нейротропиков, эндорфинов. Их действие вызывает эмоциональную удовлетворенность даже несмотря на частую усталость. Лактация связана с хорошим и физическим, и эмоциональным здоровьем матери как в послеродовом периоде, так и на протяжении всей последующей жизни.

ГВ часто упоминается как фактор, способствующий установлению связи между матерью и ребенком [12].

Существуют потенциальные гормональные и социальные механизмы, которые могут способствовать образованию тесной связи между матерью и ребенком, поскольку кормящие матери имеют более высокие реакции мозга на крик своих младенцев и проявляют более чувствительное поведение, чем матери, выкармливающие детей искусственными смесями [13].

Лактационная аменорея

Кормление грудью в раннем послеродовом периоде способствует более быстрому возвращению матки в состояние, предшествующее беременности, благодаря действию окситоцина. Лактация задерживает возобновление овуляции и значительно снижает фертильность в период лактационной аменореи [14]. Исключительно ГВ действует как естественный контроль над рождаемостью в среднем до 6 месяцев (или до тех пор, пока женщина исключительно кормит грудью и ее менструальный цикл не восстановится). Исследования показали, что около 95 % мам, организовавших кормление естественным способом, остаются неспособными к новому зачатию на протяжении

в среднем 13–16 месяцев. По другим данным, у трети женщин овуляция не возобновляется в течение всего периода грудного вскармливания [2]. Сроки лактационной аменореи зависят от схем кормления и, следовательно, могут зависеть от таких методов, как кормление по расписанию и время введения прикорма.

Риск развития анемии

Лактационная аменорея обеспечивает защиту организма матери от истощения резервов железа и развития анемии. Истощение материнских резервов происходит, когда женщины вступают в беременность с недостаточными физиологическими запасами нутриентов [15]. Анемия – это тяжелое состояние, которое связано с более высоким риском преждевременных родов и низкой массой тела при рождении младенцев, более высоким риском кровотечения в III триместре, разрыва плодных оболочек, послеродового эндометрита, анемии и смерти у матерей [15]. Раннее прекращение ГВ приводит к быстрому восстановлению менструального цикла и фертильности, что увеличивает риск развития или прогрессирования железодефицита. Истощение резервов может возникнуть также при коротком интервале между беременностями. Таким образом, практика ГВ может влиять на риск развития анемии. Позднее прикладывание к груди после родов может усилить послеродовое кровотечение, которое увеличивает риск развития анемии [16], а само ГВ оказывает защитный эффект, позволяя организму матери восстановить запасы железа после беременности и родов.

Риск развития онкологических процессов

Эстрогены способны стимулировать рост онкоклеток в репродуктивной системе, в то время как пролактин, основной «молочный» гормон, подавляет выработку эстрогена и замедляет рост клеток вообще. Во время лактации происходит подавление овуляции, что обеспечивает уменьшение вероятности возникновения некоторых видов рака. ГВ хотя бы на протяжении 3 месяцев уменьшает риск заболевания раком груди и раком эпителий яичников на 50 и 25 % соответственно. Относительный риск развития рака яичников снижается на 2 % с каждым месяцем грудного вскармливания [17, 18] и на 37 %, если женщина кормит более года [19]. Также длительные периоды ГВ коррелируют с уменьшением риска неоплазий эндометрия [20, 21].

Многочисленные исследования, проведенные в США, Мексике, Греции, Германии, Китае, Японии, Корее и других странах, показали последовательное снижение риска рака груди у женщин, кормящих грудью в течение длительного времени. Вероятность рака груди снижается на более чем 26 %, если женщина кормит грудью более 12 месяцев [19]. Эта защита, по-видимому, выше у женщин в менопаузе, но также сохраняется у женщин в постменопаузе даже через 50 лет после первой лактации [22–24]. Защитный эффект ГВ, по-видимому, тем сильнее, чем дольше женщина кормит своего первого ребенка, а также кумулятивен, так что увеличение продолжительности периода лактации при вскармливании нескольких детей [25–27] обеспечивает более сильную защиту от рака. По мнению экспертов, рас-

пространенность ГВ и большое количество беременностей может объяснять сравнительно низкую встречаемость рака груди у женщин в развивающихся странах.

В немецком исследовании защита женщин от рака груди оказалась более выраженной для матерей, которые имели доношенную беременность, семейный анамнез рака груди или были старше 25 лет, когда они впервые кормили ребенка грудью [28]. Это контрастирует с более ранними исследованиями, где сообщалось, что женщины моложе 20 лет при первой лактации имели большую защиту [29], в то время как исследование японских женщин не показало связи с возрастом матери при первой полной беременности [30]. Таким образом, вопрос о том, связан ли возраст матери при первой лактации с риском рака груди, остается спорным и требует дальнейшего изучения. Тем не менее повышенная защита грудного вскармливания для женщин с семейным анамнезом рака груди остается неизменной [31].

J. Kotsopoulos с соавт. (2012) дополнительно изучили защитную роль грудного вскармливания у женщин, у которых был более высокий риск рака груди из-за наличия определенных мутаций в их генах [32]. ГВ в течение как минимум года снижает риск рака груди на 32 % для женщин с одной из этих мутаций. В соответствии с дозозависимым защитным эффектом грудного вскармливания от рака груди эта защита стала еще больше, когда ГВ длилось 2 года или более, причем каждый год грудного вскармливания добавлял 19 % снижения вероятности риска рака груди [32]. Эти результаты подчеркивают важность семейного анамнеза и генетического статуса женщины при исследовании взаимосвязи между грудным вскармливанием и риском рака.

Хотя данные эпидемиологических исследований неоднозначны, несколько крупных исследований показали, что длительная лактация связана со снижением риска пременопаузального рака груди, яичников и эндометрия.

Влияние ГВ на обмен веществ у матери

Деторождение связано с длительным увеличением веса [33], а послеродовая задержка веса была связана с неблагоприятными исходами при последующих беременностях [34]. Кормление грудью, наоборот, связано с послеродовой потерей веса и может привести к более быстрому восстановлению веса до беременности [35, 36]. Во время беременности тело женщины накапливает около 3 кг жира, который будет использоваться в течение первых 6 месяцев грудного вскармливания, поскольку на этот процесс затрачивается около 500 ккал в день [4]. Такие энергетические траты могут привести к потере 450 г массы тела в неделю даже без дополнительных диет или физических упражнений [37]. Эти дополнительные энерготраты во время ГВ позволяют женщине вернуться к своему весу до беременности и улучшить ее метаболический профиль. Помимо этого, синтез окситоцина при ГВ оказывает липолитическое и анероксигенное действие.

У матерей, которые кормят грудью в течение 6–12 месяцев, наблюдается более низкий ИМТ [38]. В крупном

Таблица 1
Физиологическая потребность в микронутриентах у женщин
вне и во время беременности и лактации [48]

	Женщины вне беременности и лактации	Беременные (2-я половина)	Кормящие (1–6 месяцев)	Кормящие (7–12 месяцев)
Витамины				
Витамин С, мг	90	100	120	120
Витамин В ₁ , мг	1,5	1,7	1,8	1,8
Витамин В ₂ , мг	1,8	2,0	2,1	2,1
Витамин В ₆ , мг	2,0	2,3	2,5	2,5
Ниацин, мг	20	22	23	23
Витамин В ₁₂ , мкг	3,0	3,5	3,5	3,5
Фолат, мкг	400	600	500	500
Витамин А, мкг рет. экв.	900	1000	1300	1300
Пантотеновая кислота, мг	5,0	6,0	7,0	7,0
Витамин Е, мг ток. экв.	15	17	19	19
Витамин D, мкг	10	12,5	12,5	12,5
Биотин, мкг	50	50	50	50
Бета-каротин, мг	5,0	5,0	5,0	5,0
Витамин К, мкг	120	120	120	120
Минеральные вещества				
Кальций, мг	1000	1300	1400	1400
Фосфор, мг	800	1000	1000	1000
Магний, мг	400	450	450	450
Железо, мг	18	33	18	18
Цинк, мг	12	15	15	15
Йод, мкг	150	220	290	290
Медь, мг	1,0	1,1	1,4	1,4
Марганец, мг	2,0	2,2	2,8	2,8
Селен, мкг	55	65	65	65
Калий, мг	2500	2500	2500	2500
Натрий, мг	1300	1300	1300	1300
Хлориды, мг	2300	2300	2300	2300
Хром, мкг	50	50	50	50
Молибден, мкг	70	70	70	70
Фтор, мг	4,0	4,0	4,0	4,0

проспективном когортном исследовании было показано, что большие интенсивность (исключительность) и продолжительность ГВ были связаны с большей потерей массы тела через 6 и 18 месяцев после родов у женщин всех категорий ИМТ [36].

Лактация влияет на углеводный и липидный обмен. У женщин, длительно кормящих грудью, риск развития инсулинорезистентности (ИР) снижается на 12% за каждый год ГВ, а следовательно, ниже риск развития метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа [39, 40]. У родивших женщин, которые не кормили грудью, риск развития сахарного диабета на 52% выше, чем у матерей, которые кормили в течение 1–3 месяцев [41]. Метаанализ шести исследований показал, что длительное ГВ снижает вероятность развития диабета у матери в среднем на 32% [42].

ГВ также снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. У не кормящих грудью матерей вероятность развития артериальной гипертензии на 29% выше, чем у женщин, которые кормят грудью полгода и более [43]. Суммарное время кормления более 2 лет снижает риск развития ишемической болезни сердца на 23% [44].

При правильном подходе к рациону питания кормящей женщины ГВ может способствовать нормализации веса, уменьшению вероятности развития метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа.

Влияние ГВ на иммунитет

Активация иммунитета при ГВ связана с повышенным обменом веществ в организме женщины. На этом фоне ускоряется выведение токсинов, повышаются темпы

обновления костей и тканей, слизистая оболочка носоглотки становится менее восприимчивой к возбудителям инфекции [45].

Исследования показывают защитный эффект у женщин, кормивших грудью, и он тем больше, чем продолжительнее лактация. Исследователи отмечают выраженный эффект при длительности ГВ более 10 месяцев [46].

Влияние питания на лактацию и здоровье кормящей женщины

Особенностью питания современного человека является недостаточное потребление отдельных витаминов и минералов даже при сбалансированном и разнообразном рационе питания, что обусловлено ухудшением микронутриентного состава пищевых продуктов. Еще до беременности женщины потребляют витамины группы В, D, кальций, магний, йод, селен в среднем на 20–30% меньше физиологической потребности. Беременность и кормление грудью – это анаболические состояния, при которых гормональная система перенаправляет вещества в плаценту и молочные железы для нужд плода или младенца. При этом потребность в пищевых веществах у женщины увеличивается и удовлетворить ее за счет рациона матери не всегда представляется возможным. Даже в условиях недостаточного питания организм матери будет отдавать предпочтение ребенку и стараться поддерживать должные концентрации необходимых макро- и микрокомпоненты в молоке. Мобилизация нутриентов из депо материнского организма отчасти компенсирует повышенную потребность, но по мере роста плода, после родов и последующей лактации в организме матери может развиваться дефицит тех или иных нутриентов, что может стать причиной ухудшения здоровья матери. В случаях серьезного недоедания (например, в развивающихся странах) может измениться наряду с ухудшением здоровья матери будет наблюдаться изменение объема и состава грудного молока [47]. Физиологическая потребность женщины в витаминах и минералах во время лактации повышается (табл. 1).

В США наиболее распространенными дефицитами у кормящих матерей считаются дефицит витамина B₆, фолиевой кислоты, а также магния, кальция, железа и цинка [49]. В Российской Федерации у кормящих женщин выявлялось недостаточное потребление витаминов А, С, В₁ и В₂ [50]. Недостаточность витаминов обнаруживается независимо от времени года и региона проживания, что обусловлено отсутствием своевременной витаминно-минеральной поддержки во время беременности и лактации. Регулярно используют витаминно-минеральные комплексы (ВМК) 55,7% беременных и только 22,0% кормящих женщин, 23,5 и 47,0% соответственно не применяют ВМК.

Корреляция между содержанием витаминов и минералов в молоке и рационом питания матери установлена не для всех микронутриентов. Содержание витаминов жирорастворимых витаминов, витаминов С, В₁, В₆, В₉ и В₁₂ в грудном молоке напрямую зависит от рациона матери. При недостаточности этих витаминов в организме матери их концентрация в грудном молоке будет снижаться [6]. В регионах, где дефицит этих микронутриентов широко

распространен, для улучшения качества грудного молока, здоровья младенцев и матерей необходимо проводить обогащение рациона питания за счет приема специализированных пищевых продуктов. Витамины группы В практически не накапливаются в организме матери и должны поступать регулярно, а в период кормления грудью в повышенных количествах (табл. 1). Недостаточность витамина В₁₂ во время лактации может вызвать анемию и неврологические нарушения у матери [51].

Другие нутриенты (кальций, фосфор, магний [6]) определяются в грудном молоке в достаточно высоких концентрациях даже при несбалансированном питании и низких запасах у матери. Для выявления их дефицита необходимо проводить целенаправленный поиск с последующей коррекцией для восполнения материнских резервов.

Считается, что потребность в железе у женщины снижается во время лактации, так как содержание железа в грудном молоке относительно низкое (около 300 мкг/л), а лактационная аменорея защищает организм матери от потерь железа [52]. Однако более чем у 90% российских женщин во время беременности наблюдается железодефицит, который может сохраняться и в период лактации, негативно влияя на иммунитет, физическую работоспособность и психоэмоциональное состояние матери. Концентрация гемоглобина менее 90 г/л на второй день беременности является фактором, который в 2,7 раза увеличивает риск развития посттравматического стрессового расстройства у женщины в течение года после родов [53]. Согласно Кокрановскому обзору 61 исследования в странах с низким, средним и высоким уровнем доходов во время беременности всем женщинам рекомендуется ежедневный пероральный прием добавок железа (30–60 мг элементарного железа) и 400 мкг фолиевой кислоты для предотвращения преждевременных родов и низкой массы тела при рождении у ребенка, а также для снижения риска развития анемии и послеродового сепсиса у матери [54]. Потребление железа в количестве 18 мг в день из натуральных продуктов или БАД к пище является необходимым условием для полноценной лактации.

Если во время беременности всасываемость некоторых компонентов, например кальция, усилена, то в послеродовом периоде при ГВ она возвращается к норме [55]. При недостаточном содержании кальция в рационе, что характерно для питания взрослых россиян, чтобы удовлетворить потребности новорожденного и поддерживать его должные концентрации в грудном молоке, кальций будет вымываться из костей женщины. Высокая концентрация пролактина и рефлекторные дуги, стимулируемые сосанием, за счет подавления секреции эстрадиола увеличивают количество остеокластов, способствуя резорбции костной ткани. Для защиты костной ткани необходимы своевременная диагностика нарушений и оптимизация рациона матери препаратами кальция и витамина D [55].

Жирорастворимые витамины (А, D, Е и К) при адекватном поступлении до беременности могут накапливаться в организме матери, формируя резервный пул. Однако эти резервы не бесконечны. Как показывают исследования, у кормящих женщин, лишенных пищевых источников

Таблица 2
Действие отдельных микронутриентов на организм кормящей матери [6, с дополнениями]

Нутриент	Действие
Витамин D	Важный фактор, влияющий на качество молока
Витамин A	Влияет на иммунитет, необходим только в популяциях, где наблюдается дефицит
Витамин C	Стимулятор иммунной функции, участие в заживлении
Витамин B ₉	Профилактика анемии до 3 месяцев после родов
Кальций	Образование грудного молока
Магний	Уменьшение судорог, профилактика запоров
Железо	Профилактика анемии до 3 месяцев после родов
Цинк	Участие в заживлении тканей в послеродовом периоде
Омега-3 ПНЖК	Развитие мозга ребенка, профилактика депрессии у матери

витамина А, концентрация этого компонента как в плазме, так и в молоке снижается. Добавление в послеродовом периоде продуктов, богатых витамином А, или БАД – источников витамина А может улучшить состояние матери и запасы витамина А у младенца [51]. В настоящее время в регионах с высокой распространенностью дефицита витамина А рекомендуется, чтобы как можно скорее после родов все матери принимали однократно 200 000 МЕ витамина А. Высокие дозы витамина А не рекомендуются женщинам во время беременности, поскольку они могут оказывать тератогенное действие (более 3000 мкг РЭ равно 10 000 МЕ в сутки) [56]. Вместе с тем дополнительный прием во время беременности витамина А в небольших дозах (менее 8000 МЕ ежедневно или менее 25 000 МЕ еженедельно) может уменьшить риск развития куриной слепоты и смерти матери [57]. Дополнительный прием матерью предшественника витамина А бета-каротина также способствует повышению его концентрации в молоке [58].

Витамин D для профилактики рахита можно давать ребенку напрямую или действовать через кормящую мать. Дополнительный прием женщиной витамина D в дозе 6400 МЕ в день позволяет безопасно и эффективно обеспечить потребности в витамине D и младенца, и матери [59].

Во время беременности потребность в йоде возрастает на 50 % из-за стимуляции щитовидной железы матери под действием ХГ, увеличения почечного клиренса йода и передачи йода плоду для синтеза гормонов щитовидной железы плода со II триместра.

Роль некоторых нутриентов в поддержании здоровья матери в период лактации представлена в *таблице 2*.

В грудном молоке содержатся как омега-6 и омега-3 (альфа-линоленовая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая) (линолевая, арахидоновая и др.) полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Концентрация арахидоновой кислоты в молоке достаточно стабильна во всех регионах мира, в то время как концентрация омега-3 ПНЖК может

варьироваться в существенных пределах (0,17–1,00 % общего содержания ЖК) в зависимости от рациона матери. Исследования показывают, что содержание докозагексаеновой кислоты (ДГК) в плазме и эритроцитах младенца находится в прямой зависимости от концентрации ДГК в грудном молоке. Зависимость насыщаемая, превышение концентрации ДГК в молоке выше 0,8 % общего содержания ЖК уже не будет оказывать дальнейшего влияния на ее содержание в организме ребенка [60]. В период ГВ мозг ребенка активно накапливает ДГК в среднем по 5 мг в день (в III триместре беременности всего по 3 мг в день). Как показывают исследования, большинство жителей развитых стран, включая Российскую Федерацию, потребляют недостаточное количество омега-3 ПНЖК с пищей [61]. Дополнительный прием матерью ЖК, в первую очередь ДГК, будет способствовать повышению их концентрации в грудном молоке [62–64]. Всем кормящим женщинам рекомендуется прием не менее 200 мг ДГК в день на протяжении года после родов в дополнение к 250 мг, которые необходимы всем взрослым людям [65]. Наиболее эффективно начинать прием ПНЖК еще в середине беременности и продолжать все время кормления грудью. Арахидоновая и докозагексаеновая ПНЖК принимают участие в формировании и развитии мозга и органов зрения ребенка, оказывают влияние на когнитивные способности [63, 66]. Метаанализ 2020 года показал, что дополнительный прием омега-3 ПНЖК во время ГВ способствует уменьшению выраженности послеродовой депрессии у матери [67].

Согласно рекомендациям по питанию кормящие матери должны придерживаться сбалансированной диеты, обеспечивающей адекватное потребление питательных веществ и способствующей снижению послеродового удержания веса [68]. Снижение веса во время кормления грудью обычно не влияет на количество или качество грудного молока. Однако низкокалорийная диета во время кормления грудью может выявить и усугубить дефицит витаминов и минералов. В настоящее время набирают популярность различные варианты ограничительных диет – безглютеновая, кетодиета и т. д. Женщины, придерживаясь таких диет, попадают в зону риска по нехватке витаминов группы B, кальция, цинка и др.

Вот почему подходы в питании женщины в период лактации должны включать энергетический баланс макрокомпонентов, разнообразие продуктового ряда, специализированные продукты для питания кормящих женщин и БАД – источники витаминов, минералов и других незаменимых микронутриентов (омега-3 ПНЖК и т. п.) [69].

Совокупным положительным эффектом в долгосрочной и краткосрочной перспективе благополучия матери и ребенка является обеспечение необходимыми макро- и микронутриентами женщины во время беременности и лактации и обучение женщин о влиянии лактации и питания на их здоровье и здоровье их потомства.

Заключение

Лактация вносит вклад в процесс восстановления организма матери после беременности и может влиять на множество аспектов материнского здоровья в более

зрелом возрасте [70]. Питание женщины оказывает влияние не только на рост и развитие ребенка, но и на здоровье матери, и может способствовать более длительной лактации. Действие отдельных макро- и микронутриентов на организм женщин во время лактации требует дальнейшего изучения. Преимущества ГВ в краткосрочной перспективе связаны с более быстрым послеродовым психологическим и эмоциональным восстановлением [18]. В долгосрочной перспективе ГВ снижает риск развития рака груди, яичников и эндометрия, а также ряда других заболеваний сильнее, если исключительно ГВ продолжается 6 месяцев и более [5]. Неправильное питание кормящей матери является одним из самых разрушительных факторов именно для ее здоровья. Также важно помнить, что количество молока зависит от частоты прикладываний к груди и нет доказательств в отношении пищевых продуктов, лекарственных растений или медикаментозных средств, способствующих пролонгации лактации или увеличивающих объем молока. Разнообразный сбалансированный рацион, включающий натуральные и специализированные продукты для кормящих матерей, а также БАД к пище – источники витаминов и минералов, может гарантировать, что мать потребляет достаточное количество нутриентов как для себя, так и для грудного ребенка.

Список литературы / References

- WHO. Global Strategy for Infant and Young Child Feeding; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2003
- Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J, Murch S, Sankar MJ, Walker N, Rollins NC; Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016 Jan 30; 387 (10017): 475–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7. PMID: 26869575.
- Hassiotou F, Geddes DT. Immune cell-mediated protection of the mammary gland and the infant during breastfeeding. *Adv Nutr*. 2015 May 15; 6 (3): 267–75. DOI: 10.3945/an.114.007377. PMID: 25979492; PMCID: PMC4424778.
- Ford EL, Underwood MA, German JB. Helping Mom Help Baby: Nutrition-Based Support for the Mother-Infant Dyad During Lactation. *Front Nutr*. 2020 Apr 21; 7: 54. DOI: 10.3389/fnut.2020.00054. PMID: 32373623; PMCID: PMC7186439.
- Mosca F, Gianni ML. Human milk: composition and health benefits. *Pediatr Med Chir*. 2017 Jun 28; 39 (2): 155. DOI: 10.4081/pmc.2017.155. PMID: 28673076.
- Jouanne M, Oddoux S, Noël A, Voisin-Chiret AS. Nutrient Requirements during Pregnancy and Lactation. *Nutrients*. 2021 Feb 21; 13 (2): 692. DOI: 10.3390/nu13020692. PMID: 33670026; PMCID: PMC7926714.
- Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr*. 2016 Mar-Apr; 27 (2): 89–94. DOI: 10.5830/CVJA-2016-021. PMID: 27213856; PMCID: PMC4928162.
- Gillen MM, Markey CH, Rosenbaum DL, Dunae JL. Breastfeeding, body image, and weight control behavior among postpartum women. *Body Image*. 2021 Apr 29; 38: 201–209. DOI: 10.1016/j.bodyim.2021.04.006. Epub ahead of print. PMID: 33933997.
- Gertosio C, Meazza C, Pagani S, Bozzola M. Breastfeeding and its gamut of benefits. *Minerva Pediatr*. 2016 Jun; 68 (3): 201–12. Epub 2015 May 29. PMID: 26023793.
- Mezzacappa ES, Katlin ES. Breast-feeding is associated with reduced perceived stress and negative mood in mothers. *Health Psychol*. 2002 Mar; 21 (2): 187–93. PMID: 11950109.
- Dias CC, Figueiredo B. Breastfeeding and depression: a systematic review of the literature. *J Affect Disord*. 2015 Jan 15; 171: 142–54. DOI: 10.1016/j.jad.2014.09.022. Epub 2014 Sep 28. PMID: 25305429.
- Dieterich CM, Felice JP, O'Sullivan E, Rasmussen KM. Breastfeeding and health outcomes for the mother-infant dyad. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Feb; 60 (1): 31–48. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.09.010. Epub 2012 Nov 3. PMID: 23178059; PMCID: PMC3508512.
- Kim P, Feldman R, Mayes LC, Eicher V, Thompson N, Leckman JF, Swain JE. Breastfeeding, brain activation to own infant cry, and maternal sensitivity. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Aug; 52 (8): 907–15. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2011.02406.x. Epub 2011 Apr 18. PMID: 21501165; PMCID: PMC3134570.
- Sung HK, Ma SH, Choi JY, Hwang Y, Ahn C, Kim BG, Kim YM, Kim JW, Kang S, Kim J, Kim TJ, Yoo KY, Kang D, Park S. The Effect of Breastfeeding Duration and Parity on the Risk of Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Public Health*. 2016 Nov; 49 (6): 349–366. DOI: 10.3961/jpmph.16.066. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27951628; PMCID: PMC5160134.
- King JC. The risk of maternal nutritional depletion and poor outcomes increases in early or closely spaced pregnancies. *J Nutr*. 2003 May; 133 (5 Suppl 2): 1732S–1736S. DOI: 10.1093/jn/133.5.1732S. PMID: 12730491.
- Sserunjogi L, Scheutz F, Whyte SR. Postnatal anaemia: neglected problems and missed opportunities in Uganda. *Health Policy Plan*. 2003 Jun; 18 (2): 225–31. DOI: 10.1093/heapol/czg027. PMID: 12740327.
- Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE. Breastfeeding and risk of ovarian cancer in two prospective cohorts. *Cancer Causes Control*. 2007 Jun; 18 (5): 517–23. DOI: 10.1007/s10552-007-0130-2. Epub 2007 Apr 21. PMID: 17450440.
- Del Ciampo LA, Del Ciampo IRL. Breastfeeding and the Benefits of Lactation for Women's Health. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018 Jun; 40 (6): 354–359. English. DOI: 10.1055/s-0038-1657766. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29980160.
- Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, Taneja S, Bhandari N, Rollins N, Bahl R, Martines J. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015 Dec; 104 (467): 96–113. DOI: 10.1111/apa.13102. PMID: 26172878; PMCID: PMC4670483.
- Wang L, Li J, Shi Z. Association between Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2015 Jul 14; 7 (7): 5697–711. DOI: 10.3390/nu7075248. PMID: 26184301; PMCID: PMC4517025.
- Ma X, Zhao LG, Sun JW, Yang Y, Zheng JL, Gao J, Xiang YB. Association between breastfeeding and risk of endometrial cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev*. 2018 Mar; 27 (2): 144–151. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000186. PMID: 26258808.
- Zheng T, Duan L, Liu Y, Zhang B, Wang Y, Chen Y, Zhang Y, Owens PH. Lactation reduces breast cancer risk in Shandong Province, China. *Am J Epidemiol*. 2000 Dec 15; 152 (12): 1129–35. DOI: 10.1093/aje/152.12.1129. PMID: 11130618.
- Romieu I, Hernández-Avila M, Lazzcano E, Lopez L, Romero-Jaime R. Breast cancer and lactation history in Mexican women. *Am J Epidemiol*. 1996 Mar 15; 143 (6): 543–52. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008784. PMID: 8610671.
- Lee SY, Kim MT, Kim SW, Song MS, Yoon SJ. Effect of lifetime lactation on breast cancer risk: a Korean women's cohort study. *Int J Cancer*. 2003 Jun 20; 105 (3): 390–3. DOI: 10.1002/ijc.11078. PMID: 12704674.
- Lind MV, Larnkjaer A, Mølgaard C, Michaelsen KF. Breastfeeding, Breast Milk Composition, and Growth Outcomes. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2018; 89: 63–77. DOI: 10.1159/000486493. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29991033.
- Patel N, Dalrymple KV, Briley AL, Pasupathy D, Seed PT, Flynn AC, Poston L; UPBEAT Consortium. Mode of infant feeding, eating behaviour and anthropometry in infants at 6-months of age born to obese women – a secondary analysis of the UPBEAT trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Sep 3; 18 (1): 355. DOI: 10.1186/s12884-018-1995-7. PMID: 30176807; PMCID: PMC6122563.
- Keikha M, Bahreynian M, Saleki M, Kelishadi R. Macro- and Micronutrients of Human Milk Composition: Are They Related to Maternal Diet? A Comprehensive Systematic Review. *Breastfeed Med*. 2017 Nov; 12 (9): 517–527. DOI: 10.1089/bfm.2017.0048. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28880568.
- Chang-Claude J, Eby N, Kiechle M, Baster G, Becher H. Breastfeeding and breast cancer risk by age 50 among women in Germany. *Cancer Causes Control*. 2000 Sep; 11 (8): 687–95. DOI: 10.1023/a:1008907901087. PMID: 11065005.
- Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Burke KP, Willett WC, MacMahon B. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 1994 Jan 13; 330 (2): 81–7. DOI: 10.1056/NEJM199401133300201. PMID: 8259187.
- Yoo KY, Tajima K, Kuroishi T, Hirose K, Yoshida M, Miura S, Murai H. Independent protective effect of lactation against breast cancer: a case-control study in Japan. *Am J Epidemiol*. 1992 Apr 1; 135 (7): 726–33. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116359. PMID: 1595673.
- Stuebe AM, Willett WC, Xue F, Michels KB. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. *Arch Intern Med*. 2009 Aug 10; 169 (15): 1364–71. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.231. PMID: 19667298; PMCID: PMC2888088.
- Kotsopoulos J, Lubinski J, Salmena L, Lynch HT, Kim-Sing C, Foulkes WD, Ghadirian P, Neuhausen SL, Demsky R, Tung N, Ainsworth P, Senter L, Eisen A, Eng C, Singer C, Ginsburg O, Blum J, Huzarski T, Poll A, Sun P, Narod SA; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res*. 2012 Mar 9; 14 (2): R42. DOI: 10.1186/bcr3138. PMID: 22405187; PMCID: PMC3446376.
- Shelton SL, Lee SS. Women's Self-Reported Factors That Influence Their Postpartum Exercise Levels. *Nurs Womens Health*. 2018 Apr; 22 (2): 148–157. DOI: 10.1016/j.nwh.2018.02.003. PMID: 29628054.
- Lambert L, Raidl M, Safaïi S, Conner C, Geary EJ, Ault S. Perceived benefits and barriers related to postpartum weight loss of overweight/obese postpartum WIC participants. *Top Clin Nutr*. 2005; 20 (1): 16–27.
- Montgomery KS, Bushee TD, Phillips JD, Kirkpatrick T, Catledge C, Braveboy K, O'Rourke C, Patel N, Prophet M, Cooper A, Mosley L, Parker C, Douglas GM. Women's challenges with postpartum weight loss. *Matern Child Health J*. 2011 Nov; 15 (8): 1176–84. DOI: 10.1007/s10995-010-0681-9. PMID: 20844941.
- Montgomery KS, Best M, Aniello TB, Phillips JD, Hatmaker-Flanigan E. Postpartum weight loss: weight struggles, eating, exercise, and breast-feeding. *J Holist Nurs*. 2013 Jun; 31 (2): 129–38. DOI: 10.1177/0898010112464120. Epub 2012 Nov 21. PMID: 23175169.
- Marangoni F, Cetin I, Verduci E, Canzone G, Giovannini M, Scollo P, Corsello G, Poli A. Maternal Diet and Nutrient Requirements in Pregnancy and Breastfeeding. An Italian Consensus Document. *Nutrients*. 2016 Oct 14; 8 (10): 629. DOI: 10.3390/nu8100629. PMID: 27754423; PMCID: PMC5084016.
- Choi SR, Kim YM, Cho MS, Kim SH, Shim YS. Association Between Duration of Breast Feeding and Metabolic Syndrome: The Korean National Health and Nutrition Examination Surveys. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017 Apr; 26 (4): 361–367. DOI: 10.1089/jwh.2016.6036. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28072915.
- Jäger S, Jacobs S, Kröger J, Fritzsche A, Schienkiewitz A, Rubin D, Boeing H, Schulze MB. Breast-feeding and maternal risk of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Diabetologia*. 2014 Jul; 57 (7): 1355–65. DOI: 10.1007/s00125-014-3247-3. Epub 2014 May 1. PMID: 24789344; PMCID: PMC4052010.
- Perrine CG, Nelson JM, Corbelli J, Scanlon KS. Lactation and Maternal Cardio-Metabolic Health. *Annu Rev Nutr*. 2016 Jul 17; 36: 627–45. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071715-051213. Epub 2016 May 4. PMID: 27146017; PMCID: PMC4963981.
- Schwarz EB, Brown JS, Creasman JM, Stuebe A, McClure CK, Van Den Eeden SK, Thom D. Lactation and maternal risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Am J Med*. 2010 Sep; 123 (9): 863. e1–6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.03.016. Erratum in: *Am J Med*. 2011 Oct; 124 (10): e9. PMID: 20800156; PMCID: PMC2930900.

42. Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Breastfeeding and the maternal risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Feb; 24 (2): 107–15. DOI: 10.1016/j.numecd.2013.10.028. Epub 2013 Nov 10. PMID: 24439841.
43. Stuebe AM, Schwarz EB, Grewen K, Rich-Edwards JW, Michels KB, Foster EM, Curhan G, Forman J. Duration of lactation and incidence of maternal hypertension: a longitudinal cohort study. *Am J Epidemiol*. 2011 Nov 15; 174 (10): 1147–58. DOI: 10.1093/aje/kwr227. Epub 2011 Oct 12. PMID: 21997568; PMCID: PMC3246687.
44. Stuebe AM, Michels KB, Willett WC, Manson JE, Rexrode K, Rich-Edwards JW. Duration of lactation and incidence of myocardial infarction in middle to late adulthood. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Feb; 200 (2): 138. e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.10.001. Epub 2008 Dec 25. PMID: 19110223; PMCID: PMC2684022.
45. Koczo A, Marino A, Jayabalan A, Elkayam U, Cooper LT, Fett J, Briller J, Hsieh E, Blauwet L, McTiernan C, Morel PA, Hanley-Yanez K, McNamara DM; IPAC Investigators. Breastfeeding, Cellular Immune Activation, and Myocardial Recovery in Peripartum Cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2019 Jun 24; 4 (3): 291–300. DOI: 10.1016/j.jacbs.2019.01.010. PMID: 31312753; PMCID: PMC6609998.
46. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: integration between mother and the breast-fed infant. *Vaccine*. 2003 Jul 28; 21 (24): 3382–8. DOI: 10.1016/s0264-410x(03)00338-4. PMID: 12850345.
47. Bravi F, Wiens F, Decarli A, Dal Pont A, Agostoni C, Ferraroni M. Impact of maternal nutrition on breast-milk composition: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2016 Sep; 104 (3): 646–62. DOI: 10.3945/ajcn.115.120881. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27534637.
48. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Methodical recommendations MP 2.3.1.2432–08 Norms of physiological requirements for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation.
49. Institute of Medicine. *Nutrition During Lactation*. National Academies Press; Washington, DC, USA: 1991.
50. Батурин А.К., Конь И.Я., Гмошинская М.В., Абрамова Т.В., Ларионова З.Г., Сафронова А.И. Результаты ретроспективного изучения особенностей питания женщин в период беременности и лактации. *Фарматека*. 2016. № 12(325). С. 56–60. Baturin A.K., Kon' I. Ya., Gmoshinskaya M. V., Abramova T. V., Larionova Z. G., Safronova A. I. Results of a retrospective study of the nutritional characteristics of women during pregnancy and lactation. *Farmateka*. 2016. No. 12 (325). P. 56–60.
51. Valentine CJ, Wagner CL. Nutritional management of the breastfeeding dyad. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Feb; 60 (1): 261–74. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.10.008. PMID: 23178069.
52. *Nutrition During Pregnancy and Lactation: Exploring New Evidence: Proceedings of a Workshop*. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Harrison M, editor. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020 Jul 31.
53. Sentilhes L, Maillard F, Brun S, Madar H, Merlot B, Deneux-Tharaux C. Risk factors for chronic post-traumatic stress disorder development one year after vaginal delivery: a prospective, observational study. *Sci Rep*. 2017 Aug 18; 7 (1): 8724. DOI: 10.1038/s41598-017-09314-x. PMID: 28821837; PMCID: PMC5562814.
54. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Gomez Malave H., Flores-Urrutia M.C., Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015; 10: CD009997. DOI: 10.1002/14651858.CD009997.pub2.
55. Jia P, Wang R, Yuan J, Chen H, Bao L, Feng F, Tang H. A case of pregnancy and lactation-associated osteoporosis and a review of the literature. *Arch Osteoporos*. 2020 Jun 25; 15 (1): 94. DOI: 10.1007/s11657-020-00768-7. PMID: 32583122.
56. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. 2006, Parma, Italy. European Food Safety Authority (EFSA). 480.
57. Mastrolia P, Mazzone T, Addis A, Elephant E, Carlier P, Vial T, Garbis H, Robert E, Bonati M, Ormoy A, Finardi A, Schaffer C, Caramelli L, Rodriguez-Pinilla E, Clementi M. High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations: a multicenter prospective controlled study. *Teratology*. 1999 Jan; 59 (1): 7–11. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9926(199901)59:1<7::AID-TERA4>3.0.CO;2-6. PMID: 9988877.
58. Schaefer E, Demmelmaier H, Horak J, Holdt L, Grote V, Maar K, Neuhofer C, Teupser D, Thiel N, Goeckeler-Leopold E, Maggini S, Koletzko B. Multiple Micronutrients, Lutein, and Docosahexaenoic Acid Supplementation during Lactation: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020 Dec 16; 12 (12): 3849. DOI: 10.3390/nu12123849. PMID: 33339438; PMCID: PMC7765837.
59. Hollis B.W., Wagner C.L., Howard C.R., Ebeling M., Shary J.R., Smith P.G., Taylor S.N., Morella K., Lawrence R.A., Hulsey T.C. Maternal Versus Infant Vitamin D Supplementation During Lactation: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2015; 136: 625–634. DOI: 10.1542/peds.2015-1669.
60. Gibson RA, Neumann MA, Makrides M. Effect of increasing breast milk docosahexaenoic acid on plasma and erythrocyte phospholipid fatty acids and neural indices of exclusively breast fed infants. *Eur J Clin Nutr*. 1997 Sep; 51 (9): 578–84. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1600446. PMID: 9306083.
61. Stark KD, Van Elsland ME, Higgins MR, Weatherford CA, Salem N Jr. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. *Prog Lipid Res*. 2016 Jul; 63: 132–52. DOI: 10.1016/j.plipres.2016.05.001. Epub 2016 May 20. PMID: 27216485.
62. Fidler N, Sauerwald T, Pohl A, Demmelmaier H, Koletzko B. Docosahexaenoic acid transfer into human milk after dietary supplementation: a randomized clinical trial. *J Lipid Res*. 2000 Sep; 41 (9): 1376–83. PMID: 10974044.
63. Jensen CL, Voigt RG, Prager TC, Zou YL, Fraley JK, Rozelle JC, Turcich MR, Llorente AM, Anderson RE, Heid WC. Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jul; 82 (1): 125–32. DOI: 10.1093/ajcn.82.1.125. PMID: 16002810.
64. Valentine CJ, Morrow G, Pennell M, Morrow AL, Hodge A, Haban-Bartz A, Collins K, Rogers LK. Randomized controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in midwestern U.S. human milk donors. *Breastfeed Med*. 2013 Feb; 8 (1): 86–91. DOI: 10.1089/bfm.2011.0126. Epub 2012 May 8. PMID: 22568471; PMCID: PMC3566653.
65. EFSA regulation – Health claims for EPA and DHA / <http://www.1life63.com/en/research-recommended-literature-fish-oil-efsa-health-claims-marine-epa-and-dha/efsa-regulation-health-claims-for-epa-and-dha#:~:text=The%20following%20health%20claims%20for%20EPA%20and%20DHA,day%20in%20combination%20with%20EPA%29%20More%20items...%20>
66. Koletzko B, Lien E, Agostoni C, Böhles H, Campoy C, Cetin I, Decsi T, Dudenhausen JW, Dupont C, Forsyth S, Hoessli I, Holzgreve W, Lapillonne A, Putet G, Secher NJ, Symonds M, Szajewska H, Willatts P, Uauy R; World Association of Perinatal Medicine Dietary Guidelines Working Group. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med*. 2008; 36 (1): 5–14. DOI: 10.1515/JPM.2008.001. PMID: 18184094.
67. Mocking RJT, Steijn K, Roos C, Assies J, Bergink V, Ruhé HG, Schene AH. Omega-3 Fatty Acid Supplementation for Perinatal Depression: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2020 Sep 1; 81 (5): 19r13106. DOI: 10.4088/JCP.19r13106. PMID: 32898343.
68. Koletzko B, Godfrey KM, Poston L, Szajewska H, van Goudoever JB, de Waard M, Brands B, Grivell RM, Deussen AR, Dodd JM, Patro-Golab B, Zalewski BM; Early Nutrition Project Systematic Review Group. Nutrition During Pregnancy, Lactation and Early Childhood and its Implications for Maternal and Long-Term Child Health: The Early Nutrition Project Recommendations. *Ann Nutr Metab*. 2019; 74 (2): 93–106. DOI: 10.1159/000496471. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30673669; PMCID: PMC6397768.
69. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Подзолкова Н.М., Коровина Н.А., Скворцова В.А., Мачнева Е.Б. Особенности питания беременных и кормящих женщин: учеб. Пособие. ГБОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования. М.: ГБОУ ДПО РМАПО. 2014. 64 с. Zakharova I.N., Borovik T.E., Podzolkova N.M., Korovina N.A., Skvortsova V.A., Machneva E.B. Features of nutrition of pregnant and lactating women: textbook. Benefit. GBOU DPO Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Moscow: GBOU DPO RMAPO. 2014. 64 p.
70. Fox M, Berzuini C, Knapp LA. Maternal breastfeeding history and Alzheimer's disease risk. *J Alzheimers Dis*. 2013; 37 (4): 809–21. DOI: 10.3233/JAD-130152. PMID: 23948914

Статья поступила / Received 21.06.2021
Получена после рецензирования / Revised 29.06.2021
Принята в печать / Accepted 05.07.2021

Сведения об авторах

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591
Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333
Водолазкая Ангелина Николаевна, врач диетолог-эндокринолог медицинского центра². E-mail: drvodolazkaya@gmail.com
Волкова Людмила Юрьевна, к.м.н., ст. преподаватель отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи³. E-mail: lvolkova2912@yandex.ru
Прокопенко Елена Валерьевна, врач-эндокринолог, диетолог, врач-методолог медицинского департамента⁴. E-mail: elvprokopenko@gmail.com

¹ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

²ООО «Эль-Клиник», Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва

⁴ООО «МС Групп», Москва

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Для цитирования: Орлова С.В., Никитина Е.А., Водолазкая А.Н., Волкова Л.Ю., Прокопенко Е.В. Влияние лактации и питания на здоровье кормящей женщины. Медицинский алфавит. 2021;(21): 75–82. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-75-82>

About authors

Orlova Svetlana V., DM Sci, professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutrition¹. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591
Nikitina Elena A., PhD Med, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutrition¹. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333
Vodolazkaya Angelina N., nutritionist-endocrinologist². E-mail: drvodolazkaya@gmail.com
Volkova Lyudmila Yu., PhD Med, senior lecturer at Dept of Organizational and Methodological Management and Analysis of the Quality of Medical Care³. E-mail: lvolkova2912@yandex.ru
Prokopenko Elena V., endocrinologist, nutritionist, methodologist of Medical Dept⁴. E-mail: elvprokopenko@gmail.com

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²El-Clinic, Moscow, Russia.

³National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁴MC Group, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

For citation: Orlova S.V., Nikitina E.A., Vodolazkaya A.N., Volkova L. Yu., Prokopenko E.V. Influence of lactation and nutrition on health of nursing woman. *Medical alphabet*. 2021;(21): 75–82. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-75-82>



ЭЛЕВИТ® 3 КОРМЛЕНИЕ¹



**ПОЛНОЦЕННОЕ
РАЗВИТИЕ МАЛЫША
ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ**

**Омега-3 для развития
зрения, головного мозга
и иммунитета ребенка**



1. Биологически активная добавка к пище «Элевит Кормление» товарного знака Элевит®. Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.001548.03.17 от 31.03.2017 г.

L.RU.MKT.CC.05.2020.3211

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231-12-00, www.bayer.ru

БАД. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ЭЛЕВИТ®

Индивидуальный подход

к каждой женщине
и забота о рождении
здорового ребенка

Для женщин без сопутствующих заболеваний,
С НИЗКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ГИПОВИТАМИНОЗОВ¹

ИМТ менее 30 кг/м² / гемоглобин ≥ 120 г/л
Возраст до 35 лет



ПЛАНИРОВАНИЕ И 1 ТРИМЕСТР БЕРЕМЕННОСТИ

Именно Элевит® 1²

содержит Метафолин® для 100 % усвоения
фолатов, железо и витамин D;



поддерживает нормальное течение
беременности и способствует
снижению риска ВПР³.



2–3 ТРИМЕСТР БЕРЕМЕННОСТИ

Именно Элевит® 2⁴

содержит 2 самые полезные омега-3
кислоты⁵: ЭПК и ДГК для строительства
всех тканей организма ребенка;



1 таблетка в день.

КОРМЛЕНИЕ

Именно Элевит® 3 Кормление⁶

это полноценная формула
с высокоочищенной
омега-3;



уникальные витамины
для улучшения качества
грудного молока⁷;



ПЛАНИРОВАНИЕ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Именно Элевит® Пронаталь⁸

обеспечивает усиленную витаминную
поддержку;



единственный ВМК с собственной
доказательной базой в отношении
профилактики ВПР и осложнений
беременности⁹,¹⁰;

в отличие от других ВМК содержит 800 мкг
фолиевой кислоты, оптимальную дозу
витамина D и 60 мг железа¹¹.



Элевит® Пронаталь. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: профилактика и лечение гиповитаминоза, дефицита минеральных веществ и микроэлементов на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы: принимать внутрь по 1 таблетке в сутки во время еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность приема составляет 1 месяц до наступления беременности (в случае планирования беременности), в течение всего периода беременности и грудного вскармливания. Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, гиповитаминоз витамина A, витамин D, гиперкальциемия, гиперкальциурия, период лечения ретиноидами, тяжелая форма почечной недостаточности, мочекаменная болезнь, нарушения обмена железа, нарушения обмена меди (болезнь Вильсона), непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, аллергическая реакция на арахис или сою. С осторожностью: заболевания печени и почек. Побочное действие: возможны аллергические реакции на компоненты препарата (крапивница, отек лица, гиперемия кожи, сыпь, анафилактический шок), расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, гиперкальциурия. Могут наблюдаться головная боль, головокружение, бессонница, повышенная возбудимость. Особые указания: необходимо учитывать дополнительное поступление витаминов A и D во избежание передозировки. Рег. номер: П N015935/01, инструкция по применению от 16.06.2020. Полную информацию смотрите в инструкции по применению. 14–16. 10. По данным ежеквартального розничного аудита фармацевтического рынка России, проводимого ЗАО «Группа ДСМ» (DSM Group), по состоянию на август 2020 года препарат «Элевит® Пронаталь» содержит дозировку фолиевой кислоты, превосходящую 400 мкг, в сочетании с железом и витамином D, при том что таким свойством не обладает 75 % рынка витаминов для беременных (ЛП и БАД). L.RU.MKT.CC.12.2020.3549

«ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ» – ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

«ЭЛЕВИТ® 1»², «ЭЛЕВИТ® 2»⁴, «ЭЛЕВИТ® 3 КОРМЛЕНИЕ»⁶ – БАДы, не являющиеся лекарственным средством

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ
БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2.
Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02.

реклама



Грудное вскармливание как подарок природы: что это дает маме и ребенку? (Лекция)

С. Г. Грибакин

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Приоритет грудного вскармливания является широко известным фактом, многократно описанным в педиатрической научной литературе. Однако мы решили суммировать в кратком обзоре все преимущества грудного вскармливания как для ребенка, так и для матери, и для общества в целом. Для младенца такими преимуществами служат оптимальный рост, защита от инфекций, сниженный риск заболеваний взрослых, лучшее умственное развитие. Для матери это означает быстрое восстановление после родов, контроль за весом, снижение риска послеродовых кровотечений. Экономическая выгода состоит в отсутствии необходимости затрат на покупку детских молочных смесей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лактация, грудное вскармливание, поддержка иммунной системы, оптимальный рост, умственное развитие, преимущества для матери и ребенка.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Breast feeding as gift of nature: what it provides for mother and baby? (Lecture)

S. G. Gribakin

Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

SUMMARY

The priority of breast feeding is a well-known fact many times described in pediatric scientific literature. However we decided to summarize in a brief review all positive influences of breast feeding both for a baby and for mother and for society in general. For infant one should mention an optimal growth, protection from infections, reduced risk of adult diseases, better mental development. For mother it means better recovery after delivery, weight control, lower risk of postpartum bleeding. Economic profit for family budget is connected with the price of infant formulas which are unnecessary in breast feeding.

KEY WORDS: lactation, breast feeding, immune support, optimal growth, mental development, priorities for mother and child.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares that he has no conflicts of interest.

This publication was supported by Peoples' Friendship University of Russia Strategic Academic Leadership Program.

Введение

О роли грудного вскармливания написаны десятки книг и сотни статей [1–3]. Казалось бы, что тут еще можно добавить? Тем не менее мы решились на этот шаг, чтобы на современном уровне суммировать все преимущества, которые оказывает кормление грудью на обоих участников процесса – на кормящую мать и на самого ребенка. Ведь от этого естественного взаимодействия, в основе которого лежит длительная эволюция всех млекопитающих, получают несомненную выгоду обе стороны – и тот, кого кормят этим природным эликсиром, и сама кормящая мать, организм которой испытывает не только сложную гормональную перестройку, но и глубокие психоэмоциональные ощущения, которые сравнимы с наиболее яркими переживаниями в жизни женщины.

Ученым удалось насчитать в общей сложности примерно 100 преимуществ грудного вскармливания для ребенка, часть из которых можно отнести к краткосрочным, распространяющимся на период новорожденности и первый год жизни (что символично носит название «грудной возраст»). Другая часть преимуществ носит долгосрочный, а точнее – пожизненный характер и лежит в основе современной концепции «программирования питанием» [4].

Грудное вскармливание и интеллектуальное развитие

В ряде специальных исследований установлено, что дети, достаточно продолжительное время находившиеся на грудном вскармливании, по данным тестов оценки интеллектуального развития показывают более высокий коэффициент IQ. Это может быть связано и с более высоким содержанием длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦПНЖК) в грудном молоке, и с более тесным эмоциональным контактом, который складывается между матерью и ребенком на ранних этапах развития. Более того, показана достоверная взаимосвязь между продолжительностью грудного вскармливания и величиной интеллектуального коэффициента IQ.

Оценка параметров развития (размеров) головного мозга также показала, что при грудном вскармливании этот процесс протекает по оптимальному сценарию. В частности, у детей, находящихся на грудном вскармливании, примерно на 30 % лучше развито белое вещество мозга, в котором широко представлены нейрональные связи.

Особую проблему представляют в современной педиатрии недоношенные дети. Вскармливание недоношенных детей грудным молоком благоприятствует развитию мозга, уменьшает риск психических расстройств в более старшем возрасте.

Еще одним показательным фактом является то, что синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) реже встречается у детей, длительно (6 месяцев и более) находящихся на грудном вскармливании. Вероятно, это также связано с положительным влиянием ГВ на когнитивное развитие в целом.

Грудное вскармливание и развитие иммунной системы

Есть мнение, что роль ГВ одновременно включает в себе две практически равноценные роли – питательную и защитную. Перечень основных пищевых веществ по числу «участников» не слишком сильно перевешивает перечень многочисленных и разнообразных защитных факторов, обнаруженных и продолжающих выявляться в составе грудного молока.

За счет антител, обнаруженных в ГМ, формируется защита ребенка от менингококковой инфекции, снижается риск развития и уменьшается летальность от пневмонии [5].

В ГМ содержатся антитела от РС-вируса и ветряной оспы. По образному выражению шведского профессора Л. Хансона, открывшего в 1960-е годы строение секреторного IgA, «вероятно, наиболее распространенным иммунодефицитным состоянием у детей является отсутствие грудного вскармливания».

Отдельной «музыкальной темой» является взаимодействие грудного вскармливания и формирования кишечной микробиоты, которое начинается еще внутриутробно и активно формируется под влиянием характера родов (вагинальные роды или кесарево сечение) и под влиянием микробиоты грудного молока [6], а также олигосахаридов, нуклеотидов и других иммунных факторов ГМ.

А причем здесь иммунная система?

Дело в том, что именно состав кишечной микробиоты (с преобладанием бифидобактерий и лактобацилл) относится к ведущим факторам, стимулирующим развитие GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue), в состав которой входит порядка 70% всех клеток иммунной системы че-

ловека. Поэтому не будет преувеличением сказать, что от кишечных микробов до системного иммунитета – один шаг, точнее – крошечное расстояние размером с толщину кишечного барьера [7].

Благодаря конкурентному взаимодействию полезной кишечной микробиоты (бифидобактерии, лактобациллы) подавляется рост условно патогенных микроорганизмов и патогенных микробов, в том числе энтеропатогенных штаммов кишечной палочки. Особого внимания заслуживает взаимодействие кишечной микробиоты и развитие головного мозга – так называемая ось «кишечник – мозг» (Gut and Brain Axis) [8].

Среди ряда механизмов, участвующих в этих процессах, следует упомянуть роль кислой среды, которую создают бифидобактерии, а также роль короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК – уксусная, масляная, пропионовая), которые играют заметную роль в энергетическом обмене на уровне толстой кишки и влияют на трофику колоноцитов и на кишечную моторику.

Грудное вскармливание оказывает профилактирующее влияние в отношении аллергических и аутоиммунных заболеваний. У детей, находившихся на грудном вскармливании, значительно ниже риск развития бронхиальной астмы в последующей жизни [9].

В ряде исследований показано, что среди детей на ГВ достоверно ниже синдром внезапной детской смерти (СВДС). У них также существенно реже встречается сахарный диабет 2 типа, онкологические заболевания и лейкоз.

Что касается влияния ГВ на риск развития целого ряда соматических заболеваний, то необходимо упомянуть следующие факты.

У детей, находившихся в раннем возрасте на грудном вскармливании, отмечена более низкая частота ожирения в последующей жизни [10]. На самом деле, уже из одного этого факта следует целый положительный каскад преимуществ, включая меньший риск развития метаболического синдрома, гипертонической болезни, атеросклероза и др.

Для детей, находившихся на ГВ, в большей мере присущи антропометрические данные, соответствующие понятию «гармоничное развитие».

По оценкам детских стоматологов, у детей на ГВ происходит наиболее благоприятное развитие зубов, что проявляется в низкой частоте кариеса зубов [11]. У них с меньшей частотой возникают нарушения зубного прикуса, что связано с механизмом сосания и правильным расположением нижней и верхней челюсти при захватывании ареолы и соска. Чтобы воспроизвести эти непростые анатомические взаимоотношения, ряд современных фирм освоили производство детских сосок и пустышек, повторяющих (по мере возможности) строение ареолы и соска материнской груди.

Значение грудного вскармливания для матери

Начиная с III триместра беременности и особенно с первого прикладывания к груди, в организме кормящей матери происходит серьезная гормональная перестройка, которая сопровождается целым рядом сложных процессов (рис. 1, 2).



Рисунок 1. Окситоцин способствует сокращению молочных протоков и выбросу грудного молока из молочных ацинусов. Окситоцин также способствует сокращению гладкомышечной мускулатуры матки и уменьшает риск послеродовых кровотечений.

Благодаря этому для кормящей матери также возникают ряд преимуществ как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, из которых нужно отметить следующие.

Более быстрое восстановление своего обычного статуса после родов происходит благодаря тому, что кормление грудью сопровождается рефлексом выработки окситоцина, это в свою очередь сопровождается быстрой инволюцией матки и возвращением ее к своему размеру до беременности [12].

Благодаря постоянному расходованию жировых депо (за сутки расходуется около 40 г/л липидов в составе грудного молока) при грудном вскармливании происходит постоянное расходование жиров и калорий. На фоне исключительно грудного вскармливания кормящие матери, как правило, быстрее возвращаются к своей обычной форме и привычному весу до беременности.

На основании ряда проспективных исследований было показано, что кормление грудью способствует снижению риска рака молочной железы и яичников. При кормлении грудью (в течение 2 лет) риск рака молочной железы снижается на 50 %. Если продолжительность ГВ составляла год, это также сопровождалось определенным, хотя и меньшим защитным эффектом [13].

В других исследованиях показано, что кормление грудью сокращает риск гипертонической болезни, сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт, инсульт), сахарного диабета 2 типа [14].

Отмечена также положительная роль ГВ в отношении таких заболеваний, как ревматоидный артрит (РА) и остеопороз [15]. При этом показано, что риск развития РА сокращается вдвое и это снижение риска носит пожизненный характер.

Психологические и психиатрические аспекты грудного вскармливания

Как для матери, так и для ребенка буквально каждое кормление представляет собой яркое эмоциональное событие [16]. Каждый участник этого общения испытывает маленький праздник от взаимного телесного контакта. Широко известное выражение (skin to skin, кожа к коже) передает только часть всего комплекса сложных эмоций. В эти моменты создается тесная и доверительная атмосфера между матерью и ребенком, что обеспечивает в дальнейшем чувство глубокой привязанности. Для мамы это имеет особое значение, так как уменьшает риск послеродовой депрессии [17].

Согласно мнению перинатальных психологов, впоследствии это помогает матери сохранять более тесную связь и чувство привязанности к своему ребенку много лет спустя, когда наступает подростковый возраст и существенно изменяются первоначальные психоэмоциональные связи.

Не следует забывать, что оставшиеся позади роды связаны с серьезными эмоциональными переживаниями и сопровождаются стрессом. Благодаря успешному кормлению грудью мама чувствует достигнутый результат, у нее формируется более высокая устойчи-

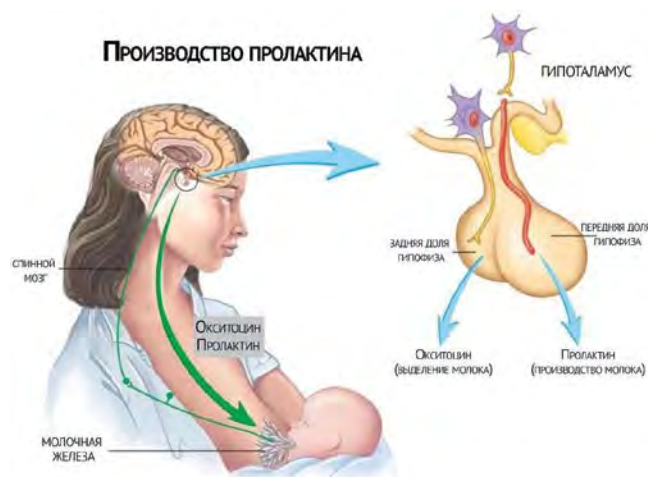


Рисунок 2. Пролактин способствует выработке грудного молока в ткани молочной железы.

вость к стрессу, о чем свидетельствуют исследования гормонального профиля у кормящих грудью женщин.

Социально-экономические последствия успешного грудного вскармливания

После обсуждения высоких материй можно вернуться на грешную землю и кратко обсудить экономические аспекты успешного грудного вскармливания. Несомненно, большим достижением в XX веке стало создание индустрии детского питания, которая занимается не только разработкой и промышленным выпуском так называемых заменителей грудного молока, точнее, детских адаптированных молочных смесей, а также многочисленных и разнообразных продуктов прикорма, что во многом позволило решить проблему вскармливания детей при недостатке или отсутствии грудного молока. Но чем сложнее становится состав детских молочных смесей, тем большие расходы связаны с введением в их состав новых ингредиентов, тем большие издержки ложатся на плечи молодых семей, испытывающих необходимость приобретать необходимое количество детских молочных смесей и других продуктов детского питания.

Подобно тому как существует фармакоэкономика, пора признать, что существует и киндерэкономика, которая должна учитывать расходы семьи на приобретение детского инвентаря, предметов ухода, предметов детской гигиены и, не в последнюю очередь, продуктов детского питания, являющихся ежедневной потребностью.

Отрадно отметить, что в сложных ковидных условиях часть расходов по уходу за ребенком и его содержанием взяло на себя государство. Не очень сложно сосчитать, что:

- при средней потребности ребенка в детской молочной смеси (примерно 3–4 стандартной упаковки в месяц), за год необходимо потратить 36–48 упаковок (начальной и последующей) детской молочной смеси;
- усредненная цена одной упаковки смеси находится в диапазоне 500–800 рублей, что образует заметную нагрузку на семейный бюджет. Если мама успешно кормит ребенка грудью до 4–6 месяцев, начиная в этот период постепенное введение прикорма,

то это представляет очень существенную экономию для семейного бюджета. Кроме того, кормление грудью доступно 24 часа в сутки и может происходить в любом удобном месте. Прибавим экономию благодаря отсутствию необходимости приобретать такие предметы, как детские соски, бутылочки, стерилизаторы – картина складывается вполне удовлетворительная.

Как долго продолжать грудное вскармливание и когда следует вводить прикорм?

Один серьезный ученый заметил, что в вопросе продолжительности грудного вскармливания существует два подхода: условно назовем их «африканский» и «скандинавский». И в том, и в другом случае отрядным фактом является высокая продолжительность грудного вскармливания. С Африкой более-менее понятно: грудное вскармливание – способ выживания потомства, меньше риск кишечных инфекций, квашиоркора и т.п. А в Швеции более 80% мам, вполне обеспеченных, тоже продолжают кормить ребенка до 8–9 месяцев и больше, не забывая при этом вводить качественное питание в виде прикорма. Обратите внимание на среднюю продолжительность жизни в Скандинавских (и не только) странах. Думается, секрет – в понимании того, что грудное вскармливание – ключ к сохранению здоровья на долгие годы (вспомним пресловутое программирование питанием), и целью является совсем не экономия семейного бюджета, а забота о здоровье потомства в чистом виде, без высокопарных лозунгов.

Итак, вкратце скажем, что наше отношение к призывам Всемирной организации здоровья – вполне уважительное. В национальной программе оптимизации вскармливания (в последнем издании 2019 года) сказано, что этап исключительно грудного вскармливания имеет оптимальную продолжительность 4–6 месяцев, а введение прикорма (предпочтительно промышленного производства) должно приходиться на период «... не ранее 4 и не позже 6 месяцев» [18, 19].

Проведенные отечественные исследования показали, что если ребенок уже готов к введению прикорма, но это не сделано в положенный срок, то к 9-месячному возрасту формируется латентный дефицит железа, а дальше недалеко до железодефицитной анемии.

Список литературы / References

1. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей. 2-е изд. Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. М., 2015, 717 с.
Pediatric Clinical Dietetics. A guide for doctors. 2nd ed. Ed. T.E. Borovik, K.S. Lado-do. M., 2015, 717 p.
2. Грибакин С.Г. Механизмы становления и поддержания лактации. В кн.: Новые грани детской диетологии. Под ред. О.К. Нетребенко, П.В. Шумилова, Ю.Г. Мухиной. М., РНИМУ им. Н.И. Пирогова, М., 2018, 32–49.
Gribakin S.G. Mechanisms of formation and maintenance of lactation. In the book: New Facets of Pediatric Dietetics. Ed. O.K. Netrebenko, P.V. Shumilova, Yu.G. Mukhina. M., RNI MU them. N.I. Pirogov, M., 2018, 32–49.
3. Andreas NJ, Kampmann B., Mehring K., Le-Doare N. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Human Development*. 2015, 91, 11, 629–635.
4. Нетребенко О.К., Грибакин С.Г. Программирование питанием на ранних этапах развития. Lambert Academic Publishing, 2019, 124 с.
Netrebenko O.K., Gribakin S.G. Nutritional programming in the early stages of development. Lambert Academic Publishing, 2019, 124 pp.
5. Horta BL, Victora CG. Short-term effects of breastfeeding: a systematic review of the benefits of breastfeeding on diarrhoea and pneumonia mortality. Geneva: World Health Organization, 2013.
6. Latuga MS, Stuebe A, Seed PC. A review of the source and function of microbiota in breast milk. *Semin Reprod Med* 2014; 32: 68–73.
7. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336: 1268–73.
8. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci* 2014; 34: 15490–96.
9. Lodge CJ, Tan DJ, Lau M, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Suppl* 2015; 104: 38–53.
10. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, et al, and the PROBIT Study Group. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1717–21.
11. Tham R, Bowatte G, Dharmage SC, et al. Breastfeeding and the risk of dental caries: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Suppl* 2015; 104: 62–84.
12. Neville CE, McKinley MC, Holmes VA, Spence D, Woodside JV. The relationship between breastfeeding and postpartum weight change – a systematic review and critical evaluation. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38: 577–90.
13. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Suppl* 2015; 104: 96–113.
14. Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Breastfeeding and the maternal risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 107–15.
15. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Suppl* 2015; 104: 96–113.
16. Фатеева Е.М. Цареградская Ж.В. Грудное вскармливание и психологическое единство «Мать – дитя». М., Агар, 2000, 185 с.
Fateeva E.M. Tsaregradskaya Zh. V. Breastfeeding and psychological unity 'Mother – child'. M., Agar, 2000, 185 p.
17. Dias CC, Figueiredo B. Breastfeeding and depression: a systematic review of the literature. *J Affect Disord* 2015; 171: 142–54.
18. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Методические рекомендации. М., НМИЦ здоровья детей Минздрава России, М., 2019, 110 с.
Optimization program for feeding children of the first year of life in the Russian Federation. Guidelines. M., National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of Russia, M., 2019, 110 p.
19. Грибакин С.Г. Физиологические предпосылки к введению прикорма. Вопросы современной педиатрии. 2003; 2 (4): 61–66.
Gribakin S.G. Physiological prerequisites for the introduction of complementary foods. Questions of modern pediatrics. 2003; 2 (4): 61–66.

Статья поступила / Received 11.06.2021

Получена после рецензирования / Revised 21.06.2021

Принята в печать / Accepted 25.06.2021

Сведения об авторе

Грибакин Сергей Германович, д.м.н., проф. кафедры диетологии и нутрициологии. E-mail: serg.gribakin2016@yandex.ru

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Для переписки: Грибакин Сергей Германович. E-mail: serg.gribakin2016@yandex.ru

About author

Gribakin Sergey G., DM Sci, professor at Dept of Nutrition and Dietetics. E-mail: serg.gribakin2016@yandex.ru

Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

For correspondence: Gribakin Sergey G. E-mail: serg.gribakin2016@yandex.ru

Для цитирования: Грибакин С.Г. Грудное вскармливание как подарок природы: что это дает маме и ребенку? (Лекция) Медицинский алфавит. 2021;(21): 85–88. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-85-88>

For citation: Gribakin S.G. Breast feeding as gift of nature: what it provides for mother and baby? (Lecture) Medical alphabet. . 2021;(21): 85–88. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-85-88>



Роль витамина D у больных с нарушениями ритма сердца (фибрилляцией предсердий). Персонализация питания (обзорная статья)

Н. В. Балашова¹, Л. Д. Гулия¹, Р. М. Бения¹, С. В. Орлова², Е. А. Никитина²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

Несмотря на успехи в диагностике и лечении различного рода форм нарушений ритма сердца, фибрилляции предсердий (ФП) остается серьезной проблемой в клинике внутренних болезней, особенно остро стоящей в геронтологии. Предупреждение развития нарушений ритма сердца является важной медико-социальной задачей. Большую роль в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний играет правильное питание. Вместе с тем дефицит витаминов и минералов, в том числе витамина D, может создавать патогенетическую основу для развития нарушений ритма. В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрировано влияние витамина D на механизмы, лежащие в основе формирования ФП. Скрининг на выявление дефицита витамина D у кардиологических пациентов должен стать рутинным. Коррекция дефицита витамина D должна проводиться персонализированно. Необходимо проведение дальнейших клинических исследований для изучения конечных клинических точек (морбидности и летальности) при дополнительном приеме витамина D в аритмологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нарушения ритма сердца, фибрилляция предсердий, витамин D, концентрация 25(OH)D.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of vitamin D in patients with cardiac arrhythmias (atrial fibrillation). Personalization of nutrition

N. V. Balashova¹, L. D. Gulia¹, R. M. Beniya¹, S. V. Orlova², E. A. Nikitina²

¹Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

Despite advances in the diagnosis and treatment of various forms of cardiac arrhythmias, atrial fibrillation (AF) remains a serious problem in the internal medicine clinic, especially acute in gerontology. Prevention of the development of cardiac arrhythmias is an important medical and social task. Adequate nutrition plays an important role in the cardiovascular diseases prophylaxis. At the same time, a deficiency of vitamins and minerals, including vitamin D, can create a pathogenetic basis for the development of arrhythmias. Experimental and clinical studies have demonstrated the effect of vitamin D on the mechanisms underlying the formation of AF. Screening for vitamin D deficiency in cardiac patients should become routine. Correcting vitamin D deficiencies must be personalized. Further clinical trials are needed to investigate the clinical endpoints (morbidity and mortality) of vitamin D supplementation in arrhythmology.

KEY WORDS: heart rhythm disorders, atrial fibrillation, vitamin D, 25(OH)D level.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным стойким нарушением сердечного ритма, от которого страдают 1,5–2,0% населения земного шара [1]. Снижение сердечного выброса, риск тромбоэмболий и дальнейших сосудистых катастроф на фоне ФП – это серьезная проблема в клинике внутренних болезней, особенно остро стоящая в геронтологии. Профилактика развития ФП является важной медико-социальной проблемой. В связи с этим большое значение имеет изучение патогенеза нарушения ритма и роли факторов, способных оказать влияние на возникновение и прогрессирование заболевания. Возрастные изменения сердечной мышцы, структурная перестройка миокарда на фоне сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), процессы фиброобразования и вялотекущего воспаления в организме, в том числе в эпикардиальной жировой ткани, все это является предметом пристального внимания исследователей.

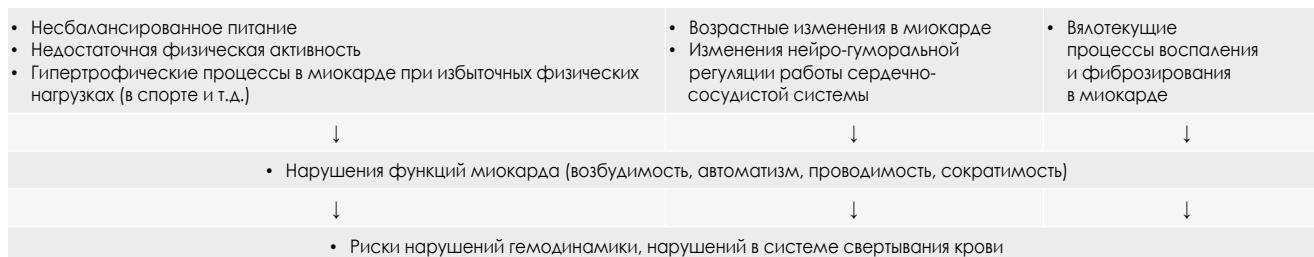
Здоровый образ жизни является основой для нормальной работы сердца и сохранения на протяжении всей жизни четырех его функций (возбудимости, автоматизма,

проводимости, сократимости). Важнейшей составляющей здорового образа жизни, необходимой для нормального протекания биохимических процессов и работы ионных каналов в миокарде, является сбалансированное питание. Вместе с тем существует проблема дефицита ряда витаминов и минералов в рационе питания современного человека, что может оказывать неблагоприятное влияние на метаболизм и создавать предпосылки к формированию нарушений ритма.

Патогенез нарушений ритма сердца

В развитие фиброза предсердий (как морфологической основы для фибрилляции предсердий) вовлечены сложные сигнальные системы, включающие фактор роста соединительной ткани, ангиотензин-II, тромбоцитарный фактор роста и трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) [2]. Экспериментальные данные по изучению уровня TGF-β при нарушениях ритма приведены в ряде работ [3–7]. Еще в одной работе [8] было подтверждено участие TGF-β в прогрессировании фиброза предсердий

Процессы, приводящие к формированию фибрилляции предсердий



и развитии ФП. В инициировании фибротических процессов предсердий и развитии ФП принимает участие также микро-рибонуклеиновая кислота (микроРНК).

Воспаление и связанные с ним цитокины и клеточные медиаторы способствуют высвобождению и активации про-фибротических молекул и вызывают фиброз. Структурные нарушения в стенках предсердий были изучены на посмертных образцах тканей 30 пациентов (в возрасте 64 ± 12 лет) с ФП в анамнезе [9]. Степень фиброза и жировая инфильтрация были в 2–3 раза выше у пациентов с ФП и коррелировали с лимфоноуклеарной инфильтрацией. Такого рода воспалительная реакция может быть связана с паракринным влиянием на миокард, которое оказывают висцеральная (эпикардальная), перисосудистая жировая ткань (как эндокринный орган). Медиаторы воспалительного ответа могут изменять электрофизиологию предсердий и структурные субстраты, тем самым приводя к повышенной уязвимости к ФП. Воспаление также модулирует кальциевый гомеостаз и коннексины, которые связаны с триггерами ФП и гетерогенной проводимостью предсердий. Миолиз, апоптоз кардиомиоцитов и активация фиброзных путей через фибробласты, TGF- β и матриксные металлопротеазы также опосредуются воспалительными путями, которые могут способствовать структурному ремоделированию предсердий [10].

На сегодняшний день схематично можно отобразить процессы, приводящие к формированию фибрилляции предсердий, следующим образом (схема 1).

Витамин D

За последние 15 лет накоплено большое количество данных о действии витамина D в организме. Помимо влияния на кальциево-фосфорный обмен, он принимает

участие в регуляции работы мышечной, сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной и других систем. Витамин D активно изучается как геропротектор и иммуномодулятор. Действие витамина D осуществляется через белок – ядерный рецептор к витамину D (VRD). На данный момент известно более шести сотен генов, экспрессию которых он контролирует [11].

Неадекватное обеспечение организма человека витамином D является общемировой медико-социальной проблемой, наблюдаемой во всех климато-географических регионах и во всех социально-экономических группах. Недостаточность витамина D (25[ОН]D ниже 30 нг/мл, по данным лабораторных исследований) регистрируется у 74,0–83,2% жителей Российской Федерации [12]. Установленная физиологическая потребность в витамине D у человека трудоспособного возраста в РФ составляет 10 мкг в день (400 МЕ), у людей старше 60 лет – 15 мкг (600 МЕ) [13]. Содержание витамина D в большинстве натуральных продуктов не позволяет удовлетворить суточную потребность человека в этом витамине [14]. За исключением жирной морской рыбы, остальные небогатые пищевые продукты содержат крайне незначительные количества витамина D (табл. 1).

Эндогенный синтез витамина D в коже зависит от нескольких факторов, ключевым из которых является уровень инсоляции, который, в свою очередь, зависит от географического положения региона, погодных условий и загрязненности воздуха. На большей части Российской Федерации витамин D не способен образовываться в коже населения около полугода [17].

В связи с этим большое значение приобретает дополнительный прием витамина D для оптимизации рациона питания и компенсации его дефицита в организме. В мно-

Таблица 1
Содержание витамина D в российских продуктах питания [15–16]

Продукты	Содержание витамина D в 100 г, мкг	Продукты	Содержание витамина D в 100 г, мкг
Печень трески консервы	100,0	Говяжья печень	2,50
Сельдь атлантическая жирная	30,0	Яйцо куриное	2,20 (в 2 яйцах)
Шпроты консервы	20,5	Масло сливочное	1,50
Нототения	17,5	Сыр чеддер	1,00
Кета свежая	16,3	Сметана 30%	0,15
Морской окунь	2,3	Сливки 10%	0,12
Молоко коровье стерилизованное, кисломолочные продукты, большинство сыров; мясо животных и птиц; крупы, хлебобулочные и кондитерские изделия; овощи, фрукты	0		

Витамин D	→	• Влияние на рецепторы к ангиотензину II (ATII), снижение активации TGF-β (трансформирующего β-фактора роста)	→	• Противовоспалительный эффект
	→	• Влияние на сигнальный путь NF-κB	→	• Противовоспалительный эффект
	→	• Влияние на выброс ренина в ЮГА почек	→	• Гипотензивный эффект
	→	• Взаимодействие с ядерным рецептором (активация рецептора VDR → усиление транскрипции генома)	→	• Влияние на синтез белка (контроль экспрессии генов), в том числе в миокарде, гладких мышцах сосудов
	→	• Влияние на синтез инсулина в β-клетках поджелудочной железы	→	• Опосредованное участие в углеводном и жировом обменах в организме

гих развитых странах (США, Канада, Финляндия) проблема дефицита витамина D решается на государственном уровне за счет обогащения продуктов питания [18]. При этом используются технологии как прямого добавления витамина D в продукты на этапе обработки, так и биофортификация (например, добавление витамина D в корм куриц, благодаря чему повышается содержание витамина D в яйцах). В Российской Федерации массовые программы обогащения продуктов витамином D пока не проводятся, но развитие производства обогащенных продуктов питания является одной из задач государственной политики Российской Федерации в области здорового питания.

Для индивидуального применения витамин D доступен в множестве форм: масляные и водные растворы, капсулы с масляным раствором или порошком, таблетки и т. д. Согласно проведенным исследованиям, микроинкапсулированный витамин D и масляные растворы усваиваются лучше и сильнее повышают концентрацию 25(OH)D в крови, чем таблетки или водные растворы, содержащие мицеллированный витамин D [19, 20].

В настоящее время появляются новые препараты витамина D, такие как кальцифедиол (25-гидроксиколекальциферол – 25[OH]D), который является уже готовой наиболее распространенной формой витамина D в организме. Он лучше усваивается, в три раза сильнее повышает концентрацию 25(OH)D и быстрее позволяет достигнуть оптимального уровня витамина D в сыворотке крови по сравнению с холекальциферолом [21–23].

Экспериментальные исследования

Исследования *in vitro* и на животных моделях продемонстрировали экспрессию рецепторов витамина D в эндотелиальных клетках, гладких мышцах сосудов и кардиомиоцитах. Витамин D непосредственно участвует в опосредованной эндотелием вазодилатации, антикоагулянтной активности и ингибировании воспалительной реакции. Косвенно это может способствовать снижению артериального давления, гипертрофии миокарда и желудочковых аритмий [24].

Вовлеченность витамина D в регуляцию ритма сердца и риск ФП, а также желудочковых аритмий была изучена в ряде клинических исследований [25–31]. Описаны взаимосвязь витамина D с ренин-альдостерон-ангиотензиновой системой (РААС) и фибрилляцией предсердий (ФП) [32] (схема 1).

Витамин D, помимо контроля выброса ренина в юкстагломерулярном аппарате почек [33], взаимодействует

с рецепторами к ангиотензину II [34]. Через них опосредованно влияет на TGF-β – сигнальные пути. TGF-β, как паракринный фактор, взаимодействует на уровне эндотелия с местной ренин-альдостероновой системой (РАС) [35]. Гиперактивация РАС, последующая перестройка миокарда, в том числе и при участии TGF-β, в итоге сформирует диастолическую дисфункцию с дальнейшим развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Предполагают, что выраженность воспалительной реакции в миокарде может быть снижена при применении витамина D. Витамин D подавляет каскад реакций, вызванный транскрипционным фактором NF-κB, в стенках сосудов и эпикардиальной жировой ткани и тем самым замедляет развитие коронарного атеросклероза [36].

Эпидемиологические наблюдения

Ассоциация между обеспеченностью организма витамином D и риском развития ФП была изучена в большом количестве исследований. В некоторых из них было обнаружено, что дефицит витамина D увеличивает вероятность развития ФП [1, 37–39], в других связи между концентрацией витамина D в сыворотке и развитием ФП выявлено не было [40]. В последнем систематическом анализе 2019 года, объединившем 13 исследований и 74885 человек в возрасте от 57 до 77 лет, было показано, что дефицит витамина D (концентрация 25[OH]D ниже 20 нг/мл) был ассоциирован с повышением риска развития ФП на 23 % (ОР = 1,23; 95 % ДИ: 1,05–1,43), недостаточность витамина D (25[OH]D = 20–29 нг/мл) – на 14 % (ОР = 1,14; 95 % ДИ: 1,01–1,29). Повышение концентрации 25(OH)D на каждые 10 нг/мл линейно снижало риск развития ФП на 12 % (95 % ДИ: 0,78–0,98). Защитный эффект был наиболее выражен и статистически значим в старшей возрастной группе (старше 65 лет), где увеличение 25(OH)D на 10 нг/мл было ассоциировано со снижением риска ФП на 32 % (ОР = 0,68; 95 % ДИ: 0,52–0,89), но не в более молодом возрасте (ОР = 0,87; 95 % ДИ: 0,72–1,06). У пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ) повышение уровня витамина D на 10 нг/мл снижало риск развития послеоперационной ФП на 56 % (ОР = 0,44; 95 % ДИ: 0,24–0,82) [41].

При неклапанной ФП на фоне непрерывной терапии непрямые антикоагулянтами в течение 4 недель и более низкая концентрация витамина D в сыворотке была независимым фактором риска возникновения тромба в левом предсердии или спонтанного эхоконтрастирования [42].

У пациентов с ФП на фоне сердечной недостаточности концентрация 25(ОН)D была ниже, чем у пациентов без ФП (11,05 против 20 нг/мл; $p < 0,001$). При этом пороговое значение витамина D для прогнозирования ФП составляло 16,50 нг/мл [38].

Клинические исследования

Данные экспериментальных исследований о благоприятном влиянии витамина D на эндотелий, гладкомышечные клетки сосудов, кардиомиоциты, противовоспалительный, противосвертывающий эффекты витамина D стали основой для проведения ряда клинических исследований, в которых были получены противоречивые результаты.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании была проанализирована эффективность профилактического приема высоких доз витамина D₃ (200000 МЕ однократно и затем по 100000 МЕ ежемесячно на протяжении 3,3 года) в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у 5110 участников в возрасте от 50 до 84 лет [43]. Исходно средняя концентрация 25(ОН)D составила $26,5 \pm 9,0$ нг/мл, при этом дефицит витамина D наблюдался у 24,9% участников. При последовательных контрольных измерениях в ходе исследования средняя концентрация 25(ОН)D в группе, получавшей витамин D₃, поднялась до 47,7–54,1 нг/мл, в то время как в группе плацебо она оставалась без значительных изменений (24,0–30,0 нг/мл). Несмотря на устранение недостаточности витамина D, ежемесячный прием высоких доз витамина D₃ не оказывал защитного эффекта в отношении развития кардиоваскулярной патологии. За время наблюдения различные варианты ССЗ были зарегистрированы у 11,8% участников в группе витамина D и у 11,5% в группе плацебо, частота возникновения аритмий также не различалась – 1,8 и 1,9% соответственно.

Ежесуточное применение витамина D₃ в более низкой дозе было изучено M. Albert с соавт. В исследовании приняли участие 25 119 женщин и мужчин в возрасте от 50 лет и старше без предшествующих ССЗ, рака или ФП. Четыре параллельные группы принимали витамин D₃ (2000 МЕ в день), омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), их комбинацию или плацебо [44]. За время наблюдения (медиана – 5,3 года) ФП была зарегистрирована у 3,7% участников в группах витамина D₃ и омега-3 ПНЖК и у 3,4% участников в группе плацебо. Полученные результаты не подтвердили целесообразность использования витамина D или ПНЖК для первичной профилактики ФП.

В исследовании Women's Health Initiative прием витамина D₃ в дозе 400 МЕ в день в комплексе с кальцием (1000 мг в день) не приводил к снижению риска развития ФП у женщин в постменопаузальном периоде. Среди 16801 участницы за 4,5 года было зарегистрировано 1453 (8,6%) случая ФП, при этом относительный риск развития ФП в группе Ca + D₃ составил 1,02 по сравнению с группой плацебо (95% ДИ: 0,92–1,13). После многомерной корректировки статистически значимой связи между исходными уровнями 25(ОН)D в сыворотке крови и риском возникновения ФП также выявлено не было.

Вместе с тем витамин D показал способность снижать риск развития послеоперационной ФП после АКШ. В исследовании, проведенном в Турции, витамин D₃ назначался однократно перорально за 48 часов до операции из расчета 300000 МЕ пациентам, у которых по лабораторным данным был выявлен дефицит, и 150000 МЕ – пациентам с недостаточностью витамина D в организме. Послеоперационная ФП наблюдалась у 27,6% пациентов в группе, получавшей плацебо, и у 12,1% пациентов из группы витамина D₃ [45]. В схожем исследовании было изучено действие более низкой дозы витамина D₃. Однократный прием 50000 МЕ за 48 часов до операции способствовал снижению частоты развития послеоперационной ФП у пациентов с исходным дефицитом витамина D в организме – 18 против 29% в группе плацебо, но не оказывал влияния на пациентов с исходной недостаточностью витамина D [46].

В настоящее время вопрос о возможности применения в клинической практике витамина D для первичной и вторичной профилактики ФП остается открытым.

Заключение

Витамин D оказывает влияние на множество механизмов, лежащих в основе развития ФП и других видов ССЗ. Он оказывает противовоспалительное, антифибротическое и гипотензивное действие, принимает участие в регуляции обмена веществ. Вместе с тем целесообразность дополнительного приема витамина D для профилактики ФП остается спорной. Необходимы дальнейшие исследования для выявления групп риска, которым показано назначение витамина D, и разработки оптимальных персонализированных режимов дозирования в зависимости от исходного статуса витамина D, наличия сопутствующей патологии и формы витамина D.

Список литературы / References

- Huang WL, Yang J, Yang J, Wang HB, Yang CJ, Yang Y. Vitamin D and new-onset atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hellenic J Cardiol*. 2018 Mar-Apr; 59 (2): 72–77.
- Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017 May; 3 (5): 425–435. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.03.002. Epub 2017 May 15. PMID: 29759598.
- Derangeon M, Montnach J, Cerpa CO, Jagu B, Patin J, Toumaniantz G, Girardeau A, Huang CLH, Colledge WH, Grace AA, Baró I, Charpentier F. Transforming growth factor β receptor inhibition prevents ventricular fibrosis in a mouse model of progressive cardiac conduction disease. *Cardiovasc Res*. 2017 Apr 1; 113 (5): 464–474. DOI: 10.1093/cvr/cvx026. PMID: 28339646.
- Zhang JC, Chen JQ, Xu CX, Chen L, Lin YZ, Wu GS. [Effect of hepatocyte growth factor and transforming growth factor- β (1) on atrial fibroblasts fibrosis]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2012 Oct; 40 (10): 834–9. Chinese. PMID: 23302670.
- Li Y, Jian Z, Yang ZY, Chen L, Wang XF, Ma RY, Xiao YB. Increased expression of connective tissue growth factor and transforming growth factor-beta-1 in atrial myocardium of patients with chronic atrial fibrillation. *Cardiology*. 2013; 124 (4): 233–40. DOI: 10.1159/000347126. Epub 2013 Apr 6. PMID: 23571482.
- Shen H, Wang J, Min J, Xi W, Gao Y, Yin L, Yu Y, Liu K, Xiao J, Zhang YF, Wang ZN. Activation of TGF- β 1/ α -SMA/Col I Profibrotic Pathway in Fibroblasts by Galectin-3 Contributes to Atrial Fibrosis in Experimental Models and Patients. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 47 (2): 851–863. DOI: 10.1159/000490077. Epub 2018 May 22. PMID: 29807358.
- Yeh YH, Kuo CT, Chan TH, Chang GJ, Qi XY, Tsai F, Nattel S, Chen WJ. Transforming growth factor- β and oxidative stress mediate tachycardia-induced cellular remodeling in cultured atrial-derived myocytes. *Cardiovasc Res*. 2011 Jul 1; 91 (1): 62–70. DOI: 10.1093/cvr/cvr041. Epub 2011 Feb 2. PMID: 21289011.
- Chang SH, Yeh YH, Lee JL, Hsu YJ, Kuo CT, Chen WJ. Transforming growth factor- β -mediated CD44/STAT3 signaling contributes to the development of atrial fibrosis and fibrillation. *Basic Res Cardiol*. 2017 Sep 4; 112 (5): 58. DOI: 10.1007/s00395-017-0647-9. PMID: 28871329.
- Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistence of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 15; 58 (21): 2225–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.061. PMID: 22078429.
- Hu YF, Chen YJ, Lin JY, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Apr; 12 (4): 230–43. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.2. Epub 2015 Jan 27. PMID: 25622848.
- Su AI, Wiltshire T, Batalov S, Lapp H, Ching KA, Block D, Zhang J, Soden R, Hayakawa M, Kreiman G, Cooke MP, Walker JR, Hogenesch JB. A gene atlas of the mouse and human protein-coding transcriptomes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 Apr 20; 101 (16): 6062–7. DOI: 10.1073/pnas.0400782101. Epub 2004 Apr 9. PMID: 15075390; PMCID: PMC395923.

12. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых, 2016 г. https://www.goe-arg.ru/system/files/documents/pdf/k342_deficit_vitamina_d_u_vzroslykh.pdf
13. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». 2008 г.
14. Quack Löttscher KC, l'Allemand D, Bischoff-Ferrari HA, et al. (2012) Vitamin D Deficiency: Evidence, Safety, and Recommendations for the Swiss Population. Switzerland: Federal Office of Public Health.
15. Тутельян В. А. Химический состав и калорийность российских продуктов питания. Справочник. М.: ДеЛи плюс, 2012. 284 с.
16. Тутельян В. А. Chemical composition and caloric content of Russian food products. Directory. M.: DeLi plus, 2012. 284 p.
17. Химический состав пищевых продуктов. Кн. 2: Справочные таблицы содержания аминокислот, жирных кислот, витаминов, макро- и микроэлементов, органических кислот и углеводов. Под ред. проф. д-ра техн. наук И. М. Скурихина и проф. д-ра мед. наук М. Н. Волгарева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Агропромиздат, 1987. 360 с.
18. Chemical composition of food products. Book 2: Reference tables of the content of amino acids, fatty acids, vitamins, macro- and microelements, organic acids and carbohydrates. Ed. prof., Dr. tech. sciences IM Skurikhin and prof., Dr. med. M.N. Volgarova. 2nd ed., Rev. and add. M.: Agropromizdat, 1987. 360 p.
19. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. J Clin Endocrinol Metab. 1988 Aug; 67 (2): 373-8. DOI: 10.1210/jcem-67-2-373. PMID: 2839537.
20. Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Grant WB, Pludowski P, Higgsman M, Trummer C, Schwetz V, Lerchbaum E, Pandis M, Tomaschitz A, Grubler MK, Gaksch M, Verheyen N, Hollis BW, Rejnmark L, Karas SN, Hahn A, Bischoff-Ferrari HA, Reichrath J, Jorde R, Elmadafa I, Vith R, Scragg R, Calvo MS, van Schoor NM, Bouillon R, Lips P, Ilkkanen ST, Martineau AR, Lamberg-Allardt C, Zittermann A. Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Jul 17; 9: 373. DOI: 10.3389/fendo.2018.00373. PMID: 30065699; PMCID: PMC6056629.
21. Grossmann RE, Tangpricha V. Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: a systematic review. Mol Nutr Food Res. 2010 Aug; 54 (8): 1055-61. DOI: 10.1002/mnfr.200900578. PMID: 20425758; PMCID: PMC3033429.
22. Šimoliūnas E, Rinkūnaitė I, Bukelskienė Ž, Bukelskienė V. Bioavailability of Different Vitamin D Oral Supplements in Laboratory Animal Model. Medicina (Kaunas). 2019 Jun 10; 55 (6): 265. DOI: 10.3390/medicina55060265. PMID: 31185696; PMCID: PMC6631968.
23. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? Osteoporos Int. 2018 Aug; 29 (8): 1697-1711. DOI: 10.1007/s00198-018-4520-y. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29713796.
24. Graeff-Armas LA, Bendik I, Kunz I, Schoop R, Hull S, Beck M. Supplemental 25-Hydroxycholecalciferol Is More Effective than Cholecalciferol in Raising Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Older Adults. J Nutr. 2020 Jan 1; 150 (1): 73-81. DOI: 10.1093/jn/nxz209. PMID: 31518424.
25. Vaes AMM, Tieland M, de Regt MF, Wittwer J, van Loon LJC, de Groot LCPGM. Dose-response effects of supplementation with calcifediol on serum 25-hydroxyvitamin D status and its metabolites: A randomized controlled trial in older adults. Clin Nutr. 2018 Jun; 37 (3): 808-814. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.03.029. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28433267.
26. Carvalho LS, Sposito AC. Vitamin D for the prevention of cardiovascular disease: Are we ready for that? Atherosclerosis. 2015 Aug; 241 (2): 729-40. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.034. Epub 2015 Jun 21. PMID: 26135478 Review.
27. Bagrui D, Atik F. Association of vitamin D deficiency with ventricular repolarization abnormalities. Kardiol Pol. 2019 Aug 23; 77 (9): 853-858. DOI: 10.33963/KP.14888. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31289258.
28. Trevisan C, Piovesan F, Lucato P, Zanforlini BM, De Rui M, Maggi S, Noale M, Corti MC, Perissinotto E, Manzato E, Sergi G. Parathormone, vitamin D and the risk of atrial fibrillation in older adults: A prospective study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2019 Sep; 29 (9): 939-945. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.05.064. Epub 2019 May 29. PMID: 31303477.
29. Thompson J, Niliakpapand R, Bhatti P, Kourilouros A. Vitamin D deficiency and atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2015 Apr 1; 184: 159-162. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.02.012. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25705008.
30. Cerit L. Bermuda triangle: heart failure, atrial fibrillation, and vitamin D deficiency. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2017 Feb; 18 (2): 121. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000407. PMID: 28027213.
31. Özsin KK, Sanrı US, Toktaş F, Kahraman N, Yavuz Ş. Effect of Plasma Level of Vitamin D on Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Grafting. Braz J Cardiovasc Surg. 2018 May-Jun; 33 (3): 217-223. DOI: 10.21470/1678-9741-2017-0214. PMID: 30043913; PMCID: PMC6089122.
32. Cerit L. Vitamin D as a Modifiable Risk Factor for Incident Heart Failure in Atrial Fibrillation. JACC Heart Fail. 2018 Jan; 6 (1): 85-86. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.007. PMID: 29284584.
33. Bie L. The Status and Research Progress on Vitamin D Deficiency and Atrial Fibrillation. Braz J Cardiovasc Surg. 2019 Dec 1; 34 (5): 605-609. DOI: 10.21470/1678-9741-2018-0322. PMID: 31719011; PMCID: PMC6852461.
34. Turin A, Bax JJ, Doukas D, Joyce C, Lopez JJ, Mathew V, Pontone G, Shah F, Singh S, Wilber DJ, Rabbat MG. Interactions Among Vitamin D, Atrial Fibrillation, and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. Am J Cardiol. 2018 Sep 1; 122 (5): 780-784. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.05.013. Epub 2018 Jun 2. PMID: 30057228.
35. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. J Clin Invest. 2002 Jul; 110 (2): 229-38. DOI: 10.1172/JCI15219. PMID: 12122115; PMCID: PMC151055.
36. Müller DN, Kleinewieffeld M, Kvakan H. Vitamin D review. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2011 Jun; 12 (2): 125-8. DOI: 10.1177/1470320311410924. PMID: 21628362.
37. Москалёв А. В., Рудой А. С., Апчел А. В., Зуева В. О., Казымова О. Э. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора β и иммунопатология. Вестн. Росс. военно-медицинской акад. 2016; 2 (54): 206-216.
38. Moskalev A. V., Rudoy A. S., Apchel A. V., Zueva V. O., Kazymova O. E. Features of the biology of transforming growth factor β and immunopathology. Vestn. Ross. military medical acad. 2016; 2 (54): 206-216.
39. Legarth C, Grimm D, Krüger M, Infanger M, Wehland M. Potential Beneficial Effects of Vitamin D in Coronary Artery Disease. Nutrients. 2019 Dec 30; 12 (1): 99. DOI: 10.3390/nu1210099. PMID: 31905893; PMCID: PMC7019525.
40. Zhang Z, Yang Y, Ng CY, Wang D, Wang J, Li G, Liu YD. Meta-analysis of Vitamin D deficiency and risk of atrial fibrillation. Clin Cardiol. 2016; 39: 537-43.
41. Belen E, Aykan AC, Kalaycioglu E, Sungur MA, Sungur A, Cetin M. Low-Level Vitamin D Is Associated with Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Heart Failure. Adv Clin Exp Med. 2016 Jan-Feb; 25 (1): 51-7. DOI: 10.17219/acem/34690. PMID: 26935498.
42. Chen WR, Liu ZY, Shi Y, Yin DW, Wang H, Sha Y, Chen YD. Relation of low vitamin D to nonvalvular persistent atrial fibrillation in Chinese patients. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2014 Mar; 19 (2): 166-73. DOI: 10.1111/anec.12105. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24206389; PMCID: PMC6932220.
43. Alonso A, Misialek JR, Michos ED, Eckfeldt J, Selvin E, Soliman EZ, Chen LY, Gross MD, Lutsey PL. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Europace. 2016; 18: 1143-9.
44. Liu X, Wang W, Tan Z, Zhu X, Liu M, Wan R, Hong K. The relationship between vitamin D and risk of atrial fibrillation: a dose-response analysis of observational studies. Nutr J. 2019 Nov 14; 18 (1): 73. DOI: 10.1186/s12937-019-0485-8. PMID: 31727055; PMCID: PMC6857145.
45. Çakır OM. Low vitamin D levels predict left atrial thrombus in nonvalvular atrial fibrillation. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020 Jun 25; 30 (7): 1152-1160. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.03.023. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32456946.
46. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Sluyter J, Murphy J, Khaw KT, Camargo CA Jr. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study: A Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2017 Jun 1; 2 (6): 608-616. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0175. PMID: 28384800; PMCID: PMC5815022.
47. Albert CM, Cook NR, Pester J, Moorthy MV, Ridge C, Danik JS, Gencer B, Siddiqui HK, Ng C, Gibson H, Mora S, Buring JE, Manson JE. Effect of Marine Omega-3 Fatty Acid and Vitamin D Supplementation on Incident Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Mar 16; 325 (11): 1061-1073. DOI: 10.1001/jama.2021.1489. PMID: 33724323; PMCID: PMC7967086.
48. Kara H, Yasim A. Effects of high-dose vitamin D supplementation on the occurrence of post-operative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: randomized controlled trial. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2020 May; 68 (5): 477-484. DOI: 10.1007/s11748-019-01209-0. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31559589.
49. Cerit L, Özdemir B, Cerit Z, Duygu H. Preventive Effect of Preoperative Vitamin D Supplementation on Postoperative Atrial Fibrillation. Braz J Cardiovasc Surg. 2018 Jul-Aug; 33 (4): 347-352. DOI: 10.21470/1678-9741-2018-0014. PMID: 30184031; PMCID: PMC6122752.

Статья поступила / Received 21.06.2021

Получена после рецензирования / Revised 29.06.2021

Принята в печать / Accepted 08.07.2021

Сведения об авторах

Балашова Наталья Валерьевна, к.б.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета усовершенствования врачей¹. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355-6837. AuthorID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Гуля Леонид Деонидович, врач отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции¹. E-mail: doctor_gulia@mail.ru. eLIBRARY ID: 26229976

Бения Роланд Мушневич, к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции¹. E-mail: doctorbenia@mail.ru. eLIBRARY ID: 11744997

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии². E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии². E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

¹БУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

²ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Автор для переписки: Никитина Елена Александровна, e-mail: nikitina-ea1@rudn.ru

Для цитирования: Балашова Н. В., Гуля Л. Д., Бения Р. М., Орлова С. В., Никитина Е. А. Роль витамина D у больных с нарушениями ритма сердца (фибрилляция предсердий). Персонализация питания (обзорная статья) Медицинский алфавит. 2021;(21): 89-93. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-89-93>

About authors

Balashova Natalya V., PhD Bio, assistant professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of the Faculty of Advanced Training of Doctors¹. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355-6837. AuthorID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Gulia Leonid D., physician at Dept of Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disorders and Electrocardiostimulation¹. E-mail: doctor_gulia@mail.ru. eLIBRARY ID: 26229976

Beniya Roland M., PhD Med, head of Dept of Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disorders and Electrocardiostimulation¹. E-mail: doctorbenia@mail.ru. eLIBRARY ID: 11744997

Orlova Svetlana V., DM Sci, professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology². E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Nikitina Elena A., PhD Med, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology². E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

¹Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirsky, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Nikitina Elena A. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru

For citation: Balashova N. V., Gulia L. D., Beniya R. M., Orlova S. V., Nikitina E. A. Role of vitamin D in patients with cardiac arrhythmias (atrial fibrillation). Personalization of nutrition. Medical alphabet. 2021;(21): 89-93. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-89-93>



β -гидрокси- β -метилбутират: роль и перспективы применения в геронтологии

Е. А. Никитина¹, С. В. Орлова¹, Ю. А. Пигарёва², Х. А. Магомедова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. В. Виноградова Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Проблема старения населения в развитых странах ставит перед медицинским сообществом новые задачи. Одной из наиболее распространенных проблем, ухудшающих качество жизни пожилых людей, увеличивающих риск инвалидности и смертности, является саркопения. В настоящее время разработаны несколько диетических подходов к профилактике и коррекции саркопении. Гидроксиметилбутират является одним из инновационных веществ, предназначенных для оптимизации рациона у пожилых пациентов, в первую очередь ведущих малоподвижный образ жизни или находящихся на постельном режиме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: β -гидрокси- β -метилбутират, саркопения, пожилые, нутритивная поддержка.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

β -hydroxy- β -methylbutyrate: role and prospects applications in gerontology

E. A. Nikitina¹, S. V. Orlova¹, Yu. A. Pigareva², Kh. A. Magomedova¹

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital n.a. V. V. Vinogradov, Moscow, Russia

SUMMARY

The problem of population aging in developed countries poses new challenges for the medical community. Sarcopenia is one of the most common problems that decrease the quality of life of older people and increase the risk of disability and death. Currently, several dietary approaches to the prevention and correction of sarcopenia have been developed. Hydroxymethyl butyrate is one of the innovative substances designed to optimize the diet of elderly patients, primarily those with a sedentary lifestyle or on bed rest.

KEY WORDS: beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, sarcopenia, elderly, nutritional support.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

This publication was supported by Peoples' Friendship University of Russia University Strategic Academic Leadership Program.

Вступление

В 2019 году на планете проживали 1 млрд людей в возрасте 60 лет и старше. По прогнозам ВОЗ, их количество увеличится к 2030 году до 1,4 млрд к 2050 году – до 2,1 млрд [1]. В Российской Федерации в 2010 году из 142,9 млн населения 26,0 млн (18,2%) были старше 60 лет, в 2020 году люди этой возрастной группы составляли уже 32,8 млн (22,4%) [2].

Одной из основных проблем для здоровья пожилого человека является саркопения – прогрессирующее генерализованное заболевание скелетной мускулатуры, ассоциированное с повышенным риском неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, физическую инвалидизацию и смертность [3]. Согласно данным Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей, распространенность саркопении составляет 5–13 % среди людей в возрасте 60–70 лет и от 11 до 50 % – среди людей старше 80 лет [4].

При первичной саркопении происходит прогрессирующая генерализованная потеря силы, массы и функции скелетных мышц вследствие старения без воздействия других причин. По данным исследований, к 80 годам человек теряет 35–40 % мышечной массы, характерной для

20-летнего. Различия в силе мышц у молодежи и здоровых пожилых людей в возрасте 60–80 лет составляют 20–40 %, и эта разница увеличивается до 50 % у людей старше 80 лет [5]. Саркопения ассоциирована с повышенным риском госпитализаций, инвалидизации и смертности [6, 7]. Учитывая старение населения и значительные экономические затраты на лечение и уход за такими пациентами, саркопения представляет собой серьезную медико-социальную проблему.

В основе развития саркопении лежат нарушение нервно-мышечного взаимодействия, дисбаланс между синтезом и распадом мышечных волокон, возрастные изменения гормонального фона, а также хронический воспалительный процесс, оксидативный стресс и определенные факторы образа жизни. Происходит атрофия мышечных волокон, снижение количества альфа-моторных нейронов спинного мозга и накопление жира в мышцах. При старении наблюдается прогрессирующая потеря нейронов, в том числе двигательных, которая приводит к денервации мышечных волокон и нарушению сокращения мышц. В ответ на это миоциты синтезируют хемотаксические вещества, которые стимулируют реинервацию за счет расширения оставшихся моторных нейронов. Однако

с возрастом этот динамический процесс деинервации-реинервации начинает давать сбой, в результате чего наблюдается значительная атрофия мышечных волокон, в основном быстро сокращающихся (тип II), с постепенным уменьшением их размера и объема, сопровождающаяся заменой мышечной ткани жировой и соединительной тканью. Процесс синтеза и распада мышечных белков носит динамический характер, при этом основными стимуляторами синтетических процессов являются системы mTOR и протеинкиназы B, инсулин и инсулиноподобный фактор роста – 1, физическая нагрузка, определенные пищевые вещества и их метаболиты [8].

Влияние питания на синтетические процессы в мышцах

Среди множества факторов риска развития саркопении (возраст, генетическая предрасположенность, инсулинорезистентность, потеря альфа-мотонейронов, снижение концентрации половых гормонов и др.) [9] основными модифицируемыми факторами являются низкая физическая активность и недостаточность питания.

В пожилом возрасте могут наблюдаться разнообразные нарушения питания, которые будут оказывать негативное влияние на организм в целом и мышечную систему в частности. Одним из таких нарушений является белково-энергетическая недостаточность. Было показано, что в промежутке между 40 и 70 годами потребление пищи снижается в среднем на 25%, наблюдается снижение аппетита и жажды, уменьшаются размер порций и число перекусов [10]. Недостаточное потребление пищи приводит к снижению массы тела и количества мышечной ткани. Было обнаружено, что в китайской популяции именно дефицит массы тела является ключевым фактором риска саркопении [11].

Известно, что физическая нагрузка и употребление белковой пищи стимулируют синтетические процессы в мышцах независимо друг от друга. Прием белка повышает синтез белка в мышцах на 30–100% в среднем на 4 часа [12]. Минимальное количество белка, необходимое взрослому человеку, – 0,8 г на 1 кг массы тела в сутки [13]. Однако с возрастом анаболическое действие белка ослабевает, постпрандиальное усиление синтеза мышечных волокон у пожилых людей замедляется и снижается [14–16]. Вследствие этого для поддержания мышечной массы в старости необходимы более высокие дозы белка – 1,0–1,5 г на 1 кг массы тела в сутки при условии адекватной функции почек. Если для молодых людей достаточно 20 г белка на прием пищи, то для пожилых людей оптимальным является потребление 25–30 г [3], а, возможно, и 40 г [17] высококачественного легкоусвояемого белка.

Качество белковой пищи играет большое значение. Большинство животных продуктов (мясо, рыба, птица, яйца, сыр и творог) являются источниками полноценного белка, обеспечивающего организм всеми незаменимыми аминокислотами в необходимом количестве. В большинстве растительных белков одна или несколько незаменимых кислот содержатся в недостаточном количестве для удовлетворения потребности человека. Так, в бобовых не хватает метионина и цистеина, в зерновых – лизина

и треонина. Дополнительный прием 15 г комплекса незаменимых аминокислот (НАК) показал способность стимулировать синтез белка и у молодых людей, и у пожилых [18], превосходя по анаболическому действию аналогичные количества сывороточного белка [19]. Вместе с тем при сравнении равных количеств (6,72 г) НАК в выделенном виде или в составе сывороточного белка было показано, что сывороточный белок сильнее стимулирует прирост мышц у пожилых людей [20]. Максимальный синтез мышечных белков наблюдается при потреблении 15 г НАК или более 30 г сывороточного белка [21], в меньших дозах НАК не оказывают выраженного влияния на объем, силу или функцию мышц у пожилых людей [22]. В условиях вынужденного постельного режима прием незаменимых аминокислот (по 15 г три раза в день) может способствовать сохранению мышечной функции у пожилых людей, не влияя на чувство насыщения [23].

Из всех незаменимых аминокислот ключевую роль в стимуляции синтеза мышечных белков играет лейцин [24, 25]. Для усиления синтеза мышц после еды рацион должен содержать не менее 700–3000 мг лейцина в дополнение к комплексу других незаменимых аминокислот [12]. В метаанализе, объединившем результаты 16 исследований, лейцин показал способность стимулировать прирост общей и безжировой массы тела у пожилых людей с саркопенией, не оказывая влияния на силу мышц [26].

Наряду с использованием белковых и аминокислотных смесей в настоящее время наблюдается повышение интереса к другим веществам, способным оказывать анаболическое действие, таким как метаболит лейцина β-гидрокси-β-метилмасляная кислота (β-гидрокси-β-метилбутират – ГМБ). Лейцин, поступающий в организм в составе белков пищи или специализированных пищевых продуктов, под действием трансаминазы разветвленных аминокислот (BCAT2) превращается в α-кетоизокапроновую кислоту в реакции обратимого трансаминирования. Затем большая часть α-кетоизокапроновой кислоты транспортируется в печень и в митохондриях гепатоцитов окисляется до ацетил-кофермента А [27]. Меньшая часть (5–10%) α-кетоизокапроновой кислоты превращается в ГМБ в клетках мышц и печени. Образующийся ГМБ объединяется с коферментом А в ГМБ-КоА, и впоследствии может превращаться в β-гидрокси-β-метилглутарил-КоА, который под действием редуктазы трансформируется в мевалоновую кислоту, из которой может синтезироваться холестерин.

Механизм действия

ГМБ оказывает анаболическое и антикатаболическое действие. Он влияет на клетки скелетной мускулатуры посредством нескольких механизмов: стимулирует синтез белка; повышает целостность сарколеммы за счет более высокой доступности цитозольного холестерина, образующегося из ГМБ; подавляет убиквитин-опосредованную деградацию белка и апоптоз клеток, усиливает пролиферацию и дифференцировку мышечных стволовых клеток. ГМБ оказывает влияние на обмен белков, чувствительность к инсулину и гипертрофию мышечных волокон [28].

ГМБ опосредует свое действие на синтез белка в мышечных клетках через несколько сигнальных путей: активирует mTORC1, стимулирует синтез гормона роста/инсулиноподобного фактора роста-1 и др.

Сигнальный путь mTOR является одним из ключевых механизмов, стимулирующих синтез белка в мышечных клетках [29], а ГМБ является ключевым веществом, стимулирующим сигнальный путь mTOR [30]. ГМБ активирует протеинкиназу B (Akt), которая, в свою очередь, активирует mTORC1 киназу и подавляет фактор транскрипции FOXO1. mTORC1 киназа фосфорилирует 4EBP (eIF4E связывающие белки), в результате 4EBP отсоединяется от фактора инициации трансляции eIF-4E и на рибосомах мышечных клеток начинается синтез белковых молекул. Фактор транскрипции FOXO1 индуцирует аутофагию в мышечных клетках, его супрессия предупреждает атрофию мышц [29]. Таким образом, ГМБ стимулирует синтез и уменьшает разрушение белка в мышечных клетках.

ГМБ нельзя рассматривать только как метаболит пищевого лейцина. Оптимальная доза ГМБ не может быть получена из обычного рациона питания из-за низкого содержания и недостаточной скорости превращения лейцина в ГМБ. Употребление лейцина в количестве 3,42 г приводило лишь к незначительному повышению концентрации ГМБ до 10 мкмоль [29], а анаболическое действие ГМБ проявляется в культуре миоцитов при концентрации не менее 50 мкмоль. В клинических исследованиях было показано, что высокие концентрации ГМБ в плазме (до 400 мкмоль) достигаются только при употреблении добавок, содержащих ГМБ (2,4 г).

Образование ГМБ из лейцина в организме с возрастом снижается [31]. Ежедневный дополнительный прием уже готового ГМБ оказывает антикатаболический эффект: снижает протеолиз, увеличивает мышечную массу и уменьшает повреждение мышц у пожилых людей. Кроме того, в экспериментальных моделях было показано, что ГМБ может уменьшать возрастные когнитивные нарушения [32] и улучшать нервно-мышечную передачу [33]. Таким образом, добавки ГМБ представляют собой альтернативу для профилактики атрофии и дисфункции мышц у пожилых людей.

Формы ГМБ

В практике применяются две формы добавок, содержащих ГМБ, – кальциевая соль ГМБ (ГМБ-Са) и ГМБ в форме свободной кислоты (ГМБ-К). Существуют противоречивые данные об их биодоступности. В экспериментальных исследованиях биодоступность жидкой суспензии ГМБ-Са была на 27–54% выше, чем у ГМБ-К [34]. Вместе с тем в исследовании J. C. Fuller с соавт. (2015) было показано, что у людей ГМБ-К в форме капсул усваивается значительно быстрее и полнее, чем ГМБ-Са. При этом максимальная концентрация ГМБ в крови составляла 270,2 мкмоль/л при приеме ГМБ-К против 153,9 мкмоль/л при приеме ГМБ-Са и достигалась через 45 минут вместо 134 минут соответственно [35]. При растворении в воде биодоступность ГМБ-Са возрастала и становилась сравнима с таковой ГМБ-К [36]. Несмотря на различия в фармакокинетике этих двух форм ГМБ, в клинических исследованиях они показали схожую эффективность. В практике чаще всего используется доза 3 г ГМБ, разделенная на 2–3 приема исходя из данных, полученных

в исследовании P. M. Gallagher с соавт. (2000) о максимальном приросте синтеза белка при приеме 38 мг ГМБ на 1 кг массы тела в сутки по сравнению с 76 мг/кг в сутки [37].

Антикатаболическое действие ГМБ

Ранее антикатаболическое действие ГМБ было изучено в отношении повреждения мышц, вызванного физическими упражнениями (exercise-induced muscle damage). Непривычные эксцентрические сокращения, во время которых мышца удлиняется под нагрузкой, сопровождаются механическим разрушением саркомеров, воспалительной реакцией, оксидативным стрессом и изменением в крови и моче концентрации маркеров повреждения: отдельных мышечных белков (креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), 3-метилгистидина [3-МГ]), провоспалительных маркеров, продуктов окисления и гормонов стресса (кортизол, гормон роста и др.). ГМБ показал способность уменьшать повреждение мышц, активность воспалительной реакции и оксидативного стресса, а также влиять на гормональный фон.

В единовременных экспериментах прием ГМБ-Са за час до интенсивных эксцентрических упражнений предупреждал подъем ЛДГ в посттренировочный период [38]. Прием 1 г ГМБ-К показал способность уменьшать интенсивность оксидативного стресса после физической нагрузки [39]. В еще одном краткосрочном исследовании предварительный прием ГМБ-К приводил к менее выраженному повышению КФК в крови по сравнению с плацебо – 104 против 329% соответственно ($p = 0,004$) и 3-метилгистидина в моче, более быстрому субъективному восстановлению через 48 часов после тренировки с отягощениями большого объема [40]. Противовоспалительный эффект кратковременного приема ГМБ-К был продемонстрирован в исследовании J. R. Townsend (2013), где на этапе восстановления повышение фактора некроза опухоли α (ФНО- α) наблюдалось в группах добровольцев, получавших плацебо или применявших погружение в ледяную воду, но не у тех, кто принимал ГМБ-К или использовал комбинацию ГМБ и криотерапии [41].

В исследовании J. M. Wilson (2014) [42] добавление 3 г ГМБ-К к программе силовых тренировок приводило к уменьшению образования КФК и кортизола по сравнению с плацебо на 9–10-й неделе максимальных нагрузок. При приеме ГМБ также наблюдались увеличение силы мышц и более выраженный прирост тощей массы тела по сравнению с плацебо.

Противовоспалительное действие ГМБ было показано в исследовании у солдат, проходящих курс интенсивной военной подготовки, включающей марш-броски с тяжелым снаряжением в условиях недостатка сна. Оценивалась динамика провоспалительных маркеров до и после курса подготовки на фоне приема 3 г ГМБ или плацебо. Прием ГМБ в течение 23 дней способствовал достоверно более низким концентрациям ФНО- α по сравнению с плацебо. У солдат, получавших ГМБ, также была отмечена тенденция к большему объему большой приводящей мышцы бедра и менее выраженному повышению концентрации гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, интерлейкинов-8 и -10, интерферона- γ и фракталкина по сравнению с плацебо [43].

A. Asadi (2017) продемонстрировал снижение концентрации адренокортикотропного гормона и кортизола и повышение концентрации гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1) при приеме ГМБ-К на фоне 6-недельных силовых тренировок, динамика всех показателей была более выраженной, чем в группе плацебо [44].

Вместе с тем в ряде работ средней продолжительности (6–14 дней) прием ГМБ не приводил к выраженному уменьшению боли или динамике маркеров повреждения [45–47]. Отличие результатов от ранее изложенных может быть обусловлено недостаточной продолжительностью приема, невысокой интенсивностью физической нагрузки или другими факторами, требующими дальнейшего изучения.

Влияние ГМБ на состав тела

ГМБ усиливает бета-окисление жирных кислот и стимулирует пролиферацию и гипертрофию мышечных клеток. Это способствует изменению компонентного состава тела – снижению жировой и наращиванию мышечной массы, при этом эффект зависит от калорийности рациона питания, степени тренированности человека, продолжительности и интенсивности физических нагрузок. Общая масса тела может при этом оставаться неизменной, незначительно снижаться или повышаться.

Влияние ГМБ на массу и состав тела было изучено в разных возрастных группах. Nissen (1996) впервые исследовал действие ГМБ на состав тела и физическую работоспособность на фоне силовых физических нагрузок у мужчин 19–29 лет разной степени тренированности. При нагрузках малой и средней интенсивности (часовая тренировка три раза в неделю) и калорийности суточного рациона питания, равной 2320–2460 ккал в день, употребление ГМБ в течение 3 недель замедляло снижение общей массы тела: потеря массы составила 1,42 кг в группе плацебо против 0,26 и 0,41 кг при приеме 1,5 и 3 г ГМБ в день соответственно. Снижение массы тела происходило преимущественно за счет уменьшения содержания жировой массы: на 1,8, 1,0 и 1,6 кг соответственно. Одновременно было обнаружено явное дозозависимое действие ГМБ на содержание безжировой массы: если в группе плацебо прирост составил 0,4 кг, то прием 1,5 и 3,0 г ГМБ приводил к увеличению тощей массы на 0,8 и 1,2 кг соответственно [48].

В условиях относительной гипокалорийной диеты и интенсивных физических тренировок за 12 недель у профессиональных гребцов происходило незначительное снижение массы тела (на 1,4–1,9 кг). При этом в группе плацебо содержание безжировой массы тела сократилось на 2,1 кг, в то время как прием 3,0 г ГМБ частично защищал мышечную массу от разрушения (потеря в среднем – 1,0 кг) и способствовал снижению жировой массы – на 0,9 кг [49].

Несмотря на результаты полученные в отдельных исследованиях, метаанализ 2020 года не подтвердил влияния ГМБ на массу, состав тела или силу мышц у людей в возрасте 18–45 лет, принимающих ГМБ совместно с силовыми нагрузками [50]. Этот обзор продолжил ряд метаанализов, показавших неэффективность ГМБ в отношении массы тела у тренированных людей и профессиональных спортсменов [51, 52].

Последующие исследования и метаанализы подтвердили, что наибольший эффект ГМБ оказывает на состав тела у людей, ведущих малоподвижный образ жизни, и у больных с катаболическим синдромом (онкология, травмы, ожоги).

Метаанализ девяти исследований показал, что у пожилых людей прием ГМБ способствует увеличению безжировой массы тела в среднем на 0,59 кг (95 % ДИ: 0,32–0,87; $Z = 4,24$; $p < 0,001$), не оказывая влияния на содержание жировой массы. Эффект наблюдался только при изолированном приеме ГМБ без сопутствующих физических нагрузок [53]. Схожие результаты были получены в метаанализе J. Courel-Ibáñez с соавт. (2019) [30]. У пожилых здоровых людей, занимающихся разными видами физических упражнений, дополнительный прием ГМБ не оказывал существенного влияния на состав тела, силу или функцию мышц. Необходимо отметить, что в метаанализы включались исследования разной продолжительности (6 недель – 1 год), при этом большинство исследований с применением физических упражнений характеризовались более короткими сроками проведения (6–8 недель). J. R. Stout (2015) указывал на то, что для снижения жировой массы необходимо сочетание ГМБ и силовых нагрузок на протяжении 12–24 недель [54].

Прием ГМБ в комплексе с витамином D на протяжении 12 месяцев способствовал увеличению силы мышц и значительному улучшению функционального состояния пожилых людей, ведущих малоподвижный образ жизни [55]. Также, как описывалось ранее, добавление комплекса к физической нагрузке не оказывало аддитивного эффекта.

В комбинации с аргинином и лизином ГМБ способствовал не только увеличению объема, но и улучшению силы и функции мышц у пожилых женщин при приеме в течение 12 недель. Синтез белка в организме при этом увеличивался в среднем на 20 % [56].

Интересно, что, хотя сама по себе физическая нагрузка сильнее всего определяет массу и состав тела, дополнительный прием ГМБ может влиять на распределение жировой ткани. У женщин с избыточной массой тела и ожирением в постменопаузальном периоде добавление комплекса ГМБ с аргинином и глутамином к низкокалорийной диете на протяжении 4 недель способствовало более эффективной потере висцеральной жировой ткани. Разница с группой плацебо составила 153,6 г [57]. Одновременно прием комплекса способствовал сохранению безжировой массы тела и улучшению цвета и эластичности кожи, состояние которой часто ухудшается при похудении. У здоровых пожилых мужчин дополнительный прием ГМБ в сочетании с 12-недельной программой силовых тренировок способствовал значительному уменьшению абдоминальной жировой ткани [54], что важно для профилактики центрального ожирения и сопутствующих метаболических нарушений.

Известно, что постельный режим оказывает негативное влияние на объем и силу мышц. Здоровые пожилые люди за 10 дней постельного режима теряют около 1,5 кг тощей массы тела, из которых 0,95 кг составляют мышцы нижних конечностей, что приводит к снижению изокинетической силы разгибателей колена на 16 % [58]. Было показано, что прием 3 г ГМБ во время постельного

режима и в процессе 8-недельной программы реабилитации помогает сохранить мышечную массу в отличие от плацебо [59]. Предполагают, что отчасти этот эффект может быть обусловлен тем, что ГМБ стимулирует внутримышечное накопление триглицеридов в период постельного режима и поддерживает более высокий уровень окислительного фосфорилирования в митохондриях во время 8-недельной реабилитационной программы [60]. Улучшение функции митохондрий важно, так как их повреждение и связанное с этим увеличение образования активных форм кислорода являются одним из патогенетических механизмов, лежащих в основе саркопении [61].

У пациентов старше 65 лет с переломом бедра, у 72 % из которых была диагностирована саркопения, добавление ГМБ к стандартной диете и программе реабилитации способствовало улучшению функционального состояния пациентов. В отличие от группы плацебо, в группе пациентов, получавших ГМБ, не происходило снижения индекса массы тела и тощей массы конечностей [62].

Если исходно ГМБ позиционировался как эргогенное средство при занятиях спортом, то в последние годы набирает популярность его применение как части клинического, в том числе энтерального питания, для пациентов с различными патологическими состояниями, при которых наблюдается потеря мышечной массы и ухудшение функции скелетной мускулатуры. При этом ГМБ может использоваться как в форме монопрепарата, так и в составе комплексных формул с белком, отдельными аминокислотами (аргинином, глутамином), витамином D и другими веществами. ГМБ показал эффективность при применении при травмах, артропластике, онкологических заболеваниях, бронхоэктатической болезни, хирургических операциях на желудке и саркопении на фоне недостаточности питания. Метаанализ, объединивший результаты 15 таких исследований и 2137 пациентов, показал, что прием ГМБ незначительно увеличивает массу скелетной мускулатуры и повышает силу мышц [63]. Эффект был небольшой, но статистически достоверный. В разных исследованиях, наряду с этим, прием ГМБ способствовал более быстрому заживлению ран, повышению мобильности, сохранению силы разных групп мышц.

Безопасность ГМБ

Безопасность ГМБ была изучена в большом количестве экспериментальных и клинических исследований [64]. ГМБ применяется в спортивной и терапевтической практике более 20 лет. При приеме на протяжении года в комплексе с аргинином и лизином он показал не только высокую эффективность в отношении тощей массы тела у пожилых людей, но и отсутствие побочных эффектов. Прием 2–3 г ГМБ-Са не влиял на маркеры функции почек и печени, липидный профиль и другие биохимические показатели [65].

В целом прием ГМБ хорошо зарекомендовал себя в клинической практике, в первую очередь у пациентов с катаболическими процессами, малоподвижных или обездвиженных. Вопрос о целесообразности его включения в программы физических тренировок у здоровых пожилых людей остается открытым.

Список литературы / References

- World Health Organization. Ageing [cited 2021 June 29]; https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab_1
- Федеральная служба государственной статистики. Распределение населения по возрастным группам [cited 2021 June 29]; <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>
- Federal State Statistics Service of Russia. Population distribution by age group [cited 2021 June 29]; <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>
- Клинические рекомендации «Старческая астения». Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». 2020. Clinical guidelines «Senile asthenia». All-Russian public organization «Russian Association of Gerontologists and Geriatricians». 2020.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1; 48 (1): 16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing*. 2019 Jul 1; 48(4): 601. PMID: 30312372; PMCID: PMC6322506.
- Gielen E, Beckwee D, Delaere A, De Brucker S, Vandewoude M, Bautmans I; Sarcopenia Guidelines Development Group of the Belgian Society of Gerontology and Geriatrics (BSGG). Nutritional interventions to improve muscle mass, muscle strength, and physical performance in older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutr Rev*. 2021 Jan 9; 79 (2): 121–147. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa011. PMID: 32483625.
- Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster JY, Bruyère O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017 Jan 17; 12 (1): e0169548. DOI: 10.1371/journal.pone.0169548. PMID: 28095426; PMCID: PMC5240970.
- Kitamura A, Seino S, Abe T, Nofuji Y, Yokoyama Y, Amano H, Nishi M, Taniguchi Y, Narita M, Fujiwara Y, Shinkai S. Sarcopenia: prevalence, associated factors, and the risk of mortality and disability in Japanese older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021 Feb; 12 (1): 30–38. DOI: 10.1002/jcsm.12651. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33241660; PMCID: PMC7890144.
- Liguori I, Russo G, Aran L, Bulli G, Curcio F, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P. Sarcopenia: assessment of disease burden and strategies to improve outcomes. *Clin Interv Aging*. 2018 May 14; 13: 913–927. DOI: 10.2147/CIA.S149232. PMID: 29785098; PMCID: PMC5957062.
- Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *Clin Geriatr Med*. 2011 Aug; 27 (3): 337–9. DOI: 10.1016/j.cger.2011.03.003. Epub 2011 Jun 8. PMID: 21824550.
- Robinson SM, Reginster JY, Rizzoli R, Shaw SC, Kanis JA, Bautmans I, Bischoff-Ferrari H, Bruyère O, Cesari M, Dawson-Hughes B, Fielding RA, Kaufman JM, Landi F, Malafarina V, Rolland Y, van Loon LJ, Vellas B, Visser M, Cooper C; ESCO working group. Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? *Clin Nutr*. 2018 Aug; 37 (4): 1121–1132. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.08.016. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28927897; PMCID: PMC5796643.
- Lau EM, Lynn HS, Woo JW, Kwok TC, Melton LJ 3rd. Prevalence of and risk factors for sarcopenia in elderly Chinese men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Feb; 60 (2): 213–6. DOI: 10.1093/gerona/60.2.213. PMID: 15814865.
- Jäger R, Kerkick CM, Campbell BI, Cribb PJ, Wells SD, Skwiat TM, Purpura M, Ziegenfuss TN, Ferrando AA, Arent SM, Smith-Ryan AE, Stout JR, Arciero PJ, Ormsbee MJ, Taylor LW, Wilborn CD, Kalman DS, Kreider RB, Willoughby DS, Hoffman JR, Krzykowski JL, Antonio J. International Society of Sports Nutrition Position Stand: protein and exercise. *J Int Soc Sports Nutr*. 2017 Jun 20; 14: 20. DOI: 10.1186/s12970-017-0177-8. PMID: 28642676; PMCID: PMC5477153.
- Protein and amino acid requirements in human nutrition: report of a joint. FAO/WHO/UNU expert consultation. 2007. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43411/WHO_TRS_935_eng.pdf?ua=1
- Moore DR, Churchward-Venne TA, Witard O, Breen L, Burd NA, Tipton KD, Phillips SM. Protein ingestion to stimulate myofibrillar protein synthesis requires greater relative protein intakes in healthy older versus younger men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015 Jan; 70 (1): 57–62. DOI: 10.1093/gerona/glu103. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25056502.
- Wall BT, Gorissen SH, Pennings B, et al. Aging is accompanied by a blunted muscle protein synthetic response to protein ingestion. *PLoS One*. 2015; 10: e0140903.
- Yang Y, Breen L, Burd NA, Hector AJ, Churchward-Venne TA, Josse AR, Tamopolsky MA, Phillips SM. Resistance exercise enhances myofibrillar protein synthesis with graded intakes of whey protein in older men. *Br J Nutr*. 2012 Nov 28; 108 (10): 1780–8. DOI: 10.1017/S0007114511007422. Epub 2012 Feb 7. PMID: 22313809.
- Kerkick CM, Wilborn CD, Roberts MD, Smith-Ryan A, Kleiner SM, Jäger R, Collins R, Cooke M, Davis JN, Galvan E, Greenwood M, Lowery LM, Wildman R, Antonio J, Kreider RB. ISSN exercise & sports nutrition review update: research & recommendations. *J Int Soc Sports Nutr*. 2018 Aug 1; 15 (1): 38. DOI: 10.1186/s12970-018-0242-y. PMID: 30068354; PMCID: PMC6090881.
- Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Zhang XJ, Volpi E, Wolf SE, Aarsland A, Ferrando AA, Wolfe RR. Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004 Mar; 286 (3): E321–8. DOI: 10.1152/ajpendo.00368.2003. Epub 2003 Oct 28. PMID: 14583440.
- Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Katsanos CS, Zhang XJ, Wolfe RR. Differential stimulation of muscle protein synthesis in elderly humans following isocaloric ingestion of amino acids or whey protein. *Exp Gerontol*. 2006 Feb; 41 (2): 215–9. DOI: 10.1016/j.exger.2005.10.006. Epub 2005 Nov 23. PMID: 16310330.
- Katsanos CS, Chinkes DL, Paddon-Jones D, Zhang XJ, Aarsland A, Wolfe RR. Whey protein ingestion in elderly persons results in greater muscle protein accretal than ingestion of its constituent essential amino acid content. *Nutr Res*. 2008 Oct; 28 (10): 651–8. DOI: 10.1016/j.nutres.2008.06.007. PMID: 19083472; PMCID: PMC2612691.
- Marshall RN, Smeuninx B, Morgan PT, Breen L. Nutritional Strategies to Offset Disuse-Induced Skeletal Muscle Atrophy and Anabolic Resistance in Older Adults: From Whole-Foods to Isolated Ingredients. *Nutrients*. 2020 May 25; 12 (5): 1533. DOI: 10.3390/nu12051533. PMID: 32466126; PMCID: PMC7284346.
- Yoshimura Y, Wakabayashi H, Yamada M, Kim H, Harada A, Arai H. Interventions for Treating Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Jun 1; 18 (6): 553.e1–553.e16. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.03.019. PMID: 28549707.
- Ferrando AA, Paddon-Jones D, Hays NP, Kortebein P, Ronsen O, Williams RH, McComb A, Symons TB, Wolfe RR, Evans W. EAA supplementation to increase nitrogen intake improves muscle function during bed rest in the elderly. *Clin Nutr*. 2010 Feb; 29 (1): 18–23. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.03.009. Epub 2009 May 5. PMID: 19419806.
- Moro TJ, Ebert S, Adams C, Rasmussen B. Amino Acid Sensing in Skeletal Muscle. *Trends Endocrinol. Metab*. 2016; 27, 796–806.
- Wolfson RL, Sabatini D. The Dawn of the Age of Amino Acid Sensors for the mTORC 1 Pathway. *Cell Metab*. 2017; 26, 301–309.
- Komar B, Schwingshackl L, Hoffmann G. Effects of leucine-rich protein supplements on anthropometric parameter and muscle strength in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging*. 2015 Apr; 19 (4): 437–46. DOI: 10.1007/s12603-014-0559-4. PMID: 25809808.
- Kaczka P, Michalczuk MM, Jastrzab R, Gawelczyk M, Kubicka K. Mechanism of Action and the Effect of Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate (HMB) Supplementation on Different Types of Physical Performance – A Systematic Review. *J Hum Kinet*. 2019; 68: 211–222.



myHMB + Витамин D

**ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ
КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ
ЗДОРОВОГО ДОЛГОЛЕТИЯ**

myHMB® (бета-гидрокси-бета-метилбутират) улучшает мышечное здоровье людей старшего поколения путём стимулирования синтеза белка и снижения разрушения мышечной ткани. Более высокий уровень Витамина D₃ также способствует увеличению силы и превосходной мышечной функции, особенно у пожилых людей.

Исследования показали, что комбинация myHMB® и Витамина D₃ может усилить эффект, помогая улучшить мышечную функцию. Длительное исследование, проведённое за последний год, показывает, что преимущества myHMB® и Витамина D₃ проявляются как в случае физических упражнений, так и без них.

Healthy Muscles. Healthy Life.

Узнайте больше на сайте: www.myhmb.com/nih



ООО «Полингредиентыс»

Тел. +7 (499) 398-54-72

E-mail: pavel.sorokin@polingredients.ru

www.polingredients.ru



Partners in Innovation

28. Albert FJ, Morente-Sánchez J, Ortega FB, Castillo MJ, Gutiérrez Á. Usefulness of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) supplementation in different sports: an update and practical implications. *Nutr Hosp*. 2015; 32 (1): 20–33.
29. Kamei Y, Hatazawa Y, Uchitomi R, Yoshimura R, Miura S. Regulation of Skeletal Muscle Function by Amino Acids. *Nutrients*. 2020; 12 (1): 261. Published 2020 Jan 19.
30. Courel-Ibáñez J, Vetrovsky T, Dadova K, Pallarés JG, Steffi M. Health Benefits of β -Hydroxy- β -Methylbutyrate (HMB) Supplementation in Addition to Physical Exercise in Older Adults: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019 Sep 3; 11 (9): 2082. DOI: 10.3390/nu11092082. PMID: 31484462; PMCID: PMC6769498.
31. Shreeram S, Ramesh S, Puthan JK, Balakrishnan G, Subramanian R, Reddy MT, Pereira SL. Age associated decline in the conversion of leucine to β -hydroxy- β -methylbutyrate in rats. *Exp Gerontol*. 2016 Jul; 80: 6–11. DOI: 10.1016/j.exger.2016.03.021. Epub 2016 Apr 9. PMID: 27073170.
32. Munroe M, Mahmassani ZS, Dvoretzky S, Reid JJ, Miller BF, Hamilton K, Rhodes JS, Boppart MD. Cognitive function is preserved in aged mice following long-term β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation. *Nutr Neurosci*. 2020 Mar 23 (3): 170–182. DOI: 10.1080/1028415X.2018.1483101. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29914347.
33. Kougas DG, Das T, Perez AB, Pereira SL. A role for nutritional intervention in addressing the aging neuromuscular junction. *Nutr Res*. 2018 Feb 17; 53: 1–14. DOI: 10.1016/j.nutres.2018.02.006. PMID: 29804584.
34. Shreeram S, Johns PW, Subramanian S, Ramesh S, Vaidyanathan V, Puthan JK, Mandal S, Mamidi VK, Gillingham RW. The relative bioavailability of the calcium salt of β -hydroxy- β -methylbutyrate is greater than that of the free fatty acid form in rats. *J Nutr*. 2014 Oct; 144 (10): 1549–55. DOI: 10.3945/jn.114.196527. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25143371.
35. Fuller JC Jr, Sharp RL, Angus HF, Baier SM, Rathmacher JA. Free acid gel form of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) improves HMB clearance from plasma in human subjects compared with the calcium HMB salt. *Br J Nutr*. 2011 Feb; 105 (3): 367–72. DOI: 10.1017/S0007114510003582. Epub 2010 Dec 7. PMID: 21134325.
36. Wilkinson DJ, Hossain T, Limb MC, Phillips BE, Lund J, Williams JP, Brook MS, Cegielski J, Philp A, Ashcroft S, Rathmacher JA, Szewczyk NJ, Smith K, Atherton PJ. Impact of the calcium form of β -hydroxy- β -methylbutyrate upon human skeletal muscle protein metabolism. *Clin Nutr*. 2018 Dec; 37 (6 Pt A): 2068–2075. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.09.024. Epub 2017 Oct 6. PMID: 29097038; PMCID: PMC6295980.
37. Gallagher PM, Carrithers JA, Godard MP, Schulze KE, Trappe SW. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate ingestion, Part I: effects on strength and fat free mass. *Med Sci Sports Exerc*. 2000 Dec; 32 (12): 2109–15. DOI: 10.1097/00005768-200012000-00022. PMID: 11128859.
38. Wilson JM, Kim JS, Lee SR, Rathmacher JA, Dalmay B, Kingsley JD, Koch H, Manninen AH, Saadati R, Panton LB. Acute and timing effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on indirect markers of skeletal muscle damage. *Nutr Metab (Lond)*. 2009 Feb 4; 6: 6. DOI: 10.1186/1743-7075-6-6. PMID: 19193206; PMCID: PMC2642830.
39. Arazi H, Hosseini Z, Asadi A, Ramirez-Campillo R, Suzuki K. β -Hydroxy- β -Methylbutyrate Free Acid Attenuates Oxidative Stress Induced by a Single Bout of Plyometric Exercise. *Front Physiol*. 2019 Jun 25; 10: 776. DOI: 10.3389/fphys.2019.00776. PMID: 31293445; PMCID: PMC6603230.
40. Wilson JM, Lowery RP, Joy JM, Walters JA, Baier SM, Fuller JC Jr, Stout JR, Norton LE, Sikorski EM, Wilson SM, Duncan NM, Zanchi NE, Rathmacher J. β -Hydroxy- β -methylbutyrate free acid reduces markers of exercise-induced muscle damage and improves recovery in resistance-trained men. *Br J Nutr*. 2013 Aug 28; 110 (3): 538–44. DOI: 10.1017/S0007114512005387. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23286834.
41. Townsend JR, Fragala MS, Jajirner AR, Gonzalez AM, Wells AJ, Mangine GT, Robinson EH 4th, McCormack WP, Beyer KS, Pruna GJ, Boone CH, Scanlon TM, Bohner JD, Stout JR, Hoffman JR. β -Hydroxy- β -methylbutyrate (HMB)-free acid attenuates circulating TNF- α and TNFR1 expression postresistance exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 2013 Oct 15; 115 (8): 1173–82. DOI: 10.1152/jappphysiol.00738.2013. Epub 2013 Aug 1. PMID: 23908318.
42. Wilson JM, Lowery RP, Joy JM, Andersen JC, Wilson SM, Stout JR, Duncan N, Fuller JC, Baier SM, Naimo MA, Rathmacher J. The effects of 12 weeks of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate free acid supplementation on muscle mass, strength, and power in resistance-trained individuals: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Appl Physiol*. 2014 Jun; 114 (6): 1217–27. DOI: 10.1007/s00421-014-2854-5. Epub 2014 Mar 6. PMID: 24599749; PMCID: PMC4019830.
43. Hoffman JR, Gephner Y, Stout JR, Hoffman MW, Ben-Dov D, Funk S, Daimont I, Jajirner AR, Townsend JR, Church DD, Shelef J, Rosen P, Avital G, Chen Y, Frankel H, Ostfeld I. β -Hydroxy- β -methylbutyrate attenuates cytokine response during sustained military training. *Nutr Res*. 2016 Jun; 36 (6): 553–63. DOI: 10.1016/j.nutres.2016.02.006. Epub 2016 Feb 21. PMID: 27188901.
44. Asadi A, Arazi H, Suzuki K. Effects of β -Hydroxy- β -methylbutyrate-free Acid Supplementation on Strength, Power and Hormonal Adaptations Following Resistance Training. *Nutrients*. 2017 Dec 2; 9 (12): 1316. DOI: 10.3390/nu9121316. PMID: 29207472; PMCID: PMC5748766.
45. Paddon-Jones D, Keech A, Jenkins D. Short-term beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation does not reduce symptoms of eccentric muscle damage. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2001 Dec; 11 (4): 442–50. DOI: 10.1123/jism.11.4.442. PMID: 11915779.
46. Hoffman JR, Cooper J, Wendell M, Im J, Kang J. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on power performance and indices of muscle damage and stress during high-intensity training. *J Strength Cond Res*. 2004 Nov; 18 (4): 747–52. DOI: 10.1519/JSC.101.1574078.
47. Nunan D, Howatson G, van Someren KA. Exercise-induced muscle damage is not attenuated by beta-hydroxy-beta-methylbutyrate and alpha-ketoglutaric acid supplementation. *J Strength Cond Res*. 2010 Feb; 24 (2): 531–7. DOI: 10.1519/JSC.0b013e3181c4d370. PMID: 20072045.
48. Nissen S, Sharp R, Ray M, Rathmacher JA, Rice D, Fuller JC, Abumrad N. Effect of leucine metabolite beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on muscle metabolism during resistance-exercise training. *J Appl Physiol*. 1996; 81 (5): 2095–2104.
49. Durkalec-Michalski K, Jeszka J. The efficacy of a β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation on physical capacity, body composition and biochemical markers in elite rowers: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Int Soc Sports Nutr*. 2015; 12: 31. Published 2015 Jul 30. DOI: 10.1186/s12970-015-0092-9.
50. Jakubowski JS, Nunes EA, Teixeira FJ, Vescio V, Morton RW, Banfield L, Phillips SM. Supplementation with the Leucine Metabolite β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) does not Improve Resistance Exercise-Induced Changes in Body Composition or Strength in Young Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020 May 23; 12 (5): 1523. DOI: 10.3390/nu12051523. PMID: 32456217; PMCID: PMC7285233.
51. Sanchez-Martinez J, Santos-Lozano A, Garcia-Hermosa A, Sadarangani KP, Cristi-Montero C. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on strength and body composition in trained and competitive athletes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Sci Med Sport*. 2018 Jul; 21 (7): 727–735. DOI: 10.1016/j.jsams.2017.11.003. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29249685.
52. Holland BM, Roberts BM, Krieger JW, Schoenfeld BJ. Does HMB Enhance Body Composition in Athletes? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Strength Cond Res*. 2019 Dec 20. DOI: 10.1519/JSC.0000000000003461. Epub ahead of print. PMID: 31868817.
53. Lin Z, Zhao Y, Chen Q. Effects of oral administration of β -hydroxy β -methylbutyrate on lean body mass in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med*. 2021 Apr; 12 (2): 239–251. DOI: 10.1007/s41999-020-00409-9. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33034021.
54. Stout JR, Fukuda DH, Kendall KL, Smith-Ryan AE, Moon JR, Hoffman JR. β -Hydroxy- β -methylbutyrate supplementation and resistance exercise significantly reduce abdominal adiposity in healthy elderly men. *Exp Gerontol*. 2015 Apr; 64: 33–4. DOI: 10.1016/j.exger.2015.02.012. Epub 2015 Feb 17. PMID: 25700845.
55. Rathmacher JA, Pitchford LM, Khoo P, Angus H, Lang J, Lowry K, Ruby C, Krajek AC, Fuller JC, Sharp RL. Long-term Effects of Calcium β -Hydroxy- β -Methylbutyrate and Vitamin D3 Supplementation on Muscular Function in Older Adults With and Without Resistance Training: A Randomized, Double-blind, Controlled Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Oct 15; 75 (11): 2089–2097. DOI: 10.1093/gerona/glaa218. PMID: 32857128; PMCID: PMC7566440.
56. Flakoll P, Sharp R, Baier S, Levenhagen D, Carr C, Nissen S. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. *Nutrition*. 2004 May; 20 (5): 445–51. DOI: 10.1016/j.nut.2004.01.009. PMID: 15105032.
57. Rondonelli M, Nichetti M, Peroni G, Naso M, Faliva MA, Iannello G, Di Paolo E, Perna S. Effect of a Food for Special Medical Purposes for Muscle Recovery, Consisting of Arginine, Glutamine and Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate on Body Composition and Skin Health in Overweight and Obese Class I Sedentary Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2021 Mar 17; 13 (3): 975. DOI: 10.3390/nu13030975. PMID: 33802917; PMCID: PMC8002755.
58. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA*. 2007 Apr 25; 297 (16): 1772–4. DOI: 10.1001/jama.297.16.1772-b. PMID: 17456818.
59. Deutz NE, Pereira SL, Hays NP, Oliver JS, Edens NK, Evans CM, Wolfe RR. Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on lean body mass during 10 days of bed rest in older adults. *Clin Nutr*. 2013 Oct; 32 (5): 704–12. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.02.011. Epub 2013 Mar 4. PMID: 23514626.
60. Standley RA, Distefano G, Pereira SL, Tian M, Kelly OJ, Coen PM, Deutz NEP, Wolfe RR, Good-paster BH. Effects of β -hydroxy- β -methylbutyrate on skeletal muscle mitochondrial content and dynamics, and lipids after 10 days of bed rest in older adults. *J Appl Physiol (1985)*. 2017 Nov 1; 123 (5): 1092–1100. DOI: 10.1152/jappphysiol.00192.2017. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28705993.
61. Cholewa JM, Dardevet D, Lima-Souares F, de Araújo Pessôa K, Oliveira PH, Dos Santos Pinho JR, Nicastro H, Xia Z, Cabido CE, Zanchi NE. Dietary proteins and amino acids in the control of the muscle mass during immobilization and aging: role of the MPS response. *Amino Acids*. 2017 May; 49 (5): 811–820. DOI: 10.1007/s00726-017-2390-9. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28175999.
62. Malafarina V, Uribe-Olano F, Malafarina C, Martinez JA, Zulet MA. Effectiveness of nutritional supplementation on sarcopenia and recovery in hip fracture patients. A multi-centre randomized trial. *Maturitas*. 2017 Jul; 101: 42–50. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.04.010. Epub 2017 Apr 22. PMID: 28539168.
63. Bear DE, Langan A, Dimidi E, Wandrag L, Haridge SDR, Hart N, Connolly B, Whelan K. β -Hydroxy- β -methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2019 Apr 1; 109 (4): 1119–1132. DOI: 10.1093/ajcn/nqy373. PMID: 30982854.
64. Manjarrez-Montes-de-Oca R, Torres-Vaca M, González-Gallego J, Alvear-Ordones I. El β -hidroxibeta-metilbutirato (HMB) como suplemento nutricional (I): metabolismo y toxicidad [β -hydroxy- β -methylbutyrate as a dietary supplement (I): metabolism and toxicity]. *Nutr Hosp*. 2014 Nov 27; 31 (2): 590–6. Spanish. DOI: 10.3305/nh.2015.31.2.8432. PMID: 25617539.
65. Baier S, Johannsen D, Abumrad N, Rathmacher JA, Nissen S, Flakoll P. Year-long changes in protein metabolism in elderly men and women supplemented with a nutrition cocktail of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB), L-arginine, and L-lysine. *J Parenter Enteral Nutr*. 2009 Jan-Feb; 33 (1): 71–82. DOI: 10.1177/0148607108322403. PMID: 19164608.

Статья поступила / Received 12.07.2021

Получена после рецензирования / Revised 20.07.2021

Принята в печать / Accepted 29.07.2021

Сведения об авторах

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Пигарёва Юлия Анатольевна, к.м.н., зав. отделением клинической диетологии², ассистент кафедры диетологии и клинической нутрициологии ФНМО медицинского института¹. E-mail: 1092153068@rudn.ru

Магомедова Хадиджат Абдулхаликовна, ассистент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: h.magomedova@ave-aptaka.ru

¹ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Никитина Елена Александровна, e-mail: nikitina-ea1@rudn.ru

About authors

Nikitina Elena A., PhD Med, assistant professor of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Orlova Svetlana V., DM Sci, professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4689-3591

Pigareva Yulia A., PhD Med, head of Dept of Clinical Dietetics².

E-mail: yupigareva@yandex.ru

Magomedova Khadizhat A., assistant of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹. E-mail: h.magomedova@ave-aptaka.ru

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia²City Clinical Hospital n.a. V.V. Vinogradov, Moscow, Russia

Corresponding author: Nikitina Elena A. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru

For citation: Nikitina E.A., Orlova S.V., Pigareva Yu.A., Magomedova Kh.A. β -hydroxy- β -methylbutyrate: role and prospects applications in gerontology. *Medical alphabet*. 2021;(21): 94–100. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-94-100



Пробиотики: настоящее и будущее

Е. А. Никитина, С. В. Орлова, А. А. Орлова

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

Адекватное взаимодействие между макроорганизмом и микробиотой лежит в основе правильного обмена веществ, роста и развития человека. Микробиом представляет собой совокупность микроорганизмов, тесно связанную с организмом человека и оказывающую всестороннее влияние на его здоровье и функционирование. Дополнительное введение пробиотиков может способствовать целенаправленной коррекции метаболических нарушений, воспалительной реакции, иммунного ответа и устойчивости к действию неблагоприятных факторов. Вместе с тем необходимо учитывать, что эффективность пробиотика зависит от выбранного штамма микроорганизма, формы, дозы и длительности применения. Данный обзор посвящен современным данным о роли пробиотиков в профилактике и комплексной терапии соматических заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиом, микробиота, пробиотики, лактобактерии, бифидобактерии, инфекции, сахарный диабет, ожирение, аллергия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Probiotics: present and future

E. A. Nikitina, S. V. Orlova, A. A. Orlova

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

Adequate interaction between macroorganism and microbiota underlies the correct metabolism, growth and development of a human. The microbiome is a collection of microorganisms that is closely related to the human body and has a comprehensive impact on its health and function. Additional administration of probiotics can assist targeted correction of metabolic disorders, inflammation, immune response, and resistance to adverse factors. At the same time, it must be considered that the effectiveness of a probiotics depend on the selected strain of the microorganism, form, dose and duration of use. This review is devoted to current data on the role of probiotics in the prevention and adjuvant therapy of somatic diseases.

KEY WORDS: microbiome, microbiota, probiotics, lactobacilli, bifidobacteria, infections, diabetes mellitus, obesity, allergy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

This publication was supported by Peoples' Friendship University of Russia's Strategic Academic Leadership Program.

Микробиота, или микроорганизмы определенной области, среды обитания или геологического периода, и микробиом, как совокупность всех микроорганизмов (бактерий, вирусов, простейших и т.д.), их генетических элементов и взаимодействий с организмом человека, являются в настоящее время предметом пристального изучения врачей различных специальностей. За последние годы накапливается все больше данных о влиянии микробиома на здоровье человека в целом и отдельных органов и систем в частности. Установлена связь между состоянием микробиоты кишечника и структурой и активностью головного мозга, печени, мышц, почек, иммунной системы, кожи и т.д. Наш обзор посвящен новейшим данным о применении пробиотических препаратов для профилактики и комплексной терапии различных заболеваний.

Согласно определению ВОЗ, пробиотики – живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина [1]. Для того чтобы относиться пробиотикам, микроорганизм должен быть способен выживать в желудочно-кишечном тракте и размножаться в кишечнике, приносить пользу хозяину за счет размножения или проявляемой активности, быть нетоксичным и непатогенным, обеспечивать защиту от патогенных микроорганизмов и не передавать устойчивость к антибиотикам.

В кишечнике человека обитают триллионы бактерий, представляющих более 500 видов, принадлежащих к четырем основным типам: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. Около 60% всех кишечных бактерий принадлежат к типу *Firmicutes*, включающему более 250 родов грамположительных бактерий, включая *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Clostridium* и *Mycoplasma*. Среди типа *Actinobacteria* (грамположительные бактерии) самым распространенным является род *Bifidobacterium*.

Пробиотиками могут быть микроорганизмы из группы бактерий или дрожжей, но большинство пробиотиков содержат грамположительные кокки и палочки родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Человек может получать пробиотические микроорганизмы в составе натуральных продуктов питания, в том числе дополнительно обогащенных, например, лактобактериями, в форме биологически активных добавок к пище (БАД) [2] или лекарственных препаратов. Натуральными источниками пробиотических микроорганизмов являются кисломолочные продукты, квашеные и соленые овощи, ферментированные соевые продукты, квас, хлеб на закваске и т.д.

В натуральных жидких кисломолочных продуктах содержание молочнокислых микроорганизмов должно составлять не менее 1×10^7 колониеобразующих единиц

(КОЕ)/мл (г). В обогащенной пищевой продукции, в названии которой, как правило, присутствует приставка «био-», допустимо содержание пробиотических микроорганизмов не менее 10^9 КОЕ /мл (г) [2]. В лекарственных средствах содержание пробиотических микроорганизмов может варьироваться в зависимости от формы препарата и установленной терапевтической дозы.

Влияние пробиотиков на человека опосредовано за счет нескольких механизмов. Пробиотики вступают в прямую конкуренцию с патогенными микроорганизмами, препятствуя их колонизации и размножению; способствуют обновлению и поддержанию барьерной функции слизистых оболочек; принимают участие в переваривании пищи, образовании витаминов и детоксикации ксенобиотиков; синтезируют метаболиты, оказывающие регулирующее действие на иммунную систему, обмен веществ, воспаление и функцию отдельных клеток организма человека.

Антимикробное действие пробиотических микроорганизмов было обнаружено одним из первых и на данный момент является наиболее изученным. Пробиотики используются как самостоятельные препараты для профилактики и лечения инфекционных заболеваний различных локализаций, а также в комбинации с антибиотиками для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи, кандидоза и других осложнений.

Пробиотики выделяют антимикробные вещества, препятствуют или конкурируют за адгезию с патогенными микроорганизмами, стимулируют врожденный и приобретенный иммунный ответ, усиливают барьерную функцию слизистых оболочек и регулируют интенсивность воспалительной реакции [3]. Необходимо учитывать, что разные штаммы с разной степенью активности влияют на развитие разных патогенов. Например, *L. acidophilus* La-14 подавляет развитие золотистого стафилококка и возбудителя сальмонеллеза *Salmonella typhimurium*, но мало активна в отношении кишечной палочки [4].

В настоящее время разработана концепция кишечного-органного или кишечного-системного осей, которая предполагает наличие двунаправленной связи и взаимной зависимости между состоянием микробиоты кишечника и функцией различных органов и тканей.

Пробиотики и периодонт

Пробиотические микроорганизмы могут подавлять размножение отдельных патогенных микроорганизмов в ротовой полости, оказывать иммуномодулирующее действие и предупреждать резорбцию костной ткани, что делает их важным средством для защиты зубов и десен [5]. Штаммы *L. brevis* KABPTM-052 (CECT 7480) и *L. plantarum* KABPTM-051 (CECT 7481) демонстрируют ингибирующую активность в отношении *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* и *Fusobacterium nucleatum in vitro*, при этом обладают низкой ацидогенной активностью, что важно для профилактики кариеса, не переносят гены антибиотикорезистентности и хорошо колонизируют на слизистой оболочке ротовой полости при использовании пробиотика в форме жевательной резинки. Более высокий уровень *L. brevis* достоверно коррелировал со снижением

индекса зубного налета. Среди пациентов, получавших пробиотик, количество пациентов с зубными налетами уменьшилось, в то время как в группе плацебо такого эффекта не наблюдалось [6].

При хроническом периодонтите добавление пробиотиков может способствовать повышению эффективности нехирургических методов лечения, в частности удаления зубного камня и выравнивания поверхности корней зуба [7]. В ранних исследованиях применялись *L. reuteri* или комбинация *L. reuteri* с *L. salivarius* в форме пастилок или ополаскивателя для полости рта. В исследовании 2020 года исследовалось действие *B. lactis* HN019 при периодонтите. Прием пастилок с пробиотиком способствовал уменьшению индекса зубного налета через 30 дней и кровоточивости десневой борозды через 90 дней после процедуры удаления зубного камня и выравнивания корня. *B. lactis* HN019 снижал адгезию *Porphyromonas gingivalis* к клеткам слизистой оболочки ротовой полости и демонстрировал антимикробный потенциал против патогенных микроорганизмов, вызывающих воспаление парадонта [8].

Кишечно-легочная ось

Дендритные клетки, присутствующие в стенке кишечника, и макрофаги дыхательных путей могут собирать и представлять антигены лимфоцитам в соседних лимфоидных тканях. Циркулируя в лимфатической системе, эти локально активированные клетки модулируют системный иммунитет организма. Кокрейновский анализ 12 исследований, в которых приняли участие 3720 участников, включая детей, людей трудоспособного и пожилого возраста, рассмотрел применение пробиотиков при острых респираторных заболеваниях (ОРЗ). Пробиотики в форме обогащенных пищевых продуктов и БАД к пище продемонстрировали как профилактический, так и терапевтический эффекты. Прием пробиотиков способствовал снижению числа заболевших на 47% (ОР = 0,53; 95% ДИ: 0,37–0,76; $p < 0,001$), продолжительности болезни – в среднем на 1,89 дня (95% ДИ: -2,03 – -1,75; $p < 0,001$), количества прописываемых антибиотиков – на 35% (ОР = 0,65; 95% ДИ: 0,45–0,94) и пропусков занятий в школе по причине простуды – на 90% (ОР = 0,10; 95% ДИ: 0,02–0,47) [9]. В исследованиях применялись различные штаммы микроорганизмов: *L. plantarum*, *L. paracasei* 8700: 2, *L. rhamnosus* (GG или HN001), *L. casei* Shirota, *L. bulgaricus* OLL 073R-1, *L. acidophilus*, *L. gasseri*, *S. thermophilus* OLS3059, *B. lactis* BB-12, *B. bifidum* MF 20/5, *B. animalis* и *B. longum* SP 07/3 в количестве 10^9 – 10^{10} КОЕ в день, за исключением одного исследования, в котором использовались более низкие дозы – 5×10^7 КОЕ в день *L. gasseri* PA 16/8, *B. longum* SP 07/3 и *B. bifidum* MF 20/5.

Эффективность пробиотиков была доказана в разных возрастных группах. Так, у людей старше 60 лет прием монокомпонентных пробиотиков как в форме обогащенных напитков, так и в составе БАД способствовал снижению заболеваемости и продолжительности ОРЗ [10].

Интересно, что снижение риска развития ОРЗ и влияние на симптомы простуды может быть опосредовано через разные механизмы. Например, *B. animalis* ssp. *lactis* HN019

 **NUTRILITE™**

Exclusively from **Amway**



БАЛАНС ВНУТРИ

МИЛЛИАРДЫ
ДРУЗЕЙ
НА ЗАЩИТЕ



12+



Имеются противопоказания. Необходимо проконсультироваться со специалистом.

БАДЫ NUTRILITE™ НЕ ЯВЛЯЮТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

и *L. paracasei* Lpc-37 способствуют повышению фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов и усиливают противоопухолевые эффекты NK-клеток [11, 12]. Даже один и тот же штамм бактерий может вызвать различный иммунный ответ у людей разных возрастных групп. У людей 30–60 лет *L. plantarum* DR 7 подавляла образование провоспалительных цитокинов ИФ- γ и ФНО- α и экспрессию CD4 и CD8, а у людей в возрасте до 30 лет стимулировала образование противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 и экспрессию CD44 и CD117, а также снижала интенсивность перекисного окисления в плазме по сравнению с плацебо [13].

Пробиотики и COVID-19

За последний год пробиотики активно использовались в комплексных программах лечения новой коронавирусной болезни COVID-19 [14]. Согласно полученным данным, добавление мультикомпонентного пробиотика к стандартной схеме лечения в восемь раз снижало риск развития дыхательной недостаточности у госпитализированных пациентов, у которых наблюдалось поражение более 50 % площади легких, по данным томографии. В отличие от пациентов контрольной группы, никто из пациентов, получавших пробиотик, не умер и не был переведен в отделение интенсивной терапии. Препарат содержал *S. thermophilus* DSM 32345, *L. acidophilus* DSM 32241, *L. helveticus* DSM 32242, *L. paracasei* DSM 32243, *L. plantarum* DSM 32244, *L. brevis* DSM 27961, *B. Lactis* DSM 32246, *B. Lactis* DSM 32247 и применялся в дозе $2,4 \times 10^9$ КОЕ в день [15]. После перенесенной инфекции происходит изменение состава и разнообразия микробиоты кишечника, которое сохраняется на протяжении полугода [16]. Снижается концентрация лакто- и бифидобактерий [17] и повышается численность условно патогенных микроорганизмов, включая *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*, *Streptococcus infantis* и *Morganella morganii* [14]. Таким образом, при COVID-19 пробиотики целесообразно использовать для профилактики дисбиоза, микробной транслокации и диареи [14, 15]. В настоящее время анонсированы более 20 исследований по включению пробиотиков в схему лечения новой коронавирусной болезни [18].

Пробиотики и кишечник

Известно, что диарея является второй причиной смерти в мире у детей в возрасте до 5 лет, ежедневно от нее умирает более 2 тысяч детей – больше, чем от СПИДа, малярии и кори вместе взятых [19]. Учитывая различную этиологическую природу инфекционных диарей, а также разнообразие форм и штаммов пробиотиков, объединенный обзор 82 исследований не доказал способность пробиотиков уменьшать количество пациентов, у которых диарея сохраняется 48 часов и более. Эффект в отношении продолжительности диареи оценивался как неопределенный [20]. Вместе с тем при вирусных гастроэнтеритах метаанализ 17 исследований (3082 пациента) показал, что прием пробиотиков снижает продолжительность диареи в среднем на 0,7 дня (95 % ДИ: 0,31–1,09) и госпитализации – на 0,76 дня (95 % ДИ: 0,61–0,92) [21]. У детей прием

пробиотиков способствовал снижению риска ротавирусной диареи на 51 %, при этом наиболее выраженный эффект наблюдался у европеоидов по сравнению с азиатской популяцией. Данный метаанализ показал схожую эффективность ацидофильных бактерий и иных пробиотических микроорганизмов (*L. rhamnosus* 19070–2, *L. reuteri* DSM 12246 и др.) [22]. При сальмонеллезе пробиотики также продемонстрировали эффективность [23].

В тропических странах у детей часто наблюдаются сезонные заболевания, связанные с особенностями влажного климата, который создает благоприятные условия для размножения патогенных бактерий. Прием пробиотика, содержащего *B. lactis* HN019 5×10^9 КОЕ в день или *L. paracasei* Lpc-37 2×10^9 КОЕ в день, способствовал снижению риска развития диареи и лихорадки у детей 2–5 лет в сезон дождей [24].

Профилактическое действие пробиотиков в отношении антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) было освещено в кокрейновском обзоре, объединившем 33 исследования и 6352 ребенка [25]. Было обнаружено, что прием пробиотиков снижает риск развития ААД в среднем на 55 % (OR = 0,45; 95 % ДИ: 0,36–0,56; $I^2 = 57\%$) и продолжительность диареи приблизительно на один день. В качестве пробиотиков использовались различные виды бактерий родов *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, а также сахаромикеты, *Clostridium butyricum* или *Leuconostoc cremoris* по отдельности или в комбинации. Наиболее выраженный защитный эффект продемонстрировали высокие дозы пробиотиков ($\geq 5 \times 10^9$ КОЕ в день). Тяжелых негативных побочных реакций при приеме пробиотиков выявлено не было.

Пробиотики также снижают риск развития такого грозного осложнения антибиотикотерапии как колит, вызванный *Clostridium difficile*. В метаанализе, объединившем 19 исследований и 6261 госпитализированного пациента, вероятность развития инфекции снижалась на 57 % при добавлении пробиотика, при этом наибольший эффект наблюдался при назначении препарата в первые 2 дня от начала антибиотикотерапии [26]. При уже развившейся инфекции прием комплекса *L. acidophilus* NCFM, *L. paracasei* Lpc-37, *B. lactis* Bi-07 и *B. lactis* Bl-04 способствовал сокращению времени диареи [27].

В метаанализе, объединившем результаты 140 исследований, добавление пробиотиков к стандартным схемам лечения язвенной болезни способствовало повышению уровня эрадикации *H. pylori* (84,1 против 70,5 % в контрольной группе) и снижению частоты развития побочных эффектов (14,4 и 30,1 % соответственно) [28]. В исследованиях применялись различные штаммы микроорганизмов – *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium butyricum*, *Saccharomyces boulardii*, *S. lactis*, *Bifidobacterium* и *Enterococcus*. Необходимо отметить, что не все пробиотики были равно эффективны при разных схемах стандартного лечения. Так, при 7-дневной эрадикационной терапии *L. reuteri* и *L. rhamnosus* не показали значимой эффективности по сравнению с контролем, также спорными были результаты, полученные при применении комбинации *Lactobacillus* + *Bifidobacterium*. При 14-дневной трехкомпонентной схеме

были неэффективны монокомпонентные препараты бифидобактерий и противоречивые результаты наблюдались при использовании комбинации *Enterococcus* + *Bacillus subtilis*. Профилактическое действие в отношении побочных эффектов также различалось у разных пробиотиков.

В метаанализе X. Shi с соавт. было показано, что наибольшей эффективностью обладает комбинация пробиотиков с четырехкомпонентной схемой эрадикационной терапии. Прием пробиотиков целесообразно начинать заранее, принимать их все время эрадикационной терапии и на протяжении более 2 недель. Лучшим выбором являются пробиотики на основе лактобактерий и комбинированные формы [29].

Пробиотики используются при различных формах синдрома раздраженного кишечника (СРК). Они включены в клинические рекомендации разных стран как препараты первой линии [30, 31]. Пробиотики, содержащие различные штаммы лакто- и бифидобактерий, способствуют уменьшению абдоминальных болей, вздутия и других симптомов СРК [32]. Предполагают, что наиболее эффективны могут быть монокомпонентные пробиотики с высокой концентрацией микроорганизмов ($\geq 10^{10}$ КОЕ в день) при средней продолжительности приема (< 8 недель). Согласно российским клиническим рекомендациям необходимо отдавать предпочтение пробиотикам с содержанием не менее 10^9 КОЕ в капсуле или таблетке на момент продажи, способствующим уничтожению патогенных микроорганизмов в кишечнике без отрицательного влияния на другие полезные бактерии и покрытым оболочкой, обеспечивающей беспрепятственное прохождение по ЖКТ с последующей доставкой бактериальных клеток в кишку, или микроинкапсулированным препаратам [30]. Хорошо изучено действие *L. acidophilus* NCFM, которая оказывает обезболивающее действие за счет повышения экспрессии генов опиоидных и каннабиноидных рецепторов кишечника, а также уменьшает метеоризм [33, 34].

Психогенная диарея, возникающая на фоне стресса, невротического или депрессивного состояний, также может корректироваться с помощью пробиотиков. Прием 10^9 КОЕ в день *L. plantarum* DR 7 на протяжении 12 недель уменьшал частоту дефекации по сравнению с плацебо и повышал разнообразие микробиоты кишечника [35]. Микроорганизмы, количество которых возрастало на фоне приема пробиотика, оказывают влияние на обмен дофамина и серотонина. Ранее у этого штамма было подтверждено анксиолитическое и антистрессорное действие. Наряду со снижением концентрации кортизола *L. plantarum* DR 7 уменьшал ощущение стресса и тревоги, а в подгруппе людей старше 30 лет еще и улучшал отдельные показатели памяти и когнитивные способности у людей, находящихся в состоянии стресса [36].

Пробиотики по-разному влияют на моторную функцию кишечника у детей и взрослых. В обзоре 2014 года было обнаружено, что у людей старше 18 лет с функциональным запором прием пробиотиков, содержащих *B. lactis*, *E. coli* Nissle, *L. reuteri*, *L. paracasei* или *B. Breve* + *L. plantarum*, сокращает время кишечного транзита, увеличивает частоту и улучшает консистенцию стула. При этом

пробиотики, содержащие *L. casei* Shirota, не оказывали влияния на моторику кишечника [37]. Позднее метаанализ 15 исследований показал, что у взрослых время кишечного транзита сокращается в среднем на 13,75 часа, а частота стула увеличивается на 0,98 в неделю. Эффект наблюдался только при употреблении комплексных пробиотиков (не менее двух видов микроорганизмов) и не наблюдался при использовании монокомпонентных препаратов (*B. lactis* или *B. longum*). Поликомпонентные пробиотики также способствовали уменьшению вздутия и улучшали консистенцию стула [38]. Хорошо зарекомендовала себя комбинация *L. acidophilus* NCFM и *B. lactis* HN019, которая за 2 недели приема значительно сокращала время кишечного транзита у пациентов с хроническими запорами [39]. При хроническом запоре у пожилых людей пробиотики также продемонстрировали высокую эффективность [40].

У детей прием пробиотиков при функциональном запоре показал противоречивые результаты. Наряду с отсутствием эффекта [41, 42] были работы, указывающие на возможное незначительное увеличение частоты стула (на 0,73 эпизода в неделю), в первую очередь в азиатской популяции [43]. В целом в настоящее время назначение пробиотиков детям с функциональным запором представляется нецелесообразным [44, 45].

У недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении пробиотики в среднем на 37% снижают риск развития некротизирующего энтероколита и сепсиса, а также снижают смертность на 20% [46]. Наибольшей активностью обладают комплексные пробиотики, включающие не менее одного штамма лакто- и не менее одного штамма бифидобактерий [47].

Кишечно-печеночная ось

Печень – это еще одна из хорошо изученных точек приложения пробиотиков. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из болезней цивилизации, развитие которой связано с особенностями жизни современного человека. Избыточное несбалансированное питание, малоподвижный образ жизни и обусловленные ими ожирение и инсулинорезистентность приводят к развитию НАЖБП или, согласно новому адаптивному понятию, к «метаболически ассоциированной жировой болезни печени» (МАЗБП). К факторам риска развития НАЖБП относится синдром избыточного бактериального роста с гиперэндотоксинемией, обуславливающий повышенную проницаемость кишечного слизистотканевого барьера, а лечение НАЖБП включает коррекцию дисбиотических изменений. Согласно рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации, при НАЖБП и неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) для снижения уровня трансаминаз, уменьшения инсулинорезистентности или улучшения гистологических показателей необходимо использовать мультиштаммовые пробиотические продукты. При НАЖБП показал эффективность йогурт, обогащенный *L. acidophilus* La5 и *B. lactis* Bb12, и комплексный пробиотик, содержащий *L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *B. breve*, *L. acidophilus*, *B. longum* и *L. bulgaricus* с фруктоолигосахаридами (ФОС), не менее 10^7 КОЕ дважды в день. При НАСГ – таблетированные

пробиотики, содержащие *L. bulgaricus* и *S. thermophilus* в количестве 5×10^8 КОЕ в день или *B. longum* W11 5×10^9 КОЕ в день + ФОС [48, 49].

Кишечно-урогенитальная ось

Влияние пробиотиков на уrogenитальные инфекции неоднозначно и разнится в зависимости от половозрастной группы и схем применения. Пробиотики снижают риск развития или рецидива инфекции мочевых путей у детей, но только в комбинации с антибиотиками [50]. У людей с повреждением спинного мозга комбинации *L. reuteri* RC-14 + *L. GR-1* (RC 14–GR 1) и (или) *L. rhamnosus* GG + *Bifidobacterium* BB-12 не показали способность снижать риск развития инфекций мочевых путей (ИМП) [51].

У женщин в постменопаузальном периоде комплекс 10^9 КОЕ в день *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 эффективно снижал риск рецидива ИМП. На фоне приема пробиотиков число рецидивов ИМП сокращалось в среднем с 7,0 до 3,3 эпизода в год. Эффективность пробиотиков была сравнима с антибиотикотерапией триметопримом-сульфаметоксазолом, но, в отличие от последней, при приеме пробиотиков не развивалась антибиотикорезистентность [52]. У молодых женщин с рецидивирующими ИМП при обострении назначали антибиотикотерапию, за которой следовало применение пробиотиков в форме интравагинальных суппозитория. Пробиотики способствовали колонизации *L. crispatus* и вдвое снижали частоту рецидивов по сравнению с плацебо [53].

Вульвовагиниты – распространенная проблема у женщин репродуктивного возраста, наиболее часто обусловленная кандидозной или бактериальной инфекцией. Кишечно-вагинальная ось хорошо изучена, однако поиск оптимального штамма и формы пробиотика продолжается. *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* и *L. iners* считаются четырьмя основными вагинальными видами лактобактерий. Обычно во влагалищной флоре преобладает одна из этих бактерий, сопровождаемая менее многочисленными и менее часто обнаруживаемыми второстепенными видами, включая *L. acidophilus*, *L. johnsoni*, *L. vaginalis*, *L. fermentum* и *L. reuteri*.

Метаанализ 22 исследований (1788 небеременных женщин) показал, что добавление пробиотиков к антибактериальным или антимикотическим препаратам способствует повышению частоты излечения в два раза и снижению риска рецидива заболевания на 73 % [54]. Необходимо отметить, что прием пробиотиков способствовал клиническому и микробиологическому улучшению только в краткосрочной перспективе, и долгосрочная эффективность (3–6 месяцев после лечения) остается неоднозначной [54, 55]. В иностранных клинических рекомендациях пероральные и вагинальные формы пробиотиков рассматриваются как средство профилактики кандидозных вагинитов, в том числе рецидивирующих форм [56]. Так, добавление вагинального пробиотика *L. plantarum* 11001 к клотримазолу способствует трехкратному снижению риска рецидива вульвовагинального кандидоза по сравнению с моноприменением антимикотика [57].

Комбинация *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 показала способность улучшать цитологические показатели мазка из шейки матки, не оказывая влияния на скорость клиренса вируса папилломы человека с высоким канцерогенным риском [58].

Стрептококк группы В является наиболее частой причиной заболеваемости и смертности от менингита, сепсиса и пневмонии у детей на первой неделе жизни [59]. Этот вид стрептококка колонизирует желудочно-кишечный тракт и половые пути у 15–40% беременных женщин. Для профилактики осложнений у ребенка таким женщинам показано проведение парентеральной антибиотикотерапии во время родов продолжительностью не менее 4 часов, что не всегда технически осуществимо. В связи с этим большое значение имеет коррекция микробиоценоза на этапе беременности. Было обнаружено, что во время беременности, за исключением воздействия на метаболические показатели, прием пробиотиков не оказывает существенного влияния на микробиом влагалища, течение и исход беременности [60–63]. Тем не менее определенные штаммы пробиотиков могут подавлять колонизацию стрептококка группы В во влагалище и прямой кишке во время беременности. Женщины, у которых на 35–37-й неделе обнаруживались положительные тесты на стрептококк группы В, принимали комплекс *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 до начала родов (в среднем 20 дней). К началу родов у 42,9% женщин в группе пробиотиков и у 18,0% в группе плацебо микробиологические тесты становились отрицательными [59].

Пробиотики и метаболизм

Пробиотические микроорганизмы принимают участие в обмене белков, жиров, углеводов, органических кислот и других соединений, влияя тем самым на развитие таких заболеваний, как саркопения, сахарный диабет, ожирение, мочекаменная болезнь и др.

Кишечно-мышечная ось

Участвуя в обмене белков, кишечная микробиота играет важную роль в поддержании физической работоспособности как в молодом, так и пожилом возрасте. В свою очередь, физические упражнения также способны влиять на разнообразие микробиоты кишечника [64, 65], замыкая так называемую кишечно-мышечную ось.

У молодых людей, занимающихся спортом, пробиотики ускоряют переваривание белков, в результате чего повышается концентрация аминокислот, стимулирующих синтез мышечных фибрилл [66]. Микротравмы и воспаление, возникающие после интенсивных физических упражнений, также могут быть скорректированы за счет приема соответствующих штаммов пробиотиков в восстановительном периоде [67, 68]. При чрезмерной тренировочной нагрузке, психологическом стрессе, смене часовых поясов у профессиональных спортсменов часто наблюдается снижение иммунной резистентности и увеличение проницаемости кишечной стенки, что может стать причиной развития инфекционных заболеваний. Определенные штаммы пробиотиков показали способность снижать

заболеваемость ОРЗ и повышать целостность кишечного барьера у спортсменов [69]. В настоящее время пробиотики рассматриваются как потенциально эффективный и безопасный способ повышения работоспособности, скорости восстановления и иммунитета в спорте высших достижений [69]. Основное внимание сосредоточено на поиске наиболее эффективных штаммов микроорганизмов.

У пожилых людей через кишечно-мышечную ось можно регулировать процессы, лежащие в основе развития саркопении: воспаление, обмен веществ и энергии в мышцах, иммунный дисбаланс, инсулинорезистентность и др. [70]. Пробиотики увеличивают доступность аминокислот, синтезируют короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые стимулируют захват глюкозы миоцитами [71] и подавляют образование провоспалительных цитокинов, которые вызывают разрушение скелетной мускулатуры [72–74]. Было обнаружено, что у людей старше 45 лет при хроническом малоактивном воспалении прием пробиотиков способствует снижению концентрации ИЛ-6 в среднем на 0,68 пг/мл и С-реактивного белка – на 0,43 мг/л, превосходя по активности омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, блокаторы ангиотензиновых рецепторов и метформин [75].

Пробиотики и углеводный обмен

Влияние пробиотической микробиоты на углеводный обмен опосредовано через несколько механизмов. Состав кишечной микробиоты может влиять на количество энергии, получаемой из съеденной пищи, мукозальный иммунитет, кишечную проницаемость, время транзита по кишечнику и системное воспаление, лежащие в основе развития сахарного диабета (СД) и его осложнений [76]. КЦЖК не только усиливают инсулин-опосредованное усвоение глюкозы, но и подавляют глюконеогенез в клетках [76, 77]. У пациентов с сахарным диабетом выявляются характерные изменения состава микробиоты кишечника, отличные от микробиома здорового человека. У пациентов с диабетом снижено количество *Firmicutes* и повышено количество *Betaproteobacteria*. Концентрация бетапротееобактерий положительно коррелирует с уровнем глюкозы в плазме. Соотношение между *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, *Bacteroidetes* и *Prevotella spp.*, *Clostridium coccooides* и *E. rectale* также выше у пациентов с диабетом и положительно и значительно коррелирует с уровнем гликемии [76].

Прием пробиотиков при СД 2 типа был проанализирован в большом количестве исследований. В метаанализе, объединившем 15 рандомизированных контролируемых исследований, было показано, что концентрация HbA1c% снижается в среднем на 0,24 % (95 % ДИ: -0,44 – -0,04; $p = 0,02$), глюкозы натощак – на 0,44 ммоль/л (95 % ДИ: -0,74 – -0,15; $p = 0,003$) и индекс НОМА-IR – на 1,07 (95 % ДИ: -1,58 – -0,56; $p < 0,00001$) при приеме пробиотиков [78]. Во всех исследованиях использовались пробиотики, содержащие лактобактерии в форме моно- или поликомпонентных формул, продолжительность приема составляла от 6 до 12 недель. В еще одном метаанализе 28 исследований также было подтверждено гипогликемическое действие пробиотиков, но было отмечено, что эффект

наиболее выражен при краткосрочном приеме (менее 12 недель) и снижается при более длительном применении. Более выраженное влияние на углеводный обмен пробиотики оказывали у пациентов с исходно повышенной концентрацией глюкозы (> 130 мг/дл) и не получавших инсулин [79]. Предполагают, что наибольшей эффективностью обладают поликомпонентные пробиотики, содержащие от 7 до 100 миллиардов КОЕ *L. acidophilus*, *S. thermophilus*, *L. bulgaricus* и (или) *B. lactis* [80]. Наряду с улучшением показателей углеводного обмена пробиотики способствуют снижению концентрации холестерина [80, 81] и улучшению антиоксидантного статуса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [82].

У беременных женщин прием пробиотиков на ранних сроках снижает риск развития гестационного сахарного диабета (ГСД) на 48 % ($P = 0,003$). Метаанализ 13 исследований показал, что пробиотики способствуют снижению концентрации глюкозы натощак в среднем на 0,11 ммоль/л ($p = 0,00030$), инсулина – на 2,06 мкЕд/мл ($p < 0,00001$), индекса НОМА-IR – на 0,38 ($p < 0,00001$), а также снижают концентрацию общего холестерина и триглицеридов у беременных. Все эффекты были статистически значимы только при использовании поликомпонентных пробиотиков. Снижение концентрации глюкозы зависело от дозы ($\geq 6 \times 10^9$ КОЕ в день), раннего начала приема, длительности приема (< 8 недель) и наблюдалось только у беременных, не имеющих ГСД [83]. При имеющемся ГСД прием пробиотиков на протяжении 6–8 недель не вызывал статистически значимого уменьшения концентрации глюкозы, но снижал величину индекса НОМА-IR на 0,69 (95 % ДИ: -1,24 – -0,14; $p = 0,01$) [84].

Исследований о применении пробиотиков при СД 1 типа меньше, однако и они свидетельствуют о положительном действии пробиотических микроорганизмов на углеводный обмен. Прием синбиотика, содержащего 10^9 КОЕ *L. sporogenes* GBI-30, на протяжении 8 недель способствовал снижению концентрации HbA1c, высокочувствительного С-реактивного белка, глюкозы натощак, повышению общей антиоксидантной способности и концентрации инсулина сыворотки [85]. У детей 2–12 лет с впервые выявленным СД 1 типа прием пробиотика на протяжении 3 месяцев способствовал снижению HbA1c, а также общей и болюсной дозы инсулина по сравнению с плацебо [86].

Согласно крупному многоцентровому исследованию TEDDY, раннее начало приема пробиотиков (в первые 27 день после родов) способствовало снижению риска развития сахарного диабета 1 типа на 34 % (ОР = 0,66; 95 % ДИ: 0,46–0,94) у детей с генетической предрасположенностью (генотип HLA-DR-DQ) по сравнению с теми, кто не получал пробиотики или получал их позднее на первом году жизни [87].

Пробиотики и синдром поликистозных яичников

Развитие синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) связано с нарушением гормонального обмена и формированием инсулинорезистентности. У женщин с СПКЯ было продемонстрировано выраженное положительное

влияние пробиотиков на углеводный и липидный обмен. Метаанализ 17 исследований с 1049 пациентками показал, что на фоне приема пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков уровень глюкозы в плазме натощак снижается в среднем на 1,35 (95 % ДИ: -2,22 – -0,49; $p = 0,002$), инсулина натощак – на 0,68 (95 % ДИ: -1,08 – -0,27; $p = 0,001$), НОМА-IR – на 0,73 (95 % ДИ: -1,15 – -0,31; $p = 0,001$), ТГ – на 0,85 (95 % ДИ: -1,59 – -0,11; $p = 0,024$), ОХ – на 1,09 (95 % ДИ: -1,98 – -0,21; $p = 0,015$), ХС-ЛПНП – на 0,84 (95 % ДИ: -1,64 – -0,03; $p = 0,041$) и ХС-ЛПОНП – на 0,44 (95 % ДИ: -0,70 – -0,18; $p = 0,001$) [88]. В еще одном метаанализе было доказано влияние пробиотиков на массу тела, гирсутизм, гормональный и антиоксидантный статус [89].

Пробиотики и липидный обмен

Влияние пробиотиков на липидный обмен было изучено в большом количестве исследований [90]. Было обнаружено, что отдельные штаммы микроорганизмов способны взаимодействовать с холестерином в кишечнике, связывая его или встраивая в клеточную мембрану [91]. *L. plantarum* DR 7 ассимилирует холестерин, предупреждает его накопление в клетках печени и кишечника, а также снижает экспрессию ГМГ-КоА редуктазы [92]. *L. acidophilus* и *L. bulgaricus* синтезируют ферменты, которые катализируют превращение холестерина в метаболиты, которые затем выводятся с калом [93]. Другие пробиотические микроорганизмы (*B. bifidum* ATCC 11863, *B. infantis* KL412, *B. longum* ATCC 15708 и т.д.) за счет гидролазы желчных солей деконъюгируют желчные кислоты, что уменьшает их энтерогепатическую циркуляцию и вынуждает организм мобилизовать холестерин из системного кругооборота в печень для синтеза желчных солей *de novo* [94]. Помимо этого, отдельные пробиотики могут изменять pH кишечника, влиять на образование мицелл, пути транспорта и метаболизм холестерина и липопротеинов [95–97].

Метаанализ 32 рандомизированных клинических исследований показал снижение концентрации общего холестерина (ОХ) на фоне приема пробиотиков. Эффект был более выражен при исходно повышенном уровне холестерина (более 200 мг/дл в сыворотке) и незначительным при нормохолестеринемии. В исследованиях использовались *L. plantarum*, комбинации *L. acidophilus* и *B. lactis*, а также поликомпонентный пробиотик, включающий четыре штамма лактобактерий (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* и *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*), три штамма бифидобактерий (*B. longum*, *B. breve* и *B. infantis*) и термофильный стрептококк. Инкапсулированные формы были более эффективны, чем обогащенные кисломолочные продукты [98]. Необходимо отметить, что кисломолочные продукты, дополнительно обогащенные *L. acidophilus* и *B. lactis*, оказывают более выраженное гипохолестеринемическое действие, чем традиционные йогурты, сделанные на стандартной закваске [99].

Помимо этого, в двух метаанализах было показано, что, наряду со влиянием на концентрацию ОХ, пробиотики снижают содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), не воздействуя значительно на концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) или

триглицеридов (ТГ) [100–103]. Эффективность повышалась при приеме пробиотиков более 4–6 недель и при использовании штаммов *L. acidophilus*, комбинации *Gaio* (*Enterococcus faecium* и два штамма *S. thermophilus*) [101], *L. plantarum* [100] или *L. reuteri* [102] у пациентов до 50 лет с исходно умеренной гиперхолестеринемией (5,18–6,22 ммоль/л) [100].

Пробиотики и ожирение

Известно, что для пациентов с ожирением характерно изменение состава микробиоты кишечника, в первую очередь увеличение представителей *Firmicutes*, к которым относятся лактобактерии, и уменьшение *Bacteroidetes* [104]. Увеличение соотношения *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, по-видимому, облегчает извлечение энергии из съеденной пищи и увеличивает запасы энергии в жировой ткани хозяина. Пробиотики способны оказывать влияние на антропометрические показатели человека. При этом влияние на массу тела зависит от штамма: например, прием *L. acidophilus* приводит к небольшой прибавке массы тела, в то время как *L. gasseri*, напротив, снижают массу тела у людей с ожирением и животных [105]. Разницей в используемых штаммах можно объяснить различия в заключениях метаанализов. Метаанализ, включивший 19 исследований и 1412 участников, не продемонстрировал влияния про- или синбиотиков на массу или индекс массы тела, но выявил снижение обхвата талии в среднем на 0,82 см (95 % ДИ: -1,43 – -0,21) [106]. В другом метаанализе 20 рандомизированных исследований, включавших 1411 человек с избыточной массой тела или ожирением, было показано, что пробиотики снижают индекс массы тела в среднем на 0,73 кг/м² (95 % ДИ: -1,31 – -0,16; $p = 0,0100$), обхват талии – на 0,71 см (95 % ДИ: -1,24 – -0,19; $p = 0,0080$) и обхват бедер – на 0,73 см (95 % ДИ: -1,16 – -0,30, $p = 0,0008$) [107]. При подгрупповом анализе было показано, что пробиотики эффективнее снижают массу тела при употреблении монокомпонентных форм, в составе пищевых продуктов и при продолжительности приема более 8 недель [108].

При исследовании пробиотиков на основе лактобактерий из 14 исследований в двух наблюдалось повышение массы тела, в трех не было обнаружено влияния на вес, в девяти масса тела снижалась. Способствовали снижению массы тела штаммы *L. gasseri*, *L. amylovorus*, комплекс из нескольких видов лактобактерий; комбинации *L. plantarum* с *L. curvatus* или низкокалорийной диетой; *L. acidophilus* с *L. casei*, флавоноидами и низкокалорийной диетой; *L. rhamnosus* с низкокалорийной диетой [109].

У детей при избыточной массе тела и ожирении прием пробиотиков не оказывал значительного влияния на массу тела, антропометрические показатели, показатели углеводного или липидного обмена [110].

Вместе с тем у пациентов с метаболическим синдромом прием пробиотиков способствовал снижению концентрации только ОХ в среднем на 6,66 мг/дл (95 % ДИ: -13,25 – -0,07; $p = 0,04$), не влияя на вес, индекс массы тела, окружность талии, концентрацию глюкозы в крови натощак, инсулина, ТГ, ЛПНП, ЛПВП и индекс НОМА-IR ($p > 0,05$) [111].

Пробиотики и артериальное давление

Помимо влияния на липидный спектр, пробиотики действуют и на другие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Было показано, что прием пробиотиков способствует снижению величины артериального давления. Так в метаанализе 2014 года было показано, что пробиотики снижают систолическое АД в среднем на 3,56 мм рт. ст. (95% ДИ: -6,46 – -0,66), диастолическое АД – на 2,38 мм рт. ст. (95% ДИ: -2,38 – -0,93). Гипотензивный эффект наблюдался при приеме пробиотиков в дозе не менее 10^{11} КОЕ в день на протяжении не менее 8 недель и был более выражен при применении поликомпонентных пробиотиков и при исходном АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. [112].

Гипотензивный эффект особенно выражен у пациентов с СД 2 типа [113]. У пациентов с СД 2 типа прием пробиотиков наряду с улучшением углеводного обмена способствует снижению ОХ, ТГ, систолического АД – на 5,61 мм рт. ст. (95% ДИ: -9,78 – -1,45), диастолического АД – на 3,41 мм рт. ст. (95% ДИ: -6,12 – -0,69 мм рт. ст.), фактора некроза опухоли (ФНО) – α – на 6,92 пг/мл (95% ДИ: 5,95–7,89 пг/мл) [114].

Пробиотики и мочекаменная болезнь

Повышенное потребление с пищей солей щавелевой кислоты – оксалатов – является одним из факторов риска развития мочекаменной болезни. Было обнаружено, что ряд бактерий кишечника принимают участие в обмене оксалатов. Наибольшую активность проявляет *Oxalobacter formigenes*, для которой расщепление оксалата является основным способом получения энергии и углерода. Однако создать пробиотики на основе оксалоактера сложно, поскольку он является облигатным анаэробом. Были разработаны специальные штаммы лактобактерий (*L. acidophilus* La-14), которые обладают такой же высокой способностью разрушать оксалаты, как и *O. formigenes* [115].

При хронической болезни почек прием пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков был ассоциирован со снижением концентрации С-реактивного белка, улучшением антиоксидантного статуса и липидного спектра крови [116].

Кишечно-иммунная ось

Микробиота кишечника оказывает огромное влияние на состояние иммунной системы человека. Помимо участия в защите от инфекционных агентов, микробиота регулирует активность иммунной системы и воспалительной реакции при аллергических и аутоиммунных заболеваниях. В настоящее время сформировалось понятие кожно-кишечно-легочной оси, объединяющее наиболее распространенные формы проявлений нарушения иммунной функции [117, 118]. Пробиотики способны оказывать свое влияние как в антенатальном периоде, так и на протяжении всей жизни человека. Необходимо учитывать, что один и тот же штамм может оказывать разное влияние на иммунитет в зависимости от принимаемой дозы [119]. Пробиотики могут быть использованы для повышения эффективности вакцинации. Было показано, что прием *L. acidophilus* La-14 на протяжении 21 дня способствует более быстрому и выраженному подъему уровня антител IgA и IgG при введении холерной вакцины [4].

Пробиотики и атопический дерматит

Правильная закладка и развитие микробиоты кишечника у ребенка сами по себе оказывают антиаллергенное действие за счет влияния на ось «ИЛ-4 – ИЛ-13», активация которой способствует разрушению кожных покровов при атопическом дерматите [120, 12]. Вместе с тем разнообразие используемых форм и дозировок пробиотиков, разные сроки и продолжительность их приема затрудняют принятие решения об их эффективности и необходимости приема.

В 2014 году Европейская академия аллергологов и клинических иммунологов (ЕААСИ) на основе систематического обзора рандомизированных клинических исследований пришла к выводу, что нет достаточных доказательств в поддержку использования пробиотиков для профилактики пищевой аллергии [122].

Однако в опубликованном в 2015 году руководстве Всемирной аллергологической организации (WAO) указывается, что прием пробиотиков может быть полезен беременным, кормящим женщинам и детям из семей группы риска по развитию аллергических заболеваний с целью снижения риска развития аллергических заболеваний, в первую очередь экземы (атопического дерматита) [123].

В метаанализе 2018 года наряду с подтверждением профилактического действия в отношении экземы у детей до 4 лет были приведены данные о вероятном снижении риска развития аллергии к коровьему молоку у детей 1–2 лет жизни на фоне приема пробиотиков [124]. В 2020 году было показано, что прием пробиотиков именно матерью, а не ребенком, снижает риск развития экземы [125]. Полученные данные указывают на необходимость приема пробиотиков во время беременности и на протяжении первых 6 месяцев жизни младенца для профилактики атопического дерматита [126].

У пациентов с уже развившимся атопическим дерматитом отмечается снижение концентрации бифидобактерий и чаще встречается стафилококк, при этом концентрация бифидобактерий обратно коррелирует с тяжестью заболевания [127]. У детей с экземой прием пробиотиков способствовал снижению количества баллов по шкале оценки степени тяжести атопического дерматита (SCORAD). Наиболее выраженный эффект наблюдался у детей в возрасте от года до 18 лет, но не в младенческом периоде. Из используемых штаммов оказались эффективны *L. fermentum*, *L. salivarius* и поликомпонентные формулы, но не *L. rhamnosus* GG или *L. plantarum*. Прием пробиотиков показал эффективность в азиатских, но не европейских исследованиях [128]. В метаанализе 2020 года было показано снижение баллов SCORAD в среднем на 7,23 (95% ДИ: -10,59 – -3,88; $p < 0,0001$), при этом моно- и поликомпонентные пробиотики оказывали примерно одинаковый эффект и прием пробиотиков не влиял на пациентов моложе года (W. Jiang). Из монокомпонентных пробиотиков, хорошо зарекомендовавших себя при атопическом дерматите, можно выделить *L. sakei* proBio65, которая облегчает симптомы дерматита, оказывает выраженное противовоспалительное действие и увеличивает образование кожного сала, за счет чего улучшается барьерная функция кожи [129].

Пробиотики и аллергический ринит

Одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний являются аллергический ринит. По имеющимся данным, прием пробиотиков не снижает риск развития бронхиальной астмы [130]. Метаанализ 23 исследований показал, что прием пробиотиков может быть полезным для уменьшения симптомов и улучшения качества жизни у пациентов с аллергическим ринитом, несмотря на гетерогенность результатов [131].

Интересно, что при поллинозе снижается концентрация бифидобактерий, клостридий и бактероидов. У пациентов с аллергией на пыльцу березы прием пробиотика, содержащего *L. acidophilus* NCFM и *B. lactis* Bl-04, на протяжении 4 месяцев снижал число страдающих от насморка и заложенности носа. На фоне приема пробиотика количество пациентов, у которых наблюдалась эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки носа, снижалось в 1,6 раза по сравнению с группой плацебо (57,1 против 95%), $p = 0,013$ [132].

Пробиотики и другие

В настоящее время пробиотики изучаются как один из способов оптимизации диетотерапии для профилактики деменции [133], кандидоза и остеопороза в постменопаузальном периоде у женщин [134–136], а также лечения неспецифического язвенного колита [137], паркинсонизма [138], рассеянного склероза [139], ревматоидного артрита [140], заболеваний кожи [141, 142], целиакии [143] и т.д.

Таким образом, в большом количестве исследований и системных анализов доказано профилактическое и лечебное действие пробиотиков при различных инфекционных, метаболических и иммунных заболеваниях. Однако не все пробиотические микроорганизмы действуют одинаково эффективно на различные патогенетические процессы, лежащие в основе развития соматической патологии. Различия в эффективности может быть обусловлено также неправильным выбором формы пробиотика, недостаточной дозой или продолжительностью приема. Вследствие этого необходимы дальнейшее изучение и разработка пробиотиков, обладающих выраженным узкоспециализированным профилактическим и терапевтическим действием, а также исследование оптимальных путей и схем их применения.

Список литературы / References

1. FAO/WHO Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. [Accessed on 21 November 2020]; Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 2002 Available online: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
2. Технический регламент ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» (с изменениями на 8 августа 2019 года) <https://docs.cntd.ru/document/902320560>. Technical Regulations TR CU 021/2011 «On Food Safety» (As amended on August 8, 2019) <https://docs.cntd.ru/document/902320560>
3. Lopez-Santamarina A, Lamas A, Del Carmen Mondragón A, Cardelle-Cobas A, Regal P, Rodríguez-Avila JA, Miranda JM, Franco CM, Cepeda A. Probiotic Effects against Virus Infections: New Weapons for an Old War. *Foods*. 2021 Jan 9; 10 (1): 130. DOI: 10.3390/foods10010130. PMID: 33435315; PMCID: PMC7827890.
4. Technical Memorandum L. acidophilus La-14. <http://03a5bcb.net.solstores.com/images/research/Lacidophilus.pdf>
5. Kumar G, Tewari S, Tagg J, Chikindas ML, Popov IV, Tiwari SK. Can Probiotics Emerge as Effective Therapeutic Agents in Apical Periodontitis? A Review. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021 Apr; 13 (2): 299–314. DOI: 10.1007/s12602-021-09750-2. Epub 2021 Feb 13. PMID: 33580864.
6. Nart J, Jiménez-Garido S, Ramírez-Sebastián A, Astó E, Buj D, Huedo P, Espadaler J. Oral colonization by *Levilactobacillus brevis* KABPTM-052 and *Lactiplantibacillus plantarum* KABPTM-051: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial (Pilot Study). *J Clin Exp Dent*. 2021 May 1; 13 (5): e433–e439. DOI: 10.4317/jced.57771. PMID: 33981389; PMCID: PMC8106927.
7. Ikram S, Hassan N, Raffat MA, Mirza S, Akram Z. Systematic review and meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials using probiotics in chronic periodontitis. *J Investig Clin Dent*. 2018 Aug; 9 (3): e12338. DOI: 10.1111/jicd.12338. Epub 2018 Mar 31. PMID: 29604177.
8. Invernici MM, Furlaneto FAC, Salvador SL, Ouwehand AC, Salminen S, Mantziari A, Vinderola G, Ervolino E, Santana SI, Silva PHF, Messora MR. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 presents antimicrobial potential against periodontopathogens and modulates the immunological response of oral mucosa in periodontitis patients. *PLoS One*. 2020 Sep 22; 15 (9): e0238425. DOI: 10.1371/journal.pone.0238425. PMID: 32960889; PMCID: PMC7508403.
9. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 3; (2): CD006895. DOI: 10.1002/14651858.CD006895.pub3. PMID: 25927096.
10. Strauss M, Mičetić-Turk D, Pogačar MŠ, Fijan S. Probiotics for the Prevention of Acute Respiratory-Tract Infections in Older People: Systematic Review. *Healthcare (Basel)*. 2021 Jun 7; 9 (6): 690. DOI: 10.3390/healthcare9060690. PMID: 34200435; PMCID: PMC8228160.
11. Miller LE, Lehtoranta L, Lehtinen MJ. The Effect of *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* HN019 on Cellular Immune Function in Healthy Elderly Subjects: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017 Feb 24; 9 (3): 191. DOI: 10.3390/n9030191. PMID: 28245559; PMCID: PMC5372854.
12. Forstten S.D., Salazar N., López P., Nikkilä J., Ouwehand A.C., Patterson Angeles, Ruas-Madiedo P., Suarez A., Gonzalez S., & Gueimonde M. (2011). Influence of a Probiotic Milk Drink, Containing *Lactobacillus Paracasei* Lpc-37, on Immune Function and Gut Microbiota in Elderly Subjects. *European Journal of Nutrition & Food Safety*, 1 (3), 159–172. Retrieved from <https://www.journalofns.com/index.php/EJNFS/article/view/30011>
13. Chong HX, Yusoff NAA, Hor YY, Lew LC, Jaafar MH, Choi SB, Yusoff MSB, Wahid N, Abdullah MFL, Zakaria N, Ong KL, Park YH, Liang MT. *Lactobacillus plantarum* DR7 improved upper respiratory tract infections via enhancing immune and inflammatory parameters: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dairy Sci*. 2019 Jun; 102 (6): 4783–4797. DOI: 10.3168/jds.2018-16103. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30954261.
14. Peng J, Zhang M, Yao G, Kwok LY, Zhang W. Probiotics as Adjunctive Treatment for Patients Contracted COVID-19: Current Understanding and Future Needs. *Front Nutr*. 2021 Jun 10; 8: 669808. DOI: 10.3389/fnut.2021.669808. PMID: 34179059; PMCID: PMC822530.
15. d'Ettorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, Campagna G, Pinocchio C, Alessandri F, Roberto F, Rossi G, Celani L, Scagnolari C, Mastropietro C, Trinchieri V, Recchia GE, Mauro V, Antonelli G, Pugliese F, Mastroianni CM. Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the Progression of COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Jul 7; 7: 389. DOI: 10.3389/fmed.2020.00389. PMID: 32733907; PMCID: PMC7358304.
16. Chen Y, Gu S, Chen Y, Lu H, Shi D, Guo J, Wu WR, Yang Y, Li Y, Xu KJ, Ding C, Luo R, Huang C, Yu L, Xu M, Yi P, Liu J, Tao JJ, Zhang H, Lv L, Wang B, Sheng J, Li L. Six-month follow-up of gut microbiota richness in patients with COVID-19. *Gut*. 2021 Apr 8; [gutjnl-2021-324090](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324090). DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324090. Epub ahead of print. PMID: 33833065.
17. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, Li J, Wang H, Yu L, Huang H, Qiu Y, Wei G, Fang Q, Zhou J, Sheng J, Liang T, Li L. [Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020 Feb 21; 49 (1): 147–157. Chinese. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02. PMID: 32096367.
18. Clinicaltrials.gov. Probiotics and COVID. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=probiotic&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>
19. Centers for Disease Control and Prevention. Global Diarrhea Burden. Diarrhea: Common Illness, Global Killer. <https://www.cdc.gov/healthywater/global/diarrhea-burden.html>
20. Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, Gregorio GV, Li C, Dans LF, Allen SJ. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 8; 12 (12): CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub4. PMID: 33295643; PMCID: PMC8166250.
21. Ansari F, Pashazadeh F, Nourollahi E, Hajebrahimi S, Munn Z, Pourjafar H. A Systematic Review and Meta-Analysis: The Effectiveness of Probiotics for Viral Gastroenteritis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2020; 21 (11): 1042–1051. DOI: 10.2174/1389201021662600416123931. PMID: 32297578.
22. Di JB, Gai ZT. Protective efficacy of probiotics on the treatment of acute rotavirus diarrhea in children: an updated meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Sep; 24 (18): 9675–9683. DOI: 10.26355/eurev.202009.23057. PMID: 33015812.
23. Gut AM, Vasiljevic T, Yeager T, Donkor ON. Salmonella infection – prevention and treatment by antibiotics and probiotic yeasts: a review. *Microbiology (Reading)*. 2018 Nov; 164 (11): 1327–1344. DOI: 10.1099/mic.0.000709. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30136920.
24. Hemalatha R, Ouwehand AC, Forstten SD. A community-based randomized double blind controlled trial of *Lactobacillus paracasei* and *Bifidobacterium lactis* on reducing risk for diarrhea and fever in preschool children in an urban slum in India. *Eur J Nutr Food Safety*. 2014; 4 (4): 325–342. http://www.journalrepository.org/media/journals/EJNFS_30/2014/May/Hemalatha442013EJNFS8280_1.pdf
25. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 30; 4 (4): CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub5. PMID: 31039287; PMCID: PMC6490796.
26. Shen NT, Maw A, Tranova LL, Pino A, Ancy K, Crawford CV, Simon MS, Evans AT. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents Clostridium difficile Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Jun; 152 (8): 1889–1900. e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.003. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28192108.
27. Barker AK, Duster M, Valentine S, Hess T, Archbald-Pannone L, Guerrant R, Safdar N. A randomized controlled trial of probiotics for *Clostridium difficile* infection in adults (PICO). *J Antimicrob Chemother*. 2017 Nov 1; 72 (11): 3177–3180. DOI: 10.1093/jac/dkx254. PMID: 28961980; PMCID: PMC5890711.

28. Wang F, Feng J, Chen P, Liu X, Ma M, Zhou R, Chang Y, Liu J, Li J, Zhao Q. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017 Sep; 41 (4): 466–475. DOI: 10.1016/j.clinre.2017.04.004. Epub 2017 May 25. PMID: 28552432.
29. Shi X, Zhang J, Mo L, Shi J, Qin M, Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr; 98 (15): e15180. DOI: 10.1097/MD.00000000000015180. PMID: 30985706; PMCID: PMC6485819.
30. Синдром раздраженного кишечника. Клинические рекомендации РФ 2013–2017 (Россия). <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%81%D0%B8%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BC-%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%B4%D1%80%D0%B0%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE-%D0%BA%D0%B8%D1%88%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B0%D0%BA%D0%B0-%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8-%D1%80%D1%84/15336>. Irritable Bowel Syndrome. Clinical guidelines of the Russian Federation 2013–2017 (Russia). <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%81%D0%B8%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BC-%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%B4%D1%80%D0%B0%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE-%D0%BA%D0%B8%D1%88%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B0%D0%BA%D0%B0-%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8-%D1%80%D1%84/15336>.
31. Fukuda S, Okumura T, Inamori M, Okuyama Y, Kanazawa M, Kamiya T, Sato K, Shiofani A, Naito Y, Fujikawa Y, Hokari R, Maseoka T, Fujimoto K, Kaneko H, Torii A, Matsueda K, Miwa H, Enomoto N, Shimosegawa T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. *J Gastroenterol*. 2021 Mar; 56 (3): 193–217. DOI: 10.1007/s00535-020-01746-z. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538894; PMCID: PMC7932982.
32. Li B, Liang L, Deng H, Guo J, Shu H, Zhang L. Efficacy and Safety of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2020 Apr; 11: 332. DOI: 10.3389/fphar.2020.00332. PMID: 32317962; PMCID: PMC7147251.
33. Lyra A, Hilliä M, Huhtunen T, Männikkö S, Taalikka M, Tennilä J, Tarpila A, Lahtinen S, Ouwehand AC, Veijola L. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World J Gastroenterol*. 2016 Dec 28; 22 (48): 10631–10642. DOI: 10.3748/wjg.v22.i48.10631. PMID: 28082816; PMCID: PMC5192275.
34. Ringel-Kulka T, Palsson OS, Maier D, Carroll I, Galanko JA, Leyer G, Ringel Y. Probiotic bacteria *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* Bi-07 versus placebo for the symptoms of bloating in patients with functional bowel disorders: a double-blind study. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Jul; 45 (6): 518–25. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31820c4d66. PMID: 21436726; PMCID: PMC4372813.
35. Liu G, Chong HX, Chung FY, Li Y, Liang MT. *Lactobacillus plantarum* DR7 Modulated Bowel Movement and Gut Microbiota Associated with Dopamine and Serotonin Pathways in Stressed Adults. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 29; 21 (13): 4608. DOI: 10.3390/ijms21134608. PMID: 32610495; PMCID: PMC7370301.
36. Chong HX, Yusoff NAA, Hor YY, Lew LC, Jaafar MH, Choi SB, Yusoff MSB, Wahid N, Abdullah MFIL, Zakaria N, Ong KL, Park YH, Liang MT. *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Benef Microbes*. 2019 Apr 19; 10 (4): 355–373. DOI: 10.3920/BM2018.0135. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30882244.
37. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2014 Oct; 100 (4): 1075–84. DOI: 10.3945/ajcn.114.089151. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25099542.
38. Zhang C, Jiang J, Tian F, Zhao J, Zhang H, Zhai Q, Chen W. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics on functional constipation in adults. *Clin Nutr*. 2020 Oct; 39 (10): 2960–2969. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.005. Epub 2020 Jan 14. PMID: 32005532.
39. Magro DO, de Oliveira LM, Bernasconi I, Ruela Mde S, Credidio L, Barcelos IK, Leal RF, Arizono Mde L, Fagundes JJ, Teixeira Lde B, Ouwehand AC, Coy CS. Effect of yogurt containing polydextrose, *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* HN019: a randomized, double-blind, controlled study in chronic constipation. *Nutr J*. 2014 Jul 24; 13: 75. DOI: 10.1186/1475-2891-13-75. PMID: 25056655; PMCID: PMC4113128.
40. Martínez-Martínez ML, Calabuig-Tolsá R, Cauli O. The effect of probiotics as a treatment for constipation in elderly people: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017 Jul; 71: 142–149. DOI: 10.1016/j.archger.2017.04.004. Epub 2017 Apr 14. PMID: 28467916.
41. Koppen IJ, Benninga MA, Tabbers MM. Is There A Role for Pre-, Pro- and Synbiotics in the Treatment of Functional Constipation in Children? A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Jul; 63 Suppl 1: S27–35. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001220. PMID: 27380596.
42. Wojtyński K, Szajewska H. Systematic review: probiotics for functional constipation in children. *Eur J Pediatr*. 2017 Sep; 176 (9): 1155–1162. DOI: 10.1007/s00431-017-2972-2. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28762070; PMCID: PMC5563334.
43. Huang R, Hu J. Positive Effect of Probiotics on Constipation in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Apr 28; 7: 153. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00153. PMID: 28503492; PMCID: PMC5408016.
44. Harris RG, Neale EP, Ferreira I. When poorly conducted systematic reviews and meta-analyses can mislead: a critical appraisal and update of systematic reviews and meta-analyses examining the effects of probiotics in the treatment of functional constipation in children. *Am J Clin Nutr*. 2019 Jul 1; 110 (1): 177–195. DOI: 10.1093/ajcn/nqz071. PMID: 31127810.
45. Depoorter L, Vandenplas Y. Probiotics in Pediatrics. A Review and Practical Guide. *Nutrients*. 2021 Jun 24; 13 (7): 2176. DOI: 10.3390/nu13072176. PMID: 34202742; PMCID: PMC8308463.
46. Sun J, Marwah G, Westgarth M, Buys N, Ellwood D, Gray PH. Effects of Probiotics on Necrotizing Enterocolitis, Sepsis, Intraventricular Hemorrhage, Mortality, Length of Hospital Stay, and Weight Gain in Very Preterm Infants: A Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 2017 Sep 15; 8 (5): 749–763. DOI: 10.3945/an.116.014605. PMID: 28916575; PMCID: PMC5593111.
47. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, Weizman AV, Sadeghirad B, McMaster Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Work Group. Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm, Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Gastroenterology*. 2020 Aug; 159 (2): 467–480. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.096. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32592699; PMCID: PMC8014956.
48. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М., Маев И.В., Мартынов А.И., Ройтберг Г.Е., Хлынова О.В., Абдулганиева Д.И., Алексеев С.А., Ардастка М.Д., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Буеверов А.О., Вилинская Е.В., Волинец Г.В., Еремлина Е.В., Гриневич В.Б., Казюлин А.Н., Кашкина Е.И., Козлова И.В., Конев Ю.В., Корочанская Н.В., Кравчук Ю.А., Ли Е.Д., Лоранская И.Д., Махов В.М., Мехтлев С.Н., Навикова В.П., Остроумова О.Д., Павлов Ч.С., Радченко В.Г., Самсонов А.А., Сарсенбаева А.С., Сайфутдинов Р.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Стефанюк О.В., Тарасова Л.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Хавкин А.И., Цыганова Ю.В., Шархун О.О. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 185 (1): 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
49. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L., Okovityy S.V., Drapkina O.M., Maev I.V., Martynov A.I., Roitberg G.E., Hlyanova O.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Ardatskaya M.D., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Bueverov A.O., Vinitskaya E.V., Volynets G.V., Eremina E.Yu., Grinevich V.B., Dolgushina A.I., Kazuyulin A.N., Kashkina E.I., Kozlova I.V., Konev Yu.V., Korochanskaya N.V., Kravchuk Yu.A., Li E.D., Loranskaya I.D., Makhov V.M., Mekhtiev S.N., Novikova V.P., Ostroumova O.D., Pavlov Ch.S., Radchenko V.G., Samsonov A.A., Sarsenbaeva A.S., Sayfudinov R.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Stefanuk O.V., Tarasova L.V., Tkachenko E.I., Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Khavkin A.I., Tsyganova Yu.V., Sharhoun O.O. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021; 1 (1): 4–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>
50. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 'Probiotics and Prebiotics'. 2017 Feb. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>
51. Hosseini M, Youseffard M, Ataei N, Oraei A, Mirzay Razaz J, Izadi A. The efficacy of probiotics in prevention of urinary tract infection in children: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol*. 2017 Dec; 13 (6): 581–591. DOI: 10.1016/j.jpuro.2017.08.018. Epub 2017 Oct 9. PMID: 29102297.
52. Toh SL, Lee BB, Ryan S, Simpson JM, Clezy K, Bossa L, Rice SA, Marial O, Weber GH, Kaur J, Boswell-Ruys CL, Goodall S, Middleton JW, Tuderhope M, Katsiou G. Probiotics [LGG-BB 12 or RC 14-GR 1] versus placebo as prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord injury [PROSCIUTU]: a randomised controlled trial. *Spinal Cord*. 2019 Jul; 57 (7): 550–561. DOI: 10.1038/s41393-019-0251-y. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30814670; PMCID: PMC6760555.
53. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM, Prins JM, Koeijers J, Verbon A, Stobberingh E, Geerlings SE. *Lactobacilli* vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2012 May 14; 172 (9): 704–12. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.777. PMID: 22782199.
54. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, Yarova-Yarovaya Y, Fiedler T, Cox M, Stamm WE. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis*. 2011 May; 52 (10): 1212–7. DOI: 10.1093/cid/cir183. Epub 2011 Apr 14. PMID: 21498386; PMCID: PMC3079401.
55. Jeng HS, Yan TR, Chen JY. Treating vaginitis with probiotics in non-pregnant females: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2020 Oct; 20 (4): 3749–3765. DOI: 10.3892/etm.2020.9090. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32855726; PMCID: PMC7444381.
56. Xie HY, Feng D, Wei DM, Mei L, Chen H, Wang X, Fang F. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 23; 11 (11): CD010496. DOI: 10.1002/14651858.CD010496.pub2. PMID: 29168557; PMCID: PMC6486023.
57. Farr A, Effendy I, Tiri BF, Hof H, Mayer P, Petricevic L, Ruhnke M, Schaller M, Schäfer APA, Willinger B, Mendling W. Vulvovaginal Candidosis (Excluding Mucocutaneous Candidosis): Guideline of the German [DGGG], Austrian [OEGGG] and Swiss [SGGG] Society of Gynecology and Obstetrics [S2k-Level, AWMF Registry Number 015/072, September 2020]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021 Apr; 81 (4): 398–421. DOI: 10.1055/s-1345-8793. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33867561; PMCID: PMC8046514.
58. Palacios S, Espadaler J, Fernández-Moya JM, Prieto C, Salas N. Is it possible to prevent recurrent vulvovaginitis? The role of *Lactobacillus plantarum* I1001 (CECT7504). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Oct; 35 (10): 1701–8. DOI: 10.1007/s10096-016-2715-8. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27393491; PMCID: PMC5035666.
59. Ou YC, Fu HC, Tseng CW, Wu CH, Tsai CK, Lin H. The influence of probiotics on genital high-risk human papilloma virus clearance and quality of cervical smear: a randomized placebo-controlled trial. *BMC Womens Health*. 2019 Jul 24; 19 (1): 103. DOI: 10.1186/s12905-019-0798-y. PMID: 31340789; PMCID: PMC6657108.
60. Ho M, Chang YY, Chang WC, Lin HC, Wang MH, Lin WC, Chiu TH. Oral *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 to reduce Group B *Streptococcus* colonization in pregnant women: A randomized controlled trial. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016 Aug; 55 (4): 515–8. DOI: 10.1016/j.tjog.2016.06.003. PMID: 27590374.
61. Husain S, Allotey J, Drymoussi Z, Wilks M, Fernandez-Felix BM, Whitley A, Dods J, Thangaratnam S, McCourt C, Prosdociimi EM, Wade WG, de Tejada BM, Zamora J, Khan K, Millar M. Effects of oral probiotic supplements on vaginal microbiota during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial with microbiome analysis. *BJOG*. 2020 Jan; 127 (2): 275–284. DOI: 10.1111/1471-0528.15675. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30932317; PMCID: PMC6973149.
62. Buggio L, Somigliana E, Borghi A, Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? *BMC Womens Health*. 2019 Jan 31; 19 (1): 25. DOI: 10.1186/s12905-019-0723-4. PMID: 30704451; PMCID: PMC6357464.
63. Jarde A, Lewis-Mikhael AM, Moayyedi P, Stearns JC, Collins SM, Beyene J, McDonald SD. Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Jan 8; 18 (1): 14. DOI: 10.1186/s12884-017-1629-5. PMID: 29310610; PMCID: PMC5759212.
64. Pérez-Castillo ÍM, Fernández-Castillo R, Lasserrot-Cuadrado A, Gallo-Vallejo JL, Rojas-Carvajal AM, Aguilar-Cordero MJ. Reporting of Perinatal Outcomes in Probiotic Randomized Controlled Trials. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021 Jan 17; 13 (1): 256. DOI: 10.3390/nu13010256. PMID: 33477352; PMCID: PMC7830438.
65. Estaki M, Pither J, Baumeister P, Little JP, Gill SK, Ghosh S, Ahmadi-Vand Z, Marsden KR, Gibson DL. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome*. 2016; 4: 42. DOI: 10.1186/s40168-016-0189-7.

65. Cerda B, Perez M, Perez-Santiago JD, Tornero-Aguilera JF, Gonzalez-Soltero R, Larrosa M. Gut microbiota modification: another piece in the puzzle of the benefits of physical exercise in health? *Front Physiol*. 2016; 7: 51. DOI: 10.3389/fphys.2016.00051.
66. Maathuis AJ, Keller D, Farmer S. Survival and metabolic activity of the Gated-enB30 strain of *Bacillus coagulans* in a dynamic in vitro model of the stomach and small intestine. *Benefic Microbes*. 2010; 1: 31–36. DOI: 10.3920/BM2009.0009.
67. Jäger R, Shields KA, Lowery RP, De Souza EO, Parfitt JM, Hollmer C, Purpura M, Wilson JM. Probiotic *Bacillus coagulans* GBL-30, 6086 reduces exercise-induced muscle damage and increases recovery. *PeerJ*. 2016 Jul 21; 4: e2276. DOI: 10.7717/peerj.2276. PMID: 27547577; PMCID: PMC4963221.
68. Nazemian V, Shadnouch M, Manajehi H, Zaringhalam J. Probiotics and inflammatory pain: a literature review study. *Middle East J Rehab Health*. 2016; 3: e36087.
69. Jäger R, Mohr AE, Carpenter KC, Kerkick CM, Purpura M, Moussa A, Townsend JR, Lamprecht M, West NP, Black K, Gleeson M, Pyne DB, Wells SD, Arent SM, Smith-Ryan AE, Kreider RB, Campbell BJ, Bannock L, Scheiman J, Wissent CJ, Pane M, Kalman DS, Pugh JN, Ter Haar JA, Antonio J. International Society of Sports Nutrition Position Stand: Probiotics. *J Int Soc Sports Nutr*. 2019 Dec 21; 16 (1): 62. DOI: 10.1186/s12970-019-0329-0. PMID: 31864419; PMCID: PMC6925426.
70. Zhao J, Huang Y, Yu X. A Narrative Review of Gut-Muscle Axis and Sarcopenia: The Potential Role of Gut Microbiota. *Int J Gen Med*. 2021 Apr 13; 14: 1263–1273. DOI: 10.2147/IJGM.S301141. PMID: 33880058; PMCID: PMC8053521.
71. Frampton J, Murphy KG, Frost G, Chambers ES. Short-chain fatty acids as potential regulators of skeletal muscle metabolism and function. *Nat Metab*. 2020 Sep; 2 (9): 840–848. DOI: 10.1038/s42255-020-0188-7. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32694821.
72. van Krimpen SJ, Jansen FA, Offenheim VL, Belzer C, van der Ende M, van Norren K. The Effects of Pro-, Pre-, and Synbiotics on Muscle Wasting, a Systematic Review-Gut Permeability as Potential Treatment Target. *Nutrients*. 2021 Mar 29; 13 (4): 1115. DOI: 10.3390/nu13041115. PMID: 33805286; PMCID: PMC8065581.
73. Cruz-Jentoft AJ, Dawson Hughes B, Scott D, Sanders KM, Rizzoli R. Nutritional strategies for maintaining muscle mass and strength from middle age to later life: A narrative review. *Maturitas*. 2020 Feb; 132: 57–64. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.11.007. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31883664.
74. Ticesi A, Nounven A, Cerundolo N, Catania P, Prati B, Tana C, Meschi T. Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia. *Nutrients*. 2019 Jul 17; 11 (7): 1633. DOI: 10.3390/nu11071633. PMID: 31319564; PMCID: PMC6683074.
75. Custodero C, Mankowski RT, Lee SA, Chen Z, Wu S, Manini TM, Hincapié Echeverri J, Sabbà C, Beavers DP, Culey JA, Espeland MA, Fielding RA, Kritchevsky SB, Liu CK, McDermott MM, Miller ME, Tracy RP, Newman AB, Ambrosius WT, Pahor M, Anton SD. Evidence-based nutritional and pharmacological interventions targeting chronic low-grade inflammation in middle-age and older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2018 Sep; 46: 42–59. DOI: 10.1016/j.arr.2018.05.004. Epub 2018 May 25. PMID: 29803716; PMCID: PMC6235673.
76. Tonucci LB, Olbrich Dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, Rocha Ribeiro SM, Duarte Martino HS. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr*. 2017 Feb; 36 (1): 85–92. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.11.011. Epub 2015 Dec 7. PMID: 26732026.
77. Tang R, Li L. Modulation of Short-Chain Fatty Acids as Potential Therapy Method for Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021 Jan 4; 2021: 6632266. DOI: 10.1155/2021/6632266. Erratum in: *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021 Jun 4; 2021: 9756586. PMID: 33488888; PMCID: PMC7801078.
78. Tao YW, Gu YL, Mao XQ, Zhang L, Pei YF. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Transl Med*. 2020 Jan 17; 18 (1): 30. DOI: 10.1186/s12967-020-02213-2. Erratum in: *J Transl Med*. 2020 Feb 28; 18 (1): 105. PMID: 31952517; PMCID: PMC6966830.
79. Rittiphairoj T, Pongpirul K, Janchot K, Mueller NT, Li T. Probiotics Contribute to Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 2021 Jun 1; 12 (3): 722–734. DOI: 10.1093/advances/nmac133. PMID: 33126241; PMCID: PMC8166562.
80. Tiderencel KA, Hutcheon DA, Ziegler J. Probiotics for the treatment of type 2 diabetes: A review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Jan; 36 (1): e3213. DOI: 10.1002/dmrr.3213. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31465625.
81. Bock PM, Telo GH, Ramalho R, Sbaraini M, Leivas G, Martins AF, Schaen BD. The effect of probiotics, prebiotics or synbiotics on metabolic outcomes in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2021 Jan; 64 (1): 26–41. DOI: 10.1007/s00125-020-05295-1. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33047170.
82. Ardeshtiranjani E, Tabatabaei-Malazy O, Mohseni S, Qorbani M, Larijani B, Baradar Jalili R. Effect of probiotics supplementation on glucose and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *Daru*. 2019 Dec; 27 (2): 827–837. DOI: 10.1007/s40199-019-00302-2. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31691101; PMCID: PMC6895351.
83. Han MM, Sun JF, Su XH, Peng YF, Goyal H, Wu CH, Zhu XY, Li L. Probiotics improve glucose and lipid metabolism in pregnant women: a meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2019 Mar; 7 (5): 99. DOI: 10.21037/atm.2019.01.61. PMID: 31019949; PMCID: PMC6462661.
84. Taylor BL, Woodfall GE, Sheedy KE, O'Riley ML, Rainbow KA, Bramwell EL, Kel-low NJ. Effect of Probiotics on Metabolic Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2017 May 5; 9 (5): 461. DOI: 10.3390/nu9050461. PMID: 28475161; PMCID: PMC5452191.
85. Zare Javid A, Aminzadeh M, Haghighi-Zadeh MH, Jamalvand M. The Effects of Synbiotic Supplementation on Glycemic Status, Lipid Profile, and Biomarkers of Oxidative Stress in Type 1 Diabetic Patients. A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Mar 2; 13: 607–617. DOI: 10.2147/DMSO.S238867. PMID: 32184640; PMCID: PMC7060036.
86. Kumar S, Kumar R, Rohilla L, Jacob N, Yadav J, Sachdeva N. A high potency multi-strain probiotic improves glycemic control in children with new-onset type 1 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, and placebo-controlled pilot study. *Pediatr Diabetes*. 2021 Jun 26. DOI: 10.1111/peidi.13244. Epub ahead of print. PMID: 34174128.
87. Uusitalo U, Liu X, Yang J, Aronsson CA, Hummel S, Butterworth M, Lernmark Å, Rewers M, Hagopian W, She JX, Simell O, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer J, Norris JM, Virtanen SM; TEDDY Study Group. Association of Early Exposure of Probiotics and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study. *JAMA Pediatr*. 2016 Jan; 170 (1): 20–8. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.2757. PMID: 26552054; PMCID: PMC4803028.
88. Li Y, Tan Y, Xia G, Shuai J. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021 Jul 21; 1–17. DOI: 10.1080/10408398.2021.1951155. Epub ahead of print. PMID: 34287081.
89. Tabrizi R, Ostadmohammadi V, Akbari M, Lankarani KB, Vakili S, Peymani P, Karamali M, Kolahdooz F, Asemi Z. The Effects of Probiotic Supplementation on Clinical Symptom, Weight Loss, Glycemic Control, Lipid and Hormonal Profiles, Biomarkers of Inflammation, and Oxidative Stress in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019 Jun 4. DOI: 10.1007/s12602-019-09559-0. Epub ahead of print. PMID: 31165401.
90. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Panagiotakos DB, Paragh G, Mikhailidis DP, Milchenko O, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Z, Ray KK, Rizzo M, Sahebkar A, Serban MC, Sperling LS, Toth PP, Vinereanu D, Vrablik M, Wong ND, Banach M. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev*. 2017 Sep 1; 75 (9): 731–767. DOI: 10.1093/nutrit/nux047. PMID: 28938795.
91. Gilliland SE, Nelson CR, Maxwell C. Assimilation of cholesterol by *Lactobacillus acidophilus*. *Appl Environ Microbiol*. 1985 Feb; 49 (2): 377–81. DOI: 10.1128/aem.49.2.377-381.1985. PMID: 3920964; PMCID: PMC238411.
92. Lew LC, Choi SB, Khoo BY, Sreenivasan S, Ong KL, Liong MT. *Lactobacillus plantarum* DR7 Reduces Cholesterol via Phosphorylation of AMPK That Down-regulated the mRNA Expression of HMG-CoA Reductase. *Korean J Food Sci Anim Resour*. 2018 Apr; 38 (2): 350–361. DOI: 10.5851/kosfa.2018.38.2.350. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29805284; PMCID: PMC5960832.
93. Mistry P. Natural cholesterol-lowering products: focus on probiotics. *Br J Community Nurs*. 2014 Oct; Suppl Nutrition: S14–8. DOI: 10.12968/bjcn.2014.19.Sup1.1.S14. PMID: 25381921.
94. Kim GB, Yi SH, Lee BH. Purification and characterization of three different types of bile salt hydrolases from *Bifidobacterium* strains. *J Dairy Sci*. 2004; 87: 258–266.
95. Ooi LG, Liong MT. Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo and in vitro findings. *Int J Mol Sci*. 2010 Jun 11; 11 (6): 2499–522. DOI: 10.3390/ijms11062499. PMID: 20640165; PMCID: PMC2904929.
96. Tomaro-Duchesneau C, Jones ML, Shah D, Jain P, Saha S, Prakash S. Cholesterol assimilation by *Lactobacillus* probiotic bacteria: an in vitro investigation. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 380316. DOI: 10.1155/2014/380316. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25295259; PMCID: PMC4176637.
97. Zhang R, He L, Zhang L, Li C, Zhu Q. Screening of Cholesterol-lowering *Bifidobacterium* from Guizhou Xiang Pigs, and Evaluation of Its Tolerance to Oxygen, Acid, and Bile. *Korean J Food Sci Anim Resour*. 2016; 36 (1): 37–43. DOI: 10.5851/kosfa.2016.36.1.37. Epub 2016 Feb 28. PMID: 27499662; PMCID: PMC4973951.
98. Wang L, Guo MJ, Gao Q, Yang JF, Yang L, Pang XL, Jiang XJ. The effects of probiotics on total cholesterol: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb; 97 (5): e9679. DOI: 10.1097/MD.00000000000009679. PMID: 29384846; PMCID: PMC5805418.
99. Ataie-Jafari A, Larijani B, Alavi Majd H, Tahbaz F. Cholesterol-lowering effect of probiotic yogurt in comparison with ordinary yogurt in mildly to moderately hypercholesterolemic subjects. *Ann Nutr Metab*. 2009; 54 (1): 22–7. DOI: 10.1159/000203284. Epub 2009 Feb 20. PMID: 19229114.
100. Mo R, Zhang X, Yang Y. Effect of probiotics on lipid profiles in hypercholesterolaemic adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)*. 2019 Jun 21; 152 (12): 473–481. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.09.007. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30467077.
101. Shimizu M, Hashiguchi M, Shiga T, Tamura HO, Mochizuki M. Meta-Analysis: Effects of Probiotic Supplementation on Lipid Profiles in Normal to Mildly Hypercholesterolemic Individuals. *PLoS One*. 2015 Oct 16; 10 (10): e0139795. DOI: 10.1371/journal.pone.0139795. PMID: 26473340; PMCID: PMC4608827.
102. Wu Y, Zhang Q, Ren Y, Ruan Z. Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One*. 2017 Jun 8; 12 (6): e0178868. DOI: 10.1371/journal.pone.0178868. PMID: 28594860; PMCID: PMC5464580.
103. Pourrajab B, Fatahi S, Dehnad A, Kord Varkaneh H, Shidfar F. The impact of probiotic yogurt consumption on lipid profiles in subjects with mild to moderate hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020 Jan 3; 30 (1): 11–22. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.10.001. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31748179.
104. Armougom F, Henry M, Vialleffs B, Raccach D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients. *PLoS One*. 2009 Sep 23; 4 (9): e7125. DOI: 10.1371/journal.pone.0007125. PMID: 19774074; PMCID: PMC2742902.
105. Million M, Angelakis E, Paul M, Armougom F, Leibovici L, Raoult D. Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals. *Microb Pathog*. 2012 Aug; 53 (2): 100–8. DOI: 10.1016/j.micpath.2012.05.007. Epub 2012 May 24. PMID: 22634320.
106. Suzumura EA, Bersch-Ferreira AC, Torreglosa CR, da Silva JT, Coqueiro AY, Kuntz MGF, Chrispim PP, Weber B, Cavalcanti AB. Effects of oral supplementation with probiotics or synbiotics in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analyses of randomized trials. *Nutr Rev*. 2019 Jun 1; 77 (6): 430–450. DOI: 10.1093/nutrit/nuz001. PMID: 30924853.
107. Perna S, Ilyas Z, Giacosa A, Gasparri C, Peroni G, Faliva MA, Rigon C, Naso M, Riva A, Petrangolini G, A Redha A, Rondanelli M. Is Probiotic Supplementation Useful for the Management of Body Weight and Other Anthropometric Measures in Adults Affected by Overweight and Obesity with Metabolic Related Diseases? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021 Feb 19; 13 (2): 666. DOI: 10.3390/nu13020666. PMID: 33669580; PMCID: PMC7922558.
108. Bergeras H, Johnson LK, Skattebu J, Hertel JK, Hjelmsoeth J. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2018 Feb; 19 (2): 219–232. DOI: 10.1111/obr.12626. Epub 2017 Oct 18. PMID: 29047207.
109. Crovesy L, Ostrowski M, Ferreira DMPT, Rosado EL, Soares-Mota M. Effect of *Lactobacillus* on body weight and body fat in overweight subjects: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Obes (Lond)*. 2017 Nov; 41 (11): 1607–1614. DOI: 10.1038/sj.ijo.2017.161. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28792488.
110. Mohammadi H, Ghavami A, Hadi A, Askari G, Symonds M, Miraghajani M. Effects of pro-/synbiotic supplementation on anthropometric and metabolic indices

- in overweight or obese children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2019 Jun; 44: 269–276. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.05.008. Epub 2019 May 8. PMID: 31126565.
111. Hadi A, Arab A, Khalesi S, Rafie N, Kafeshani M, Kazemi M. Effects of probiotic supplementation on anthropometric and metabolic characteristics in adults with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr*. 2021 Jul; 40 (7): 4662–4673. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.05.027. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34237694.
 112. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2014 Oct; 64 (4): 897–903. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469. Epub 2014 Jul 21. PMID: 25047574.
 113. Chi C, Li C, Wu D, Buys N, Wang W, Fan H, Sun J. Effects of Probiotics on Patients with Hypertension: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Mar 21; 22 (5): 34. DOI: 10.1007/s11906-020-01042-4. PMID: 32200440.
 114. Liang T, Wu L, Xi Y, Li Y, Xie X, Fan C, Yang L, Yang S, Chen X, Zhang J, Wu Q. Probiotics supplementation improves hyperglycemia, hypercholesterolemia, and hypertension in type 2 diabetes mellitus: An update of meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021; 61 (10): 1670–1688. DOI: 10.1080/10408398.2020.1764488. Epub 2020 May 21. PMID: 32436397.
 115. Turróni S, Vitali B, Bendazzoli C, Candela M, Gotti R, Federici F, Pirovano F, Brigidi P. Oxalate consumption by lactobacilli: evaluation of oxalyl-CoA decarboxylase and formyl-CoA transferase activity in *Lactobacillus acidophilus*. *J Appl Microbiol*. 2007 Nov; 103 (5): 1600–9. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2007.03388.x. PMID: 17953571.
 116. Zheng HJ, Guo J, Wang Q, Wang L, Wang Y, Zhang F, Huang WJ, Zhang W, Liu WJ, Wang Y. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the improvement of metabolic profiles in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021; 61 (4): 577–598. DOI: 10.1080/10408398.2020.1740645. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32329633.
 117. Zhu TH, Zhu TR, Tran KA, Sivamani RK, Shi VY. Epithelial barrier dysfunctions in atopic dermatitis: a skin-gut-lung model linking microbiome alteration and immune dysregulation. *Br J Dermatol*. 2018 Sep; 179 (3): 570–581. DOI: 10.1111/bjd.16734. Epub 2018 Jul 11. PMID: 29761483.
 118. Thomas CL, Fernández-Peñas P. The microbiome and atopic eczema: More than skin deep. *Australas J Dermatol*. 2017 Feb; 58 (1): 18–24. DOI: 10.1111/ajd.12435. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26821151.
 119. Wen K, Li G, Bui T, Liu F, Li Y, Kocher J, Lin L, Yang X, Yuan L. High dose and low dose *Lactobacillus acidophilus* exerted differential immune modulating effects on T cell immune responses induced by an oral human rotavirus vaccine in gnotobiotic pigs. *Vaccine*. 2012 Feb 1; 30 (6): 1198–207. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.11.107. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22178726; PMCID: PMC3269528.
 120. Cuello-García CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Núñez JJ, Terracciano L, Gandhi S, Agarwal A, Zhang Y, Schünemann HJ. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Oct; 136 (4): 952–61. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.031. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26044853.
 121. Trikamjee T, Comberlati P, D'Auria E, Peroni D, Zuccoffi GV. Nutritional Factors in the Prevention of Atopic Dermatitis in Children. *Front Pediatr*. 2021 Jan 12; 8: 577413. DOI: 10.3389/fped.2020.577413. PMID: 33585361; PMCID: PMC7841114.
 122. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, Eigenmann PA, Grimshaw KE, Hoest A, Lack G, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Panesar S, Prescott S, Roberts G, de Silva D, Venter C, Verhasselt V, Akdis AG, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*. 2014 May; 69 (5): 590–601. DOI: 10.1111/all.12398. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24697491.
 123. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-García C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, Beyer K, Burks W, Canonica GW, Ebisawa M, Gandhi S, Kamenwa R, Lee BW, Li H, Prescott S, Riva J, Rosenwasser L, Sampson H, Spigler M, Terracciano L, Vereda-Ortiz A, Wasserman S, Yepes-Núñez JJ, Brożek JL, Schünemann HJ. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015 Jan 27; 8 (1): 4. DOI: 10.1186/s4013-015-0055-2. PMID: 25628773; PMCID: PMC4307749.
 124. Garcia-Larsen V, Ierodiakonou D, Jarrold K, Cunha S, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N, Ruparel A, Devani P, Trivella M, Leonardi-Bee J, Boyle RJ. Diet during pregnancy and infancy and risk of allergic or autoimmune disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2018 Feb 28; 15 (2): e1002507. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002507. PMID: 29489823; PMCID: PMC5830033.
 125. Jiang W, Ni B, Liu Z, Liu X, Xie W, Wu XY, Li X. The Role of Probiotics in the Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis in Children: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Paediatr Drugs*. 2020 Oct; 22 (5): 535–549. DOI: 10.1007/s40272-020-00410-6. PMID: 32748341.
 126. Li L, Han Z, Niu X, Zhang G, Jia Y, Zhang S, He C. Probiotic Supplementation for Prevention of Atopic Dermatitis in Infants and Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Jun; 20 (3): 367–377. DOI: 10.1007/s40257-018-0404-3. PMID: 30465329.
 127. Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, Okamoto H, Ikenaga T, Tajiri Y, Kumemura M. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Mar; 111 (3): 587–91. DOI: 10.1067/moi.2003.105. PMID: 12642841.
 128. Huang R, Ning H, Shen M, Li J, Zhang J, Chen X. Probiotics for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Sep 6; 7: 392. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00392. PMID: 28932705; PMCID: PMC5592329.
 129. Rather IA, Kim BC, Lew LC, Cha SK, Lee JH, Nam GJ, Majumder R, Lim J, Lim SK, Seo YJ, Park YH. Oral Administration of Live and Dead Cells of *Lactobacillus sakei* probio65 Alleviated Atopic Dermatitis in Children and Adolescents: a Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021 Apr; 13 (2): 315–326. DOI: 10.1007/s12602-020-09654-7. PMID: 32949011.
 130. Wei X, Jiang P, Liu J, Sun R, Zhu L. Association between probiotic supplementation and asthma incidence in infants: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Asthma*. 2020 Feb; 57 (2): 167–178. DOI: 10.1080/02770903.2018.1561893. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30656984.
 131. Zajac AE, Adams AS, Turner JH. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 Jun; 5 (6): 524–32. DOI: 10.1002/alr.21492. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25899251; PMCID: PMC4725706.
 132. Ouweland AC, Nermes M, Collado MC, Rautonen N, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season. *World J Gastroenterol*. 2009 Jul 14; 15 (26): 3261–8. DOI: 10.3748/wjg.15.3261. PMID: 19598302; PMCID: PMC2710782.
 133. Krüger JF, Hillesheim E, Pereira ACSN, Camargo CQ, Rabito EI. Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2021 Jan 9; 79 (2): 160–170. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa037. PMID: 32556236.
 134. Kim JM, Park YJ. Probiotics in the Prevention and Treatment of Postmenopausal Vaginal Infections: Review Article. *J Menopausal Med*. 2017 Dec; 23 (3): 139–145. DOI: 10.6118/jmm.2017.23.3.139. Epub 2017 Dec 29. PMID: 29354612; PMCID: PMC5770522.
 135. Huidrom S, Beg MA, Masood T. Post-menopausal Osteoporosis and Probiotics. *Curr Drug Targets*. 2021; 22 (7): 816–822. DOI: 10.2174/1389450121666201027124947. PMID: 33109043.
 136. Collins FL, Rios-Arce ND, Schepper JD, Parameswaran N, McCabe LR. The Potential of Probiotics as a Therapy for Osteoporosis. *Microbiol Spectr*. 2017 Aug; 5 (4): 10.1128/microbiolspec.BAD-0015-2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.BAD-0015-2016. PMID: 28840819; PMCID: PMC5710820.
 137. Kaur L, Gordon M, Baines PA, Iheozor-Ejiofor Z, Sinopoulou V, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Mar 4; 3 (3): CD005573. DOI: 10.1002/14651858.CD005573.pub3. PMID: 32128795; PMCID: PMC7059959.
 138. Mirzaei H, Sedighi S, Kouchaki E, Barati E, Dadgostar E, Aschner M, Tamtaji OR. Probiotics and the Treatment of Parkinson's Disease: An Update. *Cell Mol Neurobiol*. 2021 Jul 20. DOI: 10.1007/s10571-021-01128-w. Epub ahead of print. PMID: 34283340.
 139. Liu Y, Alookaran JJ, Rhoads JM. Probiotics in Autoimmune and Inflammatory Disorders. *Nutrients*. 2018 Oct 18; 10 (10): 1537. DOI: 10.3390/nu10101537. PMID: 30340338; PMCID: PMC6213508.
 140. Mohammed AT, Khattab M, Ahmed AM, Turk T, Sakr N, M Khalil A, Abdelhalim M, Sawaf B, Hirayama K, Huy NT. The therapeutic effect of probiotics on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Clin Rheumatol*. 2017 Dec; 36 (12): 2697–2707. DOI: 10.1007/s10067-017-3814-3. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28914373.
 141. Bustamante M, Oomah BD, Oliveira WP, Burgos-Díaz C, Rubilar M, Shene C. Probiotics and prebiotics potential for the care of skin, female urogenital tract, and respiratory tract. *Folia Microbiol (Praha)*. 2020 Apr; 65 (2): 245–264. DOI: 10.1007/s12223-019-00759-3. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31773556; PMCID: PMC7090755.
 142. Rather IA, Bajpai VK, Huh YS, Han YK, Bhat EA, Lim J, Paek WK, Park YH. Probiotic *Lactobacillus sakei* probio-65 Extract Ameliorates the Severity of Imiquimod Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in a Mouse Model. *Front Microbiol*. 2018 May 17; 9: 1021. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01021. PMID: 29867905; PMCID: PMC5968580.
 143. Elsoufi K, Arboleda V, Heiser S, Kesselman MM, Demory Beckler M. Microbiome in Rheumatoid Arthritis and Celiac Disease: A Friend or Foe. *Cureus*. 2021 Jun 9; 13 (6): e15543. DOI: 10.7759/cureus.15543. PMID: 34277168; PMCID: PMC8269990.

Статья поступила / Received 10.08.2021

Получена после рецензирования / Revised 18.08.2021

Принята в печать / Accepted 24.08.2021

Сведения об авторах

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой диетологии и клинической нутрициологии. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Орлова Анастасия Алексеевна, студентка медицинского института. E-mail: 1032202909@rudn.ru

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Автор для переписки: Никитина Елена Александровна. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru

Для цитирования: Никитина Е.А., Орлова С.В., Орлова А.А. Пробиотики: настоящее и будущее. *Медицинский алфавит*. 2021;(21): 101–114. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-101-114>

About authors

Nikitina Elena A., PhD Med, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutritional. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Orlova Svetlana V., DM Sci, professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritional. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Orlova Anastasia A., student of Institute of Medicine. E-mail: 1032202909@rudn.ru

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Nikitina Elena A. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru

For citation: Nikitina E.A., Orlova S.V., Orlova A.A. Probiotics: present and future. *Medical alphabet*. 2021;(21): 101–114. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-101-114>



V Юбилейный Конгресс терапевтов Московской области

21–22 ОКТЯБРЯ 2021
WWW.MEDCON.RU

Приглашаем Вас принять участие в V-м Съезде терапевтов Московской области

Место проведения. Правительство Московской области, г. Красногорск, б-р Строителей, д. 1.

Организаторы. • Правительство Московской области; • Министерство здравоохранения Московской области; • ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Участники

1200–1500 врачей — терапевтов, врачей общей практики, гериатров, педиатров, кардиологов, онкологов, гематологов, фтизиатров, пульмонологов, аллергологов, оториноларингологов, гастроэнтерологов, диетологов, дерматологов/дерматовенерологов, урологов, нефрологов, гинекологов, эндокринологов, неврологов, ревматологов, травматологов, стоматологов, офтальмологов, генетиков, специалистов по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции, специалистов по профилактической медицине, скорой медицинской помощи, инфекционистов, функциональных диагностов, клинических фармакологов, наркологов, среднего медицинского персонала и др. специалистов из округов Московской области и Москвы.

Сервис-агент (технический организатор): ООО «Медкон»



Подписка на журнал 2021 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия **«Диетология и нутрициология»**

Печатная версия – 500 руб., электронная версия любого журнала – 350 руб. (за номер).

Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Рс № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА

К/с 30101810400000000225 БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит». Серия **«Диетология и нутрициология»** (2 выпуска в год).

Цена 1 000 руб. в год (печатная версия) или 700 руб. (электронная версия).

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются в том случае, если вы сообщили адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru.
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

Ежегодно входит в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения РФ



6–10 декабря 2021



За здоровую жизнь

XI Международный форум по профилактике
неинфекционных заболеваний и формированию
здорового образа жизни



Здравоохранение

30-я юбилейная международная выставка
«Медицинская техника, изделия медицинского
назначения и расходные материалы»



Здоровый образ жизни

14-я международная выставка «Средства реабилитации
и профилактики, эстетическая медицина, фармацевтика
и товары для здорового образа жизни»

6–9 декабря 2021



MedTravelExpo

Санатории. Курорты. Медицинские центры

4-я международная выставка медицинских
и оздоровительных услуг, технологий оздоровления
и лечения в России и за рубежом



www.zdravo-expo.ru

Реклама



Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «ЭКСПОЦЕНТР»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Федерального агентства по туризму (Ростуризм)

Под патронатом ТПП РФ



Россия, Москва, ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»

ЭКСПОЦЕНТР

12+

ampli-D® — это в 3 раза более быстрая и эффективная форма витамина D

Витамин D поддерживает здоровую иммунную систему

Для здорового иммунитета «солнечный витамин» важен как никогда

Проводя время в помещении, трудно получить достаточное количество витамина D.

Иммунитет — главная проблема здоровья потребителей

Потребители понимают, что витамин D поддерживает здоровую иммунную систему, снижая риск острых респираторных инфекций.



90%

витамина D мы получаем от воздействия солнечного света¹

88%

из нас имеют недостаточный уровень витамина D²



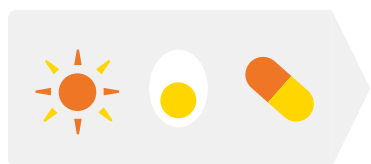
69%

потребителей в настоящее время принимают добавки для укрепления иммунитета³

62%

потребителей ассоциируют витамин D с повышением иммунитета³

Обычно организму может потребоваться несколько месяцев, чтобы достичь оптимального уровня витамина D



Мы получаем витамин D из солнечного света, продуктов питания или БАД к пище



Он перерабатывается в печени



Кальцифедиол — это естественная, мощная форма витамина D



Он перерабатывается в почках



Оптимальный уровень витамина D поддерживает здоровый иммунитет

Действие ampli-D® в 3 раза быстрее, чем действие витамина D*



Кальцифедиол является наиболее распространенной формой витамина D в организме. Кроме того, это более биодоступная форма витамина D, поэтому он лучше усваивается организмом. Это помогает быстрее достичь оптимального уровня витамина D. ampli-D® — продукт компании «ДСМ» (DSM), содержащий кальцифедиол. Клинически доказано, что он оптимизирует статус витамина D в 3 раза быстрее, чем обычный витамин D.^{4,5,6}

ampli-D®

* Клинические исследования показывают, что достаточный уровень витамина D достигается в среднем в 3 раза быстрее и эффективнее по сравнению с витамином D3 при равной дозировке.

Для выпуска инновационных продуктов нужны не только ингредиенты. Необходим комплексный партнер, который будет поддерживать вас на каждом этапе процесса разработки продукта. От изучения потребительского спроса до готовых к выходу на рынок решений — «ДСМ» может совместно с вами создавать новые инновационные продукты и быстрее выводить их на рынок. Узнайте, как мы можем предоставить ampli-D® в качестве готового для рынка решения уже сегодня. [PartnerWithDSM.com](https://www.partnerwithdsm.com)

ВАШ КОМПЛЕКСНЫЙ ПАРТНЕР

ПРОДУКТЫ ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РЕШЕНИЯ ЭКСПЕРТНЫЕ УСЛУГИ

1) Макдональд, Международный журнал кальцифицированных тканей, 2012 г. 2) Хилтер, Британский журнал питания, 2014 г. 3) Панельное исследование иммунитета от «ДСМ», сентябрь 2020 г. 4) Кесада-Гомес, X.M.; Буйок, Р. Лучшее ли кальцифедол, чем колекальциферол, при приеме витамина D? Международный журнал по остеопорозу, 2018 г., 29, 1697-1711 (Quezada-Gomez, J.M.; Bouillon, R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? Osteoporosis Int 2018; 29, 1697-1711). 5) Графф-Армас, Л.А.; Бендик, И.; Курц, И.; Шкоп, Р.; Халл, С.; Бек, М. Дополнительный 25-гидроксикальциферол более эффективен в повышении концентрации 25-гидроксикальциферол в сыворотке крови у пожилых людей, чем колекальциферол. Журнал питания, 2020 г., 150, 73-81. (Graeff-Armas, L.A.; Bendik, I.; Kurc, I.; Schoop, R.; Hall, S.; Beck, M. Supplemental 25-Hydroxycholecalciferol is More Effective than Cholecalciferol in Raising Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Older Adults. The Journal of Nutrition 2020; 150, 73-81) 6) Бек, А.М.М.; Теланд, М.; де Регт, М.Ф.; Витвер, Дж.; ван Лоон, Л.Д.С.; де Гроот, Л. Эффект «разогрева» приема кальцифедиола на уровень 25-гидроксикальциферол в сыворотке крови: рандомизированное контролируемое исследование у пожилых людей. Журнал Клинического питания, 2018 г., 37, 808-814 (Vees, A.M.M.; Tieland, M.; de Regt, M.F.; Witwer, J.; van Loon, L.J.C.; de Groot, L. Dose-response effects of supplementation with calcifediol on serum 25-hydroxyvitamin D status and its metabolites: A randomized controlled trial in older adults. Clin Nutr 2018; 37, 808-814).

ОТКАЗ ОТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ: Несмотря на то, что компания «ДСМ» предпринимает все усилия, чтобы обеспечить точность и актуальность представленной здесь информации, компания «ДСМ» не дает никаких заверений или гарантий в отношении точности, надежности или полноты информации. Этот контент содержит только научно-техническую информацию для использования корпоративными клиентами. Информация, относящаяся к конкретной стране или региону, также должна учитываться при маркировке или рекламе для конечных потребителей. Данная публикация не является научной или медицинской рекомендацией, диагностикой или лечением и распространяется без каких-либо гарантий, явных или подразумеваемых. Ни при каких обстоятельствах компания «ДСМ» не несет ответственности за какой-либо ущерб, возникший в результате того, что читатель полагается на эти материалы или использует их. Читатель несет полную ответственность за любое использование или копирование материалов, содержащихся в настоящем документе. В содержание настоящего документа могут вноситься изменения без уведомления. За более подробной информацией обращайтесь в местное представительство компании «ДСМ». Все товарные знаки, перечисленные в данной брошюре, являются зарегистрированными товарными знаками, товарными знаками или лицензионными товарными знаками группы компаний «ДСМ» в Нидерландах и (или) других странах, если явно не указано иное.