

## Морфофункциональная незрелость детей, рожденных в результате вспомогательных репродуктивных технологий

М. Ю. Денисов<sup>1,2</sup>, Н. М. Пасман<sup>1,2</sup>,  
А. З. Карпова<sup>1</sup>, А. С. Якушин<sup>1</sup>,  
О. Н. Морозова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> ООО «Клиника профессора Пасман», Новосибирск, Россия

Известно, что супружеские пары все чаще сталкиваются с проблемой бесплодия. Так, в Европе бесплодными считается около 10 % супружеских пар, в США – 8–15 %, в Канаде – около 17 %, в Австралии – 15,4 % семей. Частота бесплодных браков в России колеблется от 8 % до 17,5 % в разных регионах [1]. Разработаны способы лечения от бесплодия, широко применяемые в гинекологии и андрологии. Если в процессе лечения восстановить фертильность не удается, единственным способом достижения желанной беременности остается применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которые являются эффективным способом преодоления патологической ситуации.

Изучение состояния здоровья детей, родившихся в результате ВРТ, носят противоречивый характер. Одни исследователи утверждают, что показатели здоровья детей, рожденных от матерей с бесплодием, значительно отличаются от общепопуляционных [2–4], другие авторы считают, что физическое развитие не отличается от младенцев, зачатых естественным способом [5–7]. По мнению ряда специалистов, наиболее частой патологией у детей, рожденных от матерей с бесплодием, являются генетические нарушения, врожденные аномалии развития, недоношенность, отставание в дальнейшем развитии [8].

Известно, что состояние желудочно-кишечного тракта у новорожденных, детей грудного и раннего возраста – наиболее важный параметр здоровья наряду с физическим и психомоторным развитием. Незрелость органов системы пищеварения, их функциональная несостоятельность приводят к нарушению переваривания и всасывания нутриентов (мальабсорбция), что, как следствие, определяет развитие ребенка в целом. Детально анализируя литературу,

нами не установлено достоверных сведений о состоянии пищеварительной системы у младенцев, рожденных от бесплодных пар с применением методов ВРТ. Фрагментированные данные не позволяют оценить ситуацию полноценно, определиться с мерами профилактики и оптимального вскармливания.

**Цель исследования.** Оценить основные параметры состояния здоровья матерей и их детей, в том числе желудочно-кишечного тракта, рожденных в результате применения ВРТ.

**Материалы и методы.** В исследование включались женщины, страдавшие бесплодием, для лечения которых применены ВРТ, и их дети первого года жизни. В итоге нами проведено обследование 20 пар «мать и ребенок» (основная группа): 20 женщин и 23 ребенка, так как у трех матерей родилось по два младенца. Все дети зачаты с помощью ВРТ, из них 16 младенцев появились на свет с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в сочетании с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ), 7 человек рождены благодаря применению искусственной инсеминации. В основной группе родилось 16 мальчиков (69,6 %) и 7 девочек (30,4 %). Средний возраст матерей составил  $31,1 \pm 0,8$  лет. Длительность бесплодного периода пары составляла от 1 до 3 лет – у 11 пар (61,1 %), от 4 до 5 лет – у 2 (11,1 %) и от 6 до 8 лет – у 5 пар (27,8 %).

Группу сравнения составили 22 пары «мать – ребенок», из них 22 ребенка, зачатые естественным способом, которые отобраны методом целенаправленной выборки из базы данных, наблюдавшихся в тот же временной период, когда появились на свет лица основной группы. Группа сравнения подбиралась так, чтобы матери этой группы оказались сопоставимы по возрастному признаку. Средний возраст женщин в группе сравнения составил  $31,2 \pm 0,5$  лет. В этой группе среди новорожденных оказалось 14 девочек (63,6 %) и 8 мальчиков (36,4 %).

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе проведен ретроспективный анализ историй болезни, обменных карт и выписок из родильного дома женщин, страдающих бесплодием, для лечения которого применены методы ВРТ. На данном этапе осуществлялось выявление отягощающих факторов риска для новорожденных, кото-

рое включало в себя изучение причин бесплодия, акушерско-гинекологического анамнеза матери. Уточнялся порядковый номер беременности, исходы предыдущих беременностей, также анализировались осложнения настоящей беременности (преэклампсия, артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет, фетоплацентарная недостаточность, анемия и т. д.).

На втором этапе амбулаторно проводилось клиническое обследование детей, зачатых с помощью ВРТ и естественным способом из основной и сравнительной групп соответственно. Анамнез периода новорожденности собирался исходя из анализа выписки из родильного дома. Уточнялся гестационный возраст, способ родоразрешения, выявляли признаки внутриутробной гипоксии плода, травм в родах и т. д. Состояние новорожденных оценивалось по шкале Апгар, учитывались антропометрические показатели. Особое внимание уделялось течению неонатального периода, выявлению патологических состояний – длительная, патологическая желтуха, расстройства деятельности желудочно-кишечного тракта, пневмония, пиелонефрит и т. д. Выясняли характер вскармливания ребенка: естественное с рождения, естественное в течение недели-месяца жизни, смешанное или искусственное вскармливание. Уточняли причины перевода детей с естественного на искусственное вскармливание.

Для выявления патологии органов и систем у детей изучаемых групп проведено полноценное объективное клиническое обследование. Оценка пищеварительной системы включала не только активный опрос родителей, ориентированный на выявление скрытых жалоб, но и детальное объективное обследование, в том числе осмотр и пальпация живота, области пупка, ануса и промежности, перкуссию, аускультацию органов брюшной полости.

Статистическая обработка материала проводилась параметрическими и непараметрическими методами с использованием базового пакета Statistica 10.0. В исследовании использованы методы вариационной статистики: вычисляли среднее арифметическое, среднеквадратичное отклонение. Ввиду выборки с малым количеством наблюдений, ненормативного распределения, достоверность отличий показателей оценивали непараметрическим методом Мак-Немара.

**Результаты.** Установлено, что большинство (72,2 %) супружеских пар основной группы страдало бесплодием от 1 до 5 лет до применения ВРТ; средняя длительность бесплодного периода составила  $3,7 \pm 0,5$  лет. Известно, что женщины старшего репродуктивного возраста (более 30 лет) имеют меньшую способность к зачатию по сравнению с лицами активного репродуктивного возраста, что связано с ухудшением качества ооцитов, нарушением рецепторной способности эндометрия, отрицательным влиянием сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной соматической патологии [9].

При оценке акушерско-гинекологического анамнеза нами установлено, что из 20 человек, включенных в исследование, женское бесплодие наблюдалось у 12 лиц (60,0 %), из них первичное – у 7 (58,3 %), вторичное – у 5 пациенток (41,7%). Мужское бесплодие диагностировано у 2 пациентов (10,0 %). Смешанное (женское и мужское) бесплодие одновременно выявлено у 6 супружеских пар (30,0 %). Супруги длительное время проходили амбулаторное лечение, которое не приносило репродуктивного эффекта.

Основными показаниями для проведения ВРТ стали нарушение функции или органическое поражение маточных труб у женщин (55,0 % случаев), ановуляция (45,0 %), иммунологическая несовместимость с мужем (45,0 %), хронический эндометриоз (25,0 %).

По нашим данным, трубно-перитонеальный фактор явился преобладающей по частоте формой бесплодия у обследованных пациенток. Эти сведения аналогичны данным литературы [10]. Трубно-перитонеальное бесплодие наблюдалось в сочетании с эндокринными (ановуляция, синдром поликистозных яичников), иммунологическими факторами (наличие антиспермальных антител и др.) у 13 женщин (65,0 %).

В результате констатировано, что факторами риска неблагоприятного течения индуцированной беременности и преждевременных родов является отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. У 19 из 20 женщин (95,0 %) основной группы диагностированы хронические заболевания половых путей (хронический оофорит, эндометрит), которые являются одной из причин невынашивания беременности. Гиперпластические процессы выявлены у 8 (40,0 %), эндометриоз – у 6 пациенток (30,0 %). Известно, что данные виды патологии в значительной мере нарушают имплантацию эмбриона.

Неполноценность имплантации способствует формированию первичной плацентарной недостаточности, невынашиванию, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, синдрому внутриутробной задержки развития и даже антенатальной гибели плода [11].

Несомненно, определяющим фактором состояния детей, зачатых с помощью ВРТ, является здоровье родителей, в первую очередь женщин. Практически все пациентки страдали разнообразной экстрагенитальной патологией (табл. 1).

Таблица 1. Структура соматической патологии у обследованных женщин основной группы ( $n = 20$ )

Патология	Кол-во пациенток		
	абс.	%	
Приобретенные и/или наследственные нарушения системы свертываемости крови	19	95,0	
Заболевания эндокринной системы	17	85,0	
Декомпенсированные очаги хронической инфекции ЛОР-органов и/или мочевыводящей системы	5	25,0	
Приобретенные (ревматические) пороки сердца	4	20,0	
Сосудистая и смешанная патология:	вегето-сосудистая дистония	4	20,0
	варикозная болезнь нижних конечностей	3	15,0
	миопия высокой степени	2	10,0

При анализе соматической патологии матерей основной группы отмечен значимый удельный вес нарушений системы свертываемости крови (см. табл. 1). Так, антифосфолипидный синдром диагностирован у 2 женщин (10,0 %), тромбофилия – у 12 (63,0 %), патологическая мутация генов гемостаза – у 10 пациенток (50,0 %). По данным литературы, при тромбофилии, предшествующей беременности, риск тромбозмболических и

акушерский осложнений увеличивается в десятки и даже сотни раз [11]. Данная патология является серьезным фактором риска развития осложнений беременности, таких как привычное невынашивание, выкидыш при сроке 10 и более недель гестации, тяжелая преэклампсия, синдром задержки развития плода и т. д.

Эндокринная патология выявлялась у большинства женщин (85,0 %) и представлена транзиторным гипотиреозом – у 6 матерей (30,0 %), надпочечниковой гиперандрогенией – у 3 (15,0 %), сахарным диабетом типа 2 – у 2 (10,0 %), анти-ХГЧ синдромом – у 2 (10,0 %), гиперпролактинемией – у 3 пациенток (15,0 %). Нарушения эндокринного гомеостаза проявляется сосудистыми нарушениями в организме беременной и плаценте, способствуют нарушению процессов закладки и формирования внутренних органов плода [12].

Учитывая возраст пациенток, длительность бесплодного периода, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, сопутствующую соматическую патологию, достижение желанной беременности оказалось осуществимо только благодаря применению ВРТ.

Основными показаниями для проведения ЭКО в сочетании с ИКСИ у обследованных лиц явилось стойкое трубное и трубно-перитонеальное бесплодие, обусловленное окклюзией маточных труб или спаечным процессом, связанным с операциями на малом тазу, эндометриоз-ассоциированное бесплодие, астенотератозооспермия, наличие антиспермальных антител. Для получения зрелых, жизнеспособных преовуляторных яйцеклеток проводилась стимуляция суперовуляции, используя агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов. После введения хорионического гонатропина осуществлялась трансвагинальная пункция фолликулов и получение преовуляторных фолликулов. Следующим этапом было инъектирование неподвижного сперматозоида в центральную часть ооцита. Затем в течение двух суток происходило культивирование эмбрионов и перенос в полость матки. Одновременно в матку подсаживали по два эмбриона. Поддержку лютеиновой фазы осуществлялось с помощью хорионического гонадотропина, стимулирующего эндокринную активность желтого тела.

Поводом для проведения искусственной инсеминации у матерей, страдавших бесплодием, явились наличие у мужа олигозооспермии I–II степени, большие размеры гидроцеле, а также наличие высокого титра антиспермальных антител у женщины. С целью улучшения показателей спермы фракционировали эякулят, отделяя подвижные формы. При нормальном состоянии репродуктивной функции женщины применяли цервикальный метод введения спермы, при наличии антиспермальных антител – внутриматочный. Таким образом, методом ЭКО в сочетании с ИКСИ оплодотворено 14 женщин (70,0 %), искусственная инсеминация проведена 6 пациенткам (30,0 %).

Беременность является серьезной нагрузкой на организм женщины. Исходя из значимого преморбидного фона, установлено, что угроза прерывания беременности отмечалась у всех женщин. Характеристика осложнений беременности представлена в табл. 2.

Таблица 2. Структура осложнений беременности у обследованных женщин основной группы ( $n = 20$ )

Патология	Кол-во пациенток	
	абс.	%
Фетоплацентарная недостаточность	10	50,0
Преэклампсия	9	45,0
Истмико-цервикальная недостаточность	6	30,0
Краевое предлежание хориона	4	20,0
Плацентит	3	15,0
Суб- и декомпенсированная артериальная гипертензия	2	10,0
Гестационный сахарный диабет	2	10,0

Учитывая возраст матери, осложненный акушерско-гинекологический анамнез, сопутствующую патологию, половина женщин (55,0 %) планово родоразрешены путем кесарева сечения. У 4 пациенток (20,0 %) установлены показания к экстренному оперативному родоразрешению. Показаниями к данной операции явились слабость родовых сил, преждевременное излитие околоплод-

ных вод, преэклампсия тяжелой степени, отслойка нормально расположенной плаценты. Только у четверти беременных произошли самопроизвольные роды ( $n = 5$ ). Отметим, что совокупность патологических состояний и болезней у матерей, несомненно, повлияло на состояние здоровья детей. Так, известно, что рождение плода оперативным путем в значительной степени нарушает становление первичной микробиоты кишечника младенца, является показанием для раннего применения пробиотических препаратов [15].

Как указано ранее, обследовано 23 ребенка, среди них 17 детей от одноплодной беременности и 6 детей после многоплодной беременности. Средняя масса тела при рождении составила  $3\,156 \pm 164$  г, рост –  $50,3 \pm 0,9$  см. Клиническое состояние новорожденных оценивалось по шкале Апгар. Данный показатель составил  $7,6 \pm 0,1$  баллов на 5-й минуте после появления на свет. Подобная довольно низкая оценка новорожденных, по нашему мнению, связана с тем, что дети появлялись на свет с признаками недоношенности (34,8 %), незрелости, симптомами гипоксически-ишемического поражения нервной системы. Показатели доношенности представлены в табл. 3.

Таблица 3. Степень доношенности детей, родившихся от матерей основной группы ( $n = 23$ )

Степень доношенности	Кол-во новорожденных	
	абс.	%
Доношенные дети (38–41 нед. гестации)	15	65,2
Недоношенные дети, из них:	8	34,8
1-я степень (36–37 нед. гестации)	7	30,5
2-я степень (32–35 нед. гестации)	1	4,3

Нами изучен характер вскармливания у 18 из 23 младенцев (в остальных случаях сведения не получены). С первых дней после рождения на грудном вскармливании находилось 7 детей (38,8 %), смешанном – 8 (44,4 %), искусственном – 3 ребенка (16,8%). Известно, что «золотым стандартом» оптимального вскармливания, отработанного тысячелетней эволюцией, является грудное

молоко. Проведены многочисленные исследования о значении грудного вскармливания для младенцев [13; 14]. Все исследователи сходятся во мнении, что материнское молоко имеет уникальный и динамичный состав питательных, биологически активных и функциональных элементов. Исследования демонстрируют, что известные компоненты грудного молока обладают противомикробным и иммуномодулирующим воздействием на младенца. По сути, грудное молоко является именно тем оптимальным лекарством, которое способствует процессу созревания и адаптации организма к внешним факторам воздействия [15].

Перевод ребенка на искусственное вскармливание является экологической катастрофой для организма ребенка – ключевого процесса дезадаптации развития органов и систем. У обследованных детей причиной перехода на смешанное и искусственное вскармливание явилась вторичная гипогалактия. Основными факторами ее развития, по нашему мнению, явились тяжелые заболевания матери, отягощающие течение беременности и родов.

У большинства детей (78,3 %) диагностированы основные признаки морфофункциональной незрелости, прежде всего органов системы пищеварения (табл. 4).

Наиболее информативным признаком незрелости явилась транзиторная лактазная недостаточность (ТЛН), проявляющаяся коликами, осмотической диареей и флатуленцией. Известно, что высокую активность лактазы к моменту рождения обеспечивают зрелые энтероциты, располагающиеся на вершине кишечных ворсин. Наши ранние исследования [16] свидетельствуют, что внутриутробная гипоксия плода является ведущим фактором, влияющим на процесс дифференцировки клеток, в частности энтероцитов. Установлено, что у всех матерей 18 детей, страдавших ТНЛ, диагностированы признаки хронической фетоплацентарной недостаточности, которая является одной из причин гипоксии плода. Доказательством кислородного голодания является тот факт, что неврологические нарушения гипоксически-ишемического генеза диагностированы у всех младенцев с ТЛН, вегето-сосудистый синдром установлен у 12 из 18 пациентов с ТНЛ (66,7 %), синдром двигательных нарушений – у 4 (22,2 %), синдром пирамидной

недостаточности – у 7 (38,9 %), синдром мышечной дистонии – у 5 (27,8 %), а также нейрогенная кривошея – у 6 детей (33,3 %).

Изучая состояние здоровья женщин, беременность которых наступила с помощью ВРТ, установлены факторы высокого риска развития гипоксии у плода. К ним мы отнесли поздний репродуктивный возраст (старше 30 лет), хронические воспалительные заболевания половых органов (эндометрит, аднексит и др.), наличие соматической патологии (нарушение в системе свертывания крови, эндокринные нарушения и др.), преэклампсия легкой и средней степени и т. д. Мы считаем, что совокупное влияние этих факторов приводит к внутриутробной гипоксии плода, как следствие рождению детей в состоянии незрелости тех или иных органов и систем, перинатальному поражению неврологической сферы и др.

С целью сопоставления данных о состоянии здоровья детей основной группы с младенцами, зачатыми естественным способом, обследовано 22 пары «мать – ребенок» группы сравнения. При анализе медицинской документации установлено, что базовые параметры здоровья матерей оказались значимо лучше: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез установлен у 7 из 22 матерей (31,8 против 95,0 % в основной группе,  $p < 0,01$ ), экстрагенитальная патология выявлена у 11 женщин (50,0 против 95 % в основной группе,  $p < 0,05$ ). В группе сравнения бесплодие не диагностировано ни у одной женщины или мужчины. Беременность, наступившая физиологически, протекала без осложнений у большей части матерей (86,4 %).

Данные о степени доношенности и антропометрические сведения получены у 13 из 22 лиц (59,0 %). Среди детей группы сравнения 11 из 13 родились доношенными (84,6 %), недоношенными – 2 (15,4 %), что достоверно меньше, чем в основной группе ( $p < 0,05$ ). Средняя масса тела, рост не отличались от показателей детей основной группы и составили  $3\,031 \pm 210$  г и  $49,5 \pm 1,3$  см соответственно.

Оценка характера вскармливания проведена у 14 из 22 младенцев. На естественном вскармливании находилось 9 малышей (64,3 %), смешанном – 2 (14,3 %) и искусственном типе питания – 3 ребенка (21,4 %). По сравнению с основной группой, детей, вскармливавшихся грудным молоком, оказа-

лось в 2 раза больше (38,8 и 64,3 % соответственно,  $p < 0,05$ ). Данный статистический факт и результаты собеседования с женщинами, по нашему мнению, указывают не на сниженную мотивацию к грудному вскармливанию, а высокую долю декомпенсированных хронических заболеваний у женщин основной группы, не позволивших им кормить грудью.

Основные сравнительные данные о здоровье детей основной и сравнительной групп представлены в таблице 4.

Таблица 4. Сравнительная характеристика некоторых параметров здоровья обследованных детей

Показатель	Основная группа (n = 23)		Группа сравнения (n = 22)		p
	абс.	%	абс.	%	
Недоношенность	8	34,8	2	15,4	< 0,05
Открытое овальное окно сердца и/или боталлов проток	6	26,1	1	4,5	< 0,01
Расширение чашечно-лоханочной части почек	7	30,4	3	13,6	< 0,05
Транзиторная лактазная недостаточность	18	78,3	5	33,3	< 0,05
Транзиторная конъюгационная желтуха	3	13,0	0	0	< 0,05
Незрелость тазобедренных суставов	4	17,4	1	6,6	< 0,05

Примечание: p – достоверность отличия показателей.

К сожалению, патология центральной нервной системы отмечалась одинаково часто – у 13 и 10 детей основной группы и лиц из группы сравнения соответственно. Это, очевидно, связано с неудачным ведением родов у детей как той, так и другой групп, однако точные сведения получить не удалось из-за фрагментированности научных данных и расхождения взглядов невропатологов на данную ситуацию. По нашему мнению, эта часть исследования требует тщательного дополнительного изучения.

**Заключение.** Обобщая полученные данные, отметим, что дети, рожденные от семейных пар с длительным бесплодным периодом при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, достоверно чаще рождались недоношенными, имели многочисленные признаки морфофункциональной незрелости желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и опорно-двигательной систем. Более чем у половины детей наблюдалось поражение центральной нервной системы травматического и/или гипоксически-ишемического генеза. Эти данные являются важными для

Таким образом, признаки морфофункциональной незрелости у детей основной группы наблюдались достоверно чаще по сравнению с группой сравнения. Это, по нашему мнению, показывает отчетливую зависимость характера здоровья младенцев от характеристики преморбидного фона родителей, течения беременности и родов.

планирования расширенного комплекса реабилитационных мероприятий в отношении новорожденных и детей грудного возраста, включающих охранительный режим, поддержку исключительного грудного вскармливания, оптимального назначения прикормов, заместительную и пробиотическую терапию, лечебную гимнастику и массаж.

Список литературы:

1. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской, В. Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1029 с.
2. Hansen M., Kurinczuk J. J., Bower C. et al. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization // N. Eng. J. Med. 2002. Vol. 346, № 10. P. 725–730.
3. Koivurova S., Hartikainen A. L., Gissler M. et al. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization // Hum. Reprod. 2002. Vol. 17, № 5. P. 1391–1398.
4. Olson C. K., Keppler-Noreuil K. M., Romitti P. A. et al. *In vitro* fertilization is associated with

an increase in major birth defects // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 84, № 5. P. 1308–1315.

5. Савельева Г. М., Курцер М. А., Карачунская Е. М. и др. Здоровье детей, рожденных после ЭКО // *Акушерство и гинекология.* 2010. № 5. С. 49–54.

6. Суслова С. С., Скачкова М. А., Харченко О. А. и др. Состояние здоровья новорожденных детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий // *Оренбург. мед. вестн.* 2015. Т. 3, № 2. С. 39–42.

7. Черненко Ю. В., Нечаев В. Н., Стасова Ю. В. Оценка показателей здоровья детей, рожденных с помощью применения репродуктивных технологий // *Саратов. науч.-мед. журн.* 2014. Т. 10, № 4. С. 683–688.

8. Мансимова В. О. Современное состояние проблемы здоровья детей, рожденных в результате вспомогательных репродуктивных технологий // *Педиатр. фармакол.* 2011. Т. 8, № 2. С. 27–31.

9. Мишиева Н. Г. Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва: Автореф. дис. ... докт. мед. наук, М., 2008. 24 с.

10. Гаспаров А. С., Волков Н. И., Корнеева И. Е. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин // *Пробл. репродукции.* 1999. № 2. С. 38–41.

11. Серов В. Н., Пасман Н. М., Стуров В. Г. и др. Наследственные и приобретенные тромбофилические состояния в акушерско-гинекологической практике. Новосибирск: Б. и., 2011. 180 с.

12. Куприянова Л. С., Марковский В. Д. Влияние эндокринной патологии матери на закладку и формирование внутренних органов плода // *Запорож. мед. журн.* 2015. № 1. С. 62–65.

13. Давыдовская А. А., Грибакин С. Г., Гаранкина Т. И. Скрытые опасности при введении искусственной смеси в рацион ребенка: пути минимизации негативных воздействий // *Вопр. соврем. педиатрии.* 2013. Т. 12, № 6. С. 53–60.

14. Пырьева Е. А. Вскармливание детей первого года жизни: новые возможности // *Вопр. соврем. педиатрии.* 2012. Т. 11, № 3. С. 83–86.

15. *Pediatric Nutrition in Practice* / Ed. by B. Koletzko. Munich: Karger, 2008. 306 p.

16. Денисов М. Ю., Алехно А. А., Шведкина Е. Ю. Натальные факторы в генезе функциональных заболеваний пищеварительного тракта у младенцев и меры по их

профилактике // *Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Сер.: Биология, клиническая медицина.* 2012. Т. 10, вып. 4. С. 102–111.