

Т. Линд<sup>1</sup>, Б. Лоннердал<sup>2</sup>, Х. Стенлунд<sup>1</sup>, И. Гамаянти<sup>3</sup>, Д. Исмаил<sup>3</sup>, Р. Сесвандхана<sup>3</sup>, Л. Перссон<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Public Health and Clinical Medicine, Epidemiology and Public Health Sciences, Umea University, Umea, Sweden

<sup>2</sup> Department of Nutrition, University of California, Davis, CA

<sup>3</sup> Community Health and Nutrition Research Laboratories, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia

<sup>4</sup> International Maternal and Child Health, Uppsala University, Uppsala, Sweden

## Влияние добавок железа и цинка на рост и развитие детей первого года жизни

НЕДОСТАТОК ЖЕЛЕЗА И ЦИНКА ВЫЗЫВАЕТ ЗАДЕРЖКУ РАЗВИТИЯ, КОЛЕБАНИЯ В СКОРОСТИ РОСТА ДЕТЕЙ, ОСЛАБЛЯЕТ ИММУНИТЕТ В МЛАДЕНЧЕСТВЕ И ДЕТСТВЕ. В СВЯЗИ С ЭТИМ МОЖНО ПРЕДПОЛОЖИТЬ, ЧТО ДОБАВКИ ЦИНКА И ЖЕЛЕЗА МОГУТ ПРЕДОТВРАТИТЬ УКАЗАННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ. ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: СРАВНИТЬ ВЛИЯНИЕ СМЕШАННОЙ ДОБАВКИ ЦИНКА И ЖЕЛЕЗА С ЭФФЕКТАМИ ОТДЕЛЬНЫХ ДОБАВОК ЭТИХ ВЕЩЕСТВ НА РОСТ, ПСИХОМОТОРНОЕ РАЗВИТИЕ И ПОДВЕРЖЕННОСТЬ ИНФЕКЦИОННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ ОРГАНИЗМА ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ. ИНДОНЕЗИЙСКИЕ ДЕТИ (N = 680) СЛУЧАЙНЫМ ОБРАЗОМ БЫЛИ ПОДЕЛЕНЫ НА ЧЕТЫРЕ ГРУППЫ: FE-ГРУППА (ПРИНИМАЛИ ПО 10 МГ FE КАЖДЫЙ ДЕНЬ), ZN-ГРУППА (УПОТРЕБЛЯЛИ ЕЖЕДНЕВНО ПО 10 МГ ZN), FE + ZN-ГРУППА (ПОЛУЧАЛИ КАЖДЫЙ ДЕНЬ ПО 10 МГ FE И 10 МГ ZN), КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (ПЛАЦЕБО). ДОБАВКА ВВОДИЛАСЬ ДЕТАМ В ВОЗРАСТЕ 6–12 МЕС. АНАЛИЗИРОВАЛИСЬ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ, ИНДЕКСЫ РАЗВИТИЯ (ПО ДЕТСКИМ ШКАЛАМ РАЗВИТИЯ БЭЙЛИ (BSID) И УРОВЕНЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ. РЕЗУЛЬТАТЫ: ДВУХФАКТОРНЫЙ ДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ ХАРАКТЕРИСТИК ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 12 МЕС ПОКАЗАЛ ВЫРАЖЕННЫЙ АНТАГОНИЗМ ЭФФЕКТОВ ЖЕЛЕЗА И ЦИНКА В ОТНОШЕНИИ ИНДЕКСА «МАССА ТЕЛА — ВОЗРАСТ», ДЛИНЫ ГОЛЕНИ (ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИНЕЙНОГО РОСТА) И ИНДЕКСОВ ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ ПО BSID. ИНДЕКС «МАССА ТЕЛА — ВОЗРАСТ» БЫЛ ВЫШЕ В ZN-ГРУППЕ, ЧЕМ В КОНТРОЛЬНОЙ И FE + ZN-ГРУППАХ; ДЛИНА ГОЛЕНИ — В ZN- И FE-ГРУППАХ, ЧЕМ В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ; ИНДЕКСЫ ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ ПО BSID ВЫШЕ В FE-ГРУППЕ, ЧЕМ В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ. ЗНАЧИМОГО ВЛИЯНИЯ НА УРОВЕНЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НЕ ОБНАРУЖЕНО. ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ПРИ РАЗДЕЛЬНОМ ПРИЁМЕ ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК ЦИНКА ЗНАЧИТЕЛЬНО УЛУЧШАЕТСЯ РОСТ ДЕТЕЙ; ПРИ ПРИЁМЕ ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК ЖЕЛЕЗА — РОСТ И ПСИХОМОТОРНОЕ РАЗВИТИЕ. ОДНАКО В КОМБИНАЦИИ ЭТИ ЭЛЕМЕНТЫ НЕ ПОКАЗЫВАЮТ ЗНАЧИТЕЛЬНОГО ЭФФЕКТА НИ НА РОСТ, НИ НА РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ. ОДНОВРЕМЕННЫЙ ПРИЁМ ЖЕЛЕЗА И ЦИНКА В КОМПЛЕКСЕ В ТЕХ СООТНОШЕНИЯХ ЦИНКА И ЖЕЛЕЗА, КОТОРЫЕ ИСПОЛЬЗОВАЛИСЬ В ДАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ, НЕ МОЖЕТ РЕКОМЕНДОВАТЬСЯ К ЕЖЕДНЕВНОМУ УПОТРЕБЛЕНИЮ ДЕТАМ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, РОСТ, РАЗВИТИЕ, ЖЕЛЕЗО, ЦИНК.

### Контактная информация:

Torbjorn Lind, Department of Public Health and Clinical Medicine, Epidemiology and Public Health Sciences, Umea University, SE-901 87 Umea, Sweden.

Lind T., Lonnerdal B., Stenlund H. et al. // The American journal of clinical nutrition. — 2004. — V. 80. — P. 729–736.

**T. Lind<sup>1</sup>, B. Lonnerdal<sup>2</sup>, H. Stenlund<sup>1</sup>, I. Gamayanti<sup>3</sup>, D. Ismail<sup>3</sup>, R. Seswandhana<sup>3</sup>, L. Persson<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Department of Public Health and Clinical Medicine, Epidemiology and Public Health Sciences, Umea University, Umea, Sweden

<sup>2</sup> Department of Nutrition, University of California, Davis, CA

<sup>3</sup> Community Health and Nutrition Research Laboratories, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia

<sup>4</sup> International Maternal and Child Health, Uppsala University, Uppsala, Sweden

**A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in infants: effects on growth and development**

DEFICIENCIES OF IRON AND ZINC ARE ASSOCIATED WITH DELAYED DEVELOPMENT, GROWTH FALTERING, AND INCREASED INFECTIOUS DISEASE MORBIDITY DURING INFANCY AND CHILDHOOD. COMBINED IRON AND ZINC SUPPLEMENTATION MAY THEREFORE BE A LOGICAL PREVENTIVE STRATEGY. OBJECTIVE: THE OBJECTIVE OF THE STUDY WAS TO COMPARE THE EFFECTS OF COMBINED IRON AND ZINC SUPPLEMENTATION IN INFANCY WITH THE EFFECTS OF IRON AND ZINC AS SINGLE MICRONUTRIENTS ON GROWTH, PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT, AND INCIDENCE OF INFECTIOUS DISEASE. DESIGN: INDONESIAN INFANTS (N = 680) WERE RANDOMLY ASSIGNED TO DAILY SUPPLEMENTATION WITH 10 MG FE (FE GROUP), 10 MG ZN (ZN GROUP), 10 MG FE AND 10 MG ZN (FE + ZN GROUP), OR PLACEBO FROM 6 TO 12 MO OF AGE. ANTHROPOMETRIC INDEXES, DEVELOPMENTAL INDEXES (BAYLEY SCALES OF INFANT DEVELOPMENT; BSID), AND MORBIDITY WERE RECORDED. RESULTS: AT 12 MO, TWO-FACTOR ANALYSIS OF VARIANCE SHOWED A SIGNIFICANT INTERACTION BETWEEN IRON AND ZINC FOR WEIGHT-FOR-AGE Z SCORE, KNEE-HEEL LENGTH, AND BSID PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT. WEIGHT-FOR-AGE Z SCORE WAS HIGHER IN THE ZN GROUP THAN IN THE PLACEBO AND FE + ZN GROUPS, KNEE-HEEL LENGTH WAS HIGHER IN THE ZN AND FE GROUPS THAN IN THE PLACEBO GROUP, AND THE BSID PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT INDEX WAS HIGHER IN THE FE GROUP THAN IN THE PLACEBO GROUP. NO SIGNIFICANT EFFECT ON MORBIDITY WAS FOUND. CONCLUSIONS: SINGLE SUPPLEMENTATION WITH ZINC SIGNIFICANTLY IMPROVED GROWTH, AND SINGLE SUPPLEMENTATION WITH IRON SIGNIFICANTLY IMPROVED GROWTH AND PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT, BUT COMBINED SUPPLEMENTATION WITH IRON AND ZINC HAD NO SIGNIFICANT EFFECT ON GROWTH OR DEVELOPMENT. COMBINED, SIMULTANEOUS SUPPLEMENTATION WITH IRON AND ZINC TO INFANTS CANNOT BE ROUTINELY RECOMMENDED AT THE IRON-TO-ZINC RATIO USED IN THIS STUDY.

**KEY WORDS:** INFANTS, GROWTH, KNEE-HEEL LENGTH, DEVELOPMENT, IRON, ZINC.

Дефицит железа и цинка часто сопровождают друг друга и вызывают колебания скорости роста, задержку развития организма детей и ослабляют иммунитет, что влияет на здоровье, развитие и качество жизни младенцев и детей [1–3]. Таким образом, одновременный приём пищевых добавок цинка и железа в уязвимых популяциях может быть логичным способом борьбы с недостатком или низкой биологической усвояемостью цинка и железа из пищи. Между тем, железо и цинк могут конкурировать за абсорбционные пути [4, 5]. Ранее мы показывали, что одновременное употребление железа и цинка менее эффективно в отношении улучшения статуса железа и цинка у индонезийских младенцев, чем отдельное употребление железа или цинка [6]. Антагонистическое отношение между двумя минеральными добавками по влиянию на функциональные характеристики — рост, развитие или подверженность инфекционным заболеваниям — прежде не описывалось, но его исследование может быть перспективным в отношении разработки программ по биологически активным добавкам.

В настоящей работе проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое испытание с факторным анализом для проверки гипотезы о том, что ежедневный приём добавки только цинка или цинка вместе с железом детям в возрасте от 6 до 12 мес улучшит линейный рост (длина голени) и увеличит вес, а также уменьшит заболеваемость, вызванную диареей, по сравнению с контрольной группой. Мы также предположили, что ежедневный приём одного железа или железа вместе с цинком улучшит, в сравнении с контрольной группой, развитие, оцениваемое по шкалам развития младенцев Бэйли (BSID), и что комбинированные пищевые добавки могут способствовать росту, так же как и развитию, и снизить заболеваемость диареей. Биохимические и гематологические результаты этого рандомизированного исследования описаны в другой статье [6]. Здесь сообщается о влиянии на рост, развитие и подверженность инфекционным заболеваниям.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Выборка

Недоенание в детстве является одной из проблем здравоохранения в Центральной Яве, Индонезия. По официальным данным, торможению скорости роста подвержены около 40% детей младше 5 лет [7]. Кроме того, среди младенцев и детей широко распространён дефицит микронутриентов [8, 9]. Длительное грудное вскармливание встречается часто, но исключительно грудное вскармливание встречается довольно редко и дети рано получают дополнительное питание. Недостаток витамина А среди детей первого года жизни широко распространён в этом регионе [10]. В связи с этим Индонезийская национальная программа здоровья предусматривает обеспечение их витамином А, начиная с возраста 12 мес. Употребляемая пища, в основном растительная, содержит мало животных белков, низкие количества железа и цинка с малой биологической усвояемостью, что вызывает дефицит микронутриентов у детей [11].

### Обследуемые

Исследование проводили с июля 1997 г. по май 1999 г. в Purworejo, Центральная Ява, где в Лаборатории здравоохранения и исследования нутриентов (Community Health and Nutrition Research Laboratories, CHN-RL) Университета Gadjah Mada начали реализацию проекта по контролю здоровья и демографической ситуации. Матери в исследуемом регионе находились под наблюдением в течение пе-

риода беременности и родов. В исследование включены здоровые дети (не больше 50 детей в мес для репрезентативности) в возрасте младше 6 мес после получения письменного согласия от родителей. Дети с метаболическими или неврологическими расстройствами, недостатками, препятствующими развитию, кормлению или активности, или серьёзными длительными заболеваниями, также как и дети с уровнем гемоглобина в крови ниже 90 г/л, были исключены из исследования (рис.). Этические комитеты университетов Gadjah Mada и Umea подтвердили достоверность данного исследования.

### Протокол введения добавок

Дети в период с 6-го по 12-й мес жизни (180 сут употребления добавок) случайным образом были распределены по четырём группам — «железо», «цинк», «железо + цинк» или «плацебо». Младенцам каждый день давали четыре типа добавок в виде сладкого сиропа с содержанием либо 10 мг Fe в виде сульфата железа (Fe-группа); либо 10 мг Zn в виде сульфата цинка (Zn-группа); либо 10 мг Fe и 10 мг Zn (Fe + Zn-группа); либо плацебо. Молярное соотношение железо:цинк в комбинированной Zn-Fe-пищевой добавке составляло 1,17:1. Дозы были выбраны на основании данных о рекомендованных ежедневных добавках 6–12-месячным детям, потребляющим скудную пищу [12, 13]. Каждый тип (1,6 мл) всех добавок (PT Kopimex, Solo, Indonesia) содержал 30 мг аскорбиновой кислоты, сахар и воду. Родители или опекуны давали пищевые добавки детям каждый день. Соцработники наблюдали и вели контроль над принятием ежедневной дозы каждый третий день, а другие два дня контролировали употребление добавок через родителей. Бутылочки заменялись каждые две недели, а объём оставшегося сиропа, если таковой был, измерялся и регистрировался.

### Измеряемые параметры

Главными параметрами были изменения веса, роста, длины голени и развития младенца, измеряемого с использованием детских шкал развития Бэйли (BSID) [14] в возрасте 12 мес. Регистрировались случаи заболевания диареей и инфекциями нижних дыхательных путей в исследуемый период (в возрасте от 6 до 12 мес). Детальное описание эффектов добавок на гематологический и биохимический статус детей первого года жизни описано в статье Lind T. et al. [6].

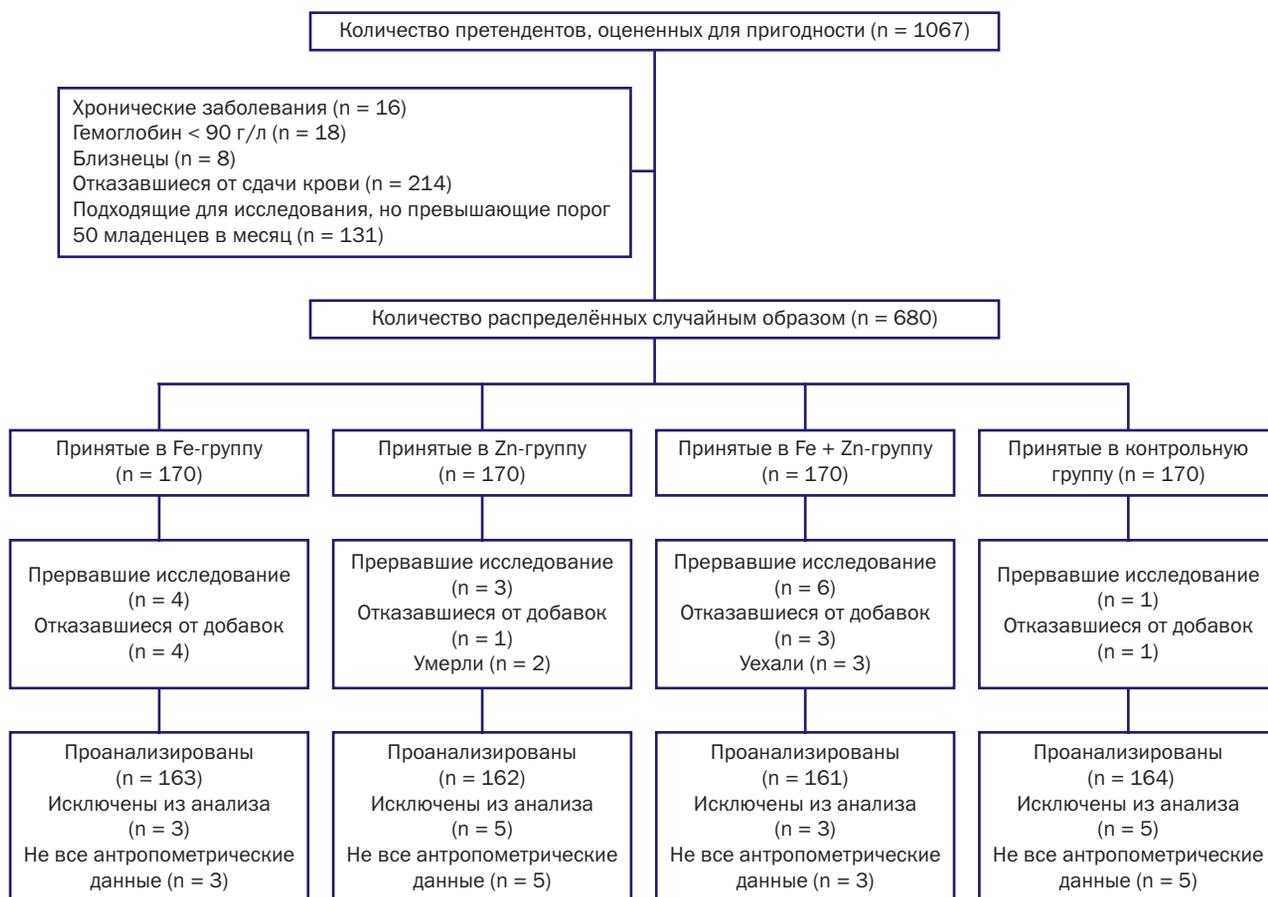
### Численность групп

Выбор количества детей в группе основан на важных выводах о физическом росте (длина голени), психомоторном развитии (BSID, индекс психомоторного развития — psychomotor development index — PDI) и уменьшении заболеваемости диареей. С ошибкой  $\alpha = 0,05$  и достоверностью 80% для отличия BSID PDI от контрольной группы на 5 пунктов нужно формирование группы из 71 ребёнка; скорости роста голени на 2 мм/6 мес — из 96 детей в группе и для уменьшения случаев заболевания диареей на 30% — 140 младенцев в группе. Для обеспечения 20% индекса выбывших из исследования в каждую группу было включено по 170 детей, что даёт 136 пациентов для проведения достоверного статистического анализа.

### Рандомизация

Рандомизация была достигнута благодаря работе независимых статистиков и представлена в дополнениях к 20. Фармацевтические компании метили 4 различные пищевые добавки буквенными кодами, значения которых ис-

Рис. Программа исследования



следователи и участники не знали. Участники были распределены по исследуемым группам с привлечением социальных работников в строгом соответствии со списком рандомизации. Исследователи и социальные работники не имели доступа к информации о распределении групп, т.к. эти документы хранились в офисах университетов Gadjah Mada и Umea до момента анализа полученных результатов исследования.

**Начальные значения и сбор конечных данных**

Анализ отобранной венозной крови младенцев в возрасте с 6 до 12 мес представлен ранее [6]. Антропометрические измерения младенцев в возрасте от 6 до 12 мес проводились ежемесячно группой, состоящей из 2 антропометров, во время визита на дому. Чистый вес измеряли с погрешностью 0,02 кг с использованием весов Seca 835 digital baby scale (Seca, Hamburg, Germany). Рост младенца в положении лёжа определяли с точностью до 1 мм с использованием специального аппарата Infant Knemometer BK5, FORSE Instituttet, Brondby, Denmark. Окружность головы и средней части плеча измеряли с точностью до 1 мм с использованием нерастягивающейся измерительной ленты. Все измерения делали трижды и для анализа использовали средние значения.

**Развитие детей первого года жизни**

Развитие детей в возрасте 6 и 12 мес оценивали по BSID [14]. Группа из 8 психологов с факультета психологии университета Gadjah Mada проводили тест в деревенском медпункте, расположенном близко к домам детей, включённых в исследование. Все психологи имели опыт тести-

рования младенцев по всевозможным оценочным параметрам с использованием BSID. Использовали 3 параметра: индекс умственного развития (MDI), индекс психомоторного развития (PDI) и индекс поведенческого развития (BRS). У 81 (12%) младенца оценивали межпараметрическое соответствие. Коэффициент корреляции между тестируемыми был  $r = 0,93$  для MDI (пирсоновский  $p < 0,001$ ),  $r = 0,95$  для PDI ( $p < 0,001$ ) и  $r = 0,70$  для BRS ( $p < 0,001$ ).

**Анализ заболеваемости**

Социальные работники навещали семьи каждый третий день для контроля качества приёма пищевых добавок, симптомов заболеваний в день визита и доклада родителей о двух днях, предшествующих визиту работников. Регистрировались симптомы жара (по собственным наблюдениям матерей), случаи острого ринита, кашля, затруднённого и/или учащённого дыхания, выделений из глаз, диареи и рвоты. Диарея определялась, как  $\geq 3$  случаев слабого или жидкого стула в один день, с лихорадкой или без. Работники отправляли детей с серьёзными или запущенными заболеваниями в ближайший оздоровительный центр и, если требовалось, помогали с транспортировкой.

**Статистический анализ**

Для статистических вычислений использовали программное обеспечение SPSS для WINDOWS (версия 10; SPSS Inc, Chicago). Антропометрические данные, представленные как среднее ( $\pm$  стандартное отклонение), сравнивали с данными Всемирной организацией здоровья/Национального центра для статистики здравоохранения соответствующей

популяции [15]. Перед анализом все антропометрические данные были интерполированы по каждому соответствующему завершённый месяцу возраста. Соответствие антропометрической шкале было сделано с использованием программного обеспечения INFO 2000 (версия 1.1.1; Центры контроля и профилактики болезней, Атланта) и данных Центров контроля и профилактики болезней о росте [15]. Развитие представлено в виде среднего ( $\pm$  стандартное отклонение) индексов MDI, PDI и медианы BRS с межквартальной выборкой. BRS был строго симметричным и, таким образом, в качестве результатов для анализа дисперсии был использован набор данных (см. ниже). Заболеваемость была проанализирована с использованием регрессии Пуассона с помощью программного обеспечения STATA (версия 6.0; Stata Corp, College Station, TX) и представлена в виде отношения уровня заболеваемости и роста заболеваемости (95%-й доверительный интервал) для диареи и инфекций нижних дыхательных путей с контролем относительно группы плацебо. Инфекции нижних дыхательных путей определялись как лихорадка в комбинации с кашлем, затруднённым и/или учащённым дыханием. Случай диареи или инфекции нижних дыхательных путей регистрировался при наличии симптомов за 1 сут и более и последующим их отсутствием в течение 3 дней. Для оценки взаимодействий между безусловными переменными был использован тест хи-квадрат или точный тест Фишера [2].

Для определения главных эффектов и взаимовлияния добавок железа и цинка был представлен двухфакторный дисперсионный анализ. Если было найдено значительное взаимодействие, проводили последующий тест с использованием калибровки Бонферрони. Для учёта возможных помех при анализе были использованы пол, масса тела при рождении, начальные значения главных эффектов, образование матери и (в качестве проверки социально-экономического статуса) месторасположение водных ресурсов семьи.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 680 выбранных младенцев 666 прошли полный курс потребления пищевых добавок, 662 были использованы для анализа данных по заболеваемости, 665 — для анализа данных по индексам по BSID и 650 — для анализа антропометрических данных (рис.). Основные характеристики исследования приведены в табл. 1. Значимых различий по базовым характеристикам среди исследованных групп (табл. 2) или между группами с завершённым исследованием и с незавершённым исследованием найдено не было. Процент задержки роста [показателя длина тела/рост — возраст (HAZ)  $\pm$  2 стандартных отклонения] был около 3,5%; пониженная масса тела [показатель масса тела — возраст, (WAZ)  $\pm$  2 стандартных отклонения] — около 4% и потеря [масса тела — рост (WHZ)  $\pm$  2 стандартных отклонения] — около 4,5%. Анемия (гемоглобин  $<$  110 г/л) была обнаружена в 41% случаев; железодефицитная анемия (ЖДА: гемоглобин  $<$  110 г/л и сывороточный ферритин  $<$  12 мкг/л) — в 8%; пониженное содержание цинка ( $<$  10,7  $\mu$ М/л) — было у 78% процентов. Существенных различий между исследуемыми группами не выявлено.

## Отклонения от протокола и побочные действия

Рвота, о которой сообщали родители, как побочный эффект введения добавки, как и измеряемая при ежедневной оценке уровня заболеваемости, была наиболее распространена в Zn- и Fe + Zn-группах, чем в двух других группах (табл. 3). При употреблении добавки главные измеряемые эффекты и для железа, и для цинка были значимы, а для одновременного их употребления — нет (табл. 3). Корректировка по различиям в побочных действиях (например, рвота) и количестве потребляемой добавки не повлияла на главные результаты (данные не показаны).

Таблица 1. Начальные характеристики детей, включённых в исследование<sup>1</sup>

	Исследуемые группы			
	контрольная (n = 169)	Fe (n = 166)	Zn (n = 167)	Fe + Zn (n = 164)
<b>Характеристика семьи и бытовых условий</b>				
Число человек в доме (n)	4 (1–9) <sup>2</sup>	4 (1–10)	4 (2–9)	4 (2–10)
Более 1 ребёнка в возрасте менее 5 лет (%)	29	26	22	29
Водоисточник вне дома (%)	25	23	31	32
<b>Характеристики матери</b>				
Возраст (лет)	29,1 $\pm$ 5,2 <sup>3</sup>	29,4 $\pm$ 4,7	29,0 $\pm$ 4,7	29,6 $\pm$ 4,7
Без официального образования (%)	3,6	2,4	1,8	1,8
Более 6 лет официального образования (%)	44	43	46	39
<b>Характеристика детей</b>				
Девочки [n (%)]	75 (44)	84 (51)	83 (50)	78 (48)
Масса тела при рождении (г) <sup>4</sup>	3200 $\pm$ 479	3190 $\pm$ 436	3198 $\pm$ 498	3204 $\pm$ 474
Возраст в момент начала терапии (мес)	6,2 $\pm$ 0,4	6,2 $\pm$ 0,4	6,1 $\pm$ 0,5	3,1 $\pm$ 0,5
Находящиеся на грудном вскармливании в возрасте 6 мес [n (%)]	162 (96)	163 (98)	160 (96)	162 (99)

Примечание:

<sup>1</sup> Fe-группа принимала 10 мг железа в виде сульфата железа; Zn-группа принимали 10 мг Zn в виде сульфата цинка; Fe + Zn-группа принимала 10 мг железа и 10 мг цинка. Значительных различий в начальных характеристиках между исследуемыми группами не было.

<sup>2</sup> Медиана; разброс указан в скобках (все встречающиеся значения).

<sup>3</sup> Среднее  $\pm$  стандартное отклонения (все встречающиеся значения).

<sup>4</sup> n = 157, 154, 155 и 146 в контрольной, Fe, Zn и Fe + Zn группах соответственно.

Таблица 2. Начальные значения антропометрических индексов и индексов развития<sup>1</sup>

	Исследуемые группы			
	контрольная	Fe	Zn	Fe + Zn
<b>Параметры антропометрии (n = 650)</b>				
WAZ	-0,42 ± 0,99 <sup>2</sup>	-0,40 ± 0,98	-0,36 ± 1,06	-0,38 ± 0,93
WAZ < -CO [n (%)]	7 (4)	8 (5)	4 (2)	7 (4)
HAZ	-0,41 ± 0,96	-0,28 ± 0,81	-0,33 ± 0,84	-0,36 ± 0,83
HAZ < -CO [n (%)]	10 (6)	2 (1)	7 (4)	4 (2)
WHZ	0,02 ± 1,03	-0,12 ± 1,11	-0,01 ± 1,19	-0,00 ± 1,17
WHZ < -CO [n (%)]	8 (5)	7 (4)	8 (5)	6 (4)
Окружность средней части руки (см)	14,6 ± 1,15	14,6 ± 1,15	14,7 ± 1,19	14,6 ± 1,11
Длина голени (см)	17,34 ± 9,67	17,27 ± 9,81	17,32 ± 9,06	17,37 ± 8,25
<b>Развитие (n = 655)</b>				
Индекс умственного развития (MDI)	98 ± 7,7	98 ± 10,1	100 ± 9,4	99 ± 8,8
Индекс психомоторного развития (PDI)	94 ± 11,2	94 ± 12,0	96 ± 11,4	95 ± 13,3
Индекс поведенческого развития (BRS)	35 (14–67) <sup>3</sup>	29 (12–63)	35 (16–73)	32 (16–68)

Примечание:

<sup>1</sup> n для контрольной, Fe-, Zn- и Fe + Zn-групп равен 164 и 165, 163 и 163, 162 и 167, 161 и 160 для антропометрического индекса и индекса развития соответственно. Fe-группа принимала 10 мг железа в виде сульфата железа; Zn-группа принимала Zn в виде сульфата цинка; Fe + Zn-группа принимала 10 мг железа и 10 мг цинка. WAZ, z-счёт для индекса масса тела-возраст; HAZ, z-счёт для индекса рост тела/длина — возраст; WHZ, z-счёт для индекса масса тела — рост. Существенных различий между начальными значениями измеряемых параметров среди групп не было.

<sup>2</sup> Среднее ± стандартное отклонения (все встречающиеся значения).

<sup>3</sup> Медиана; 25–75% разброс показан в скобках (все встречающиеся значения).

Таблица 3. Данные окончательного анализа<sup>1</sup>

	Исследуемые группы				p для главного эффекта		p для Zn*Fe взаимодействия
	контрольная (n = 164)	Fe (n = 163)	Zn (n = 162)	Fe + Zn (n = 161)	Fe	Zn	
<b>Терапия</b>							
Полный объём принятых добавок (мл)	242 ± 51 <sup>2</sup>	218 ± 54	232 ± 57	202 ± 70	< 0,001	0,004	0,60
<b>Здоровье</b>							
На грудном вскармливании в возрасте 12 мес [n (%)]	134 (94)	154 (94)	155 (95)	148 (92)	0,12	0,04	0,99
Болеющие в течение ≤ 2 нед до завершения исследования [n (%)]	40 (26)	43 (28)	43 (29)	40 (26)	0,82	0,90	0,53
<b>Побочные эффекты</b>							
Любые зарегистрированные побочные эффекты [n (%)]	94 (57)	96 (59)	102 (63)	112 (70)	0,001	0,340	0,88
Рвота <sup>3</sup> [n (%)]	44 (27) <sup>a</sup>	49 (30) <sup>a</sup>	56 (35) <sup>a</sup>	84 (53) <sup>b</sup>	0,004	< 0,001	0,043
Рвота как единственный симптом <sup>4</sup>	1,0	1,0 (0,7–1,2) <sup>5</sup>	1,9 (1,5–2,3)	4,1 (3,4–4,9)			

Примечание:

<sup>1</sup> Fe-группа принимала 10 мг железа в виде сульфата железа; Zn-группа принимала Zn в виде сульфата цинка; Fe + Zn-группа принимала 10 мг железа и 10 мг цинка. Значения в том же ряду с различными буквами в верхнем индексе существенно различаются, p < 0,05 (двухфакторный дисперсионный анализ с использованием калибровки Бонферрони).

<sup>2</sup> Среднее ± стандартное отклонения (все встречающиеся значения).

<sup>3</sup> Все побочные эффекты были зафиксированы в процессе приёма добавок в дополнительном опросе.

<sup>4</sup> Рвота без любых других симптомов (ежедневная регистрация данных по заболеваемости).

<sup>5</sup> Относительный риск; 95% доверительный интервал в скобках (все встречающиеся значения).

### Анализ потребления — лечения

**Рост.** В возрасте 12 мес двухфакторный дисперсионный анализ показал существенное взаимное влияние железа и цинка для WAZ. WAZ был значительно выше в Zn-группе, чем в контрольной группе и Fe + Zn-группе (табл. 4). Для WHZ двухфакторный дисперсионный анализ показал наибольший эффект при терапии Zn. При этом не обнаружено статистически достоверных эффектов при терапии Fe или Fe + Zn. Более того, двухфакторный дисперсионный анализ показал значимое взаимодействие между терапией Zn и Fe для длины голени. Длина голени была выше в Zn- и Fe-группах, чем в контрольной группе. Для среднего окружности верхней части руки синергизм Fe и Zn был достоверным (табл. 4). Однако, существенных различий между группами не было. Учёт потенциально влияющих переменных, таких как объём потребляемых пищевых добавок и случаи рвоты, существенно не повлиял на результат. Статистически значимых различий среди групп для значений показателей HAZ или окружности головы найдено не было.

Процент истощения в 12 мес был значительно выше в Fe-группе (21,5%), чем в Zn-группе (11,1%) ( $p < 0,05$ ; тест хи-квадрат; 2). Значения в контрольной и Fe + Zn-группах было 18,3 и 13,0% соответственно. Между контрольной, Fe, Zn и Fe + Zn-группами в возрасте 12 мес не было обнаружено значимых различий в остановке скорости роста — 8,5, 7,4, 10,5 и 11,8% — или низком весе — 39,6, 39,3, 32,7 и 39,8%.

В целом антропометрические показатели значительно ухудшились в возрасте с 6 по 12-й мес: доля детей со

сниженной массой тела увеличилась с 4 до 16%; процент заниженного веса увеличился с 4 до 38%, частота остановки роста увеличилась с 4 до 10% (все оценки проводились с  $p < 0,001$ ; точный тест Фишера). Случаи пониженного веса увеличились значительно во всех группах.

**Развитие.** Двухфакторный дисперсионный анализ показал значимую зависимость между терапией железом и цинком для BSID PDI в 12 мес. PDI, достигнутый к 12 мес, был значительно выше в Fe-группе, чем в контрольной группе ( $p = 0,042$ ; табл. 4). Учёт потенциальных влияний, таких как объём принимаемой пищевой добавки, начальный уровень железа, рвота, и образование матери существенно не повлияли на результаты. Достоверных различий в показателях MDI или BRS среди групп найдено не было.

**Заболеваемость.** Частота диареи (2,9, 3,0, 2,7, и 2,8 случаев в год на человека в Fe-, Zn-, Fe + Zn- и контрольной группах соответственно) и инфекций нижних дыхательных путей (3,5, 3,6, 3,4 и 3,7 случаев в год на человека в Fe-, Zn-, Fe + Zn- и контрольной группах соответственно) существенно не различались между исследуемыми группами, так же как и продолжительность диареи или инфекции нижних дыхательных путей (данные не показаны). Антропометрический статус не зависел от случаев инфекционных заболеваний в данной популяции, также не было значимой корреляции между исследуемыми группами и образом питания по отношению к заболеваемости.

Таблица 4. Результаты влияния терапии на антропометрические индексы и индексы развития детей в возрасте 12 мес<sup>1</sup>

	Исследуемые группы				p для главного эффекта		p для Zn*Fe взаимодействия
	контрольная	Fe	Zn	Fe + Zn	Fe	Zn	
<b>Антропометрия (n = 650)</b>							
WAZ	-1,72 ± 1,00 <sup>а2</sup>	-1,65 ± 1,08 <sup>а</sup>	-1,46 ± 1,08 <sup>б</sup>	-1,68 ± 1,02 <sup>а</sup>	0,092	0,079	0,004
HAZ	-0,81 ± 0,86	-0,66 ± 0,91	-0,77 ± 0,92	-0,90 ± 0,90	0,84	0,16	0,16
WHZ	-1,01 ± 1,16	-1,07 ± 1,23	-0,70 ± 1,06	-0,86 ± 1,06	0,26	0,004	0,14
Окружность средней части руки (см)	14,7 ± 1,18	14,7 ± 1,12	14,8 ± 1,14	14,6 ± 1,04	0,36	0,77	0,039
Длина голени (см)	19,30 ± 0,95 <sup>а</sup>	19,45 ± 0,96 <sup>б</sup>	19,50 ± 0,99 <sup>б</sup>	19,40 ± 0,94 <sup>аb</sup>	0,46	0,62	0,003
<b>Развитие (n = 655)</b>							
Индекс умственного развития (MDI)	99 ± 10,0	101 ± 9,7	101 ± 9,3	100 ± 9,8	0,76	0,63	0,069
Индекс психомоторного развития (PDI)	103 ± 10,8 <sup>а</sup>	106 ± 11,0 <sup>б</sup>	101 ± 9,3	100 ± 9,8	0,82	0,39	0,009
Индекс поведенческого развития <sup>3</sup> (PRS)	42 (20–62) <sup>4</sup>	42 (22–69)	39 (20–66)	35 (19–53)	0,55	0,062	0,091

Примечание:

<sup>1</sup> p для контрольной, Fe-, Zn-, и Fe + Zn-групп был 164 и 165, 163 и 163, 162 и 167, 161 и 160 для измерения антропометрического индекса и индекса развития соответственно. Fe-группа принимала 10 мг железа в виде сульфата; Zn-группа принимала цинк в виде сульфата; Fe + Zn-группа принимала 10 мг железа и 10 мг цинка. WAZ, z-счёт для индекса масса тела — возраст; HAZ, z-счёт для индекса рост тела/длина — возраст; WHZ, z-счёт для индекса масса тела — рост. Данные представлены с учётом пола, веса при рождении, начальных значений для измеряемых величин, образования матери и расположения воды рядом с домом. Значения в одном и том же ряду с разными буквами в верхнем индексе различаются существенно,  $p < 0,05$  (двухфакторный дисперсионный анализ с использованием калибровки Бонферрони).

<sup>2</sup> Среднее ± стандартное отклонения (все встречающиеся значения).

<sup>3</sup> Главные эффекты и взаимодействие вычислены на основании ряда данных из группы.

<sup>4</sup> Медиана; 25–75% разброс показан в скобках (все встречающиеся значения).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных показал значительный синергизм между железом и цинком для показателей WAZ, длины голени и психомоторного развития. Добавки цинка значительно улучшали рост (WAZ и длина голени), а добавки железа вызывали увеличение длины голени и показателя психомоторного развития по сравнению с плацебо. Вместе с тем, комбинированная добавка железа и цинка не влияла значительно на рост и развитие. Различия между действиями добавок Zn и Fe + Zn или Fe и Fe + Zn не могут быть объяснены различиями в вызываемых побочных эффектах (например, рвота от приёма пищевой добавки), так как учёт изменений этих переменных незначительно изменял эффект лечения. Ни одна из добавок не в состоянии остановить ухудшение антропометрического статуса как такового, и частота остановки скорости роста и истощения значительно увеличились во всех группах. Это говорит о том, что цинк и железо — не единственные лимитирующие факторы, ограничивающие рост в этой популяции.

Perrone et al. исследовали влияние пищевых добавок железа и цинка, разделённых во времени на 12 ч, на рост детей. Но субъекты этого исследования были старше (4–11 лет) и с более низким значением параметра HAZ ( $\pm$  стандартное отклонение), чем те, которые участвовали в данном исследовании [16]. Наши результаты коррелируют с данными других исследований, в которых показано отсутствие существенных изменений в росте при употреблении смешанной добавки железа и цинка [17–19].

Тем не менее, ранее было показано, что комбинированная пищевая добавка железа и цинка влияет на содержание железа и цинка в крови у таких новорождённых, поскольку она увеличивала концентрацию ферритина и цинка в сыворотке и уменьшала процент детей с ЖДА и недостатком цинка [6]. Пищевая добавка, содержащая только железо, вызывала значительно более значимый эффект на содержание железа в крови, чем комбинированная добавка, несмотря на то, что вышеупомянутое исследование показало значительное увеличение уровней и сывороточного гемоглобина и сывороточного ферритина и уменьшение процента детей с анемией.

Было обнаружено небольшое, но достоверное влияние добавки железа на индекс PDI, но не на индекс умственного или поведенческого развития. Это различие в значениях PDI сохраняется при учёте начального уровня железа, количества использованной добавки, рвоты, а также образовательного уровня матери. Различия между группами мало (3 пункта) и, возможно, не имеет большого значения для здравоохранения. Однако, наши результаты находятся в соответствии с данными, опубликованными Idjradinata, Pollitt, Moffatt et al., которые показали существенное влияние добавки железа на психомоторное развитие у железодефицитных детей или младенцев с высоким риском развития ЖДА [2, 20]. В настоящем исследовании частота всех форм анемии была довольно велика (на базовой линии составляла 40%), но частота ЖДА была умеренной (на уровне 8%). Она значительно увеличилась к возрасту 12 мес в группах, не принимающих железо (9% по сравнению с 18%;  $p = 0,001$ , хи-квадрат тест; 2). Низкая частота ЖДА может являться причиной заниженных различий в психомоторном развитии между Fe-группой и контрольной группой. Кроме того, мы не нашли ухудшения в психомоторном развитии с возрастом у детей, не принимающих железо, хотя их антропометрический статус ухудшился, а частота ЖДА значительно повысилась, что противоречит другим исследованиям [21]. Этот факт позволяет сделать вывод, что другие факторы окружения и питания, например продолжительность кормления грудью и высо-

кий уровень образования среди матерей, могут умеренно влиять на недостаток железа в группах, не употребляющих добавки железа, так же как было описано в случае недоёдающей белковой пищи и психомоторного развития [22]. Влияние пищевой добавки цинка на развитие и активность младенцев были незначительными [23–28]. В настоящем исследовании мы не нашли влияния добавки цинка на развитие или поведение детей первого года жизни.

Отрицательное биохимическое взаимодействие между железом и цинком уже было описано. Вместе с тем, исследований, показывающих взаимосвязь между железом и цинком на параметрах функционального уровня, таких как рост и развитие, ранее проведено не было. Есть несколько возможных аспектов взаимодействия между железом и цинком. Во-первых, отмеченные побочные действия различных добавок были намного чаще зафиксированы в Fe + Zn-группе. Мы учли эти переменные при определении объёма потребляемой пищевой добавки в анализе, но это взаимодействие всё равно оставалось значительным. Однако, мы не знаем, какая часть разных добавок была потеряна в результате рвоты, и, таким образом, не можем исключить возможность того, что рвота (а именно потеря неизвестной части пищевой добавки перед всасыванием) может повлиять на результаты. В похожем исследовании Dijkhuizen et al. показали, что индекс выбывших из исследования выше в комбинированной группе Fe + Zn, а Penny et al. — то, что рвота в течение 30 мин после приёма добавки была значительно более частой в группе, принимающей комбинированную пищевую добавку цинка, железа и витаминов [17, 29]. Vaqui et al. сообщили о более высоком индексе выбывших из исследования среди младенцев, принимающих небольшую смесь железа, цинка и витаминов, так же как в обеих группах, употребляющих смесь минералов и витаминов или Fe + Zn-группе (из-за рвоты) [30]. Другой аспект взаимодействия между железом и цинком — это процесс всасывания в тонком кишечнике. Было показано, что при высоких концентрациях ионоорганическое железо ингибирует всасывание цинка и что цинк, потребляемый с водой, ингибирует абсорбцию железа [5, 31, 33, 34]. Solomon и Jacob нашли, что 25 мг Fe, добавленного в водный раствор с 25 мг Zn, уменьшает содержание цинка в плазме, в то время как при более низких количествах обоих минералов (10 мг Fe и 5 мг Zn) и соотношении железо:цинк 2:1 подобного влияния на концентрацию цинка не наблюдалось. Sandstrom et al. также не обнаружили воздействия на абсорбцию цинка, когда использовали соотношение железо:цинк в водном растворе 1:1 или 2,5:1 [31, 33]. Однако они выявили уменьшенную абсорбцию цинка при использовании соотношения железо:цинк 25:1. Если микронутриенты потребляются в виде пищи для младенцев, значительных эффектов высокого молярного соотношения железо:цинк на абсорбцию цинка замечено не было [36–38]. Crofton et al. показал, что при приёме железа и цинка в соотношении 1:1 существенно уменьшается абсорбция железа, но при соотношении железо:цинк 2:1 влияния на абсорбцию железа найдено не было [34]. Rossander-Hulten et al. нашли, что сочетание железо:цинк в соотношении 1:4 сильно уменьшает абсорбцию железа при употреблении в виде водного раствора, но значимых эффектов на абсорбцию не было, когда они употреблялись в составе мяса [5]. Железо транспортируется из тонкого кишечника через апикальную мембрану транспортером двухвалентных металлов (divalent metal transporter 1, DMT1, называемый ещё Nramp2 или DCT1), который также может транспортировать ионы цинка [39]. Кроме того,

описаны другие железо-цинковые абсорбционные пути [40]. Специфичность субстрата и действия этих транспортеров *in vivo*, в частности у младенцев, не известны. Третий возможный аспект синергизма и антагонизма двух минералов — взаимодействие их влияния на функции организма. Применение пищевых добавок цинка детьми с цинковой недостаточностью вызывало улучшение роста [1]. В то же время, добавки железа железо обеспеченным детям отрицательно воздействуют на рост [41–43]. Эти механизмы могут также реализоваться в настоящем исследовании.

В отличие от предыдущих исследований, мы не нашли влияния добавки цинка ни на диарею, ни на инфекции нижних дыхательных путей [3]. Одно из возможных объяснений отсутствия этого эффекта может быть в том, что положительное влияние цинка на заболевание диареей было показано главным образом на детях в возрасте старше 12 мес [3]. Vaqui et al. показали, что небольшие дозы пищевых добавок железа и цинка понижают случаи серьёзных заболеваний диареей и острых респираторных заболеваний у детей в возрасте от 6 мес [30]. Более того, частота заболевания диареей в этом исследовании была ниже, чем в других [30, 44, 45]. Значительная часть младенцев в этом исследовании находилась на грудном вскармливании, что вместе с лёгкой доступностью чистой воды и семейными факторами, такими как относительно высокий уровень образования матерей, могло увеличить защитный эффект. В дальнейшем все эти факторы могут уменьшить положительный эффект добавки цинка на уровень заболеваемости в такой популяции.

В заключение необходимо отметить, что данное исследование на детях, в котором показано значительное ухудше-

ние характера питания в течение первого года жизни, подтверждает, что и цинк, и железо являются одними из лимитирующих факторов роста. Имеется также значительное взаимовлияние между железом и цинком не только при измерении их уровней, но и при оценке функциональных параметров, таких как вес, длина голени и психомоторное развитие. В отношении программ профилактики дефицита микронутриентов можно сделать следующее заключение: комбинированное одновременное употребление железа и цинка не может быть рекомендовано к регулярному приёму в том молярном соотношении железо:цинк, которое было использовано в данном исследовании. При планировании одновременного внедрения добавок железа и цинка в таких уязвимых популяциях необходимо разработать иной режим употребления этих минералов. Возможными вариантами такого режима могут быть:

- приостановка на время приёма железа и цинка (напр., недельные дозы обоих минералов);
- разделение приёма добавок во времени (напр., употребление добавки цинка только в случаях диареи);
- использование таких соединений железа и цинка, абсорбционные свойства которых отличаются от свойств сульфата цинка и сульфата железа;
- добавка железа и цинка в молярном соотношении, отличающаяся от использованного в настоящей работе;
- другая, альтернативная стратегия.

Эффективность других режимов приёма должна быть оценена рандомизированными исследованиями объёмных размеров, предпочтительно в разных популяциях с различными пищевыми статусами и загруженностью инфекциями, т.к. до этого взаимное влияние железа и цинка сложно интерпретировалось с точки зрения медицины.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brown K.H., Peerson J.M., Rivera J., Allen L.H. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am J. Clin. Nutr.* — 2002. — V. 75. — P. 1062–1071.
2. Idjradinata P., Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron // *Lancet.* — 1993. — V. 341. — P. 1–4.
3. Bhutta Z.A., Black R.E., Brown K.H. et al. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. Zinc Investigators' Collaborative Group // *J. Pediatr.* — 1999. — V. 135. — P. 689–697.
4. Sandstrom B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability // *Br. J. Nutr.* — 2001. — V. 85. — P. S181–5.
5. Rossander-Hulten L., Brune M., Sandstrom B. et al. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans // *Am J. Clin. Nutr.* — 1991. — V. 54. — P. 152–156.
6. Lind T., Lonnerdal B., Stenlund H. et al. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: interactions between iron and zinc // *Am J. Clin. Nutr.* — 2003. — V. 77. — P. 883–890.
7. Dibley M.J., Sadjimin T., Kjolhede C.L., Moulton L.H. Vitamin A supplementation fails to reduce incidence of acute respiratory illness and diarrhea in preschool-age Indonesian children // *J. Nutr.* — 1996. — V. 126. — P. 434–442.
8. Kodyat B., Kosen S., de Pee S. Iron deficiency in Indonesia: current situation and intervention // *Nutr. Res.* — 1998. — V. 18. — P. 1953–1963.
9. Dijkhuizen M.A., Wieringa F.T., West C.E. Muherdiyantiningsih, Muhilal. Concurrent micronutrient deficiencies in lactating mothers and their infants in Indonesia // *Am J. Clin. Nutr.* — 2001. — V. 73. — P. 786–791.
10. Kjolhede C.L., Stallings R.Y., Dibley M.J. et al. Serum retinol levels among preschool children in Central Java: demographic and socioeconomic determinants // *Int. J. Epidemiol.* — 1995. — V. 24. — P. 399–403.
11. Ninuk T.S.H., Dibley M.J., Sadjimin T., Serdula M. Food and nutrient intakes of infants and young children in Central Java, Indonesia. Yogyakarta, Indonesia: University of Gadjah Mada; 1997.
12. World Health Organization. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization, 2001.
13. World Health Organization. Trace elements in human nutrition and health. Geneva: World Health Organization, 1996.
14. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development. 2nd ed. San Antonio: The Psychological Corporation, 1993.
15. Kuczmarski R.J., Ogden C.L., Guo S.S. et al. 2002 CDC growth charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat 11.* — 2002. — V. 246, № 1. — 190 p.
16. Perrone L., Salerno M., Gialanella G. et al. Long-term zinc and iron supplementation in children of short stature: effect of growth and on trace element content in tissues // *J. Trace Elem. Med. Biol.* — 1999. — V. 13. — P. 51–56.
17. Dijkhuizen M.A., Wieringa F.T., West C.E. et al. Effects of iron and zinc supplementation in Indonesian infants on micronutrient status and growth // *J. Nutr.* — 2001. — V. 131. — P. 2860–2865.
18. Rosado J.L., Lopez P., Munoz E. et al. Zinc supplementation reduced morbidity, but neither zinc nor iron supplementation affected growth or body composition of Mexican preschoolers // *Am J. Clin. Nutr.* — 1997. — V. 65. — P. 13–19.
19. Zlotkin S., Arthur P., Schauer C. et al. Homefortification with iron and zinc sprinkles or iron sprinkles alone successfully treats anemia in infants and young children // *J. Nutr.* — 2003. — V. 133. — P. 1075–1080.
20. Moffatt M.E., Longstaffe S., Besant J., Dureski C. Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high-risk infants through use of iron-fortified infant formula: a randomized clinical trial // *J. Pediatr.* — 1994. — V. 125. — P. 527–534.
21. Williams J., Wolff A., Daly A. et al. Iron supplemented formula milk related to reduction in psychomotor decline in infants from inner city areas: randomised study // *BMJ.* — 1999. — V. 318. — P. 693–697.

22. Pollitt E. Developmental sequel from early nutritional deficiencies: conclusive and probability judgements // *J. Nutr.* — 2000. — V. 130. — P. 350S–3S.
23. Cavan K.R., Gibson R.S., Grazioso C.F. et al. Growth and body composition of periurban Guatemalan children in relation to zinc status: a longitudinal zinc intervention trial // *Am J. Clin. Nutr.* — 1993. — V. 57. — P. 344–352.
24. Sazawal S., Bentley M., Black R.E. et al. Effect of zinc supplementation on observed activity in low socioeconomic Indian preschool children // *Pediatrics.* — 1996. — V. 98. — P. 1132–1137.
25. Bentley M.E., Caulfield L.E., Ram M. et al. Zinc supplementation affects the activity patterns of rural Guatemalan infants // *J. Nutr.* — 1997. — V. 127. — P. 1333–1338.
26. Ashworth A., Morris S.S., Lira P.I., Grantham-McGregor S.M. Zinc supplementation, mental development and behaviour in low birth weight term infants in northeast Brazil // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 1998. — V. 52. — P. 223–227.
27. Castillo-Duran C., Perales C.G., Hertrampf E.D. et al. Effect of zinc supplementation on development and growth of Chilean infants // *J. Pediatr.* — 2001. — 138. — P. 229–235.
28. Hamadani J.D., Fuchs G.J., Osendarp S.J. et al. Randomized controlled trial of the effect of zinc supplementation on the mental development of Bangladeshi infants // *Am J. Clin. Nutr.* — 2001. — V. 74. — P. 381–386.
29. Penny M.E., Peerson J.M., Marin R.M. et al. Randomized, community-based trial of the effect of zinc supplementation, with and without other micronutrients, on the duration of persistent childhood diarrhea in Lima, Peru // *J. Pediatr.* — 1999. — V. 135. — P. 208–217.
30. Baqui A.H., Zaman K., Persson L.A. et al. Simultaneous weekly supplementation of iron and zinc is associated with lower morbidity due to diarrhea and acute lower respiratory infection in Bangladeshi infants // *J. Nutr.* — 2003. — V. 133. — P. 4150–4157.
31. Solomons N.W., Jacob R.A. Studies on the bioavailability of zinc in humans: effects of heme and nonheme iron on the absorption of zinc // *Am J. Clin. Nutr.* — 1981. — V. 34. — P. 475–482.
32. Valberg L.S., Flanagan P.R., Chamberlain M.J. Effects of iron, tin, and copper on zinc absorption in humans // *Am J. Clin. Nutr.* — 1984. — V. 40. — P. 536–541.
33. Sandstrom B., Davidsson L., Cederblad A., Lonnerdal B. Oral iron, dietary ligands and zinc absorption // *J. Nutr.* — 1985. — V. 115. — P. 411–414.
34. Crofton R.W., Gvozdanovic D., Gvozdanovic S. et al. Inorganic zinc and the intestinal absorption of ferrous iron // *Am J. Clin. Nutr.* — 1989. — V. 50. — P. 141–144.
35. Solomons N.W. Competitive interaction of iron and zinc in the diet: consequences for human nutrition // *J. Nutr.* — 1986. — V. 116. — P. 927–935.
36. Haschke F., Ziegler E.E., Edwards B.B., Fomon S.J. Effect of iron fortification of infant formula on trace mineral absorption // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1986. — V. 5. — P. 768–773.
37. Fairweather-Tait S.J., Wharf S.G., Fox T.E. Zinc absorption in infants fed iron-fortified weaning food // *Am J. Clin. Nutr.* — 1995. — V. 62. — P. 785–789.
38. Davidsson L., Almgren A., Sandstrom B., Hurrell R.F. Zinc absorption in adult humans: the effect of iron fortification // *Br. J. Nutr.* — 1995. — V. 74. — P. 417–425.
39. Gunshin H., Mackenzie B., Berger U.V. et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter // *Nature.* — 1997. — V. 388. — P. 482–488.
40. Yamaji S., Tennant J., Tandy S. et al. Zinc regulates the function and expression of the iron transporters DMT1 and IREG1 in human intestinal Caco-2 cells. *FEBS Lett.* 2001. — V. 507. — P. 137–141.
41. Idjradinata P., Watkins W.E., Pollitt E. Adverse effect of iron supplementation on weight gain of iron-replete young children // *Lancet.* — 1994. — V. 343. — P. 1252–1254.
42. Dewey K.G., Domelloof M., Cohen R.J. et al. Iron supplementation affects growth and morbidity of breastfed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras // *J. Nutr.* — 2002. — V. 132. — P. 3249–3255.
43. Majumdar I., Paul P., Talib V.H., Ranga S. The effect of iron therapy on the growth of iron-replete and iron-deplete children // *J. Trop. Pediatr.* — 2003. — V. 49. — P. 84–88.
44. Sazawal S., Black R.E., Bhan M.K. et al. Efficacy of zinc supplementation in reducing the incidence and prevalence of acute diarrhea—a community-based, double-blind, controlled trial // *Am J. Clin. Nutr.* — 1997. — V. 66. — P. 413–418.
45. Bhandari N., Bahl R., Taneja S. et al. Substantial reduction in severe diarrheal morbidity by daily zinc supplementation in young north Indian children // *Pediatrics.* — 2002. — V. 109. — E86.

## Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины 2006 года



**В.Н. Серов**

24 ноября 75 лет со дня рождения Владимира Николаевича Серова, академика РАМН, председателя Всероссийского научного общества акушеров-гинекологов, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии Московского государственного стоматологического института, заме-

стителя директора по научной работе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН.

После окончания медицинского института в Нижнем Новгороде Владимир Николаевич Серов работал врачом в Республике Коми, затем в 1961 г. окончил аспирантуру на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета I Московского медицинского института им. И.М. Сеченова (ныне Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова) и работал ассистентом той же кафедры. В 1959 г. защитил кандидатскую диссертацию «Кисты яичников», в 1968 г. — докторскую диссертацию «Послеродовые нейроэндокринные заболевания». После защиты докторской диссертации с 1970 по 1995 г.г. заведовал кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета. В течение 26 лет В.Н. Серов был главным акушером-гинекологом Минздрава России.

В настоящее время он является вице-президентом Российского научного общества акушеров-гинекологов, заместителем

Председателя Научного Совета по акушерству и гинекологии РАМН и МЗ РФ. Научные исследования В.Н. Серова посвящены неотложным и критическим состояниям в акушерстве и гинекологии, в том числе акушерским кровотечениям, геморрагическому шоку, гестозам, сепсису и акушерскому перитониту, сердечно-сосудистым заболеваниям у беременных.

В.Н. Серовым впервые сформирована концепция общих и специфических компонентов интенсивной терапии при неотложных состояниях в акушерстве. Впервые в акушерской практике выявлены признаки бактериальной транслокации, эндотоксемии и синдрома системной воспалительной реакции при сепсисе, гестозе и акушерских кровотечениях.

За цикл работ, посвященных акушерским кровотечениям и тромбозам в 1987 году В.Н. Серову присуждена премия им. В.Ф. Снегирева АМН СССР. Он является лауреатом премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за изучение роли гемафереза при критических состояниях в акушерстве и гинекологии (2002).