

фамил AR (Мид Джонсон, США) и Нутрилон AR (Нутриция, Нидерланды) (табл. 4). Таким образом, в этих МС используется свойство казеина дольше задерживаться в желудке и, тем самым, уменьшать явления регургитации. Эффективность данного подхода была подтверждена во многих исследованиях, в том числе проведенных в нашем отделе (рис. 8).

Подводя итог рассмотренным данным о насыщающем действии КДФ, можно прийти к следующему выводу. Если чувство голода связано только с «пустым желудком», то КДФ должны снижать аппетит лучше, чем ФОСБ, потому что они дольше задерживаются в желудке, и ребенок более длительно остается сытым. Если же фактором контроля аппетита является скорость поступления в кровь свободных аминокислот, то аппетит быстрее будут снижать ФОСБ, аминокислоты которых быстрее поступают в кровь. Однако, их эффект будет менее продолжительным, чем МС на основе казеина, аминокислоты которого поступают в кровь более медленно и постепен-

но. Интегральный клинический эффект МС является отражением взаимодействия обоих этих факторов, и объективная оценка насыщающего действия КДФ в сравнении с ФОСБ требует специальных дополнительных исследований в контролируемых условиях.

Таким образом, регуляция аппетита представляет собой многоступенчатый процесс, в реализации которого участвуют различные факторы. К их числу относятся степень наполнения желудка пищей и содержание аминокислот в крови. Белки молочной сыворотки быстро мобилизуются из желудка и повышают уровень аминокислот в крови, что позволяет обозначить их «быстрые» белки. Казеин медленнее освобождается из желудка, что ведет к более постепенному нарастанию уровня аминокислот в крови — «медленный» белок. Указанные свойства казеина легли в основу создания и применения в практике питания младенцев за рубежом особой группы КДФ — МС для плохо наедающихся детей (for hungry babies).

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 4/2006, приложение № 6.

© Шаафсма А., 2006

А. Шаафсма

НУКЛЕОТИДЫ В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Компания «Фризленд Фудс», Нидерланды

Грудное вскармливание — лучшее питание для ребенка. Это положение не вызывает никаких сомнений. Однако, по тем или иным причинам, не все дети могут получать материнское молоко. Для таких младенцев предназначены адаптированные молочные смеси. За последние 60 лет достигнут большой прогресс в области технологии, поэтому состав и биологическая ценность современных детских молочных смесей (ДМС) по мере возможности воспроизводят женское молоко (ЖМ). Можно сказать, что за последние 20 лет ДМС превратились из относительно простых источников белков, жиров и углеводов в сложные комплексные продукты дифференцированного назначения. В ряде случаев в них вводятся особые компоненты, примером чего служат гидролизаты белка для детей с непереносимостью белков коровьего молока или антирефлюксные смеси с клейковиной рожкового дерева. Эти составляющие отсутствуют в составе ЖМ, но благодаря им удается успешно решать ряд клинических проблем. В большинстве случаев современные заменители грудного молока (ГМ) стремятся стать зеркальным отражением ЖМ — лучшего продукта

питания для новорожденных. ГМ является комплексной системой, которая все еще хранит много секретов, и мы пока не научились обогащать молочные смеси многими сложными составными частями этой биологической жидкости. Результаты усилий в этом направлении всегда требуют достоверного научного подтверждения. В настоящем сообщении представлены современные взгляды на роль нуклеотидов (НТ), которые присутствуют в составе ГМ и используются в современных ДМС.

НТ являются фосфатными эфирами нуклеозидов. Нуклеозиды в составе молекулы содержат сахар (рибоза или дезоксирибоза), связанный с пуриновым (аденин, гуанин) или пиримидиновым (цитозин, урацил, тимин) основанием. В ГМ выявлены 13 кислоторастворимых НТ, из которых наиболее важными являются монофосфаты аденозина (АМФ), гуанина (ГМФ), уридина (УМФ), цитидина (ЦМФ) и инозина (ИМФ) (табл. 1).

Организм человека постоянно нуждается в НТ. Однако их достаточное количество обеспечивается не всегда, и в ряде случаев необходимо дополнитель-

Таблица 1

**Содержание нуклеотидов в грудном
и коровьем молоке***

Нуклеотиды	Коровье молоко, мг/100 ккал	Грудное молоко, мг/100 ккал	Рекомендации по содержанию НТ — Директивы ЕЭС, мг/100 ккал
АМФ	0,4	1,1	1,5
ЦМФ	6,7	1,0	2,5
ГМФ	—	0,2	0,5
ИМФ	0,3	0,5	1,0
УМФ	—	0,7	1,8

* по данным [5].

ное экзогенное поступление. Поэтому эти соединения считают полунезаменимыми [1].

Существует целый ряд источников НТ: свободные НТ и нуклеозиды, полимерные рибонуклеотиды (особенно РНК) и различные компоненты, в состав которых входят нуклеиновые кислоты [2]. Состав НТ грудного молока отличается довольно высокой стабильностью — как в разные фазы лактации, так и у различных рас. Средний уровень всех потенциально доступных НТ грудного молока составляет 72 ± 27 мг/л [2, 3].

В организме НТ выполняют роль регуляторов во многих биосинтетических процессах. Поскольку они могут синтезироваться в организме, поэтому их нельзя назвать незаменимыми нутриентами. Однако их синтез происходит очень интенсивно и требует больших энерготрат, а у новорожденных он ограничен, по крайней мере в слизистой оболочке кишечника. Поэтому при таких особых обстоятельствах, к которым, например, относится быстрый рост, значение пищевых НТ существенно возрастает.

Специальные исследования свидетельствуют о положительном влиянии НТ на иммунный ответ, о снижении уровня липопротеидов очень низкой плотности, об улучшении показателей всасывания железа, о стимуляции созревания эритроцитов в тонкой кишке [4—8].

Есть сведения о влиянии пищевых НТ на липидный обмен. У недоношенных детей, дополнительно получавших НТ, происходило значительное повышение сывороточных липопротеидов высокой плотности (HDL) и значительное снижение липопротеидов низкой плотности (LDL) по сравнению с детьми, не получавшими НТ [9]. На основании изучения липидного спектра эритроцитарных мембран и содержания полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в плазме крови установлено, что НТ улучшают процессы элонгации и десатурации эссенциальных жирных кислот как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных [10, 11]. Однако

Woltil [12] не подтвердил такого влияния у недоношенных детей. Остается неясным влияние возрастного фактора, поскольку в исследовании Pita [11] НТ вводились в питание детей в первые 48 ч после рождения, тогда как в исследовании Woltil [12] — только на 10-й день. В недавно опубликованном исследовании Gibson [13] не установлено влияния НТ (34 мг/л) на уровень длинноцепочечных ПНЖК (ДЦПНЖК) в эритроцитарных мембранах у детей, родившихся в срок, при длительном использовании диеты с НТ — в течение 7 мес.

В табл. 1 представлены данные о содержании НТ в коровьем молоке и ЖМ, а также рекомендации ЕЭС по их содержанию в составе ДМС.

Положительный эффект наблюдался разными авторами при широкой вариабельности содержания НТ в молочных смесях. Высказывается мнение, что влияние НТ зависит не только от их количества, но и от физического и нутритивного статуса той или иной группы детей [8, 14—16].

Непосредственно перед всасыванием в кишечнике основная часть НТ (около 90%) трансформируется в нуклеозиды. После всасывания большая часть нуклеозидов подвергается распаду в эритроцитах. Поэтому влияние НТ, прежде всего, сказывается непосредственно в тонкой кишке [7].

Обогащение диеты мышей цитидином (ЦМФ) приводит к увеличению длины крипт и ворсинок, снижению летальности, сопровождается меньшей частотой бактериальной транслокации после инъекции липополисахаридов. В эксперименте у крыс НТ стимулируют созревание и восстановительные процессы в стенке кишечника.

В клинических наблюдениях с участием 141 ребенка в возрасте старше 3 месяцев из низких социально-экономических условий частота диареи оказалась ниже у детей, дополнительно получавших НТ. Это связывают с двумя видами воздействия: с бифидогенным эффектом и со стимуляцией системы местного иммунитета [17]. Аналогичным образом уменьшение частоты диареи на фоне дополнительного обогащения НТ отмечено Pickering [18]. В Тайване наблюдали 336 родившихся в срок детей, получавших либо стандартную смесь, либо смесь с НТ (72 мг/л). Риск диареи у детей в возрасте 8—28 недель уменьшился на 25,4% [16].

Результаты исследований, касающиеся влияния НТ на кишечную микрофлору, неоднозначны. Так, Gil [19] отмечено положительное влияние НТ на рост бифидобактерий при одновременном снижении бактерий рода *Bacteriaceae*. Однако в исследовании Valmer с соавт. [20] при количестве НТ в смеси аналогично их уровню в ЖМ содержание бифидобактерий в возрасте 2 недель было ниже, чем в группах детей, находившихся на грудном вскармливании или получавших смесь без НТ (табл. 2). Но в возрасте 4 недель каких-либо достоверных различий по содержанию бифидобактерий между этими группами не выявлено. Следует обратить внимание на тот факт, что

Таблица 2

**Изменения состава кишечной микрофлоры* у детей
в возрасте 2 и 4 недель****

Виды микроорганизмов	Смесь без НТ		Смесь с НТ		Грудное молоко	
	2 недели	4 недели	2 недели	4 недели	2 недели	4 недели
<i>E. coli</i>	57**	85	81	72	48	75
Стафилококки	27	15	25	16	81	75
Бактероиды	55	65	63	60	48	33
Клостридии	70	46	66	52	43	67
Бифидобактерии	64	65	47	44	67	67
Лактобациллы	33	42	50	44	29	50

* $\geq 10^9$ КОЕ, ** по данным [20].

достоверное снижение *E. coli* или энтеробактерий было выявлено в группе детей, получавших смесь с НТ, в обоих исследованиях.

Уже в экспериментах Gyorgy [21] было показано, что добавление НТ в диету крыс улучшает показатели роста молодых животных. Это объясняли улучшением процессов синтеза белка [22]. Но впоследствии, при обследовании новорожденных детей, такого влияния установлено не было [6].

Однако Cosgrove с соавт. [8] обследовали группу детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) и показали, что на фоне обогащенной НТ диеты через 6 мес у детей примерно на 10% выше показатели окружности головы, прибавки массы тела и длины тела по сравнению с контрольной группой (рис. 1).

Сходные результаты получены в другом исследовании у группы недоношенных детей, которым смесь с НТ назначали в возрасте с 10-го по 42-й день [12].

В исследовании Cosgrove с соавт. [8] особого внимания заслуживает такой показатель, как рост окружности головы, вероятно, отражающий положительное влияние НТ на развитие мозга у детей с ЗВУР. В пользу этого предположения свидетельствуют исследования Wang [23], в которых показано,

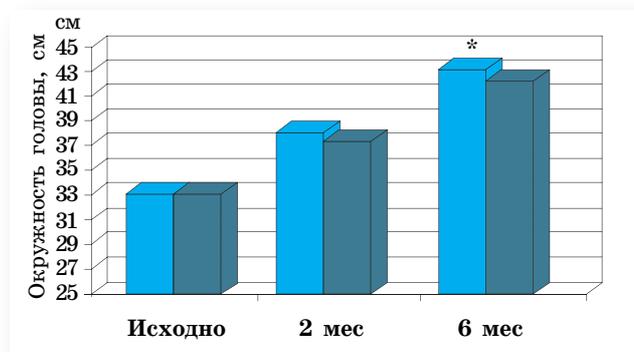


Рис. 1. Влияние пищевых нуклеотидов на показатели окружности головы у детей с ЗВУР.
1-й столбик — ДМС с нуклеотидами, 2-й столбик — контрольная группа, * $p < 0,01$.

что добавление УМФ в диету крыс способствует повышению продукции фосфатидов, сопровождается повышением секреции нейротрансмиттеров и стимуляцией роста нейронов.

У новорожденного ребенка иммунная система не столь зрелая, как у взрослого, и ее созревание требует определенного времени. Siegrist [24] показано, что в 12-месячном возрасте уровни IgM, IgG и IgA по сравнению со взрослыми составляют соответственно 75%, 60% и 20%. Пищевые НТ являются модуляторами иммунной системы (рис. 2). Это происходит благодаря стимуляции Т-клеток, которые содержатся в ассоциированной с кишечником лимфатической ткани, например, в пейеровых бляшках. Обогащение диеты НТ сопровождается снижением гиперчувствительности и стимуляцией клеток-киллеров, активизацией Т-хелперов и созреванием Т-лимфоцитов.

Исследования *in vitro* свидетельствуют, что от экзогенного поступления НТ может зависеть оптимальная пролиферация лимфоцитов [25]. Пищевые НТ способны ускорять созревание лимфоцитов в кишечной стенке, способствуя экспрессии антигенов V_L -клеток. Эти исследования помогают объяснить, каким образом НТ способствуют повышению концентрации IgA в кишечнике и сывороточного уровня IgA и IgM [26]. В исследованиях на мышах показано, что назначение НТ ускоряет восстановление Т-клеточного иммунитета после того, как экспериментальные животные находились на безнуклеотидной диете [7, 27]. У мышей, которые находились на диете с полным исключением НТ, отмечалась повышенная летальность от стафилококкового сепсиса [28].

Установлено, что у детей, родившихся в срок и в течение 2 месяцев получавших смесь с НТ, выявлена более высокая активность клеток-киллеров. Благодаря стимуляции мононуклеаров, возрастает продукция интерлейкина 2 (ИЛ2), который в свою очередь служит фактором роста для Т-лимфоцитов, стимулирует активность клеток-киллеров и индуцирует дифференцировку В-клеток [25].

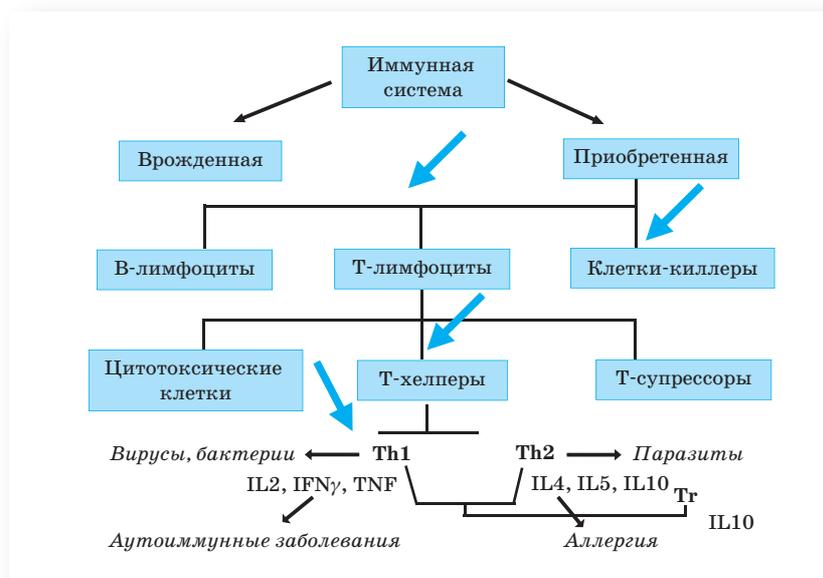


Рис. 2. Влияние нуклеотидов на иммунную систему.

Таблица 3

Рандомизированные исследования, проведенные с использованием различного содержания нуклеотидов

Авторы	Группы детей	Число детей	Содержание нуклеотидов, мг/л	Результаты
Carver et al., 1991 [25]	Здоровые, доношенные	13	33	Повышение активности клеток-киллеров и продукции ИЛ2
Brunser et al., 1994 [47]	Здоровые, доношенные	194	14	Снижение частоты диареи
Martinez, 1997 [15] Navarro et al., 1996 [14]	Недоношенные	28	12	Повышение IgG к лактоглобулину, повышение IgA и IgM в сыворотке крови
Navarro et al., 1996 [14]	С гипотрофией	17	12	Снижение частоты респираторных инфекций
Cosgrove et al., 1996 [8]	ЗВУР, доношенные	39	33	Улучшение показателей массы и длины тела и окружности головы
Pita et al., 1988 [11]	Недоношенные	28	34	Повышение содержания ДЦПНЖК в строме эритроцитов при введении нуклеотидов в первые 48 ч
Gibson et al., 2005 [13]	Здоровые, доношенные	98	34	Отсутствие влияния на содержание ДЦПНЖК в мембранах эритроцитов
Pickering et al., 1998 [18] Buck et al., 2004 [29] Schaller et al., 2004 [30] Ostrom et al., 2002 [31]	Здоровые, доношенные	287	72	Повышенный иммунный ответ на вакцинацию, активизация Т-лимфоцитов по типу группы на грудном вскармливании
Yau et al., 1993 [16]	Здоровые, доношенные	166	72	Снижение частоты диареи

Имеются также данные, что у большой группы детей (214 детей), получавших на протяжении первого года жизни смесь с НТ (72 мг/л), отмечался более высокий уровень антител после вакцинации

против *H. influenza* тип b, после введения противодифтерийной вакцины и полиовакцины, чем у детей, получавших стандартную смесь (n=222). Уровень этих показателей в первой группе был близок к таковому у детей (n=100), в течение 6 мес находившихся на грудном вскармливании. Эти же исследования показали, что тип вакцины также имеет значение: бесклеточная коклюшная вакцина менее эффективна, чем содержащая микробные клетки вакцина [18, 29—31]. У детей, получавших обогащенную НТ смесь, отмечены более высокие показатели Т-клеточного иммунитета и более зрелая продукция специфических антител: эти показатели были близки к таковым у детей, находившихся на грудном вскармливании, но выше, чем у детей, получавших смесь без НТ [29, 30].

В табл. 3 представлены сводные данные, посвященные изучению влияния НТ на показатели развития и состояние иммунной системы у детей.

Учитывая весь комплекс представленных научных данных, можно прийти к заключению, что НТ

оказывают положительное влияние на созревание иммунного ответа. Они влияют на состояние кишечной стенки, ускоряя созревание энтероцитов и способствуя репарации слизистой оболочки. Оказывая влияние на микрофлору кишечника, НТ снижают риск диареи, приводят к угнетению роста *Enterobacteriaceae*. У ослабленных детей (недоношенных, детей с ЗВУР) НТ положительно влияют на соматический рост. В разных исследованиях авторы использовали разные дозы НТ, поэтому их оптимальную дозу еще предстоит определить. Эффект НТ может проявляться либо в большей, либо в меньшей мере в зависимости от нутритивного и физического статуса ребенка.

До сих пор существует ряд вопросов, которые ждут своего ответа, но в целом не вызывает сомнения, что НТ являются важными полунезаменимыми нутриентами. Их введение в составе современных ДМС является еще одним шагом на пути воссоздания уникальных физиологических свойств ГМ.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatricjournal.ru> № 4/2006, приложение № 7.

РЕФЕРАТЫ

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ НЕДОНОШЕННОСТИ — ВЫВОДЫ ПОСЛЕ АНАЛИЗА ДАННЫХ СТАТИСТИКИ

Принимая во внимание прогресс в методах интенсивной терапии новорожденных, сегодняшнее состояние детей, когда-то родившихся недоношенными, не обязательно означает, что состояние детей, родившихся недоношенными сегодня, когда-нибудь будет таким же. Несмотря на эту оговорку, исследования по наблюдению в катамнезе, проведенные в последние годы, показывают, что последствия недоношенности могут проявляться далеко не только во младенчестве, но могут по-разному сказываться по мере взросления ребенка. В данной статье последствия недоношенности перечислены в хронологическом порядке, начиная с перинатальной заболеваемости и смертности, затем обсуждаются проблемы, появляющиеся в раннем детстве, дошкольном возрасте, у подростков — вплоть до отдаленных последствий, проявляющихся уже во взрослом возрасте. Две парадигмы неонатологии стали явными в контексте этих данных: во-первых, отдаленные по-

следствия недоношенности обусловлены не незрелостью самой по себе, но на них оказывают существенное влияние факторы, связанные с преждевременным рождением (воспалительные заболевания, внутриутробная задержка роста). Во-вторых, последствия преждевременного рождения никуда не исчезают после того, как окончится период интенсивной терапии, но их дальнейшие проявления сильно зависят от условий в семье. Даже несмотря на то, что статистические данные подвержены изменениям, эти факты формируют основу для упорядоченного катамнестического наблюдения недоношенных детей, которые, вследствие прогресса в технологиях интенсивной терапии, становятся все большим вызовом для неонатологии и для педиатрии в целом.

Singer D. // *Z. Geburtshilfe Neonatol.*— 2006.— Vol. 210, № 2.— P. 50—59.

А. Шаафсма

ЛИТЕРАТУРА

1. Maldonado J., Navarro J., Narbona E., Gil A. // *Early Hum. Dev.* — 2001. — Vol. 65. — S 69 — 74.
2. Leach J.L., Baxter J.H., Molitor B.E. et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1995. — Vol. 61. — P. 1224 — 1230.
3. Tressler R.I., Ramstack M.B., White N.R. et al. // *Nutrition.* — 2003. — Vol. 19. — P. 16 — 20.
4. Walker W.A. // *Acta Paediatr.* — 1999. — Vol. 88. — P. 1313 — 1315.
5. Von Schlimme E., Martin D. // *Kieler Milchwirtschaftliche Forschungsberichte.* — 1999. — Vol. 51, № 3. — P. 215 — 224.
6. Sánchez-Pozo A., Pita M.L., Martinez A. et al. // *Nutr. Res.* — 1986. — Vol. 6. — P. 763 — 771.
7. Carver J.D., Walker W.A. // *Nutr. Biochem.* — 1995. — Vol. 6. — P. 58 — 72.
8. Cosgrove M., Davies D.P., Jenkins H.R. // *Arch. Dis. Childh.* — 1996. — Vol. 74. — F122 — F125.
9. Siahianidou T., Mandyla H., Papassotiriou I., Anagnostakis D. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2004. — Vol. 38. — P. 56 — 60.
10. Gil A., Corral E., Martinez A., Molina J.A. // *J. Clin. Nutr. Gastroenterol.* — 1986. — Vol. 1. — P. 127 — 132.
11. Pita M.L., Fernández, DeLucchi C. et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1988. — Vol. 7. — P. 740 — 747.
12. Woltil H.A., Van Beusekom C.M., Siemensma A.D. et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1995. — Vol. 62. — P. 943 — 949.
13. Gibson R.A., Hawkes J.S., Makrides M. // *Lipids.* — 2005. — Vol. 40. — P. 631 — 634.
14. Navarro J., Martinez O., Schlessinger L., Gil A. // *Nutritional and Biological Significance of dietary nucleotides and nucleic acids.* / Eds. Gil A., Uauy R. — Abbott Laboratories, 1996.
15. Martinez-Augustin O., Boza J.J., Del Pino J.I. et al. // *Biol. Neonate.* — 1997. — Vol. 71. — P. 215 — 223.
16. Yau K.I., Huang C.B., Chen W. et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2003. — Vol. 36. — P. 37—43.
17. Brunser O., Espinoza J., Araya M. et al. // *Acta Paediatr.* — 1994. — Vol. 83. — P. 188 — 191.
18. Pickering L.K., Granoff D.M., Erickson J.R. et al. // *Pediatrics.* — 1998. — Vol. 101. — P. 242 — 249.
19. Gil A., Lozano E., De-Lucchi C. et al. // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 1988. — Vol. 42. — P. 473 — 481.
20. Balmer S.E., Hanvey L.S., Wharton B.A. // *Arch. Dis. Childh.* — 1994. — Vol. 70. — F137 — F140.
21. Gyorgy P. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1971. — Vol. 24. — P. 970 — 979.
22. Kobuta A. // *Acad. Paediatr. Jap.* — 1969. — Vol. 73. — P. 197.
23. Wang L., Pooler A.M., Albrecht M.A., Wurtman R.J. // *J. Mol. Neurosci.* — 2005. — Vol. 27. — P. 137 — 145.
24. Siegrist C.-A. // *Vaccine.* — 2001. — Vol. 19. — P. 3331 — 3346.
25. Carver J.D., Pimentel B., Cox W.I., Barness L.A. // *Pediatrics.* — 1991. — Vol. 88. — P. 359 — 363.
26. Manzano M., Gil A., Rueda R. // *35th Annual Meeting of ESPGHAN.* — Taormine, 2002.
27. Yoshida S.H., Keen C.L., Ansari A.A., Gershwin M.E. // *Modern Nutrition in Health and Disease* / Eds. Shils M.E., Olson J.A., Shike M., Ross A.C. — 9th Ed. — Philadelphia, 1998. — P. 740.
28. Kulkarni A.D., Fanslow W.C., Rudolph F.B., Van Buren C.T. // *JPEN.* — 1986. — Vol. 10. — P. 169 — 171.
29. Buck R.H., Thomas D.L., Winship T.R. et al. // *Pediatr. Res.* — 2004. — Vol. 56. — P. 891 — 900.
30. Schaller J.P., Kuchan M.J., Thomas D.L. et al. // *Pediatr. Res.* — 2004. — Vol. 56. — P. 883 — 890.
31. Ostrom K.M., Cordle C.T., Schaller J.P. et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2002. — Vol. 34. — P. 137 — 144.