

© Коллектив авторов, 2010

И.А. Беляева, Г.В. Яцык, Т.Э. Боровик, В.А. Скворцова, А.В. Суржик

РАЦИОНАЛЬНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Целью работы было изучение эффективности специализированного продукта «Пре Нутрилон с пребиотиками» (Нутриция, Голландия) для вскармливания детей, родившихся с экстремально низкой массой тела (МТ) и очень низкой МТ. Под наблюдением находились 45 недоношенных детей с рождения до 3,5 мес, родившихся на сроке гестации менее 34 нед, которые были разделены на 2 группы. В 1-й группе (n=30) дети получали смесь «Пре Нутрилон с пребиотиками», во 2-й группе (n=15) – смесь «Пре Нутрилон» без пребиотиков. В качестве критериев оценки эффективности рассматривались антропометрические характеристики, нервно-психическое развитие детей, переносимость продукта, комплексная оценка бифидогенного и иммунного влияния смеси. Установлены хорошая переносимость смеси, оптимальные темпы прибавки МТ у вскармливаемых ею детей, благоприятное влияние смеси на становление кишечной микрофлоры, гуморального и клеточного иммунитета у незрелых новорожденных.

Ключевые слова: : недоношенные дети, вскармливание, питательные смеси, клеточный иммунитет, кишечная микрофлора.

Objective: to study efficacy of special formula «Pre Nutrilon with prebiotics» (Nutricia, Holland) for feeding of children born with extremely low body weight and very low body weight. 45 premature children born on 34 week of gestation and earlier were under observation since birth up to 3,5 months. Patients were divided into 2 groups. In 1 group Children of 1st group (n=30) received special formula «Pre Nutrilon with prebiotics», patients of 2nd (n=15) received «Pre Nutrilon without prebiotics». Criteria of efficacy were: anthropometrical characteristics, psychological development of children, tolerance of product, a complex estimation bifidogenous and immune influence of formula. The study showed good tolerance of milk formula, optimum rate of body weight increase of weight in children fed by this milk formula, favorable influence upon formation of intestinal microflora, humoral and cellular immunity in premature neonates.

Key words: premature children, feeding of premature children, milk formulas, cellular immunity, intestinal microflora.

Адекватное вскармливание детей, родившихся преждевременно, является неотъемлемой частью протокола выхаживания и реабилитации [1, 2]. Именно у этой категории детей отмечаются сочетанные патологические состояния, требующие индивидуализации диетической коррекции нутритивного статуса [2, 3]. Особенно важно подобрать индивидуализированный алгоритм вскармливания для детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении, поскольку даже при достаточном объеме грудного молока (ГМ) у кормящей матери оно не полностью обеспечивает потребности маловесных детей с учетом их ускоренного роста. Кроме того, у большинства женщин, родивших недоношенных

детей, ГМ или нет, или объем лактации недостаточен [2, 4].

Поэтому для вскармливания незрелых младенцев чрезвычайно важна разработка продуктов, с одной стороны, максимально приближенных по своему составу к уникальным свойствам ГМ (бифидогенный и иммунный эффекты), а с другой – обогащенных белком, минеральными веществами и витаминами [5, 6].

В клинике для недоношенных детей НЦЗД РАМН нами проведена оценка эффективности специализированного продукта для вскармливания детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, «Пре Нутрилон с пребиотиками» (Нутриция, Голландия).

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна – д.м.н., зав. отделением для недоношенных детей ГУ НЦЗД РАМН

Адрес: 119991 г. Москва, Ломоносовский просп., 2/62

Тел.: (499) 134-03-92, E-mail: irinane@mail.ru

Статья поступила 4.03.10, принята к печати 31.03.10.

Смесь разработана с учетом потребностей маловесных и недоношенных детей. Состав продукта представлен в таблице. К уникальным свойствам продукта следует отнести содержащиеся в углеводном компоненте смеси пребиотики «Имунофортис» – комплекс галактоолигосахаридов (ГОС) и длинноцепочечных фруктоолигосахаридов (ФОС) в соотношении 9:1 (0,8 г в 100 мл готовой смеси), которые подобно пребиотикам ГМ стимулируют рост полезных бифидо- (ББ) и лактобактерий (ЛБ), снижают заболеваемость инфекционными заболеваниями [7]. К особенностям химического состава смеси относится содержание в ее жировом компоненте длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦПНЖК) – арахидоновой (АРА) и докозогоксаеновой (ДНА), что крайне важно для недоношенных детей, у которых способность к синтезу данных кислот, являющихся основными структурными компонентами клеточных мембран сетчатки и головного мозга, резко ограничена [8].

Под нашим наблюдением находились 45 недоношенных детей с рождения до 3,5 месяцев, гестационный возраст на момент рождения – менее 34 недель. В исследовании не участвовали дети с острыми инфекционными заболеваниями, тяжелым респираторным дистресс-синдромом (РДС), внутрижелудочковыми кровоизлияниями III–IV степени. Критериями исключения из исследования являлись появление аллергической сыпи, а также диспепсических нарушений.

Методом слепой выборки дети разделены на 2 группы: 1-я группа – 30 детей, получавших смесь «Пре Нутрилон с пребиотиками». Эта группа в дальнейшем разделена на две подгруппы (1А и 1Б) в зависимости от наличия или отсутствия инфекционного очага. 2-я группа (группа сравнения) – 15 детей, получавших смесь «Пре Нутрилон» без добавления пребиотиков, из них 10 детей без инфекционной патологии (2А подгруппа) и 5 детей, имевших инфекционные очаги (2Б подгруппа).

1А подгруппу составили 23 ребенка. Все дети родились преждевременно у женщин с отягощенным анамнезом – хроническая гинекологическая и соматическая патология, эндокринопатии, угроза прерывания и гестозы во время настоящей беременности. Гестационный возраст на момент рождения 29–34 нед, средняя оценка по шкале Апгар на 1-й мин 6,6±1,2 балла, на 5-й мин – 7,8±0,8 баллов. Основной клинический диагноз у всех детей – церебральная ишемия II–III степени. В неврологическом статусе в первые недели пребывания в клинике у подавляющего большинства детей (78%) преобладал синдром угнетения с элементами вегето-висцеральных нарушений.

1Б подгруппу детей с очагами инфекции составили 7 детей. Анамнез матерей этой подгруппы отягощен наличием очагов хронической инфекции, длительным первичным бесплодием, дли-

Таблица

Пищевая ценность смеси Пре-Нутрилон

Пищевая ценность	Содержание на 100 мл готовой смеси
Белок, г	2,5
Казеин/сывороточный белок	40:60
Таурин, мг	5,5
Жиры, г	4,4
Растительный жир, г	3,9
АРА, мг	19
ДНА, мг	15
СЦТ, г	0,9
Линолевая кислота, г	0,557
α -линоленовая кислота, г	0,079
Углеводы, г	7,6
Глюкоза, г	0,3
Лактоза, г	6,2
Минеральные вещества:	
Натрий, мг	50
Калий, мг	72
Хлор, мг	66
Кальций, мг	120
Фосфор, мг	66
Са:Р	1,8
Магний, мг	8
Железо, мг	1,4
Цинк, мг	0,9
Медь, мг	0,08
Марганец, мкг	8
Селен, мкг	1,9
Йод, мкг	25
Витамины:	
А, мкг-РЕ	180
D ₃ , мкг	3
Е, мг-ТЕ	3
К, мкг	6
V ₁ , мг	0,14
V ₂ , мг	0,2
Ниацин (РР), мг	2,4
Пантотеновая кислота, мг	1
V ₆ , мг	0,12
Фолиевая кислота, мкг	28
V ₁₂ , мкг	0,18
Биотин, мкг	3
С, мг	13
Инозитол, мг	40
L-карнитин, мг	1,8
Холин, мг	13
Энергетическая ценность, кДж	335/80
Осмолярность, мОсм/л	320
Олигосахариды, г	0,8
Нуклеотиды, мг	3,2

тельными гестозами, повторными угрозами прерывания беременности. Гестационный возраст на момент рождения – 28–32 нед, средняя оценка по шкале Апгар на 1-й мин – 3,6±1,2 балла и на 5-й мин – 5,8±0,8 баллов. Основной клинический диагноз – церебральная ишемия II–III степени.

В неврологическом статусе у всех детей отмечался синдром выраженного угнетения (церебральной депрессии) со значительными дыхательными нарушениями, выраженной мышечной гипотонией, арефлексией. У 5 (71,4%) детей состояние расценено как тяжелое, у 2 (28,6%) – средней тяжести. Все дети получали многокомпонентную терапию – более насыщенную антибактериальными и иммуномодулирующими препаратами, чем терапия детей 1А подгруппы.

По основным характеристикам (гестационный возраст, массо-ростовые показатели, характер основной и сопутствующей патологии, объем проводимой в неонатальном периоде комплексной терапии) между основной (1А+1Б) и контрольной группами (2А+2Б) значимой разницы не наблюдалось.

Эффективность вскармливания у детей оценивали по следующим параметрам:

1) физическое развитие: динамика массы и длины тела, окружностей головы и груди;

2) нервно-психическое развитие: динамическое наблюдение, а также функциональная оценка деятельности ЦНС и анализаторных систем с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ) с топографическим картированием, нейросонографии (НСГ) с ультразвуковой доплерографией (УЗДГ), определение слуховых и зрительных вызванных потенциалов, оценка звуковой отоакустической эмиссии.

Переносимость продукта оценивали по клиническим параметрам: оценке аппетита (у детей с сосательным рефлексом), наличию или отсутствию срыгиваний, метеоризма, изменению частоты и консистенции стула, состоянию кожных покровов, а также по лабораторным показателям (копрологическое исследование, анализы крови и мочи).

Для комплексной оценки бифидогенного и иммунного влияния продукта осуществляли определение:

а) значений основных классов сывороточных иммуноглобулинов (Ig);

б) показателей клеточного иммунитета с определением Т-хелперов и Т-супрессоров в крови;

в) энергетических параметров клеток и клеточных мембран – по уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в лимфоцитах цитохимическими методами (проточная цитометрия и морфометрия);

г) показателей микробиоценоза кишечника.

При поступлении у 19 детей из 1А подгруппы состояние было тяжелым; положительная клиническая динамика – улучшение состояния до среднетяжелого, уменьшение явлений церебральной депрессии и соматических нарушений отмечались, как правило, не раньше 3–4-й недели жизни. У 4 детей с умеренно выраженными неврологическими нарушениями состояние при поступлении расценено как среднетяжелое, в дальнейшем уже со 2–3-й недели оно улучшилось до удовлетворительного. Ни у кого из детей 1-й группы не отмечено инфекционно-воспалительных заболеваний (хотя большинство детей расценивались как

потенциально угрожаемые по риску реализации внутриутробного инфицирования и соответственно получали антибактериальную терапию). Все дети получали комплексную терапию (оксигенотерапию, антибактериальную и инфузионную терапию, эубиотики, метаболиты, по показаниям – гормоны и нейротрофические средства).

К концу периода наблюдения (постконцептуальный возраст детей – 38–46 нед) состояние у всех детей расценивалось как удовлетворительное: у них купировались большинство из вышеперечисленных сопутствующих перинатальных заболеваний; наблюдали достаточную прибавку массы тела и адаптацию к питанию. В неврологическом статусе у подавляющего большинства явления угнетения ЦНС сменились нормализацией моторной и сенсорной активности, восстановлением врожденных и постуральных рефлексов, что сопровождалось улучшением параметров УЗДГ и НСГ. Динамика среднесуточной прибавки массы тела соответствовала принятым нормам.

Переносимость продукта расценена у 10 детей (43,5%) как хорошая, у 13 (56,5%) – как удовлетворительная, у 6 (26%) детей в течение непродолжительного времени отмечались эпизоды срыгиваний, задержек стула, метеоризма, при удовлетворительном наборе веса, подобные реакции можно расценить как адаптационные на введение смеси. У детей группы сравнения частота подобных адаптационных реакций не отличалась от таковой у детей 1-й группы. Ни у одного ребенка не было отмечено аллергической реакции на продукт в виде сыпи или диареи, хотя практически у всех отмечалась транзиторная эозинофилия (возможно, адаптивная реакция на фоне лекарственной терапии у незрелых детей).

У 6 детей из 7 детей, имеющих очаги инфекций (1Б подгруппа), к концу периода наблюдения состояние нормализовалось до удовлетворительного (у одного ребенка оставалось среднетяжелым). В неврологическом статусе отмечалась положительная динамика: существенное уменьшение общего угнетения, тенденция к нормализации мышечного тонуса, повышение спонтанной и рефлекторной двигательной активности (в сочетании с улучшением параметров мозгового кровотока по УЗДГ). У детей отмечалась достаточная прибавка массы тела, купировались очаги инфекции, ликвидировались проявления СДР и конъюгационной желтухи; наблюдалось постепенное созревание морфофункциональных параметров.

С учетом клинической динамики и характера транзиторных адаптационных реакций у 5 (71,4%) детей переносимость смеси оценена как хорошая, у 2 (28,6%) – как удовлетворительная. Ни у одного ребенка не отмечено явных аллергических реакций на смесь (сыпь, диарея), хотя, как и в подгруппе 1А у 5 детей имела место транзиторная эозинофилия.

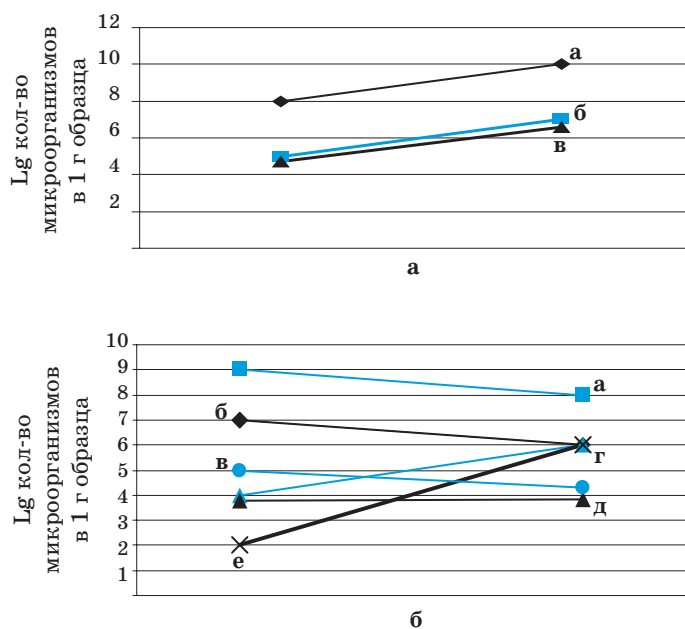


Рис. 1. Показатели содержания симбиотической (а) и условно-патогенной (б) флоры у детей 1А подгруппы исходно и через 1 мес после введения смеси. Здесь и на рис. 2: а – ББ, б – ЛБ, в – *E. coli* (лактозопозитивные); на рис. 1 б: а – клебсиелла, б – энтерококки, в – цитробактеры, г – *S. aureus*, д – *E. coli* (лактозонегативные, гемолизирующие), е – псевдомонас.

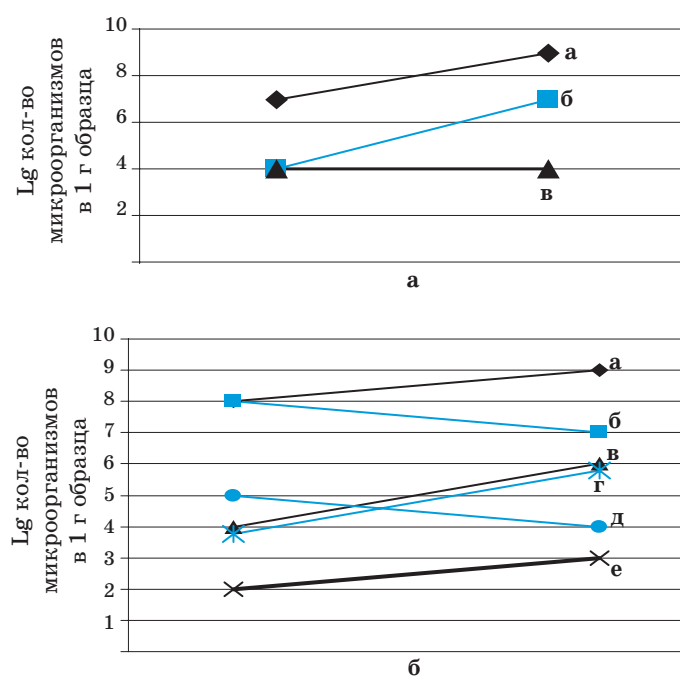


Рис. 2. Показатели содержания симбиотической (а) и условно-патогенной (б) флоры у детей 1Б подгруппы исходно и через 1 мес после введения смеси.

Оценка физического развития у детей основной и контрольной групп в динамике показала гармоничное нарастание массы и длины тела к концу периода применения специализированного продукта; в то же время у детей с инфекционной патологией обеих групп это нарастание было менее

отчетливым. Это свидетельствует о потенцирующем влиянии специализированного продукта на пластические процессы в организме недоношенного ребенка.

Изучение характера становления кишечной микрофлоры в динамике показало значительное улучшение ее состава: содержание ББ в количествах 10^8 – 10^9 определялось у всех пациентов 1А подгруппы через 1 месяц после введения смеси. Подобная тенденция отмечена со стороны уровня ЛБ, которые чаще стали встречаться в разведении 10^6 и выше. Параллельно с указанными изменениями общее количество лактозопозитивной кишечной палочки приближалось к уровню возрастной нормы, при этом частота выявления лактозонегативных и гемолитически активных штаммов энтеробактерий, другой условно-патогенной флоры (клебсиелла, псевдомонас) снизилась в 1,3–1,4 раза (рис. 1а и б).

У пациентов 1Б подгруппы через 1 месяц после введения смеси также отмечалось увеличение количества защитной микрофлоры (ББ и ЛБ), имелась тенденция к нормализации общего количества кишечной палочки. Положительным моментом явилось уменьшение обнаружения условно-патогенных микроорганизмов, выделенных в ассоциациях (снижение количества псевдомонас, энтерококков) (рис. 2а и б).

У пациентов группы сравнения, также как у детей основной группы, при проведении первого бактериологического исследования кала выявлялся дисбиоз кишечника, выразившийся в значительном снижении количества симбиотической флоры (содержание ББ менее 10^6 , ЛБ менее 10^4 у всех детей группы сравнения и нормальной кишечной палочки менее 10^4 у 85% пациентов) на фоне увеличения в кале количества коагулазонегативных стафилококков – 64%, энтерококков – 72%, дрожжеподобных грибов *Candida* – 15%, клебсиелл – 25% детей.

Проведенное через 1 месяц наблюдение за процессами становления микрофлоры кишечника у пациентов группы сравнения продемонстрировало сохраняющиеся дисбиотические нарушения, проявляющиеся в снижении количества ББ и ЛБ, нормальных кишечных палочек у 45% пациентов. Данные нарушения сопровождалось увеличением ассоциаций условно-патогенной флоры (клебсиелла, энтеробактер, цитробактер, коагулазонегативный стафилококк) у 37% детей.

Изучение основных классов иммуноглобулинов у детей основной группы показало, что уровни IgG характеризуются нормальной возрастной динамикой постепенного разрушения материнских антител при отсутствующем собственном синтезе. Уровни IgM характеризуются тенденцией к повышению в динамике у детей с инфекциями, что отражает адекватный и, безусловно, позитивный ответ иммунной системы на инфекционный процесс (рис. 3).

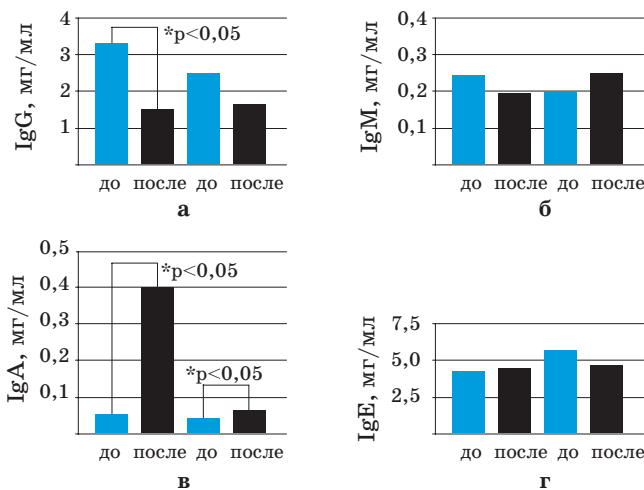


Рис. 3. Динамика содержания сывороточных IgG (а), IgM (б), IgA (в) и IgE (г) у детей 1-й группы (исходно и через 1 мес после введения смеси).

Повышение уровня IgA отражает нормальный процесс колонизации слизистых оболочек у детей первого месяца жизни. У детей с инфекциями (вероятно из-за антибактериальной терапии) его синтез значительно подавлен – нормальная колонизация сильно страдает. Однако при втором исследовании (через месяц после использования «Пре Нутрилона с пребиотиками») отмечается повышение уровня IgA. Очевидно, «Пре Нутрилон с пребиотиками» способствует становлению иммунитета, в том числе иммунной системы слизистых оболочек.

Стабильные уровни IgE свидетельствуют об отсутствии аллергизации в ответ на прием смеси.

Нами были изучены показатели клеточного иммунитета в сравниваемых группах. Проведенный анализ процентного состава и абсолютного содержания лимфоцитов основных субпопуляций показал, что все показатели Т- и В-клеток находились

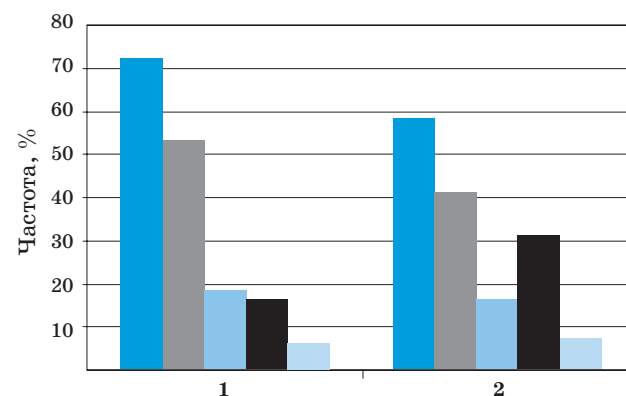


Рис. 4. Процентный состав субпопуляций лимфоцитов у пациентов 1-й группы.

■ – Т-лимфоциты, ■ – Т-хелперы, ■ – Т-супрессоры, ■ – В-лимфоциты, ■ – натуральные киллеры; здесь и на рис. 5: 1 – до введения в рацион смеси «Пре Нутрилон с пребиотиками», 2 – после вскармливания смесью «Пре Нутрилон с пребиотиками».

в пределах известного для этого возраста нормального диапазона, то есть признаков какого-либо клеточного иммунодефицита у обследованных детей в течение всего периода наблюдения выявлено не было (рис. 4).

При повторном исследовании отмечены некоторые особенности. В первую очередь, это увеличение процента В-лимфоцитов (рис. 5), в связи с чем несколько уменьшился процент Т-лимфоцитов, но абсолютные значения остались в пределах нормы, соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры также осталось нормальным.

Так как наиболее выраженные изменения отмечены в составе В-лимфоцитов, мы рассмотрели более подробно некоторые важные В-субпопуляции. При увеличении общего процента В-клеток в их составе пропорционально увеличился уровень лимфоцитов с экспрессией антигена CD10 (это либо молодые, либо активированные В-клетки), увеличился уровень лимфоцитов В1-субпопуляции, а также активированных клеток В1-субпопуляции (рис. 5).

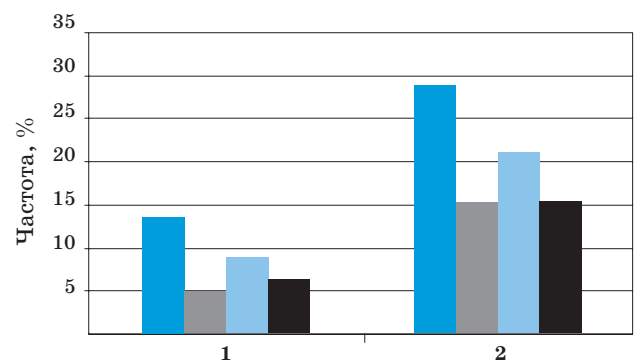


Рис. 5. Динамика процентного состава В-лимфоцитов у детей 1-й группы.

■ – В-лимфоциты CD19+, ■ – молодые/активированные В-лимфоциты CD10+CD19+, ■ – В1-лимфоциты CD19+CD5+, ■ – В1-лимфоциты CD19+CD5+CD10+.

Проведенные нами ранее исследования [9] показали, что при развитии инфекционных заболеваний у недоношенных детей в течение первого месяца жизни отмечаются признаки недостаточности В-клеточного иммунного ответа в виде выраженного снижения в циркуляции доли молодой активированной популяции CD19+CD10+. Часть обследованных нами детей, получавших «Пре Нутрилон с пребиотиками», перенесли инфекционные заболевания, и у них отмечена четкая реакция увеличения уровня молодых активированных В-лимфоцитов и увеличения их доли в составе всех В-клеток, что, безусловно, является адекватной положительной реакцией иммунной системы (рис. 6).

Исследование клеточного иммунитета у детей группы сравнения выявило нормальные процентные и абсолютные значения Т- и В-клеток, однако у этих пациентов не обнаружено увеличения про-

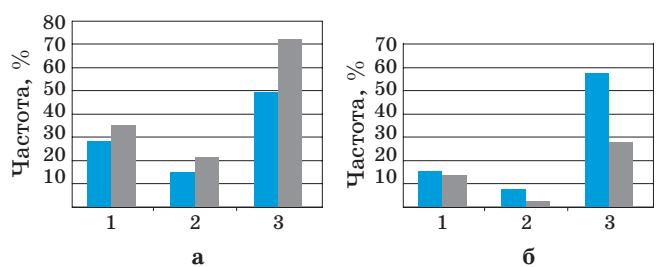


Рис. 6. Состав В-лимфоцитов у детей, получавших «Пре Нутрилон с пребиотиками» исходно (а) и в возрасте 1 мес (б).

1 – В-лимфоциты, 2 – CD10+CD19+, 3 – % в составе В-лимфоцитов; ■ – без инфекции, ■ – с инфекцией.

центного содержания В-лимфоцитов с появлением молодой активированной фракции CD19+CD10+, как у детей основной группы (рис. 6).

Изучение активности митохондриальных ферментов (СДГ, НАДН-дегидрогеназы) в лимфоцитах периферической крови выявило положительную динамику этих показателей как у детей с инфекционной патологией, так и без нее: уровень активности СДГ снижается и приближается к показателям нормы доношенных новорожденных, уровень НАДН-дегидрогеназы (фермента, отражающего степень гипоксии) также достоверно снижается до уровня нормальных значений (рис. 7).

Заключение

Проведенное комплексное исследование специализированной молочной смеси для недоношенных детей «Пре Нутрилон с пребиотиками» позволило с высокой степенью достоверности оценить адекватность изучаемого продукта потребностям недоношенных детей. Динамические этапы исследова-

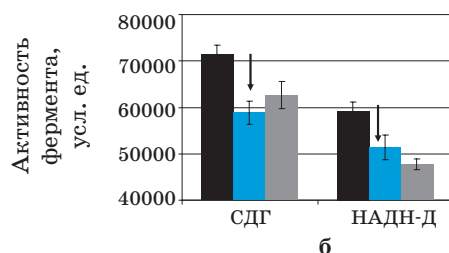
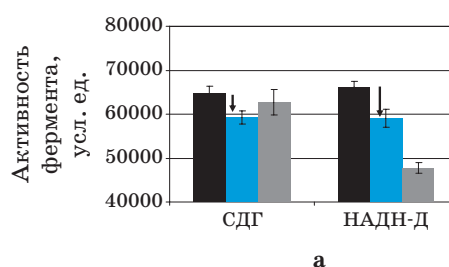


Рис. 7. Динамика активности митохондриальных ферментов лимфоцитов у детей 1-й группы без (а) и с инфекционной патологией (б).

■ – исходно, ■ – в возрасте 1 мес, ■ – норма.

ния демонстрировали хорошие вкусовые качества смеси, адекватную переносимость продукта при постепенном его введении, оптимальные диапазоны и динамику физических параметров (прибавка массы тела и роста, окружности головы и груди) у наблюдаемых детей. Становление биоценоза толстой кишки и иммунного статуса у незрелых детей, в том числе отягощенных инфекционными заболеваниями, характеризовались положительной направленностью, также как темпы становления нервно-психических функций и степени зрелости анализаторных систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по педиатрии. Неонатология. Под ред. Г.В. Яцк и Г.А. Самсыгиной. М.: Династия, 2006.
2. Практическое руководство по неонатологии. Под ред. Г.В. Яцк. М.: МИА, 2008.
3. Руководство по неонатологии. Под ред. Г.В. Яцк. М.: Гардарики, 2004.
4. Рациональное вскармливание недоношенных детей (методические указания). М.: НИЦЗД РАМН, 2004.
5. Питание матери и ребенка (для педиатров и специалистов по детскому питанию). М.: Принт экспресс, 2005.
6. Неонатология. Под ред. Н.П. Шабалова. т. 1. С.-Петербург: Специальная литература, 1997.

7. Boehm G, Lidestri M, Casetta P et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2002; 86: F178-F181.

8. Koletzko B, Lien E, Agostoni C et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. J. Perinat. Med. 2008; 36: 5-14.

9. Зиновьева Т.Е. Особенности созревания лимфоцитов крови и экспрессии цитокиновых рецепторов у новорожденных детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008.