

© Коллектив авторов, 2009

*Е.Ф. Лукушкина<sup>1</sup>, Т.С. Лазарева<sup>1</sup>, И.Н. Власова<sup>1</sup>,  
О.К. Нетребенко<sup>2</sup>, Ф.Ф. Жвания<sup>1</sup>, Н.В. Кутилова<sup>1</sup>*

## ВЛИЯНИЕ МОЛОЧНОЙ СМЕСИ «НЕСТОЖЕН» С ПРЕБИОТИКАМИ НА МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

<sup>1</sup> ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава», г. Нижний Новгород;

<sup>2</sup> ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Взаимоотношения между человеком и микроорганизмами уникальны и исключительно многообразны. До рождения ребенка его желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) стерилен. С первых минут контакта с окружающей внешней средой появившийся на свет младенец сталкивается с различными представителями микробной флоры. Происходит быстрая колонизация кишечника ребенка бактериями, входящими в состав грудного молока (ГМ), интестинальной и вагинальной флоры матери. В результате образуется сложное сообщество микроорганизмов, состоящее из бифидобактерий (ББ), лактобацилл (ЛБ), энтеробактерий, клостридий и грамположительных кокков. Заселение пищеварительного тракта определенными видами и даже штаммами микроорганизмов приводит к формированию нормального биоценоза, который обеспечивает колонизационную резистентность организма к возбудителям кишечных инфекций. С современных позиций колонизационная резистентность относится к факторам неспецифической защиты [1, 2].

Нарушения микробиоценоза кишечника расцениваются как дисбактериоз (ДБ), который часто является поводом для высокой терапевтической активности педиатров, основанием для назначения большого количества медикаментов, относящихся к пре- и пробиотикам, и лекарственных средств других групп.

Со временем состав микрофлоры подвергается изменениям в результате действия факторов окружающей среды, основным из которых является питание.

Рациональное вскармливание ребенка первого года жизни — основа формирования здоровья в детские годы и во всей дальнейшей жизни, поэтому правильная организация питания детей имеет не только медицинское, но и социальное значение.

Для ребенка первых месяцев жизни оптимальным видом питания является материнское молоко, соответствующее особенностям его пищеварительной системы и обмена веществ. Естественное

вскармливание является важнейшим фактором формирования нормальной микрофлоры, так как женское молоко содержит в оптимальных количествах все необходимые бифидо- и лактогенные факторы, ферменты, антитела, макро- и микроэлементы, а также живые бактерии-пробиотики [1, 3–8].

Установлено, что важную роль в процессе формирования микрофлоры кишечника ребенка играют пребиотики — олигосахариды (ОМ) ГМ. Большинство современных исследователей к пребиотикам относят ОСГМ, инулин и продукты его гидролиза — фруктоолигосахариды (ФОС), а также галактоолигосахариды (ГОС). Их защитное действие обусловлено в первую очередь способностью служить субстратом для роста ББ и ЛБ [1, 2, 4, 9–14]. По мнению большинства исследователей, ББ являются доминирующей микрофлорой и составляют до 90% всех бактерий у детей, получающих исключительно ГМ [12, 13, 15]. Пребиотики избирательно стимулируют рост ББ и ЛБ в кишечнике, подавляют синтез токсичных метаболитов и вредных ферментов, но, кроме того, оказывают благоприятное действие в качестве пищевых волокон: способствуют абсорбции минералов и укреплению костей, облегчают запоры, размягчают фекалии, стимулируют перистальтику, повышают влажность фекалий и их осмотическое давление. Благодаря этому количественное преобладание полезных микроорганизмов положительно влияет на микробиоценоз кишечника, препятствуя колонизации патогенами [1, 5, 7, 14–17]. У детей, вскармливаемых ГМ, частота возникновения инфекционных заболеваний ниже по сравнению с детьми, находящимися на искусственном вскармливании [15, 18–20].

О важности ОСГМ можно косвенно судить по их концентрации, содержание которых в материнском молоке составляет около 10–15 г/л (15% от общего количества углеводов). Это третья по величине фракция после лактозы и жиров. Содержание ОС в ГМ не является постоянным, оно

зависит от индивидуальных характеристик кормящей женщины, времени суток, фазы лактации, а также срока гестации, с которым родился ребенок [12, 13, 17]. На сегодняшний день расшифрована химическая структура около 130 ОСГМ [21]. Предполагаемое количество разновидностей, присутствующих в ГМ, — десятки тысяч. Важным свойством ОСГМ является их устойчивость к действию пищеварительных ферментов, что позволяет им в неизменном виде достигать толстой кишки и выводиться с калом. В толстой кишке некоторые ОС выполняют роль рецепторов, предотвращая адгезию патогенов к слизистой оболочке кишечника. ОСГМ используются ББ и ЛБ в качестве пищевого субстрата. Таким образом, ОС выполняют одну из своих функций — участие в поддержании оптимального состава кишечной микрофлоры (КМФ) ребенка путем стимуляции роста ББ и ЛБ [17].

Однако бифидогенные свойства ГМ не могут быть объяснены только лишь наличием в нем ОС. Установлено, что ГМ, по крайней мере, в ранние сроки лактации, является источником кислото-молочных бактерий для ребенка, причем это не бактерии с кожи грудной железы, а бактерии, содержащиеся в самом ГМ [6, 8]. Кроме того, пребиотические свойства ГМ обеспечиваются благодаря относительно низкому содержанию фосфора, белка, наличию лактоферрина, лактозы и других компонентов [17, 22, 23], а также, возможно, включает в себя и такие механизмы, как изменение pH в просвете кишки, метаболической активности и, что очень важно, взаимодействие между различными штаммами бактерий КМФ [13].

К сожалению, в настоящее время распространенность и продолжительность грудного вскармливания невысока, дети часто переводятся на искусственное и смешанное вскармливание. В таких случаях в питании детей важно использовать адаптированные молочные смеси, созданные с учетом современных требований к их составу, что позволяет максимально приблизить его к таковому женского молока. Последнее десятилетие характеризуется значительным расширением ассортимента как отечественных, так и импортных смесей, представленных на нашем рынке [5, 19, 24].

Известно, что с помощью специальных наборов продуктов и характера питания можно влиять не только на функциональное состояние ЖКТ, но и на его микрофлору, ее численный и видовой состав. Различные микроорганизмы и даже различные штаммы одного вида бактерий используют в качестве источника пищи различные субстраты [25]. Поэтому на сегодняшний день в комплексе мероприятий по коррекции дисбиотических нарушений микробиоценоза кишечника все шире используется нутриционная поддержка, предусматривающая назначение смесей, содержащих пребиотики [17, 26–28]. Современные технологии позволяют получать определенные виды ОС и вводить их в

состав детских молочных смесей и других продуктов детского питания. За образец при этом обычно принимают ОСГМ. Однако совершенно очевидно, что многочисленность и вариабельность строения ОСГМ делают невозможным полностью «скопировать» их в лабораторных условиях, по крайней мере, на нынешнем этапе [17, 29]. Большинство производителей детского питания в качестве пребиотического комплекса используют в своих продуктах комбинацию 90% ГОС и 10% ФОС. Эта комбинация является наиболее изученной, близка по молекулярной массе к ОСГМ, показала наибольшую эффективность в плане улучшения состава КМФ и показателей функционирования ЖКТ [17].

Обогащение детских молочных смесей комбинацией ГОС/ФОС способствует улучшению состава КМФ за счет увеличения относительного содержания ББ и ЛБ. Примером современной детской молочной смеси, обогащенной комплексом ГОС и ФОС, являются смеси «Nestogen 1 и 2» производства компании Нестле. Белковый компонент смеси «Nestogen 1» на 60% представлен сывороточными белками, что приближает его по составу к белкам ГМ и обеспечивает более легкое переваривание. Скорость эвакуации из желудка смесей на основе сывороточных белков близка к скорости эвакуации ГМ [12, 17]. Новая смесь «Nestogen 1» отличается оптимальным соотношением Са и Р (1,8:1), что также способствует формированию мягкого стула и снижению риска возникновения запоров, а также улучшению всасывания кальция, тем самым предотвращая развитие рахита.

Кроме того, смесь содержит полный набор витаминов и микроэлементов, обеспечивающих полноценный рост и развитие ребенка.

Комбинация ФОС и ГОС (PREBIO Nestle), входящая в состав смесей «Nestogen 1 и 2», обеспечивает здоровое пищеварение, формирование регулярного мягкого стула и улучшение состава КМФ. Вместе с тем в отечественной педиатрии клинических исследований, оценивающих влияние смесей, содержащих пребиотики, на формировании КМФ до настоящего времени проведено недостаточно.

В связи с вышеизложенным, целью данного исследования было оценить влияние адаптированной молочной смеси «Nestogen 1» (Nestle) на микробный пейзаж кишечника у детей первого полугодия жизни, находящихся на искусственном вскармливании.

Под наблюдением находился 41 ребенок в возрасте от 20 дней до 5 месяцев (средний возраст  $2,6 \pm 1,3$  мес). Мальчиков было 23, девочек — 18.

Суточный объем получаемой детьми смеси рассчитывали индивидуально с учетом возраста и массы тела объемным методом. Длительность использования смеси составляла 20–25 дней.

Дети были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) включала в себя 21 человек, которые по-

лучали новую смесь «Нестожен 1»; 2-я группа состояла из 20 детей, получавших стандартную казеин-предоминантную смесь (КПС) без пребиотиков.

В процессе исследования оценивали клиническую симптоматику, переносимость смесей, проводили микробиологическое и копрологическое обследование до и после назначения продукта.

Проведенные исследования показали хорошую переносимость детьми обеих смесей в подавляющем большинстве случаев. Во время приема смесей дети имели положительный эмоциональный тонус, адекватное поведение. Переход на данные смеси был постепенным в течение нескольких дней и не вызывал у родителей никаких затруднений. Дети пили смеси охотно, не беспокоились, лучше стали спать по ночам, аппетит был хорошим либо повысился при изначально сниженном.

Отмечена положительная динамика в клинико-лабораторной симптоматике.

При сравнительном анализе эффективности смеси «Нестожен 1» и КПС у детей первых месяцев жизни выявлено заметное преимущество новой смеси перед стандартной формулой. Если до исследования у всех обследуемых детей обеих групп имелись те или иные функциональные изменения со стороны ЖКТ, причем у 39% они носили сочетанный характер, то по окончании приема смеси «Нестожен 1» у подавляющего большинства детей уменьшились или исчезли колики, срыгивания, запоры. Стул стал более мягким, переваренным, сходным с таковым на естественном вскармливании. Во 2-й группе динамика была несущественной.

До приема смесей более чем у половины детей обеих групп выявлены изменения в копроскопии в виде снижения детрита (менее 3+), нарушения переваривания и всасывания жиров, реже наличие йодофильной флоры (17%), в единичных случаях встречался крахмал внутри- и внеклеточный, перевариваемая и неперевариваемая клетчатка (7,3%).

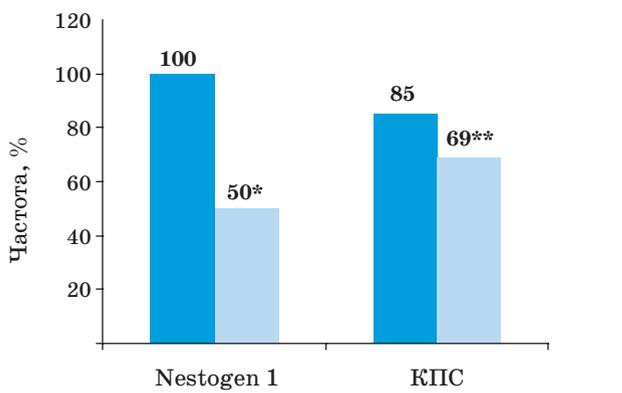


Рис. 1. Изменение в копроскопии в сравниваемых группах.

Здесь и на рис. 2 и 3: \*  $p_1=0,026$  при сравнении показателей до и после приема смеси «Нестожен 1»; \*\*  $p_{1-2}<0,001$  — разница между группами после приема смесей «Нестожен 1» и КПС; здесь и на рис. 2–4: ■ — до приема, ■ — после приема.

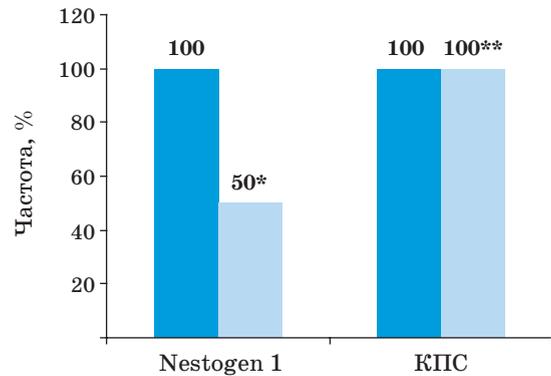


Рис. 2. Дисбактериоз кишечника у детей в сравниваемых группах.

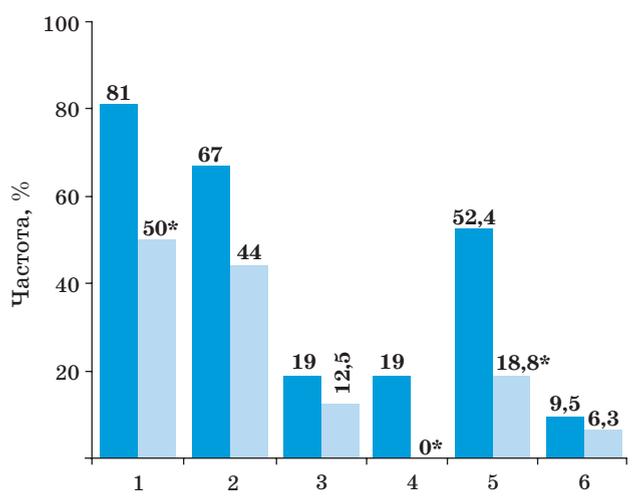
\*  $p_1<0,05$ ; \*\*  $p_{1-2}=0,03$ .

На фоне приема смеси «Нестожен 1» улучшилась переваривающая способность кишечника у половины детей, о чем говорит повышение детрита более 3+ ( $\chi^2_1=4,966$ ;  $p_1=0,026$  (критерий МакНимана), чего нельзя сказать о 2-й группе, где таких детей было лишь  $\frac{1}{3}$  ( $\chi^2_{1-2}=4,702$ ;  $p_{1-2}<0,001$ ) (рис. 1).

При исследовании микробного пейзажа кишечника до приема смесей ДБ кишечника (ДБК) выявлен у всех детей, причем в большинстве случаев он был ассоциированный, обусловленный либо дефицитом нормальной микрофлоры (ББ и ЛБ) и наличием условно-патогенной флоры (УПФ) — 34%, часто в ассоциации (стафилококк, протей, клебсиеллы, гемолитические *E. coli*, грибы рода *Candida* и др.) или полным отсутствием нормальных симбионтов кишечника в ассоциации с УПФ (46,5%). У 17% детей при наличии ББ и ДБ выделялась УПФ и у одного ребенка ДБК был обусловлен только дефицитом ББ и ЛБ.

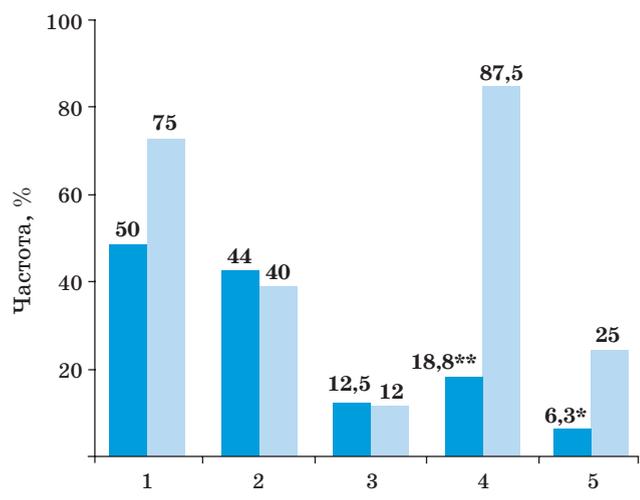
У 75% детей 2-й группы и у 52,4% 1-й доминировал золотистый стафилококк, более чем у 60% обеих групп — клебсиеллы, у каждого 5-го обследуемого — протей. У небольшого числа детей 1-й группы УПФ была представлена гемолитической *E. coli*, грибами рода *Candida*. Во 2-й группе грибы рода *Candida* были обнаружены у 40% детей (рис. 2 и 3).

На фоне приема смеси «Нестожен 1» отмечена существенная положительная динамика в составе микрофлоры кишечника. Так, у половины детей ДБ не выявлен ( $\chi^2_1=4,966$ ;  $p_1=0,026$ ) (рис. 4), у  $\frac{1}{3}$  детей имел место дефицит нормофлоры в сочетании с УПФ, причем вне ассоциации. Всего 12,5% детей имели ДБ, обусловленный отсутствием ББ и ЛБ на фоне УПФ ( $\chi^2_2=9,375$ ;  $p_2>0,026$ ). Содержание золотистого стафилококка снизилось в данной группе обследуемых до 18,8% (против 52,4% до приема смеси) ( $\chi^2_1=12,042$ ;  $p_1<0,001$ ). Также имела положительная динамика и в содержании протей (до приема смеси — 19%, по окончании — 12,5%) и клебсиелл (66,7% и 43,8% соответственно). Полностью исчезли гемолитические *E. coli* (до приема смеси они наблюдались в 19% случаев) ( $\chi^2_1=19,048$ ;  $p_2<0,001$ ) (рис. 2 и 5).



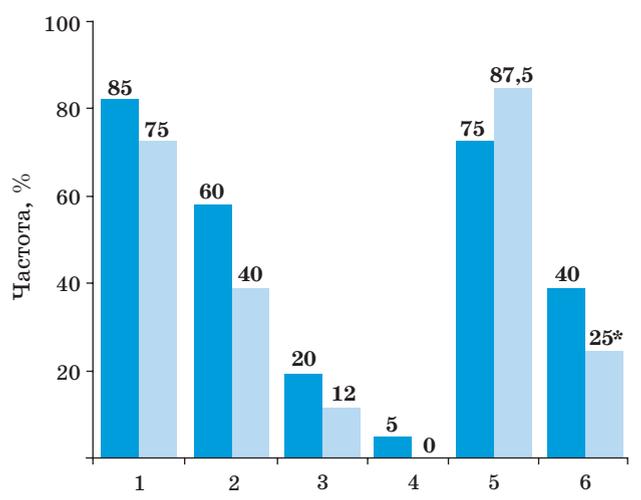
**Рис. 3.** Динамика изменений в составе КМФ у детей, получавших смесь «Нестожен 1».

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ ; здесь и на рис. 4 и 5: 1 — дефицит нормальной флоры, 2 — *Klebsiella*, 3 — *Proteus mirabilis*, 4 — гемолитическая *E. coli*, 5 — *Staph. aureus*, 6 — грибы рода *Candida*.



**Рис. 5.** Динамика изменений в составе КМФ у детей в сравниваемых группах.

\*  $p_1 < 0,05$ ; \*\*  $p_2 = 0,001$  при сравнении показателей до и после приема смесей «Нестожен 1» и КПС; ■ Нестожен 1, ■ КПС.



**Рис. 4.** Динамика изменений в составе КМФ у детей, получавших смесь КПС.

\*  $p = 0,002$ .

На фоне приема КПС в конце исследования не было ни одного ребенка с полной нормализацией КМФ (рис. 4), хотя у  $1/4$  детей появились ББ и ЛБ в достаточном количестве, но при этом отмечено

присутствие той или иной УПФ. Так, количество золотистого стафилококка осталось практически на том же уровне (87,5%), клебсиеллы — у 40%, протейя — у 12% и грибов рода *Candida* — у 25% обследуемых ( $p = 0,002$ ) (рис. 3 и 5).

Таким образом, на основании проведенного сравнительного анализа смесей «Нестожен 1» и КПС можно заключить, что обогащение смеси «Нестожен 1» пребиотиками способствует положительным сдвигам в составе КМФ, формированию более мягкого стула, снижению частоты развития запоров, срыгиваний, кишечных колик и других функциональных расстройств ЖКТ. Все вышеизложенное обеспечивает здоровое пищеварение, полноценный рост и развитие ребенка. Очевидно, что рациональное использование адаптированных смесей с пребиотиками открывает широкие возможности коррекции микробиоценоза кишечника у грудных детей, позволит во многих случаях уменьшить лекарственную нагрузку на ребенка и избежать полипрагмазии. Применение детской молочной смеси «Нестожен 1», обогащенной пребиотиками, является одним из путей обеспечения пищеварительного комфорта у грудных детей, находящихся на искусственном вскармливании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника у детей. Руководство для практикующих врачей. Под ред. Г.В. Римарчук. М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2006.
2. Хавкин А.И., Жихарева Н.С. Коррекция дисбиотических изменений кишечника у детей на современном этапе. РМЖ. Детская гастроэнтерология и нутрициология. 2004; 12 (16): 3–6.
3. Александров В.А. Основы иммунной системы желудочно-кишечного тракта. Методическое пособие. Санкт-Петербург: МАПО, 2006.
4. Методы коррекции дисбиотических нарушений кишечника у детей в схемах и таблицах. Под ред. Л.Ф. Казначеевой. Методические рекомендации. Новосибирск, 2007.
5. Guemonde M, Laitinen K, Salminen S et al. Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? Neonatology. 2007; 92: 64–66.
6. Martin R, Langa S, Riverogo C et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. J. Pediatr. 2003; 143: 754–758.
7. Heikkia MP, Saris PE. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by commensal bacteria of human milk. Journal of Applied Microbiology. 2003; 95: 471–478.
8. Martin R, Olivares M, Marin M et al. Probiotic Potential of 3 *Lactobacilli* Strains Isolated From Breast Milk. J. Human Lact. 2000; 21: 3014–3020.
9. Roberfroid MB, Delzenne N. Dietary fructans. Ann. Rev.

Nutr. 1998; 18: 117–143.

10. *Roberfroid MB, Vam Loo JAE, Gibson GR.* The bifidogenic nature of chicory inulin and its hydrolysis products. *J. Nutr.* 1998; 128: 11–19.

11. *Лазарева Т.С., Лукушкина Е.Ф., Власова И.Н. и др.* Влияние новой молочной смеси с пребиотиками на функциональное состояние ЖКТ у детей первого полугодия жизни. *Вопр. детской диетологии.* 2007; 5 (6): 17–21.

12. *Украинцев С.Е., Нетребенко О.К.* Пищевые волокна и пребиотики: сходства и различия. *Вопр. детской диетологии.* 2006; 4 (5): 26–30.

13. *Нетребенко О.К.* Пробиотики и пребиотики в питании детей грудного возраста. *Педиатрия.* 2007; 86 (1): 80–87.

14. *Михайлов И.Б., Корниенко Е.А.* Применение про- и пребиотиков при дисбактериозе кишечника у детей. *Методическое пособие для врачей-педиатров.* Санкт-Петербург, 2004.

15. *Mountzouris KC, McCartney AL, Gibson GB.* Intestinal microflora of human infants and current trends for its nutritional modulation. *Br. J. Nutr.* 2002; 87: 405–420.

16. *Jiang X, Huang P, Zhong W et al.* Human milk contains elements that block binding of novoviruses to human histo-blood group antigens in saliva. *J. Infect. Dis.* 2004; 190: 1850–1859.

17. *Украинцев С.Е., Лукушкина Е.Ф., Лазарева Т.С. и др.* Олигосахариды грудного молока и пребиотики в питании грудных детей. *Педиатрия.* 2007; 86 (6): 75–80.

18. *Saarinen U, Kajosaari M.* Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: Prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet.* 1995; 346: 1065–1069.

19. Современные представления о вскармливании детей

первого года жизни. Пособие для врачей. Под ред. А.А. Баранова, В.А. Тутельян. М.: Изд. дом «Династия», 2005.

20. *Алферов В.П., Романюк Ф.П., Пройда Л.Н.* Питание детей первого года жизни. Пособие для врачей. Санкт-Петербург: Мед Масс Медиа, 2005.

21. *McVeagh P, J. Brand Miller.* Human milk oligosaccharides — only the breast. *J. Pediatr. Child H.* 1997; 33: 281–288.

22. *Balmer SE, Scott PH, Wharton BA.* Diet and fecal flora in the newborn casein and whey protein. *Arch. Dis. Child.* 1989; 64: 1678–1684.

23. *Saavedra JM.* Clinical applications of probiotic agent. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73: 1147–1151.

24. *Юрьев В.В., Алешина Е.И.* Практика вскармливания детей первого года жизни. *Методические рекомендации.* Санкт-Петербург, 2007.

25. *Roberfroid M.* Functional foods and intestine concept, strategies and example. In: Hanson LA, Yolen RH. Probiotics, other nutritional factors and intestinal microflora. Nestle Nutrition Workshop Series, 1999.

26. *Mirsuoka T.* The human gastrointestinal tract. In: The lactic acid bacteria. Wood LJB. Elsevier Science Publishers Ltd Essex, 1992; 1: 69–114.

27. *Gibson G, Roberfroid M.* Dietary modulation of the human colonic microbiota introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* 1995; 125: 1401–1412.

28. *Schneeman BO.* Fiber, inulin and oligofructose: similarities and differences. *J. Nutr.* 1999; 129: 1425–1427.

29. *Neuburg DS.* Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. *JPGN.* 2000; 30: 8–17.