

© Коллектив авторов, 2010

Л.А. Щеплягина¹, Н.С. Матвиенко², Л.Ф. Казначеева³, Н.С. Ишкова³,
Н.В. Вагеманс⁴, О.К. Нетребенко⁴

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕТСКОЙ МОЛОЧНОЙ СМЕСИ С ПРОБИОТИКАМИ У ДЕТЕЙ ГРУПП РИСКА НАРУШЕНИЯ СОСТАВА МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА

¹МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва; ²Институт им. Н.И. Габричевского, Москва; ³НГМА, г. Новосибирск, Нестле-Россия, Москва; ⁴ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава, Москва

Нормальная кишечная микрофлора (КМФ) играет ведущую роль в становлении и созревании иммунной системы младенцев. Целью данной работы было изучение влияния питания в раннем возрасте на состояние процессов пищеварения, кишечного микробиоценоза и некоторые показатели иммунных функций у детей первого года жизни. Исследование КМФ и синтеза sIgA проводилось у 75 детей в возрасте от 1 до 4 месяцев, разделенных на 3 группы, в зависимости от характера вскармливания (1-я – грудное молоко; 2-я – стандартную молочную смесь без пробиотиков; 3-я – смесь с *B. lactis*). В группе детей, получавших смесь NAN с *B. lactis*, отмечалось улучшение состава КМФ с преобладанием бифидобактерий и оптимизация секреторного иммунного ответа на фоне снижения частоты дискомфорта при пищеварении и запоров. Смесь NAN с пробиотиками обладает не только высокой нутритивной ценностью, но и укрепляет естественную защиту организма ребенка.

Ключевые слова: дети грудного возраста, питание, молочные смеси с пробиотиками, кишечная микрофлора.

Indigenous intestinal microflora plays an important role on infants' immune system development and maturation. The objective was to determine the infant feeding impact on digestion, intestinal microbiota and immune functions. The microflora profile and sIgA synthesis evaluation has been done in 75 healthy infants from 1 to 4 months old, enrolled in 3 groups, depending from the mode and type of feeding (1 – breast feeding, 2 – infant formula without probiotics, 3 – infant formula NAN with *B. lactis*). Result: infants fed with NAN with *B. lactis* have improved intestinal microflora with bifidobacteria predominance, showed optimized immune response with less gut discomfort and constipation. NAN infant formula with *B. lactis* provides good nutrition and enhances infants' natural defense system.

Key words: infants, feeding, milk formulas with probiotics, intestinal microflora.

Нормальная (индигенная) кишечная микрофлора (КМФ) играет ведущую роль в становлении и созревании иммунной системы младенцев. Индигенная микрофлора (бифидобактерии – ББ и лактобактерии – ЛБ) определяет физиологическую направленность иммунного ответа. Она способствует появлению Т-регуляторных клеток, секретирующих IL10, TGFβ, которые не активируют патологические реакции иммунитета, способству-

ют образованию sIgA, участвуют в формировании пищевой толерантности [1, 2]. В то же время отсутствие или уменьшение количества нормальной КМФ нарушает процессы иммунорегуляции, повышает риск развития иммунопатологических реакций, снижает защитные силы ребенка [3].

Другим механизмом влияния нормальной микрофлоры на резистентность младенца является ее положительное воздействие на синтез

Контактная информация:

Нетребенко Ольга Константиновна – д.м.н., проф. каф. детских болезней № 2
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Адрес: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1

Тел.: (495) 725-70-00, E-mail: olga.netrebenko@ru.nestle.com

Статья поступила 11.05.10, принята к печати 3.06.10.

sIgA в кишечнике. Большая часть sIgA, а также другие иммуноглобулины, продуцируются плазматическими клетками кишечника. Защитные свойства sIgA, как первой линии защиты, связаны прежде всего со способностью защищать слизистую оболочку кишечника, препятствовать адгезии и пенетрации патогенов во внутреннюю среду детского организма. Кроме того, sIgA способен проникать в эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника и воздействовать на репликационный цикл вирусов, находящихся внутриклеточно. SIgA, в отличие от остальных иммуноглобулинов, выполняет функцию специфического иммунного барьера, связывая антигены на поверхности эпителия и препятствуя их проникновению внутрь организма, тем самым снижая активность избыточного иммунного ответа, уменьшая таким образом риск развития воспалительного и аллергического процесса [4, 5].

Несмотря на очевидность проблемы, пробиолитика и коррекция дисбиотических сдвигов у младенцев чаще осуществляются с применением медикаментозных средств. С появлением продуктов питания, обогащенных пробиотиками (ПБ), открылись новые возможности эффективной и безопасной коррекции КМФ у детей первых месяцев жизни.

Отсутствие опыта использования такого рода продуктов послужило основанием для проведения настоящего исследования по оценке эффективности новой детской молочной смеси НАН 1 с *B. lactis* у детей групп риска нарушения состава КМФ.

Целью исследования явилось изучение влияния детской адаптированной смеси с ПБ (НАН 1 с *B. lactis*) на состояние процессов пищеварения, кишечного микробиоценоза и некоторые показатели иммунных функций и оценка ее безопасности у детей первых месяцев жизни.

Исследование было начато после получения информированного согласия матери.

Дизайн исследования предусматривал обследование 3 групп детей, отличающихся характером вскармливания: 1-я группа – дети, вскармливаемые грудным молоком (ГМ); 2-я группа – дети, получавшие стандартную молочную смесь (СМС) без ПБ; 3-я группа – дети, получавшие детскую молочную смесь НАН 1 с *B. lactis* (с содержанием культуры ЛБ 10⁷ на 1 г сухой смеси).

Исследование носило характер открытого наблюдательного сравнительного контролируемого.

Критерии включения: возраст ребенка от 1 до 4 месяцев (до начала введения прикорма), отсутствие соматических и инфекционных болезней.

Критерии исключения: наличие прикорма в рационе ребенка, нарушения стула в течение 1 месяца до начала исследования, антибиотикотерапия в возрасте до 1 месяца, аллергия на белки коровьего молока.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием Microsoft Office Excel-2003.

Всего обследовано 75 детей в возрасте от 1 до 4 месяцев (38 девочек и 37 мальчиков), которые были разделены на 3 группы. В 1-й группе было 15 детей (средний возраст 2,8±0,6 мес), получавших ГМ; во 2-й группе – 30 младенцев (средний возраст 2,8±0,4 мес), получавших СМС без ПБ; в 3-й группе – 30 детей (средний возраст 2,8±0,5 мес), которые вскармливались смесью НАН1 в течение 1 месяца в суточном объеме, соответствующем возрасту ребенка. Введение нового продукта осуществляли постепенно в течение 4–5 дней. Продолжительность получения продукта НАН 1 составила в среднем 1 месяц. Всем детям, кроме врачебного наблюдения, оценивали динамику состава КМФ и содержания sIgA в копрофильтратах.

Таблица 1

Особенности течения антенатального и раннего неонатального периодов у наблюдаемых детей

| Характеристика КМФ | Группы детей | | |
|---|--------------|------------|------------|
| | 1-я (n=15) | 2-я (n=30) | 3-я (n=30) |
| Гестоз у матери во время настоящей беременности | 58,9 | 88,3 | 86,7 |
| Угроза прерывания настоящей беременности | 20,0 | 50,0 | 56,7 |
| Хроническая внутриматочная инфекция у матери | 26,4 | 46,7 | 50,0 |
| Хроническая урогенитальная инфекция у матери | 13,2 | 26,6 | 40,0 |
| Перенесенные матерью ОРВИ во время настоящей беременности | 20,0 | 20,0 | 13,4 |
| Оперативное родоразрешение | – | 23,3 | 3,3 |
| Преждевременное излитие околоплодных вод | 20,0 | 10,0 | 13,3 |
| Первое прикладывание к груди в родильном зале | 100,0 | 96,7 | 96,7 |
| Перинатальное поражение ЦНС | – | 43,3 | 30,0 |
| Длина и масса тела при рождении в пределах нормы | 86,7 | 80,0 | 76,7 |

Данные представлены в %.

Таблица 2

Частота дисбактериоза у обследованных детей

| Характеристика КМФ | 1-я группа (n=15) | 2-я группа (n=30) | 3-я группа (n=30) |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|
| Дисбиоз кишечника | 10 (66,6%) | 18 (60%) | 22 (70,3%) |
| В т.ч.: дисбиоз I степени | 7 (46,6%) | 12 (40%) | 15 (50%) |
| дисбиоз II степени | 3 (20%) | 6 (20%) | 7 (23,3%) |
| Стафилококк (золотистый и эпидермальный) | 4 (26,6%) | 10 (33,3%) | 5 (16,6%) |
| Изменение спектра кишечной палочки | 3 (20%) | 4 (13,3%) | 6 (20%) |
| Грибы рода <i>Candida</i> | – | 2 (6,6%) | 2 (6,6%) |
| Клебсиелла | 1 (6,6%) | 10 (33,3%) | 6 (20%) |
| Ассоциации условно-патогенных бактерий | – | 6 (20%) | 5 (16,6%) |
| Снижение содержания ББ | 7 (46,6%) | 4 (13,3%) | 8 (26,6%) |

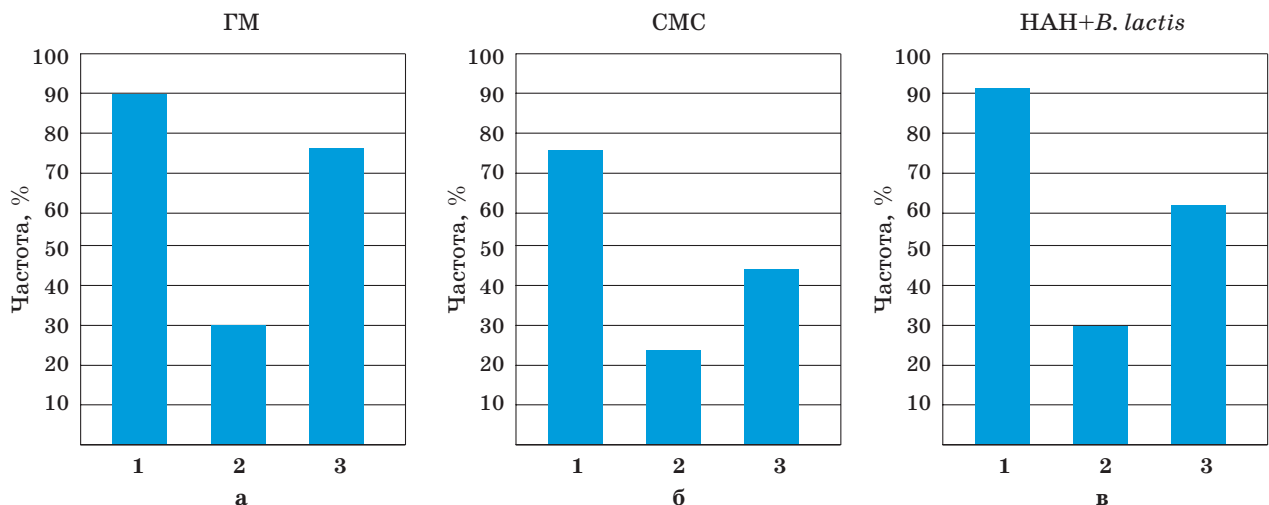


Рис. 1. Частота выявления секреторных иммуноглобулинов в копрофильтратах у детей 1-й (а), 2-й (б) и 3-й (в) групп.

1-й столбик – IgA (сумм.), 2-й столбик – IgM, 3-й столбик – sIgA.

Особенности течения антенатального и ранне-неонатального периодов у наблюдаемых детей приведены в табл. 1.

Первое прикладывание к груди в родильном зале отмечено у 73 младенцев, в первые сутки от рождения – у 2 (2,7%). В периоде новорожденности у 29,3% детей наблюдались признаки ишемически-гипоксического поражения ЦНС, у 12% – физиологическая желтуха, у 1,3% – токсическая эритема.

У 60 детей из 75 (80%) имела место нормотрофия. Срыгивания до 1 месяца наблюдались у 9 (12%), до 3 месяцев – у 14 (18,7%). Нарушений стула у наблюдаемых детей не было. Вздутие живота отмечено у 4 (5,3%) младенцев. Дисбактериоз кишечника имел место у 90% детей при первом обследовании (табл. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что в среднем у каждого 10-го младенца, независимо от принадлежности к группам, отличающимся характером вскармливания, отсутствовали ББ, у части детей их содержание было ниже $lg < 7$ (у 46,6% детей 1-й группы, у 13,3% – 2-й и у 6,6% – 3-й).

Секреторные иммуноглобулины чаще регистрировались у детей, находящихся на грудном вскармливании (рис. 1).

При этом у детей выявлялись сывороточные IgA и IgM и sIgA, а сывороточный IgG не выделялся, что свидетельствовало о целостности слизистой оболочки кишечника у обследованных детей. Примечательно, что исходный уровень sIgA на фоне дисбактериоза был значимо выше у детей на грудном вскармливании, что, вероятно, связано с дополнительным поступлением sIgA с ГМ (рис. 2).

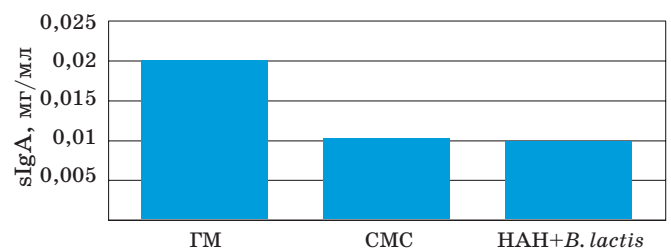


Рис. 2. Содержание sIgA в копрофильтратах на фоне дисбактериоза кишечника у наблюдаемых детей.

Таблица 3

Динамика клинических симптомов в зависимости от характера вскармливания наблюдаемых детей

| Симптомы | 1-я группа | | 2-я группа | | 3-я группа | |
|--------------------|------------|---|------------|----|------------|----|
| | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| Общее беспокойство | 15 | 0 | 82 | 20 | 76 | 16 |
| Срыгивание | 13,2 | 0 | 36,6 | 15 | 33,4* | 8 |
| Запоры | 5 | 0 | 28 | 11 | 42* | 3 |
| Метеоризм | 10 | 0 | 97 | 25 | 87* | 6 |

Данные представлены в %; 1 – 1-е исследование, 2 – 2-е исследование; * $p \leq 0,05$ при сравнении с показателями 2-го исследования.

Повторное обследование проведено через 1 месяц. Отмечена положительная клиническая динамика (табл. 3).

Клинические наблюдения показали хорошую переносимость и безопасность продуктов. Важным представляется тот факт, что дети, получавшие НАН1 с ПБ, давали прибавку массы тела, аналогичную таковой у детей сравниваемых групп. Случаев аллергических реакций или диспепсии на смесь НАН1 с ПБ не было.

В целом отмечено уменьшение числа детей с дисбактериозом. При повторном микробиологическом анализе кала улучшение показателей микробиоценоза кишечника наблюдалось у всех взятых под наблюдение детей, однако наиболее значимыми они были у детей, получавших НАН 1 (рис. 3).

У обследованных детей в динамике наблюдения отмечено увеличение числа ББ в составе просветной микрофлоры, однако значимой эта динамика была только у детей 3-й группы. Число ЛБ также в большей степени возрастало у детей 3-й группы (НАН 1 с ПБ).

Число детей с признаками дисбактериоза в 1-й группе уменьшилось до 50%, во 2-й – до 67%, в 3-й –

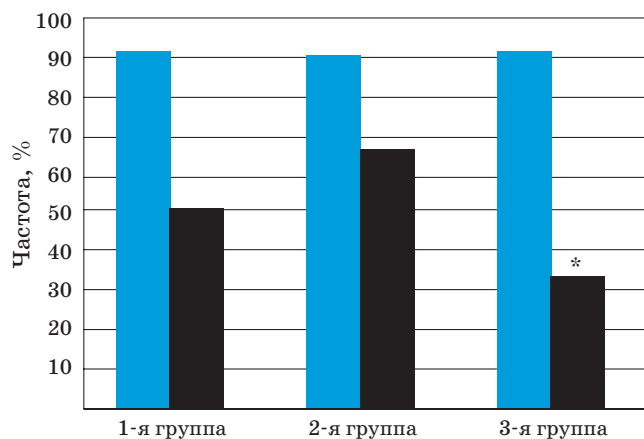


Рис. 3. Динамика числа младенцев с нарушением состава КМФ в зависимости от вида вскармливания. Здесь и на рис. 4: 1-й столбик – 1-е исследование, 2-й столбик – 2-е исследование; * $p < 0,05$.

до 32%. Таким образом, у детей, получавших смесь НАН 1 с *B. lactis*, достоверно реже наблюдались дисбиотические нарушения кишечника по сравнению с детьми, получавшими СМС без ПБ.

В 3-й группе отмечено минимальное количество детей (8,3%), имеющих очень низкий уровень ББ в кале, и наибольшее число детей (79%), име-

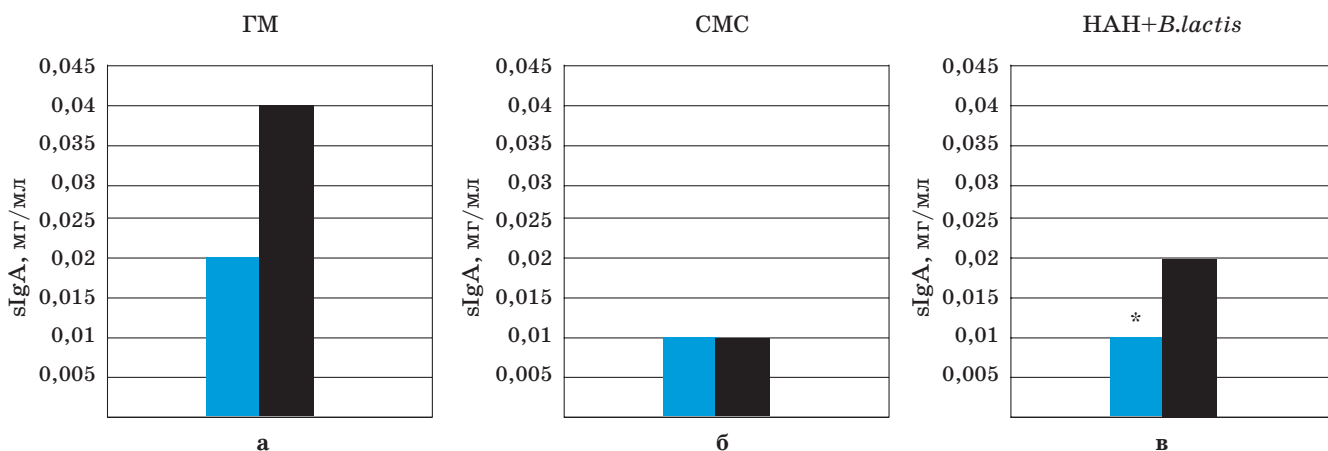


Рис. 4. Динамика содержания sIgA в копрофильтратах у детей с дисбактериозом кишечника 1-й (а), 2-й (б) и 3-й (в) групп.

ющих высокие титры ББ. Эти данные сходны с результатами аналогичных исследований [6, 7], в которых было обнаружено увеличение числа ББ у детей, получавших смесь НАН 1, по сравнению с группой детей, получавших СМС.

Важно отметить, что у детей с дисбактериозом, получавших НАН 1 с *B. lactis*, по сравнению с младенцами, получавшими СМС без ПБ, отмечена активация синтеза sIgA (рис. 4).

Как известно, sIgA играет важную защитную роль против кишечных патогенных бактерий. Однако это только одна из многих функций, осуществляемых sIgA, к которым относят также механизмы противовоспалительной защиты организма, непосредственно связанные с sIgA:

- связывание пищевых антигенов и микробов в слизистой оболочке кишечника;
- снижение риска избыточной колонизации и прорыва эпителиального барьера;
- снижение провоспалительных эпитопов на комменсальных бактериях;
- снижение эпителиальной адгезии микроорганизмов;
- ускорение сэмпинга микроорганизмов через М-клетки;
- ускорение очищения от микроорганизмов посредством экспрессии IgA-рецепторов дендритных клеток, нейтрофилов и других иммунокомпетентных клеток.

Таким образом, sIgA является одним из важнейших механизмов неспецифической защиты и модуляции иммунного ответа организма ребенка. Учитывая важную роль sIgA в защите слизис-

той оболочки желудочно-кишечного тракта детей грудного возраста, можно с уверенностью отметить, что молочные смеси с ПБ обладают не только высокой нутритивной ценностью, но и защитными функциями.

Выводы

1. Взятые под наблюдение дети отличались наличием нескольких факторов риска нарушения состава КМФ и становления местного иммунитета.
2. Дисбактериоз кишечника диагностирован у 90% младенцев, не зависимо от характера вскармливания.
3. Становление секреторного иммунитета у младенцев в целом соответствовало возрасту. У детей на грудном вскармливании среднее содержание sIgA в копрофильтратах было в 2 раза выше, чем у детей на искусственном вскармливании.
4. Вскармливание смесью НАН 1 с *B. lactis* сопровождалось более высокой колонизацией ББ слизистой оболочки кишечника на фоне снижения частоты дискомфорта пищеварения и запоров.
5. Назначение смеси НАН 1 с *B. lactis* положительно влияло на состав КМФ младенцев и оптимизировало секреторный иммунный ответ.
6. Назначение смеси НАН 1 с *B. lactis* поддерживало физиологические взаимоотношения нормальной КМФ и местного иммунитета у детей групп риска.
7. Отмечена хорошая переносимость и безопасность продукта и адекватные возрасту прибавки длины и массы тела детей при вскармливании смесью НАН 1 с *B. lactis*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lamm ME. Current concepts in mucosal immunity. How epithelial transport of IgA antibodies relates to host defense. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: G614–G617.
2. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8: 411–420.
3. Lin YP, Versalovic J. Immunoregulation by probiotics. *Agro Food Industry hi-tech.* 2006; 17 (6): 1–7.
4. Weaver LT, Wadd N, Taylor CE. The ontogeny of serum IgA in the newborn. *Ped. Allergy Immunol.* 1991; 2: 2–75.
5. Thornton C, Morgan G. Innate and adaptive pathways to tolerance. In: *NNW 64 Microbial-Host Interaction: Tolerance Versus Allergy.* Karger, 2009: 45–61.
6. Rochat F, Cherbut Ch, Barclay D et al. A whey-predominant formula induces fecal microbiota similar to that found in breast-fed infants. *Nutr. Res.* 2007; 27: 735–740.
7. Булатова Е.М., Габруская Т.В., Нетребенко О.К. Питание и формирование здоровой кишечной микрофлоры у детей первых месяцев жизни. *Педиатрия.* 2007; 3: 84–89.