

Т.Э. Боровик<sup>1, 2</sup>, Т.Е. Лаврова<sup>3</sup>, А.В. Суржик<sup>3</sup>, Н.Г. Звонкова<sup>1, 3</sup>, С.Г. Шмакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

<sup>3</sup> ООО «Нутриция», Россия

# Роль гипоаллергенной смеси, обогащенной пребиотическим комплексом, в модуляции иммунного ответа у детей раннего возраста

## Контактная информация:

Боровик Татьяна Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 132-26-00, e-mail: borovik@nczd.ru

Статья поступила: 22.12.2011 г., принята к печати: 25.01.2012 г.

В обзоре приводятся современные данные о иммуномодулирующем воздействии грудного молока на организм детей раннего возраста, о возможностях формирования адекватного иммунного ответа при использовании смесей со сниженной аллергенностью, а также доказательства эффективности обогащения гипоаллергенной смеси пребиотическим комплексом галакто- и фруктоолигосахаридов, подтвержденные снижением аллергической и инфекционной заболеваемости.

**Ключевые слова:** дети раннего возраста, гипоаллергенные смеси, частично гидролизованный сывороточный белок, пребиотики, атопический дерматит, инфекции.

147

Одним из уникальных свойств грудного молока является его способность модулировать иммунный ответ ребенка, в т. ч. за счет формирования адекватной микрофлоры кишечника. Известно, что внутриутробное развитие ребенка происходит в стерильной среде. В процессе родов и в течение первых дней жизни происходит первичная колонизация кишечника ребенка бактериальной флорой, состав которой во многом зависит от состояния родовых путей роженицы, способа родоразрешения, времени начала и продолжительности первого контакта ребенка и матери, раздельного или совместного пребывания новорожденного и матери в родильном доме, характера вскармливания на первом месяце жизни, антибиотикотерапии и др. Однако в последние годы

появились исследования, свидетельствующие о том, что формирование кишечной микробиоты начинается, по-видимому, еще внутриутробно, во 2-й половине беременности, и осуществляется путем бактериальной транслокации от матери [1].

Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта — одно из основных мест локализации лимфоидной ткани в организме, поэтому бактериальная колонизация слизистой оболочки является ключевым стимулом для развития иммунной системы ребенка. Значение колонизации в развитии защитного иммунного ответа было показано в экспериментальных работах с использованием животных моделей, в которых у мышей со стерильным желудочно-кишечным трактом отмечалось недостаточ-

T.E. Borovik<sup>1, 2</sup>, T.E. Lavrova<sup>3</sup>, A.V. Surzhik<sup>3</sup>, N.G. Zvonkova<sup>1, 3</sup>, S.G. Shmakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre of Children's Health, RAMS, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow Medical University

<sup>3</sup> LLC Nutricia, Russia

## The role of hypoallergenic formula enriched with prebiotic complex in infant immune response modulation

This review contains modern data on immunomodulation effect of breast milk feeding upon infants, on possibilities of adequate immune response formation using hypoallergenic formulas, and also evidences of efficacy of hypoallergenic formula enrichment with galacto- and fructooligosaccharide prebiotic complex, confirmed by decrease in allergic and infectious morbidity.

**Key words:** infants, hypoallergenic formulas, partially hydrolyzed serum protein, prebiotics, atopic eczema, infections.

ное развитие лимфоидной ткани, нарушение формирования различных звеньев иммунной системы [2].

Первичная колонизация бактериями-комменсалами условно стерильного кишечника новорожденного является необходимым условием для индукции оральной толерантности к пищевым аллергенам, инициации локального иммунитета. Стимуляция лимфоидной ткани происходит за счет компонентов клеточной стенки бактерий-комменсалов (липополисахаридов грамотрицательных бактерий, пептидогликанов грамположительных и грамотрицательных бактерий).

«Золотым стандартом» вскармливания детей первого года жизни является грудное молоко. В многочисленных эпидемиологических исследованиях показано, что грудное вскармливание приводит к значительному снижению процента аллергических болезней.

В настоящее время установлено, что грудное молоко богато иммуномодулирующими компонентами: иммуноглобулинами, лактоферрином, лизоцимом, олигосахаридами, длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами, цитокинами, нуклеотидами, гормонами, антиоксидантами, материнскими иммунными клетками и др.

Один из механизмов антиаллергического действия грудного молока связывают с CD14 (мембранным гликозилфосфатидилинозитол-связанным белком). Грудное молоко содержит растворимый CD14 рецептор, экспрессирующийся на макрофагах и В клетках, он распознается и связывается с рецепторами на клеточной стенке бактерий-комменсалов, что ведет к дальнейшей активации иммунных реакций, повышению секреции регуляторных субстанций и дифференцировке лимфоцитов по Th1 типу. Таким образом, стимулируя созревание иммунной функции кишечника ребенка, CD14 обеспечивает адекватность противоинфекционного ответа. В случае недостаточной активации иммунных клеток, происходит их дифференцировка по Th2 типу, что увеличивает риск развития аллергической патологии. Показано, что высокие концентрации растворимого CD14 в грудном молоке могут играть ключевую роль в иммуномодулирующем механизме защиты от атопии, а их низкий уровень связан с развитием атопии [2].

Грудное молоко содержит такие цитокины, как ИЛ 10 и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF  $\beta$ ), которые снижают риск развития аллергии и способствуют формированию пищевой толерантности у ребенка. Известно, что чем выше в уровень TGF  $\beta$  в молозиве матерей, тем реже у их детей впоследствии развиваются аллергические болезни.

В последние годы появляется все больше научных данных относительно иммуномодулирующего действия длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦПНЖК) — арахидоновой и докозагексаеновой (DHA). Данные ДЦПНЖК входят в состав всех клеточных мембран, особенно велико их содержание в нервной ткани. Арахидоновая кислота является предшественником эйкозаноидов — простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов, которые участвуют в иммунорегуляции, воспалительных и других биологических процессах.

Известно, что длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты составляют большую часть жирных кислот в лимфоцитах младенца. Наличие ДЦПНЖК в мембранах иммунокомпетентных клеток может влиять на межклеточные взаимодействия и модулировать процесс антиген-презентации. Текучесть мембран, которая обеспечивается длинноцепочечными полиненасыщен-

ными жирными кислотами, является важнейшим регулятором фагоцитоза.

Установлено, что арахидоновая кислота способствует выработке провоспалительного простагландина E<sub>2</sub>, тогда как докозагексаеновая подавляет его выработку, а также продукцию провоспалительных цитокинов: ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 12, IFN  $\alpha$ . Таким образом, DHA обладает мощным противовоспалительным действием, а также способствует формированию пищевой толерантности [3].

В исследованиях показано, что ДЦПНЖК, поступающие с пищей, модулируют фенотип лимфоцитов и цитокиновый ответ. При этом наблюдается стимуляция Th1-иммунного ответа с выработкой ИФН  $\gamma$  и ФНО  $\alpha$  и подавление Th2-иммунного ответа [3].

Показано, что введение рыбьего жира, богатого DHA, в рацион питания детей первого года жизни из группы риска по развитию аллергических болезней снижает частоту аллергических симптомов в старшем возрасте [4].

Еще одним защитным компонентом грудного молока являются неперевариваемые олигосахариды, которые активно стимулируют пролиферацию колонизированных бифидобактерий и лактобацилл, необходимых для обеспечения иммунной защиты на уровне кишечника.

Неперевариваемые олигосахариды могут ингибировать патогены, связанные с гликонъюгатами на поверхности кишечного эпителия, предотвращая развитие инфекционного заболевания. Олигосахариды, попадая из тонкой кишки в толстую, ферментируются бактериальной флорой с образованием короткоцепочечных жирных кислот. Закисление среды кишечника короткоцепочечными жирными кислотами благоприятствует размножению бифидобактерий и лактобацилл. Они, в свою очередь, участвуя в антиген-презентации и стимулируя образование секреторного IgA, способствуют противоинфекционной защите и формированию пищевой толерантности [5].

В последние годы установлено, что грудное молоко может быть постоянным источником комменсальных, в т.ч. пробиотических бактерий для кишечника младенца, включая лактобациллы и бифидобактерии, а также источником широкого диапазона свободных бактериальных ДНК, в т.ч. бифидобактериальной. В исследовании Sienkiewicz и соавт. [6] изучались образцы грудного молока 226 женщин. В 12% образцов были обнаружены лактобактерии *L. reuteri*. Установлено, что характер микробиоты грудного молока отличается у женщин разных стран и зависит от места их проживания, причем чаще лактобациллы и бифидобактерии обнаруживали в грудном молоке сельских жительниц.

Грудное молоко стимулирует колонизацию кишечника ребенка непатогенными бактериями-комменсалами. Известно, что лактобациллы и бифидобактерии играют значительную роль в активации иммунной системы ребенка, в частности в формировании местного иммунитета кишечника.

У детей, находящихся на грудном вскармливании, в составе кишечной микробиоты преобладают бифидобактерии. У детей, получающих детские молочные смеси, микрофлора характеризуется большим разнообразием, в ее составе нередко преобладают бифидобактерии, однако их число практически в 10 раз меньше, чем при вскармливании грудным молоком. В составе микробиоты также обнаруживаются клостридии, бактероиды, вейлеллы, стрептококки и др.

Эпидемиологические исследования, проведенные в конце XX в., показали связь высокого содержания

представителей полезной микрофлоры со снижением аллергической заболеваемости. В проспективном исследовании В. Bjorksten и соавт. [7] отмечено, что ранняя колонизация кишечника младенца условно патогенной флорой, в частности клостридиями, а также снижение количества бифидобактерий ассоциировано с развитием аллергических болезней у ребенка в дальнейшем.

У детей, по тем или иным причинам лишенных грудного вскармливания, проблема первичной профилактики аллергических болезней стоит особенно остро. Основными задачами в этом случае являются снижение аллергенности (антигенности) детской молочной смеси, а также активация иммунной системы (за счет повышения количества полезной бифидофлоры в кишечнике и формирования пищевой толерантности).

Комитет по питанию Европейского общества детских аллергологов и клинических иммунологов (ESPACI), Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), а также Американская педиатрическая ассоциация рекомендуют детям с высоким риском развития atopических болезней грудное вскармливание продолжительностью не менее 4–6 мес, а в случае, если это невозможно, — применение молочных смесей с доказанно сниженными аллергенными свойствами.

Аллергенность белков коровьего молока возможно снизить за счет ферментативного гидролиза, термической обработки и/или ультрафильтрации, либо комбинацией этих методов обработки. В результате образуются пептиды с более короткой длиной цепи и меньшей молекулярной массой, несущие существенно меньшее количество аллергенных эпитопов.

Рекомендации по проведению первичной профилактики аллергических болезней с помощью гипоаллергенных смесей, созданных на основе частичного гидролиза белка, основаны на положительных результатах проспективных исследований.

Так, метаанализ, проведенный D. A. Osborn и соавт. [8] и D. D. Alexander и соавт. [9], свидетельствует о профилактической эффективности смесей с частичным гидролизом сывороточного белка на основании снижения частоты развития atopического дерматита на 40–44% в сравнении с детскими молочными смесями.

Метаанализ, проведенный H. Szajewska и соавт. [10], показал отсутствие значимых различий профилактического действия на снижение заболеваемости atopиче-

ским дерматитом смесей с частичногидролизированным сывороточным белком в сравнении со смесями с высоким гидролизом сывороточного белка. Отмечено также, что профилактическая эффективность смесей на основе частичного гидролиза сывороточного белка по сравнению со смесями на основе изолята соевого белка по всем параметрам выше.

Один из векторов иммуномодулирующего алергопротективного действия грудного молока направлен на формирование оптимального микробного пейзажа кишечника. В поисках способа моделирования пребиотического эффекта материнского молока была разработана пребиотическая смесь из 90% короткоцепочечных галактоолигосахаридов и 10% длинноцепочечных фруктоолигосахаридов — Immunofortis (Nutricia, Нидерланды). Несмотря на то, что эти олигосахариды не идентичны таковым грудного молока, исследования у доношенных [11] и доношенных детей [12] показали, что детская молочная смесь, обогащенная пребиотическими галакто- и фруктоолигосахаридами, способствует развитию кишечной микрофлоры, подобной у детей на грудном вскармливании.

Концепция влияния пребиотиков на формирование иммунной системы основывается на том факте, что микрофлора кишечника находится в симбиотических отношениях с организмом хозяина, обеспечивая реакции импринтинга на ранних этапах жизни. Следовательно, компоненты диеты, которые могут изменять состав кишечной микрофлоры, способны повлиять и на развитие иммунной системы в постнатальном периоде, что приведет к клинически значимым эффектам.

С учетом вышеизложенных данных, было проведено проспективное двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, в которое было включено 259 доношенных детей (с гестационным возрастом 37–42 нед) с отягощенным алергологическим анамнезом (не менее одного родителя имели проявления atopии).

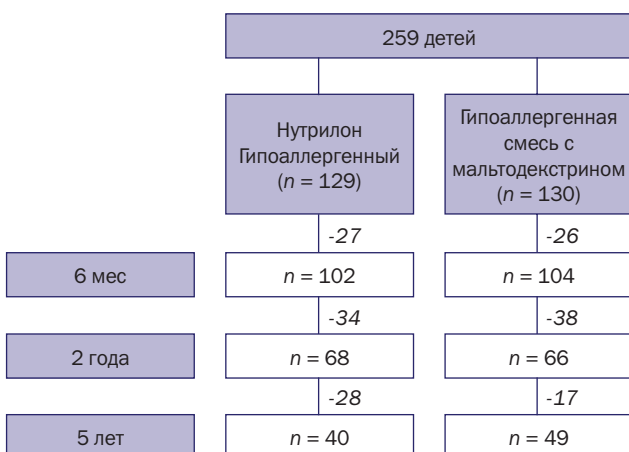
Наблюдаемые дети были рандомизированы в две группы: первая группа ( $n = 129$ ) получала смесь с частичным гидролизом сывороточного белка, обогащенную комплексом пребиотических олигосахаридов Immunofortis 0,8 г/100 мл, второй группе ( $n = 130$ ) была назначена аналогичная смесь с частичным гидролизом сывороточного белка без добавления пребиотиков (рис.) [13–16].

Продолжительность использования гипоаллергенных смесей составила первые 6 мес жизни детей. Важно отметить, что в течение данного периода времени в качестве питания дети получали только изучаемые смеси.

Установлено, что через 6 мес исследования у детей, получавших гипоаллергенную смесь с пребиотиками Immunofortis, кумулятивная частота atopического дерматита была достоверно ниже, чем в группе детей, получавших необогащенную смесь (9,8% против 23,1%; показатель относительного риска — RR 0,42, 95%; доверительный интервал 0,2–0,8). Кроме того, у детей, в питании которых использовалась смесь, обогащенная галакто- и фруктоолигосахаридами, отмечалось достоверное снижение эпизодов инфекционной заболеваемости (21/102 против 47/104; RR 0,5, 95%; доверительный интервал 0,3–0,7), в т.ч. инфекций верхних дыхательных путей (14/102 против 30/104; RR 0,5, 95%; доверительный интервал 0,3–0,8), рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей (3% против 10%; RR 0,3, 95%; доверительный интервал 0,09–0,99).

Через 2 года наблюдения у детей, получавших в раннем возрасте гипоаллергенную смесь, обогащенную

Рис. Дизайн проспективного исследования



галакто- и фруктоолигосахаридами (0,8 г/100 мл), в сравнении с контрольной группой сохранялись достоверно меньшая кумулятивная частота атопического дерматита (14% против 28%;  $p < 0,05$ ), кумулятивная частота рецидивирующих свистящих хрипов (8% против 21%;  $p < 0,05$ ), кумулятивная частота крапивницы (1,5% против 10,3%;  $p < 0,05$ ). Также отмечалось и снижение частоты эпизодов инфекционных болезней верхних дыхательных путей ( $2,1 \pm 1,8$  против  $3,2 \pm 2,2$ ;  $p < 0,01$ ), меньшее число эпизодов инфекционных болезней, требующих назначения антибактериальной терапии ( $1,8 \pm 2,3$  против  $2,7 \pm 2,4$ ;  $p < 0,05$ ).

Пятилетний период наблюдения завершили 89 детей (40 — в основной группе и 49 — в группе сравнения). За этот период у детей, получавших смесь с пребиотическими галактоолигосахаридами/фруктоолигосахаридами, достоверно ниже была частота атопического дерматита, аллергического ринита и других аллергических симптомов (20%, 2,5% и 30% против 38,8%, 16,3% и 63,3% в группе сравнения,  $p < 0,05$  по всем показателям). Однако отличий в кумулятивной частоте бронхообструктивного синдрома к возрасту 5 лет отмечено не было.

Результаты данного проспективного исследования вошли в обзор ESPGHAN, посвященный доказанности положительных эффектов обогащения детских смесей про- и пребиотиками [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные современных клинических исследований свидетельствуют о возможности иммуномодулирующего действия питания, которое получает ребенок в первые месяцы жизни, в период, когда особенно активно происходит «перенастройка» иммунной системы с врожденного Th2- на Th1-иммунный ответ. Современные технологии снижения аллергенности белкового компонента смесей, обогащение их состава функциональными ингредиентами позволяют приблизить эффект детских молочных смесей к защитному действию естественного вскармливания. В этой связи особенно важны доказательства пролонгированного защитного действия смесей на основе частично гидролизованных сывороточных белков, обогащенных пребиотическими олигосахаридами ГОС/ФОС, зарегистрированными в России как «Nutrilon Гипоаллергенный 1» и «Nutrilon Гипоаллергенный 2», в отношении развития аллергических болезней, а также снижения инфекционной заболеваемости.

Будущие инновации в области разработки современных гипоаллергенных смесей, обогащение их состава биологически активными и функциональными компонентами, содержащимися в грудном молоке, клинические исследования, выполненные с позиций доказательной медицины, откроют дополнительные возможности, которые позволят повлиять на эпидемию аллергических болезней в XIX веке.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Smith K., McCoy K.D., Macpherson A.J. Use of anoxic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota // *Semin. Immunol.* — 2007; 19: 59–69.
2. Filipp J.D., Alizadezadeh-Khiavi, Richardson C. et al. Soluble CD14 enriched in colostrum and milk induces B cell growth and differentiation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2001; 98: 603–608.
3. Field C.J., Van Aerde J.E., Robinson L.E., Clandinin M.T. Feeding a formula supplemented with long chain polyunsaturated fatty acids modifies the «ex vivo» cytokine responses to food proteins in infants at low risk for allergy // *Pediatr. Res.* — 2008; 64 (4): 411–417.
4. Auestad N., Halter R., Hall R.T. et al. Growth and development in term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a double-masked, randomized, parallel, prospective, multivariate study // *Pediatrics.* — 2001; 108: 372–381.
5. Walker A. Breast milk as the gold standard for protective nutrients // *J. Pediatr.* — 2010; 156 (2 Suppl): 3–7.
6. Sienkiewicz G., Ljunggren L. Occurrence of *Lactobacillus reuteri* in human breast Microbial Ecology // *Health and Disease.* — 2008; 20: 122–126.
7. Bjorksten B., Sepp E., Julge K. et al. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001; 108: 516–520.
8. Osborn D.A., Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006; 18 (4): CD003664.
9. Alexander D.D., Cabana M.D. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2010; 50 (4): 422–430.
10. Szajewska H., Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2010; 26 (2): 423–437.
11. Boehm G., Lidestri M., Casetta P. et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of fecal bifidobacteria in preterm infants // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* — 2002; 86: 178–181.
12. Knol J., Scholtens P., Kafka C. et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2005; 40: 36–42.
13. Arslanoglu S., Moro G.E., Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life // *J. Nutr.* — 2007; 137: 2420–2424.
14. Arslanoglu S., Moro G.E., Schmitt J. et al. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life // *J. Nutr.* — 2008; 138: 1091–1095.
15. Moro G., Arslanoglu S., Stahl B. et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age // *Arch. Dis. Child.* — 2006; 91: 814–819.
16. Arslanoglu S., Moro G.E., Rizzardi S. et al. Neutral Prebiotic Oligosaccharide Supplementation Early In Life And Allergy Associated Symptoms Later On: A Five-Year Follow-Up/ESPGHAN, 2011.
17. ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2011; 52 (2): 238–250.