

Н.С. Ишкова¹, К.С. Казначеев¹, Л.Ф. Казначеева¹, О.С. Быцкевич²¹ Новосибирский государственный медицинский университет² Волковысское ОАО «Беллакт», Республика Беларусь

Оценка клинической эффективности новой смеси с пребиотиками в питании детей первого года жизни

Contacts:

Natal'ya Ishkova, Candidate of Medical Science, associate professor of hospital pediatrics of Novosibirsk State Medical University

Address: Krasnyy Av., 52, Novosibirsk, 630091, Tel.: (383) 340-06-65, e-mail: natalya.ishkova@mail.ru

Article received: 12.07.2012, Accepted for publication: 03.08.2012

Приведены результаты открытого неконтролируемого исследования с целью оценки переносимости и клинической эффективности сухой молочной смеси, обогащенной пребиотиками (галакто- и фруктоолигосахаридами). Под наблюдением находились 25 детей в возрасте от 1 до 4 мес. В качестве методов контроля использовали данные анамнеза, осмотра, динамику весо-ростовых показателей, результаты копроскопии и микробиологического анализа кала до исследования и через 1 мес от начала употребления смеси. Все пациенты принимали смесь охотно, признаков диспепсии не наблюдалось; вследствие развития аллергической реакции к компонентам смеси из исследования был исключен только один ребенок. По результатам повторного обследования число детей, у которых имела место стеаторрея 1-го типа, уменьшилось с 36 до 13%; со стеаторреей 2-го типа — с 24 до 4%; обследуемых с повышенной колонизацией кишечника ассоциациями условно-патогенных бактерий — с 54 до 29%.

Ключевые слова: дети, молочная смесь, пребиотики.

ВВЕДЕНИЕ

В составе нормофлоры кишечника человека насчитывают около 500 видов микроорганизмов, до 100 миллиардов клеток, а суммарная масса микробов, населяющих кишечник, может достигать 1,5–2,5 кг [1].

Нормальная микробиота кишечника ребенка представлена 3 основными группами микроорганизмов: бифидобактерии и бактероиды (85–90%); кишеч-

ная палочка, лактобациллы и энтерококки (7–10%); условно-патогенные бактерии (менее 1%). До 90–95% микроорганизмов кишечной микробиоты составляют анаэробы [2].

Содержание бифидобактерий у детей — 10^{10} – 10^{11} клеток в 1 г фекалий. Другие виды микробов не столь многочисленны: лактобактерии — 10^6 – 10^7 КОЕ/г, энтерококки — 10^6 КОЕ/г, стафи-

N.S. Ishkova¹, K.S. Kaznacheev¹, L.F. Kaznacheeva¹, O.S. Bytskevich²¹ Novosibirsk State Medical University² Volokovysk JSC «Bellakt», The Republic of Belarus

The efficacy of the infant formula with prebitoics in infants from 0 to 12 months of age

The results of an open-label uncontrolled trial, assessing the tolerability and clinical efficacy of the dry milk formula «Bellakt Optimum 1» enriched with prebitoics (fructo- and galacto-oligosaccharides) are demonstrated in this article. Twenty five children at the age from 1 to 4 months were being observed. Data on medical history, physical examination, evolution of weight and height values, the results of the coproscopy and microbiological assay of faeces before the beginning of the investigation and 1 month after were used as control methods. All the patients ate the formula willingly, there were neither allergic reactions, nor signs of dyspepsia. According to the repeated examination, the amount of children with I type steatorrhea decreased from 36% to 12%; with II type steatorrhea — from 24% to 4%; with colonization of the bowels with conditionally pathogenic microorganisms — from 52% to 28%.

Key words: children, milk formula, prebitoics.

лококки — до 10^5 КОЕ/г и условно-патогенные энтеробактерии — до 10^5 КОЕ/г. Наличие в кишечнике бактериоидов не свойственно детям первого года жизни.

Соотношение различных штаммов бифидобактерий меняется в течение жизни и в зависимости от характера питания. У грудного ребенка на естественном вскармливании бифидофлора представлена микроорганизмами 5 видов: *B. longum*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis* и *B. adolescentis*, при этом на долю последних приходится не более 1,5–2%, а у многих детей этот вид бифидобактерий полностью отсутствует. При искусственном вскармливании содержание *B. adolescentis* достигает 20–22% при одновременном снижении на 3–5% присутствия других видов бифидобактерий. Ряд авторов рассматривают это как предвестник развития дисбактериоза кишечника. К 7 годам из состава кишечной микробиоты практически полностью исчезают *B. breve* и *B. infantis*; с возрастом постепенно увеличивается содержание *B. adolescentis*, которые после 30–35 лет доминируют в составе нормофлоры [3].

Микробиота желудочно-кишечного тракта оказывает влияние практически на все физиологические процессы, происходящие в организме человека и, таким образом, является одним из основополагающих факторов адаптации во внешней среде [1].

Особого внимания заслуживает защитная и иммуномодулирующая функция кишечной флоры, болезнетворных микробов и токсинов. Роль микробиоты как основного барьера, защищающего организм от проникновения болезнетворных микробов и токсинов, реализуется с участием нескольких механизмов: ингибирования адгезии патогенной флоры к кишечной слизи (посредством локальных антигенов) [4]; бактериального антагонизма — образования бактериоцинов (антибиотиподобных веществ); синтеза короткоцепочечных жирных кислот, сдерживающих пролиферацию патогенных и гнилостных микроорганизмов [5]; взаимной молекулярной мимикрии — бактерии приобретают рецепторы и другие антигенные свойства, присущие эпителиальным клеткам кишки, а эпителий кишечника при этом содержит бактериальные антигены [6].

В пренатальном периоде заселение кишечника ребенка микробиотой зависит от нескольких факторов: биоценоза кишечника матери в периоде беременности, биоценоза родовых путей, характера родов (физиологические или оперативные). Источником колонизации кишечника служит микробиота матери [7]. Заселение различных экологических ниш ребенка микроорганизмами начинается в момент его прохождения через родовые пути [8]. Опубликованы данные, свидетельствующие о том, что нормофлора кишечника ребенка формируется уже во второй половине беременности под влиянием кишечной флоры матери путем бактериальной транслокации [9]. Таким образом, состояние кишеч-

ного биоценоза матери во время беременности играет ключевую роль в динамике формирования микробиоты новорожденного. Колонизация кишечника новорожденного микробиотой инициирует синтез у него секреторного иммуноглобулина А (sIgA).

В постнатальном периоде благоприятная динамика становления кишечной флоры ребенка обеспечивается ранним (в течение первых 30 мин после рождения) прикладыванием к груди, грудным вскармливанием, экологией среды обитания ребенка (совместное с матерью или раздельное пребывание в родильном доме). Молочнокислая флора накапливается на поверхности сосков кормящей женщины и попадает в грудное молоко. При раннем прикладывании к груди и совместном пребывании с матерью у новорожденных уже в первые сутки после рождения в кале обнаруживают бактерии родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, в то время как в случае позднего прикладывания это наблюдается не ранее, чем на 2–3-й нед жизни [7].

Одним из основополагающих условий становления и поддержания нормального состава микробиоты кишечника является наличие достаточного количества веществ, которые утилизируются индигенной флорой в качестве источника питания. Важно, что основная масса бактерий, составляющих нормофлору кишечника (бифидо- и лактобактерии, энтерококки), относится к сахаролитическим микроорганизмам, т.е. для своего питания они используют в основном углеводы: моно-, ди-, олиго- и полисахариды. В то же время многие представители патогенной и условно-патогенной флоры (стафилококки, клостридии, энтеробактерии) относятся к микроорганизмам протеолитической направленности. Такая особенность пищевой специализации представителей индигенной флоры лежит в основе физиологической колонизации кишечника. В грудном молоке содержатся бифидо- и лактобактерии, все необходимые бифидогенные факторы, обеспечивающие нарастающую колонизацию кишечника. К функционально-активным компонентам грудного молока относят: иммуноглобулины, лактоферрин, галактозу, цитокины, нуклеотиды, фукозу, сиаловую кислоту, цинк, железо, йод, селен, а также бифидогенные факторы — β -лактозу, галактоолигосахариды.

Лактоза — дисахарид, практически полностью расщепляемый ферментом лактазой в тонкой кишке до мономеров — галактозы и глюкозы. Только очень незначительное ее количество поступает в толстую кишку, где она метаболизируется микробиотой.

Галактоолигосахариды содержатся в женском и в коровьем (в ничтожно малом количестве) молоке. Они представляют собой полимеры, состоящие из нескольких (от 1 до 6) остатков галактозы и присоединенного к ним остатка глюкозы. Олигосахариды в грудном молоке являются второй по величине углеводной фракцией после лактозы. Содержание нейтральных олигосахари-

дов в женском молоке — около 1 г на 100 мл, кислых олигосахаридов — 0,1 г на 100 мл. В отличие от лактозы, галактоолигосахариды не расщепляются в верхних отделах пищеварительного тракта и в неизменном виде поступают в толстый кишечник, где выполняют роль «пищи» для индигенной флоры. Олигосахариды грудного молока стимулируют рост бифидо- и лактобацилл у детей на грудном вскармливании и благодаря этому увеличивают биомассу анаэробной флоры.

В современных условиях у многих новорожденных и детей первых месяцев жизни имеются факторы риска нарушения состава кишечной микробиоты, которые часто носят сочетанный характер. Так, в ходе открытого сравнительного исследования, проведенного в трех группах пациентов (общее число детей — 75) было показано, что хроническая внутриматочная инфекция во время беременности как фактор риска имела место у 26,4–50,0% женщин, хроническая урогенитальная инфекция — у 13,2–40,0%, преждевременное излитие околоплодных вод — у 10,0–20,0%, оперативное родоразрешение — у 3,3–23,3% [10].

Грудное вскармливание играет роль фактора, который наиболее эффективно обеспечивает физиологическую колонизацию и поддержание нормального состава микробиоты кишечника ребенка, а грудное молоко в современной нутрициологии позиционируется как продукт функционального питания, компоненты которого способствуют сохранению здоровья и профилактике заболеваний детского возраста.

При искусственном вскармливании, когда используют стандартные смеси на основе коровьего молока, про- и пребиотический эффект питания значительно снижается. При наличии фоновых факторов риска это становится одной из ведущих причин нарушений состава нормофлоры кишечника ребенка. Показано, что у детей на искусственном вскармливании содержание sIgA в копрофильтратах в 2 раза ниже, а ассоциации условно патогенных бактерий в кишечнике встречаются достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у детей на естественном вскармливании [10]. Именно поэтому разработка и внедрение в практику смесей и продуктов прикорма для детей первого года жизни, содержащих про- и пребиотики, открывают новые возможности эффективной профилактики и коррекции нарушений микробиоценоза кишечника.

Цель исследования: оценить переносимость и клиническую эффективность смеси «Беллакт Оптимум 1».

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Дизайн исследования: открытое неконтролируемое. Под наблюдением находились 25 детей в возрасте от 1 до 4 мес (средний возраст $2,9 \pm 0,6$ мес), из них 12 девочек и 13 мальчиков.

Критерии включения в исследование: добровольное информированное согласие родителей, искусственное вскармливание, возраст ребенка от 0 до 4 мес (до начала введения прикорма). **Критерии исключения:** грудное вскармливание, аллергия к белкам коровьего молока, лактазная недостаточность, наличие прикорма в рационе ребенка, отказ родителей от исследования.

До начала исследования наблюдаемые пациенты принимали стандартную молочную смесь, не содержащую пре- и пробиотиков. Средний срок приема стандартной смеси до включения в исследование составил $1,5 \pm 0,5$ мес. Исследуемую смесь дети употребляли в течение 1 мес в количестве, соответствующем возрасту.

Объектом исследования стала смесь «Беллакт Оптимум 1 (Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.19.005.E.003545.12.10 от 07.12.2010). Характеристика исследуемого продукта: состав смеси соответствует требованиям Codex Alimentarius ВОЗ, Федерального закона от 12 июня 2008 г. ФЗ-88 «Технический регламент на молоко и молочную продукцию» и Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) (в ред. решений Комиссии таможенного союза). Смесь дополнительно обогащена пребиотиками, галакто- и фруктоолигосахаридами в количестве 5 г/л в соотношении 9/1 и предназначена для вскармливания детей первых 6 мес жизни.

В качестве **методов контроля** использовали результаты клинического осмотра, занесенные в историю развития ребенка, копроскопии с определением pH кала и бактериологического анализа кала. Копрологическое исследование и определение pH кала производили по методике Л.В. Козловской и М.А. Мартынова (1975), микробиологический анализ кала на дисбактериоз — по методу В.М. Добрынина и Н.М. Каргальцевой (1996).

Все исследования выполняли двукратно: до начала приема смеси и спустя 1 мес.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «STATISTICA 6.0» при помощи критерия Стьюдента и χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Анализ перинатального анамнеза показал, что гестоз 1-й половины беременности имел место у 11 (44%) женщин из 25, гестоз 2-й половины — у 10 (40%), угроза прерывания беременности зафиксирована у 1 женщины (4%), фетоплацентарная недостаточность — у 3 (12%), анемия — у 8 (32%). На фоне течения беременности у 9 женщин (36%) была диагностирована хроническая урогенитальная инфекция, хроническая внутриматочная инфекция отмечена у 6 обследуемых (24%), обострение хронических очагов инфекции наблюдалось у 5 человек (20%) и ОРВИ — также у 5 (20%).

Все наблюдаемые дети (25, 100%) родились в результате срочных родов, у 23 (92%) женщин роды были вагинальными, у 2 (8%) — оперативными. Осложненное течение родов отмечено у 10 матерей (40%): в виде быстрых родов, вторичной слабости родовой деятельности, обвития пуповины. Таким образом, у 22 детей (88%) имелись перинатальные факторы риска нарушения состава микробиоты кишечника.

Первое прикладывание к груди 23 (92%) пациентов проведено в родильном зале, 2 (8%) — в 1-е сут от рождения. Перевод на искусственное вскармливание у большинства детей связан с недостатком грудного молока у матери и у 2 детей — с нежеланием продолжать грудное вскармливание. В периоде новорожденности у 4 (16%) детей наблюдали признаки ишемически-гипоксического поражения центральной нервной системы, у 3 (12%) — физиологическую желтуху, у 3 (12%) — признаки внутриутробной гипотрофии.

Методы исследования

По данным оценки физического развития до начала исследований, нормотрофия отмечена у 22 обследуемых (88%), паратрофия — у 2 (8%), гипотрофия — у 1 (4%). Срыгивания до 1 мес — у 1 пациента (4%), до 2 мес — у 2 (8%), до 3 мес — у 3 (12%).

Нарушение характера стула в виде диареи зафиксировано у 4 детей (16%), метеоризм — у 8 (32%).

По данным копроскопии, у 5 (20%) пациентов были установлены признаки воспаления в толстой кишке, стеаторея 1-го типа — у 9 (36%), стеаторея 2-го типа — у 6 (24%), повышенное содержание йодофильной флоры в кале — у 8 человек (32%). Среднее значение pH кала составляло $6,52 \pm 0,51$ при норме $5,3 \pm 0,5$. При характеристике стула по Бристольской шкале преоб-

ладающими были вид IV (кал в виде колбаски или змеи, 36%), VI (кал в виде мягких комочков с неровными границами, 28%) и V (кал в виде мягких шариков с четкими границами, 20%).

По данным микробиологического анализа кала, дисбиотические нарушения обнаружены у всех детей (100%). Из нарушений микробиоценоза кишечника: наиболее часто встречались избыточный рост *Staphylococcus spp.* (у 6; 24%), *Klebsiella spp.* (у 20; 80%), грибов рода *Candida* (у 4; 16%), кишечной палочки с гемолизирующими свойствами (у 8; 32%), сниженное содержание *Escherichia coli* с нормальными ферментативными свойствами (у 9; 36%), изменение ферментативного спектра *E. coli* (у 2; 8%), сниженное содержание бифидобактерий (у 3; 12%). Обращает на себя внимание тот факт, что у 13 детей (52%) нарушение состава микробиоты кишечника сопровождалось повышенной колонизацией слизистой оболочки ассоциациями условно-патогенных бактерий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты принимали смесь охотно, синдрома диспепсии не отмечалось. Признаки аллергической реакции зафиксированы у одного ребенка, вследствие чего он был исключен из исследования.

Темпы прибавки массы тела на фоне приема изучаемой смеси у всех детей (100%) соответствовали норме, у 23 (96%) из 24 пациентов на момент окончания употребления смеси констатирована нормотрофия, у 2 (8%) — паратрофия (рис. 1).

Срыгивания при повторном наблюдении с частотой не более 1–2 раз в день наблюдались у 1 (4%) ребенка. Метеоризм отмечен у 2 (8%) детей. При характеристике стула по Бристольской шкале преобладали виды V (48%) и VI (36%) (рис. 2).

Рис. 1. Параметры физического развития детей на фоне приема смеси

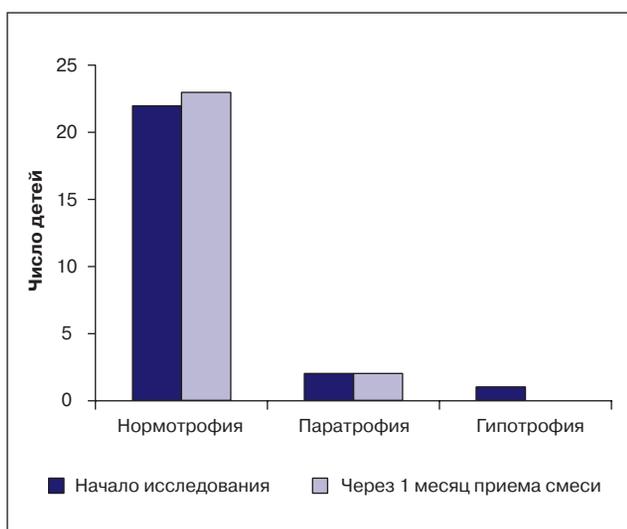


Рис. 2. Динамика функциональных нарушений на фоне приема смеси

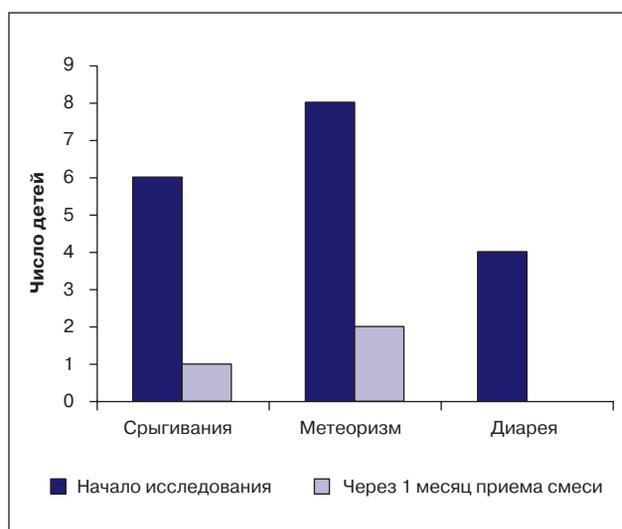
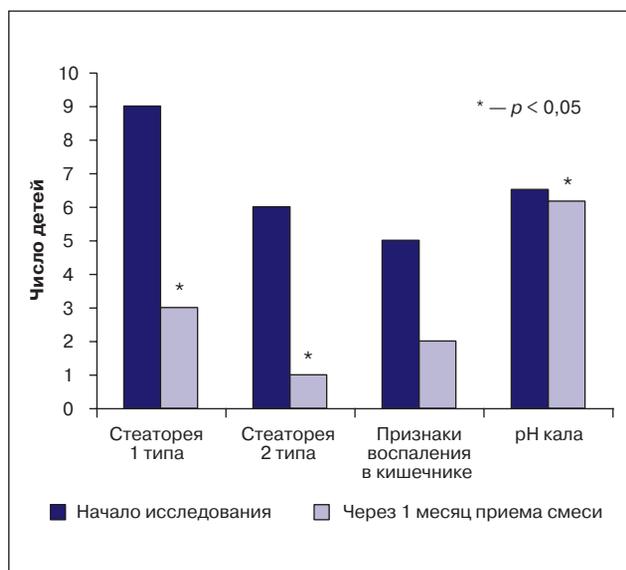
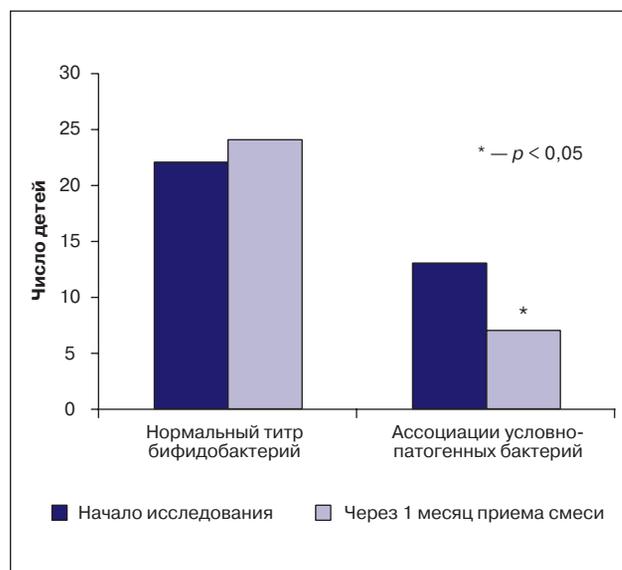


Рис. 3. Динамика данных копроскопии на фоне приема смеси



Примечание. Здесь и на рис. 4: $p < 0,05$ — статистически значимое отличие значений показателей по сравнению с исходным значением (до начала исследования).

Рис. 4. Динамика показателей кишечной микробиоты на фоне приема смеси



По результатам повторно проведенной копроскопии, признаки воспаления в кишечнике диагностированы у 2 детей (8%), стеаторея 1-го типа — у 3 (13%) ($p < 0,05$); стеаторея 2-го типа — у 1 (4%) ($p < 0,05$), повышенное содержание йодофильной флоры — также у 1 ребенка (4%) ($p < 0,05$). Таким образом, степень выраженности стеатореи 1 и 2-го типа достоверно снизилась по сравнению с результатами первого обследования. Показатели рН кала в наблюдаемой группе также снизились, среднее значение при повторном исследовании составило $6,17 \pm 0,49$, однако установленные различия не были достоверными ($p > 0,05$) (рис. 3).

Через 1 месяц от начала наблюдения отмечено улучшение показателей микробиоценоза кишечника у 19 (79%) пациентов. Повышение титра бифидобактерий до нормы — у 2 из 3 детей с пониженным содержанием по результатам первого обследования. Таким образом, по окончании исследования титр бифидофлоры у 23 пациентов (96%) соответствовал норме. Титр лактобактерий на фоне приема смеси оставался стабильным.

Число пациентов, у которых по результатам бактериологического анализа кала выявляли ассоциации условно-патогенных бактерий, уменьшилось с 13 (54%) до 7 человек (29%) ($p < 0,05$). Наиболее значимо уменьшилось число детей с повышенным титром гемолизующей кишечной палочки (с 8; 33% до 1; 4%, $p < 0,05$) и *Klebsiella pneumoniae* (с 11; 46% до 6; 25%, $p < 0,05$) (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение новой смеси с пребиотиками «Беллакт Оптимум 1» способствует оптимизации состава микробиоценоза кишечника. Это сопровождается положительной динамикой функциональных нарушений пищеварения и показателей копрограммы. Вскармливание данной смесью обеспечивает достижение адекватных возрасту параметров роста и развития. Отмечена удовлетворительная переносимость смеси, зарегистрирован 1 случай отказа от приема в связи с развитием симптомов аллергии к белкам коровьего молока (диагноз подтвержден клинически и лабораторно). Использование указанной смеси может быть рекомендовано для детей, находящихся на искусственном вскармливании.

REFERENCES

- Salminen S., Buly C., Boutron-Ruault M.C. et al. Functional food science and gastro-intestinal physiology and function. *Brit. J. Nutr.* 1998; 80: 147–171
- Salminen S., Isolauri E., Onela T. Gut flora in normal and disordered states. *Chemotherapy.* 1995; 41 (Suppl. 1): 5–15.

- Kuznetsova G.G. *Otsenka disbioticheskikh otkloneniy v kishhechnoy mikroflоре: tezisy dokladov nauchno-prakticheskogo seminarа «Individual'nyye podkhody k probleme disbakterioza»* [Assessment of Dysbiotic Abnormalities in Intestinal Microflora: Theses of Reports of a Scientific Practical Seminar “Individual Approaches to a Dysbacteriosis Problem”]. М. 2003. Pp. 19–25.

4. Fons M., Gomez A., Karjalainen T. Mechanisms of colonization and colonization resistance of the digestive tract. *Microbial. Ecol. Health. Dis. Suppl.* 2000; 2: 240–246.
5. Ardatskaya M.D., Dubinin A.V., Minushkin O.N. *Terapevticheskii Arkhiv — Therapeutic Archive.* 2001; 2: 67–72.
6. Yaeshima T. Benefits of bifidobacteria to human health. *Bulletin of the IDF.* 1996; 313: 36–42.
7. Samsygina G.A. *Consilium Medicum.* 2003; 2: 30–34.
8. Benno Y., Sawada K., Mitsuoka T. The intestinal microflora of infants: Composition of all flora in breast-fed and bottle-fed infants. *Microbiol. Immunol.* 1984; 28: 975–986.
9. Nikitenko V. I., Saprykin V. B., Matveyeva O. I., Blinova V. M. *Novyye dannyye o mekhanizme formirovaniya i reguliruyushchey roli normal'noy mikroflory kishechnika u detey. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga* [New Data on the Mechanism of Formation and Regulating Role of Normal Microflora of Intestines in Children. Gastroenterology of St. Petersburg]. *Materials of the 6th International Slavyano-Baltiysky Scientific Forum «Saint-Petersburg-Gastro-2004».* 2004; 2–3: 101.
10. Shcheplyagina L.A., Matviyenko N.S., Kaznacheyeva L.F. and others. *Pediatrija — Pediatrics.* 2010; 4: 71–76.