

DOI: 10.15690/vsp.v18i1.1990

Е.Г. Макарова^{1, 2}, Т.В. Клепикова¹, С.Е. Украинцев¹, О.К. Нетребенко^{1, 3}¹ ООО «Нестле Россия», Москва, Российская Федерация² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Детские кисломолочные смеси с пробиотиками: обоснованность применения с позиции функционального питания

Контактная информация:

Макарова Евгения Георгиевна, медицинский научный советник ООО «Нестле Россия»

Адрес: 115054, Москва, Павелецкая площадь, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 725-70-00, e-mail: evgeniya.makarova@ru.nestle.com

Статья поступила: 02.02.2019 г., принята к печати: 25.02.2019 г.

Кисломолочные продукты обладают полезными для здоровья человека функциональными свойствами, в связи с чем эту группу продуктов часто рекомендуют и для питания детей раннего возраста. Однако до недавнего времени среди педиатров существовало опасение длительного применения адаптированных кисломолочных смесей в качестве замены пресных. В статье обсуждаются современные данные об эффективности и безопасности применения адаптированных детских кисломолочных смесей с пробиотиками, а также освещены функциональные эффекты применения таких смесей у детей грудного возраста.

Ключевые слова: кисломолочные продукты, дети раннего возраста, адаптированные кисломолочные смеси, пробиотики, функциональное питание.

(Для цитирования): Макарова Е. Г., Клепикова Т. В., Украинцев С. Е., Нетребенко О. К. Детские кисломолочные смеси с пробиотиками: обоснованность применения с позиции функционального питания. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (1): 41–48. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1990

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время исследователи и практикующие специалисты придают особое значение профилактической направленности питания взрослых и детей. В этой связи во всем мире получило широкое признание функциональное питание, или использование продуктов, систематическое употребление которых может ока-

зывать положительное влияние на функции органов и систем человеческого организма [1, 2]. Безусловно, для новорожденного младенца стандартом функционального питания на протяжении первого года жизни является материнское молоко. Причем вскармливание исключительно грудным молоком в течение первых 6 мес жизни полностью удовлетворяет потребности

Evgeniya G. Makarova^{1, 2}, Tatyana V. Klepikova¹, Sergei E. Ukraintsev¹, Olga K. Netrebenco^{1, 3}¹ Nestle Russia LLC, Moscow, Russian Federation² Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Acidified Infant Formulas with Probiotics: Application Relevance from the Position of Functional Nutrition

Fermented milk products have functional properties which are useful for human health. Therefore this product group is frequently recommended for young children nutrition. Though until recently there were concerns among pediatricians about using of adapted acidified formulas instead of non-acidified. Modern data on administration efficiency and safety of adapted acidified formulas with probiotics is discussed, as well as functional effects of such formulas in infants are covered in this review.

Key words: fermented milk products, young children, adapted acidified formulas, probiotics, functional nutrition.

(For citation): Makarova Evgeniya G., Klepikova Tatyana V., Ukraintsev Sergei E., Netrebenco Olga K. Acidified Infant Formulas with Probiotics: Application Relevance from the Position of Functional Nutrition. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (1): 41–48. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1990

ребенка как в основных питательных веществах, так и в биологически активных субстанциях, обеспечивающих рост, развитие и защиту младенца не только в первые месяцы жизни, но и формирующих основу его здорового будущего.

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КИСЛОМОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ

Кисломолочные продукты издавна являются неотъемлемой частью рациона питания разных народов. Из поколения в поколение передаются секреты народных рецептов различных «заквасок», придающих кисломолочным продуктам неповторимый вкус и различную консистенцию. На Кавказе издавна готовили айран и кефир, башкиры и киргизы — кумыс и шабат, грузины — мацони, армяне — мацун, а вот славяне владели секретами приготовления варенца, ряженки и простокваши.

Уникальность кисломолочных продуктов определяют специально подобранные заквасочные микроорганизмы, которые в процессе ферментирования коровьего молока наделяют эти продукты дополнительными функциональными свойствами. Сбраживание происходит под действием двух ферментов — β -галактозидазы (катализирует гидролиз лактозы до глюкозы и галактозы) и лактатдегидрогеназы (восстанавливает образующуюся пировиноградную кислоту в молочную). Как результат, снижается количество лактозы, что объясняет лучшую переносимость кисломолочных продуктов лицами с лактазной недостаточностью [3]. Вследствие накопления в продукте молочной кислоты происходит снижение pH, казеин створаживается в мелкие сгустки, что улучшает его переваривание. Известно, что кислая среда ферментированного продукта способствует лучшему усвоению белка и жира, улучшает всасывание железа, кальция и цинка, препятствует росту и жизнедеятельности условно-патогенных микроорганизмов [3]. Потенциально полезные свойства кисломолочных продуктов обусловлены также биологически активными веществами (ферментами, бактериоцинами, конъюгированной линолевой кислотой, гамма-аминомасляной кислотой, витамином B₁₂, фолиевой кислотой, биотином), синтезируемыми заквасочными микроорганизмами [4–6]. Под действием кисломолочных бактерий за счет биоконверсии из ненасыщенных жирных кислот происходит увеличение содержания в кисломолочных продуктах конъюгированной линолевой кислоты, которая обладает антиатерогенными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [7, 8]. Протеолитическая активность некоторых заквасочных бактерий приводит к высвобождению из казеиновой и сывороточной фракций биоактивных пептидов — фрагментов молочных белков с определенной длиной пептидной цепи (от 2 до 20 аминокислотных остатков) и последовательностью аминокислот, обладающих устойчивостью к гидролизу и характеризующихся антимикробным, антиоксидантным и антигипертензивным действием [9].

При производстве кисломолочных продуктов большое внимание уделяют выбору и селекции штаммов заквасочных микроорганизмов. При этом первостепенными требованиями являются безопасность и биологические свойства кисломолочных продуктов. Технологические требования при приготовлении кисломолочных продуктов предусматривают быстрое сквашивание, регулируемое кислотообразование, получение гомогенного

сгустка [10]. В зависимости от используемых заквасочных культур могут быть получены продукты кисломолочного, спиртового или смешанного брожения. К продуктам молочнокислого брожения относят простоквашу, ряженку, биолакт, ацидофилин, йогурт, творог, сметану. Под действием бактерий в этих продуктах происходит расщепление лактозы, накопление молочной кислоты с последующей коагуляцией казеина и образованием характерного однородного сгустка. В продуктах смешанного брожения (кефир, кумыс, айран) под действием дрожжевой закваски образуются этиловый спирт, углекислый газ и летучие органические кислоты.

С позиции функционального питания, для здоровых младенцев, которым по тем или иным причинам не может быть обеспечено вскармливание материнским молоком, детские кисломолочные смеси могут служить вариантом питания, способным оказывать положительное влияние на состояние здоровья ребенка. Процесс ферментации молока придает продуктам особые функциональные свойства, особенно важные для детей первых месяцев жизни: способность положительно влиять на работу желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и усвоение некоторых пищевых веществ, стимулировать рост нормальной микрофлоры, влиять на процессы становления иммунной системы ребенка, снижать риск развития кишечных инфекций [3].

Одним из самых распространенных кисломолочных продуктов в России является кефир. В процессе его приготовления помимо молочнокислых бактерий используют кефирные грибки. В результате брожения вырабатывается смешанный кисломолочный и спиртовой продукт. Использование кефира и других неадаптированных кисломолочных продуктов у детей первых месяцев жизни может сопровождаться рядом негативных последствий по причине высокого содержания белка в цельном молоке, являющегося исходным сырьем для изготовления кефира, высокой осмолярности, недостаточного содержания некоторых нутриентов (железо, фолиевая кислота, витамин B₁₂ и др.). В клиническом исследовании было показано, что применение кефира в рационе детей второго полугодия жизни в количестве 400 мл приводит к повышению потерь гемоглобина с калом, предположительно за счет диапедезных кровоизлияний в слизистой оболочке кишечника [11]. Плохая переносимость кефира в сравнении с адаптированными кисломолочными смесями была показана и для детей старше 1 года, воспитываемых в условиях дома ребенка [12]. О недостатках кефира писал в своем труде «Этюды оптимизма» и Илья Ильич Мечников: «Полагали, что кефир действует единственно как питательный продукт, легче перевариваемый желудком, чем молоко, вследствие того, что его брожение вызывает растворение части казеина. Кефир, следовательно, представляет собой как бы полупереваренное молоко. В настоящее время это мнение не может быть более признаваемо. Гайем полагает, что полезность кефира зависит от того, что он содержит в себе молочную кислоту, которая может заменить кислоту желудочную и действовать одновременно против микробов. Этот последний факт неоспорим и подтверждается, между прочим, опытами Ровиги, о которых мы говорили в «Этюдах о природе человека» и которые доказывают, что кефир способствует уменьшению серносочетанных эфиров в моче. Если кефир препятствует кишечному загниванию, то это, конечно, надо приписать молочно-

кислым микробам, которые он содержит в избытке... Кефир, столь полезный в некоторых случаях, не может быть рекомендован в качестве питательного вещества для постоянного употребления в течение продолжительного времени, как это необходимо, когда хотят уничтожить хроническое влияние кишечного загнивания. Кефир есть результат последовательных брожений — молочнокислого и спиртового. Он содержит до одного процента спирта, почему ежедневное употребление его в течение многих лет нежелательно. Производящие его дрожжи способны акклиматизироваться в кишечнике человека и там оказывать благоприятное действие на заразных микробов, как, например, на тифозных и холерных бактерий... Так как польза кефира заключается в его молочнокислом, а не спиртовом брожении, то вполне естественно заменить его кислым молоком, в котором есть лишь слабые следы присутствия спирта или же его вовсе нет» [13].

АДАПТИРОВАННЫЕ КИСЛОМОЛОЧНЫЕ СМЕСИ В ПИТАНИИ МЛАДЕНЦЕВ

Работы по созданию адаптированной кисломолочной смеси для детей первого года жизни, которая обладала бы полезными свойствами кисломолочных продуктов, были начаты еще в 30-х годах прошлого века. В 1932 г. швейцарский педиатр проф. Эмиль Феер (Emil Feer), руководивший Университетской клиникой в Цюрихе, предложил компании «Нестле» создать сухую адаптированную кисломолочную смесь для детей. После разработки технологической документации и клинических исследований появилась первая кисломолочная смесь Pelargon, созданная путем прямой «асидификации», т.е. путем прямого добавления молочной кислоты в пресную смесь (патент US 1882638 A) [14]. С 1968 г. в производстве кисломолочных смесей компания «Нестле» стала использовать сбраживание с помощью кисломолочных микроорганизмов, запатентовав процесс биологической ферментации (патент US 5972393) [15]. Последующие клинические испытания показали целый ряд полезных для ребенка свойств адаптированных кисломолочных смесей: хорошую переносимость, особенно в случаях склонности к функциональным нарушениям ЖКТ; эффек-

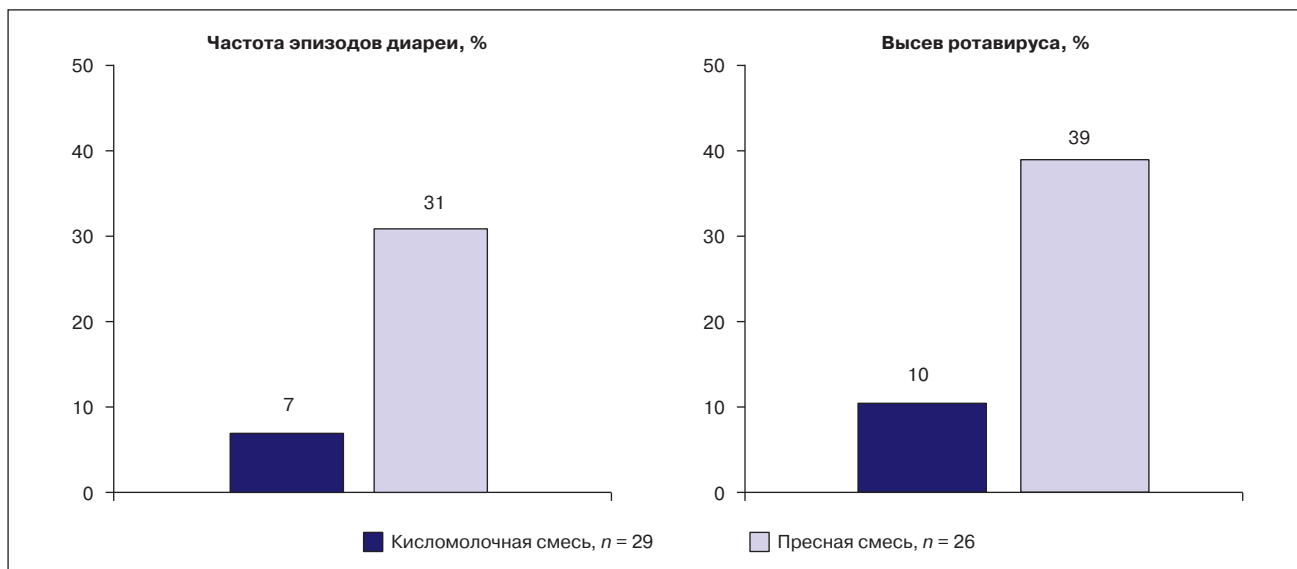
тивность в диетотерапии больных с острой кишечной инфекцией (ОКИ); хорошее переваривание и высокую усвояемость.

Преимущества кисломолочных смесей, полученных путем биологической ферментации, перед пресными или подкисленными путем прямого добавления органических кислот (лимонной или молочной) были показаны в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных [16]. Недоношенные новорожденные животные ($n = 89$) были рандомизированы на 3 группы кормления: вскарммливание кисломолочной смесью с pH 4,55 ($n = 33$), пресной смесью с pH 7,0 ($n = 27$) и смесью с подкислением в лаборатории лимонной кислотой с pH 4,55 ($n = 29$). Далее в течение 3 сут каждые 12 ч животным скармливали суспензию *Enterobacter cloacae* в количестве 10 колониеобразующих единиц на миллилитр рациона, после чего анализировали количество *E. cloacae* в культивируемых биоптатах, взятых из различных органов (легкие, печень, селезенка, брыжеечные лимфатические узлы, желудок и слепая кишка). Смесь, полученная путем биологической ферментации (Pelargon), продемонстрировала лучшее защитное действие в отношении колонизации *E. cloacae* легких (частота колонизации составила 30; 70 и 72% соответственно; $p < 0,01$) и желудка (частота колонизации — 45; 78 и 86% соответственно; $p < 0,01$) по сравнению со смесью с нормальным pH и смесью с добавлением лимонной кислоты. Колонизация кишечника и бактериальная транслокация были эквивалентны между группами (брыжеечные лимфатические узлы — 30; 40 и 27% соответственно; селезенка — 30; 26 и 27%; печень — 30; 22 и 31%; слепая кишка — 100% во всех группах).

Функциональные свойства, которые приобретают кисломолочные продукты в результате сквашивания, хорошо изучены. Так, в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании было показано, что у детей в возрасте 5–24 мес во время пребывания в стационаре на фоне применения адаптированной кисломолочной смеси частота эпизодов острой диареи и высева возбудителя ротавирусной инфекции была ниже, чем в группе пресной смеси (рис. 1) [17]. В ряде исследований пока-

Рис. 1. Частота эпизодов диареи и высева ротавируса у детей, находящихся на вскармливании разными смесями [17]

Fig. 1. Frequency of diarrhea and rotavirus seeding in children who are fed by different formulas [17]



зан положительный эффект молочнокислых бактерий при антибиотикоассоциированной диарее, связанный со стимуляцией выработки секреторного иммуноглобулина А и снижением адгезии патогенных микроорганизмов на эпителиальных клетках [18, 19].

ПРЕИМУЩЕСТВА ВКЛЮЧЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ В СОСТАВ КИСЛОМОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ

Многочисленные исследования подтверждают влияние кишечной микробиоты на здоровье человека, в частности на процессы созревания иммунной системы ребенка [20–22]. Постнатальная колонизация кишечника зависит от условий протекания родов, уровня гигиены, состава материнского микробиома и типа вскармливания [23]. Относительно недавно было установлено, что грудное молоко нестерильно и в небольших количествах содержит некоторые штаммы бактерий, которые поступают в кишечник ребенка и способны оказывать положительные эффекты на его организм [23]. Состав микробиоты молока индивидуален у каждой матери и меняется в зависимости от состояния ее здоровья и срока лактации [24]. Состав кишечного микробиома влияет на становление иммунной системы младенца, формирование пищевой толерантности и развитие аллергических заболеваний [20–22]. У детей первого полугодия жизни, находящихся на грудном вскармливании, в микробиоценозе кишечника доминируют представители *Bifidobacterium* [23]. Важные изменения в своем межвидовом и внутривидовом составе кишечная микробиота младенца претерпевает в период введения прикорма: наблюдается снижение числа бифидобактерий, и микробиом кишечника становится более разнообразным [25].

Одной из важнейших функций нормальной кишечной микробиоты является ее иммуномодулирующее действие [26]. Влияние микробиома на иммунную систему имеет особое значение в первом полугодии жизни ребенка, когда происходит изменение субпопуляций Т-лимфоцитов. Данный эффект определяется, в частности, влиянием элементов клеточной стенки бактерий нормального микробиома кишечника на процессы дифференцировки Т-лимфоцитов. В результате происходит увеличение субпопуляции Th1-лимфоцитов (обеспечивают антиинфекционный иммунный ответ) наряду со снижением количества Th2-лимфоцитов (определяют аллергические реакции). Кроме того, увеличивается субпопуляция регуляторных Th3-лимфоцитов, контролирующей развитие оральной толерантности — процесса формирования переносимости пищевых белков, в результате которого иммунная система ребенка «обучается» не реагировать активно на широкий спектр белков, поступающих энтерально [26]. Таким образом, нормальный состав микробиоты кишечника способствует, с одной стороны, адекватному противостоянию инфекционным агентам, а с другой — снижает вероятность развития atopических состояний. Соответственно, нарушение микробиома кишечника младенца может стать причиной ослабления антиинфекционной защиты организма, а также повышения риска развития аллергических реакций.

В рамках проведенного недавно клинического исследования эффективности и безопасности применения адаптированной кисломолочной смеси с пробиотиком (NAN Кисломолочный 2, Nestle) в профилактике вну-

трибольничной вирусной диарее у детей в возрасте 6–12 мес, госпитализированных в стационар по поводу ОКИ, было дополнительно изучено влияние детских смесей на состав кишечной микробиоты [27]. Все дети ($n = 45$) находились на искусственном вскармливании и получали смесь во все кормления в стационаре и далее в течение 21 сут после выписки: 30 детей (основная группа) получали адаптированную кисломолочную смесь с пробиотиком, 15 детей (группа сравнения) получали пресуспензированную смесь без пробиотика. У 30 детей (15 — из основной группы, 15 — из группы сравнения) в дополнение к общеклиническим лабораторным исследованиям изучена динамика метаболической активности кишечной микробиоты методом газожидкостной хроматографии. Установлено, что у пациентов, получавших смесь с пробиотиком, в течение 1 мес после проведенного курса лечения получены нормальные показатели абсолютного содержания короткоцепочечных жирных кислот [$\Sigma(C2-C6)$] — $4,07 \pm 1,92$ мг/г, что свидетельствует о восстановлении функциональной активности и численности толстокишечной микробиоты. В то же время в группе сравнения также отмечена тенденция к повышению данного показателя до $2,78 \pm 1,46$ мг/г, однако данные изменения значительно отличались от нормальных показателей $\Sigma(C2-C6)$ — $4,73 \pm 1,51$ мг/г [27]. Это нашло отражение и в различном клиническом течении ОКИ в группах сравнения. Так, длительность симптомов интоксикации при внутрибольничном инфицировании в основной группе была меньше, чем в группе сравнения — $2 \pm 0,3$ против $3,5 \pm 0,2$ сут ($p < 0,01$). В основной группе меньшими были частота стула ($5,7 \pm 0,6$ и $9,1 \pm 0,9$ раз/сут соответственно; $p < 0,01$), а также длительность диареи ($5,2 \pm 0,6$ и $7,3 \pm 0,5$ сут соответственно; $p < 0,01$). На 5-е сут заболевания полная санация ЖКТ от возбудителей ОКИ (ротавируса и норовируса) была зарегистрирована у 20% детей, получавших кисломолочную смесь с пробиотиком, и ни у одного ребенка в группе сравнения. Появление нового этиологического агента в фекалиях детей после 5 сут пребывания в стационаре достоверно чаще наблюдали у детей, получавших стандартную смесь — 47 против 20% у детей, вскармливаемых кисломолочной смесью с пробиотиком ($p < 0,01$).

Особый интерес вызывает вопрос выживаемости пробиотиков в ферментированных продуктах и ЖКТ человека. Показано, что при воздействии на жизнеспособные пробиотические бактерии экстремальных условий среды, таких как кислая среда желудка, антимикробные компоненты, аэробная среда, отмечается значительное снижение их количества [28, 29]. Для повышения выживаемости пробиотических бактерий в ферментированных продуктах могут применяться стратегии, направленные как на сам продукт, так и на заквасочную культуру. К ним относятся селекция и комбинация соответствующих штаммов кисломолочных бактерий [28, 29], контроль за конечным рН продукта [30], добавление протекторов или поглотителей кислорода [31]. В настоящее время для повышения жизнеспособности пробиотических микроорганизмов в кисломолочной смеси во время обработки, хранения и прохождения через ЖКТ применяется метод иммобилизации или инкапсуляции. Технологически процесс инкапсуляции разделен на два этапа — микрокапсуляцию бактерий и их сушку для приготовления инкап-

сулированной клеточной массы. Применение данного метода позволяет повысить выживаемость пробиотических микроорганизмов при прохождении через ЖКТ [32–34]. Не менее важной является и та жидкая среда, в которой пробиотики инкубируются. В экспериментальной работе было продемонстрировано снижение количества пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum* после 6-часового периода инкубации при температуре 4°C в грудном молоке и стерильной воде, в то же время эти же штаммы оставались стабильными более 12 ч при инкубации в детской молочной смеси [35].

Таким образом, преимуществом кисломолочной смеси с пробиотиками является их «двойная функциональность», обусловленная, с одной стороны, положительными эффектами процесса ферментации, а с другой — добавлением живых бактерий с доказанными в многочисленных клинических исследованиях положительными эффектами на здоровье человека.

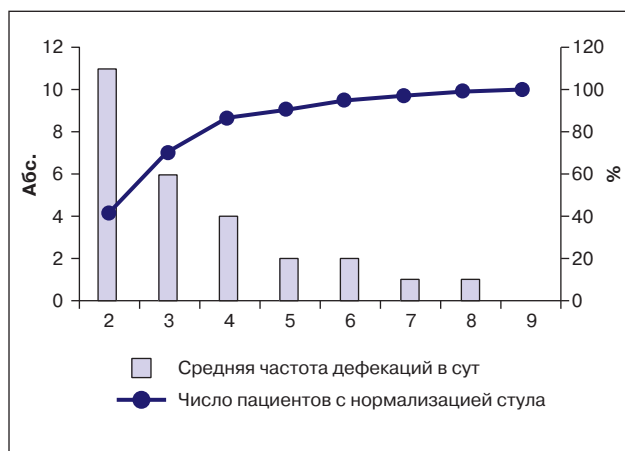
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КИСЛОМОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ С ПРОБИОТИКАМИ В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Грудное вскармливание способствует созреванию иммунной системы младенца и снижению частоты аллергических заболеваний [36], снижению риска развития ожирения [37, 38]. Вскармливание грудным молоком, как и дополнительное использование пробиотиков, способствует заселению кишечника младенцев бифидобактериями и лактобациллами [39], снижению риска развития острых кишечных и респираторных заболеваний [40]. Добавление пробиотиков в кисломолочную смесь преследует цель улучшить состав кишечной микробиоты, способствовать функциональному созреванию эпителиального барьера кишечника. Эффективность пробиотиков в профилактике кишечных инфекций, снижении тяжести и продолжительности диареи у детей была показана в многочисленных исследованиях. Так, в двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании, проведенном в Израиле, было установлено, что у здоровых доношенных детей в возрасте от 4 до 10 мес, получавших в течение 12 нед молочную смесь без пробиотиков ($n = 60$), по сравнению с младенцами, которые получали детскую смесь, обогащенную *B. lactis* ($n = 73$) или *L. reuteri* ($n = 68$), регистрировали значительно большее число эпизодов лихорадки (0,41 [0,28–0,54], 0,27 [0,17–0,37] и 0,11 [0,04–0,18] соответственно), большее число эпизодов диареи (0,31 [0,22–0,40], 0,13 [0,05–0,21] и 0,02 [0,01–0,05]) и большую их продолжительность (0,59 [0,34–0,84], 0,37 [0,08–0,66] и 0,15 [0,12–0,18] сут) [41].

Особый интерес представляет применение кисломолочных смесей с пробиотиками у детей с ОКИ. Изучению этого вопроса было посвящено несколько исследований [42–44], по результатам которых была установлена их высокая эффективность. Заслуживают внимания результаты проведенного сравнительного исследования эффективности различных кисломолочных смесей у детей, госпитализированных в стационар с ОКИ различной этиологии — ротавирусной, микст(ротавирус в сочетании с условно-патогенными бактериями) и бактериальной (условно-патогенной и сальмонеллезной) [43]. В клиническое исследование были

Рис. 2. Динамика диарейного синдрома у детей с ротавирусным гастроэнтеритом на фоне применения детской кисломолочной смеси с пробиотиком [43]

Fig. 2. Dynamics of diarrheal syndrome in children with rotavirus gastroenteritis alongside with the administration of acidified infant formula with probiotic [43]



включены 100 детей в возрасте от 1 до 11 мес: половина пациентов получала адаптированную кисломолочную смесь с пробиотиком (NAN Кисломолочный 1,2), остальные — кисломолочную смесь без пробиотика. Базисная терапия состояла из идентичных этиотропных препаратов, дезинтоксикационной терапии, применения энтеросорбентов и ферментов. У 42% детей группы кисломолочной смеси с пробиотиком уже на 2-е сут пребывания в стационаре отмечено сокращение кратности дефекации, тогда как у детей из группы кисломолочной смеси без пробиотика в этот же срок — только в 20% случаев. Использование в питании детей адаптированной смеси с пробиотиком приводило к уменьшению частоты дефекаций почти в 2 раза уже на 3-и сут, тогда как в группе кисломолочной смеси без пробиотика — только на 6-е сут. Также было показано, что применение адаптированной кисломолочной смеси с пробиотиком приводит к сокращению длительности диарейного синдрома, симптомов интоксикации, положительной динамике прибавки массы тела, причем наиболее выраженные положительные эффекты наблюдались у детей с ротавирусным гастроэнтеритом: нормализация стула у большинства детей наблюдалась уже к 5-м сут от начала лечения (рис. 2).

Важным результатом применения адаптированной кисломолочной смеси с пробиотиком явилось снижение риска повторного развития симптомов ОКИ в условиях инфекционного отделения педиатрического стационара (рис. 3).

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ: ОПАСЕНИЯ В СВЯЗИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КИСЛОМОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ

Безопасность длительного применения адаптированных кисломолочных смесей у детей раннего возраста следует рассмотреть в фокусе метаболизма молочной кислоты в организме. Получаемая в процессе ферментации лактобактериями молочная кислота имеет форму правостороннего изомера, который в норме присутствует в организме здорового человека и легко метаболизируется в цикле Кребса (рис. 4).

Рис. 3. Частота повторного развития симптомов острой кишечной инфекции у детей на различных видах вскармливания [27]

Fig. 3. Frequency of recurrent acute gastrointestinal infection symptoms in children with different nutrition types [27]

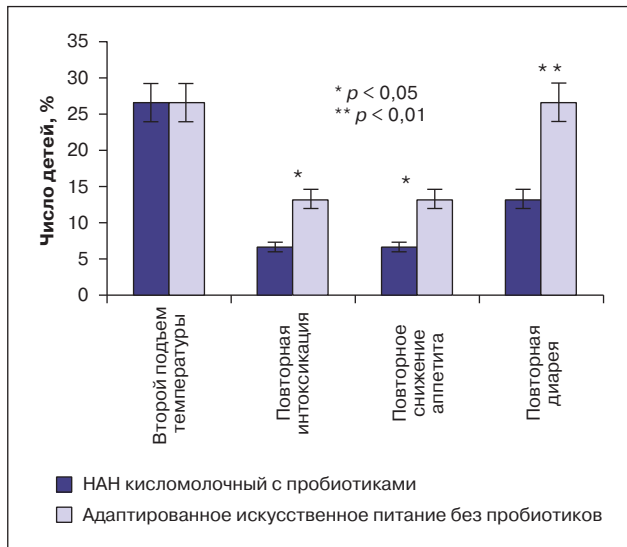
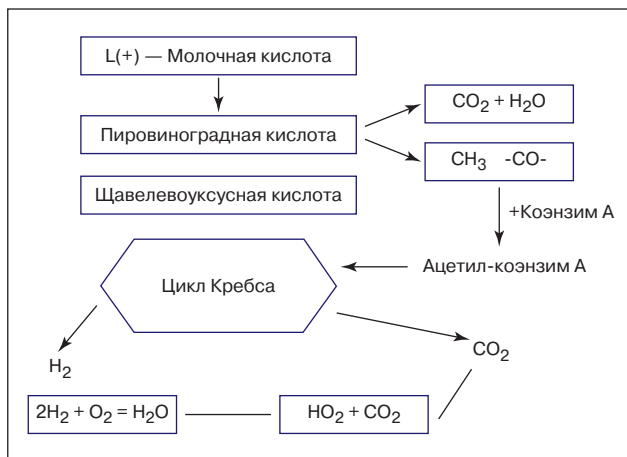


Рис. 4. Схема метаболизма L-изомера молочной кислоты в организме человека [45, 46]

Fig. 4. Pattern of metabolism of lactic acid L-isomer in a human body [45, 46]



Первые исследования по изучению возможного влияния кисломолочных смесей на кислотно-щелочной баланс здоровых новорожденных были проведены еще в 60-х годах прошлого столетия [45, 46]. Исследования не показали различий кислотно-щелочного баланса у детей на искусственном вскармливании, получавших адаптированные пресные или кисломолочные смеси. Не было выявлено и компенсаторного напряжения системы кислотно-щелочного баланса. Еще в одном исследовании изучение показателей кислотно-щелочного состояния у детей, находившихся на вскармливании исключительно адаптированной кисломолочной смесью, не выявило никаких клинических или биохимических признаков метаболического ацидоза. У детей, получавших адаптированную кисломолочную смесь в полном объеме молочной составляющей рациона, был отмечен нормальный уровень щелочных резервов организма как на 6-е, так и на 90-е сут вскармливания [47]. Отсутствие

негативного влияния на организм ребенка вскармливания исключительно адаптированной кисломолочной смесью подтверждено данными и еще одного клинического исследования [48]. В 2018 г. был опубликован обзор клинических исследований, по результатам которого был сделан вывод, что применение адаптированных кисломолочных смесей не вызывает у грудных детей метаболического ацидоза [44].

ОСОБЫЙ СЛУЧАЙ: КИСЛОМОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ С ПРОБИОТИКАМИ В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ СТАРШЕ 1 ГОДА В ДОМАХ РЕБЕНКА

Эффективность применения адаптированной кисломолочной смеси с пробиотиком (NAN Кисломолочный 3) у детей с целью профилактики и коррекции функциональных нарушений ЖКТ была показана в сравнительном (нерандомизированном) клиническом исследовании Р. Кильдияровой, в которое были включены дети в возрасте от 1 года до 3 лет, отнесенные к II Б, III и IV группам здоровья и временно проживающие в Доме ребенка [12]. В основную группу были включены 47 детей, которые получали детскую кисломолочную смесь с пробиотиком по 150 мл 2 раза/сут в течение 28 сут; дети из группы сравнения ($n = 19$) получали кефир детский по 150 мл 2 раза/сут с аналогичной продолжительностью приема. Результаты исследования показали, что вскармливание адаптированной кисломолочной смесью с пробиотиком удовлетворяло физиологические потребности детей в макро- и микронутриентах, обеспечивало адекватное физическое развитие детей, оказывало положительное влияние на моторную функцию кишечника, уменьшало клинические проявления минимальных пищеварительных дисфункций и улучшало консистенцию стула и показатели копрограммы. Применение детской кисломолочной смеси способствовало уменьшению доли детей с энтероколитическим синдромом и признаками внешнесекреторной панкреатической недостаточности. Использование детского кефира, который получали дети из группы сравнения, практически не влияло на функцию ЖКТ.

В настоящее время в арсенале педиатров находится ряд адаптированных кисломолочных смесей для детей с рождения, полезные свойства которых усилены включением в их состав пробиотиков. При их производстве используют закваску из молочнокислых бактерий *Streptococcus thermophilus*. Процесс кисломолочного брожения останавливают, когда pH продукта достигает значения 4,8. Благодаря этому смесь приобретает антимикробную активность в отношении многих патогенных бактерий [49], что является важным преимуществом продукта. Такой же уровень pH формируется и при разведении сухой смеси, что придает готовому продукту приятный кисломолочный вкус. Дополнительные функциональные свойства кисломолочным смесям придает добавление в их состав пробиотических культур, таких как бифидобактерии *B. lactis* BB 12 или лактобациллы *L. reuteri* DSM 17938.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С позиции концепции «функционального питания» накоплено достаточное количество данных, подтверждающих положительные эффекты применения кисломолочных смесей с пробиотиками в питании детей раннего

возраста. Обоснована возможность назначения адаптированных кисломолочных продуктов детям с рождения в полном объеме суточного питания без риска развития метаболического ацидоза. Дополнительные функциональные свойства, которые кисломолочные смеси получают в результате введения в их состав пробиотиков, позволяют врачу принять обоснованное решение для дифференцированного назначения детской молочной смеси с учетом особенностей состояния здоровья ребенка.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании ООО «Нестле Россия».

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Nestle Russia LLC.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи являются сотрудниками ООО «Нестле Россия».

CONFLICT OF INTERESTS

The authors of the article are employees of Nestle Russia LLC.

ORCID

Е. Г. Макарова

<http://orcid.org/0000-0002-1082-8632>

Т. В. Клепикова

<https://orcid.org/0000-0002-1664-0104>

С. Е. Украинцев

<http://orcid.org/0000-0001-6540-9630>

О. К. Нетребенко

<http://orcid.org/0000-0002-3366-6824>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Diplock AT, Agget PJ, Ashwell M, et al. Scientific concepts of functional foods in Europe. Consensus document. *Br J Nutr*. 1999;81 Suppl 1:S1–27. doi: 10.1017/s0007114599000471.
2. Roberfroid MB. What is beneficial for health? The concept of functional food. *Food Chem Toxicol*. 1999;37(9–10):1039–1041. doi: 10.1016/s0278-6915(99)00080-0.
3. Shiby VK, Mishra HN. Fermented milks and milk products as functional foods — a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013;53(5): 482–496. doi: 10.1080/10408398.2010.547398.
4. Lavoie K, Touchette M, St-Gelais D, Labrie S. Characterization of the fungal microflora in raw milk and specialty cheeses of the province of Quebec. *Dairy Sci Technol*. 2012;92(5):455–468. doi: 10.1007/s13594-011-0051-4.
5. Hugenholtz J, Hunik J, Santos H, Smid E. Nutraceutical production by propionibacteria. *Le Lait*. 2002;82(1):103–112. doi: 10.1051/lait:2001009.
6. Lin MY, Young CM. Folate levels in cultures of lactic acid bacteria. *Int Dairy J*. 2000;10(5–6):409–413. doi: 10.1016/s0958-6946(00)00056-x.
7. Chinnadurai K, Kanwal HK, Tyagi AK, et al. High conjugated linoleic acid enriched ghee (clarified butter) increases the antioxidant and antiatherogenic potency in female Wistar rats. *Lipids Health Dis*. 2013;12:121. doi: 10.1186/1476-511X-12-121.
8. Abd El-Salam MH, El-Shafei K, Sharaf OM, et al. Screening of some potentially probiotic lactic acid bacteria for their ability to synthesis conjugated linoleic acid. *Int J Dairy Technol*. 2010;63(1): 62–69. doi: 10.1111/j.1471-0307.2009.00541.x.
9. Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim HY. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbiol*. 2006;100(6):1171–1185. doi: 10.1111/j.1365-2672.2006.02963.x.
10. Технический регламент Таможенного союза (ТР ТС 033/2013): «О безопасности молока и молочной продукции» (с изменениями на 20 декабря 2017 года; редакция, действующая с 15 июля 2018 года) [электронный фонд]. [Tekhnicheskij reglament Tamozhennogo soyuza (TR TS 033/2013): «O bezopasnosti moloka i molochnoj produkcii» (s izmeneniyami na 20 dekabrya 2017; redaktsiya, dejstvuyushchaya s 15 iyulya 2018) [elektronnyj fond]. (In Russ.)] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/499050562>. Ссылка активна на 16.12.2018.
11. Сафронова А.И. Клинико-физиологическое обоснование оптимальных подходов к использованию молочных продуктов в питании детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. [Safronova AI. *Clinical and physiological rationale for optimal approaches to the use of dairy products in the nutrition of young children*. [dissertation abstract] Moscow, 2006. (In Russ.)]

Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000293961>. Ссылка активна на 14.12.2018.

12. Кильдиярова Р.Р. Диетологическая профилактика заболеваний и функциональных расстройств пищеварения у детей Дома ребенка г. Ижевска // *Вопросы практической педиатрии*. — 2015. — Т. 10. — № 5. — С. 29–35. [Kildiyarova RR. Nutritional prevention of diseases and functional disorders of the digestive system in children of the orphanage in Izhevsk. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2015;10(5):29–35. (In Russ.)]
13. Мечников И.И. Этюды оптимизма. Гл. 5. [электронный ресурс]. — Array Литагент «Фолио», 2011. [Mechnikov II. Etudes of optimism. Ch. 5. (Elektronnyy resurs). Array Litagent «Folio», 2011. (In Russ.)] Доступно по: https://libking.ru/books/sci_biology/626839-ilya-mechnikov-etyudy-optimizma.html. Ссылка активна на 16.11.2018.
14. US Patent 1882638 A. 11 October, 1932. Johnson Lambert D. Powdered acid milk and process of preparing same. Available from: <https://ip.com/pat/US1882638>.
15. US Patent 5972393. Ernst Beutler, Leuka Favre-Galliand, Johann Illi, Andreas Sutter. Preparation of dehydration acidified milk product. 26 October, 1999. Available from: <https://ip.com/pat/US5972393>.
16. Boneti C, Habib CM, Keller JE, et al. Probiotic acidified formula in an animal model reduces pulmonary and gastric bacterial load. *J Pediatr Surg*. 2009;44(3):530–533. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.06.004.
17. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, et al. Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in a hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet*. 1994;344(8929):1046–1049. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91708-6.
18. Correa NB, Peret Filho LA, Penna FJ, et al. A randomized formula controlled trial of Bifidobacterium lactis and Streptococcus thermophilus for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(5):385–389. doi: 10.1097/O1.mcg.0000159217.47419.5b.
19. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ*. 2002;324(7350):1361.
20. Johansson M, Sjogren Y, Persson J, et al. Early colonization with a group of Lactobacilli decreases the risk for allergy at five years of age despite allergic heredity. *PLoS One*. 2011;6(8):e23031. doi: 10.1371/journal.pone.0023031.
21. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(3):646–652.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.060.

22. Samuel B, Gordon J. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103(26):10011–10016. doi:10.1073/pnas.0602187103.
23. Якушин А.С., Украинцев С.Е., Денисов М.Ю. Кишечная микробиота: формирование в раннем возрасте, влияние на здоровье, способы коррекции // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 6. — С. 487–492. [Yakushin AS, Ukraintsev SE, Denisov MYu. Intestinal microbiota: formation at an early age, health effects, methods of correction. *Voprosy sovremennoi pediatriki — Current Pediatrics*. 2017;16(6):487–492. (In Russ).] doi:10.15690/vsp.v16i6.1821.
24. Cabrera-Rubio R, Collado M, Laitinen K, et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):544–551. doi: 10.3945/ajcn.112.037382.
25. Ljungh A, Lan J, Yanagisawa N. Isolation, selection and characteristics of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* F19. *Microb Ecol Health Dis*. 2002;14(Suppl. 3):S4–S6. doi: 10.1080/089106002760003279.
26. Кожевникова Е.Н., Елизова Л.И., Николаева С.В. Микрофлора кишечника как орган иммунитета // *Consilium Medicum. Педиатрия*. (Прил.). — 2014. — № 3. — С. 15–19. [Kozhevnikova EN, Elizova LI, Nikolaeva SV. Intestinal microflora as an organ of immunity. *Consilium Medicum. Pediatrics*. (App.). 2014;(3):15–19. (In Russ).]
27. Литвинчук О.А., Плоскирева А.А., Усенко Д.В., Горелов А.В. Клинико-лабораторная эффективность кисломолочной смеси в лечении острых кишечных инфекций у детей и профилактике внутрибольничного инфицирования // *Инфекционные болезни*. — 2010. — Т. 8. — № 1. — С. 112–116. [Litvinchuk OA, Ploskireva AA, Usenko DV, Gorelov AV. A clinico-laboratory efficacy of a sour-milk formula in treatment of acute enteric infections in children and in prevention of nosocomial infection. *Infectioinnye bolezni*. 2010;8(1):112–116. (In Russ).]
28. Vinderola CG, Gueimonde M, Delgado T, et al. Characteristics of carbonated fermented milk and survival of probiotic bacteria. *Int Dairy J*. 2000;10(3):213–220. doi: 10.1016/S0958-6946(00)00031-5.
29. Kneifel W, Jaros D, Erhard F. Microflora and acidification properties of yogurt and yogurt-related products fermented with commercially available starter cultures. *Int J Food Microbiol*. 1993; 18(3):179–189. doi: 10.1016/0168-1605(93)90043-g.
30. Antunes AE, Cazetto TF, Abolini HM. Viability of probiotic microorganisms during storage, postacidification and sensory analysis of fat-free yogurts with added whey protein concentrate. *Int J Dairy Technol*. 2005;58(3):169–173. doi: 10.1111/j.1471-0307.2005.00203.x.
31. Gaudreau H, Champagne CP, Remondetto GE, et al. Effect of catechins on the growth of oxygen-sensitive probiotic bacteria. *Food Res Int*. 2013;53(2):751–757. doi: 10.1016/j.foodres.2012.10.014.
32. Демаков В.А., Максимова Ю.Г., Максимов А.Ю. Иммунизация клеток микроорганизмов: биотехнологические аспекты // *Биотехнология*. — 2008. — № 2. — С. 30–45. [Demakov VA, Maksimova YuG, Maksimov AYu. Immobilization of microbial cells: biotechnological aspects. *Biotechnology in Russia*. 2008;(2): 40–62. (In Russ).]
33. Mortazavian A, Razavi SH, Ehsani MR, Sohrabvandi S. Principles and methods of microencapsulation of probiotic microorganisms. *Iranian J Biotechnol*. 2007;5:3–22.
34. Islam MA, Yun CH, Choi YJ, Cho CS. Microencapsulation of live probiotic bacteria. *J Microbiol Biotechnol*. 2010;20(10): 1367–1377. doi: 10.4014/jmb.1003.03020.
35. Watkins C, Murphy K, Dempsey EM, et al. The viability of probiotics in water, breast milk, and infant formula. *Eur J Pediatr*. 2018;177(6):867–870. doi: 10.1007/s00431-018-3133-y.
36. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):192–198. doi: 10.1016/j.jaci.2006.09.009.
37. Balamurugan R, Janardhan HP, George S, et al. Bacterial succession in the colon during childhood and adolescence: molecular studies in a southern Indian village. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88(6):1643–1647. doi: 10.3945/ajcn.2008.26511.
38. Ohlson K, Mahlapuu M, Svensson U. Probiotics to influence fat metabolism and obesity. 2007. WO Patent WO/2007/043,933.
39. Lara-Villoslada F, Olivares M, Sierra S, et al. Beneficial effects of probiotic bacteria isolated from breast milk. *Br J Nutr*. 2007; 98 Suppl 1:S96–100. doi: 10.1017/S0007114507832910.
40. Isolourie E, Sutas Y, Kankaanpaa P, et al. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr*. 2001;73 (Suppl 2):S444–S450. doi: 10.1093/ajcn/73.2.444s.
41. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics*. 2005;115(1):5–9. doi: 10.1542/peds.2004-1815.
42. Лукушкина Е.Ф., Кутилова Н.В., Нетребенко О.К. Кисломолочные смеси в питании грудных детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2010. — Т. 9. — № 1. — С. 136–141. [Lukushkina YeF, Kutilova NV, Netrebenko OK. Sour milk formulas in nutrition of infants. *Voprosy sovremennoi pediatriki — Current Pediatrics*. 2010;9(1):136–141. (In Russ).]
43. Филиппова Г.М., Иванов И.В., Ефименко О.Е. и др. Применение адаптированной кисломолочной смеси в комплексном лечении острых вирусно-бактериальных кишечных инфекций у детей // *Вопросы детской диетологии*. — 2011. — Т. 9. — № 1. — С. 52–56. [Filippova GM, Ivanov IV, Efimenko OE, et al. Use of an adapted sour-milk formula in a complex treatment of acute viral-bacterial enteric infections in children. *Voprosi detskoy dietologii*. 2011;9(1):52–56. (In Russ).]
44. Lukasik J, Salminen S, Szajewska H. Rapid review shows that probiotics and fermented infant formulas do not cause D-lactic acidosis in healthy children. *Acta Paediatr*. 2018;107(8): 1322–1326. doi: 10.1111/apa.14338.
45. Нетребенко О.К. Об использовании кисломолочных смесей в питании детей первого года жизни — некоторые забытые аспекты // *Педиатрия*. — 2002. — Т. 81. — № 6. — С. 80–82. [Netrebenko OK. On the use of fermented milk mixtures in the nutrition of children of the first year of life — some forgotten aspects. *Pediatrics*. 2002;81(6):80–82. (In Russ).]
46. Kildeberg P. Disturbances of hydrogen ion balance occurring in premature infants. II. Late metabolic acidosis. *Acta Paediatr*. 1964;53(6):517–526. doi: 10.1111/j.1651-2227.1964.tb07263.x.
47. Kahlhoff H, Diekmann L, Hettrich B, et al. Modified cow's milk formula with reduced renal acid load preventing incipient late metabolic acidosis in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;25(1):46–50. doi: 10.1097/00005176-199707000-00007.
48. Ziesel H, Hockerts T, Luhrs RW, Vagt H. [Acid milk preparation and acidbase status in infants (Article in German).] *Monatsschr Kinderheilkd*. 1964;112:56–60.
49. Oferinger K. [Studies on the influence of nutrition on acid-base metabolism in young infants. The behavior of pH, standard bicarbonate and pCO₂ in blood and acid excretion in the urine of normal, premature infants during feeding with unacidified and lactic acid acidified cowmilk mixtures (Article in German).] *Monatsschr Kinderheilkd*. 1966;114(6):341–344.