

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КИРОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

НОСКОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА

**ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
ПРОБИОТИЧЕСКИХ КИСЛОМОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ В ПИТАНИИ
ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

14.01.08 - педиатрия

Д и с с е р т а ц и я

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Григорович Марина Сергеевна

Киров, 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. КИСЛОМОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ПРИКОРМА В РАЦИОНЕ ПИТАНИЯ И ЗНАЧЕНИЕ ИХ ДЛЯ РОСТА, РАЗВИТИЯ И ФОРМИРОВАНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА.....	13
1.1. Организация питания и роль кисломолочных продуктов в рационах детей раннего возраста	13
1.2. Питание и формирование микробиоценоза кишечника в раннем онтогенезе.....	22
1.3. Функциональные пробиотические кисломолочные продукты.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Объект наблюдения	38
2.2. Характеристика продуктов.....	42
2.3. Методы исследования.....	44
2.4. Методы статистической обработки данных.....	48
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ ВВЕДЕНИЯ ПРОДУКТОВ ПРИКОРМА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ 8–12 МЕСЯЦЕВ.....	49
3.1. Анализ введения продуктов прикорма у детей	49
3.2. Характеристика анамнестических, общеклинических показателей и оценка состояния кишечной микробиоты у детей.....	58
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЬЯ И ПАРАМЕТРОВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА КИСЛОМОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ.....	79
4.1. Общеклинические и субъективные показатели переносимости кисломолочных продуктов у детей в зависимости от их свойств.....	79
4.2. Состояние микробиоценоза кишечника у детей в зависимости от свойств кисломолочных продуктов	87

4.3. Динамика параметров мукозального иммунитета и уровня резистентности организма у детей в зависимости от свойств кисломолочных продуктов.....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	112
ВЫВОДЫ.....	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	127
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	146
Приложение 1. Форма дневника наблюдения родителей.....	146
Приложение 2. Бальная оценка показателей дневников наблюдения родителей.....	147
Приложение 3. Свидетельство о государственной регистрации продукта детского питания биоряженка.....	148
Приложение 4. Свидетельство о государственной регистрации продукта детского питания биопростокваша.....	149

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АИ – анаэробный индекс
АСС КЖК – абсолютное суммарное содержание короткоцепочечных жирных кислот
ББ – бифидобактерии
ГВ – грудное вскармливание
ГЖХ – газожидкостная хроматография
ГКП – гемолизирующая кишечная палочка
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗС – золотистый стафилококк
ИВ – искусственное вскармливание
ИФА – иммуноферментный анализ
КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты
КМ – кишечная микробиота
КМП – кисломолочный продукт
КП – кишечная палочка
ЛБ – лактобактерии
ЛНЭБ – лактозонегативные энтеробактерии
НГВН - нижняя граница возрастной нормы
С2 – уксусная кислота
С3 – пропионовая кислота
С4 – масляная кислота
С5 – валериановая кислота
С6 – капроновая кислота
СВ – смешанное вскармливание
УПМ – условно-патогенные микроорганизмы
 $\Delta \ln sIgA$ – дельта показателей натурального логарифма секреторного иммуноглобулина А
iC4 – изомасляная кислота
iC5 – изовалериановая кислота
iC6 – изокапроновая кислота
iCn – суммарного относительного содержания изокилот
iC5/C5 – отношение абсолютного содержания изовалериановой кислоты к валериановой кислоте
Joz – индекс частоты острых инфекционных заболеваний
sIgA – секреторный иммуноглобулин А

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Первая тысяча дней жизни человека, включая период внутриутробного развития, рождение и первые два года жизни ребенка, определяет будущее здоровье организма человека, одной из главных составляющих которого является питание [66, 68, 117, 121]. У детей первых лет жизни наличие рационального вскармливания и питания обеспечивает физиологическое созревание всех органов и систем, оптимальные процессы физического, интеллектуального и нервно-психического развития, формирование адаптивных возможностей и резистентности детского организма [10, 46, 54, 65, 83]. С первых дней жизни питание имеет важнейшее значение для становления микробной эндоэкологии желудочно-кишечного тракта, являющейся детерминантой и индикатором состояния здоровья организма человека [55, 68, 87, 96, 108, 112, 115, 165, 137, 148, 150]. Одними из основных функций кишечного микробиоценоза являются защитная, включая участие в формировании резистентности организма, и метаболическая, во многом осуществляемая за счет выработки короткоцепочечных жирных кислот [55, 61, 99, 108, 112, 116, 174, 147, 158, 159]. Микробиота и питание имеют основное значение в «программировании» будущего здоровья человека на метаболическом уровне [96, 108, 114, 115, 140, 150, 157, 165].

Однако современные условия окружающей среды (неблагоприятная экологическая обстановка, нерациональное питание, антибиотики и др.) способствуют замедлению процессов микробной колонизации и нарушению функциональной активности кишечной микробиоты в период раннего развития, что неблагоприятно отражается на функционировании детского организма [14, 17, 55, 56, 68, 91, 101, 115, 134, 141].

В последние годы, несмотря на положительную динамику по стабилизации показателей, сохраняется высокий уровень заболеваемости детей [4, 123]. Неслучайно, в настоящее время уделяется большое внимание вопросам оптимизации питания детей раннего возраста, что подтверждается рядом

разработанных регламентирующих документов, в соответствии с которыми значимую роль в питании детей раннего возраста играют продукты прикорма [65, 66, 72]. При этом важными аспектами являются использование сертифицированных продуктов детского питания промышленного выпуска, наличие разнообразного ассортимента и своевременность введения прикорма [65, 66, 72, 78]. В процессе обеспечения оптимального роста и в целом формирования здоровья детей первых лет жизни особое значение имеют продукты кисломолочного прикорма. На первом месте среди всех эффектов воздействия кисломолочных продуктов стоит их положительное влияние на состояние кишечной микробиоты. [9, 44, 53, 78, 65, 66, 99, 115]. Данные продукты прикорма признаны оптимальной основой для функционального пробиотического питания [44, 47, 55].

Необходимо отметить, что второе полугодие жизни ребенка в связи с введением прикорма и снижением количества потребляемого грудного молока в рационе питания является одним из критических периодов для формирования микробиоценоза кишечника, системы мукозального иммунитета и состояния здоровья всего детского организма [9, 14, 17, 76, 81, 87, 108]. Неслучайно совершенствование питания детей первых лет жизни за счет включения в рацион функциональных пробиотических кисломолочных продуктов представляется целесообразным и перспективным способом оптимизации процессов микробной колонизации кишечника, формирования неспецифического звена иммунитета и улучшения здоровья детей [9, 44, 55, 71, 79, 80, 118, 145].

В последнее время отмечается рост централизованных производств кисломолочных продуктов детского питания. Как правило, данные продукты характеризуются короткими сроками годности. В связи с этим, в ряде регионов (в частности, в г. Кирове и в Кировской области) отсутствует стабильная система поставки свежей кисломолочной продукции детского питания для регулярного приема в качестве прикорма. В свете концепции кисломолочного пробиотического питания наблюдается развитие местного промышленного производства функциональных кисломолочных продуктов детского питания,

появляются новые продукты. Представителями данной категории кисломолочных продуктов являются созданные на основе инновационных технологий ферментации молока продукты биоряженка и биопростокваша, которые ранее не производились и не использовались как продукты прикорма на территории России. Учитывая вышесказанное, представляется целесообразным и актуальным научное обоснование применения биоряженки и биопростокваши в питании детей раннего возраста с учетом оценки их влияния на состояние здоровья и параметры кишечной микробиоты.

Цель исследования

Определить особенности введения кисломолочного прикорма у детей 8–12 месяцев и обосновать применение новых функциональных пробиотических кисломолочных продуктов биоряженки и биопростокваши в качестве кисломолочного прикорма.

Задачи исследования:

1. Провести анализ введения продуктов кисломолочного прикорма у здоровых детей 8–12 месяцев.
2. Оценить особенности микробиоценоза кишечника у здоровых детей 8–12 месяцев.
3. Провести исследование влияния новых функциональных пробиотических кисломолочных продуктов биоряженки и биопростокваши в сравнении с детским кефиром на некоторые показатели состояния здоровья детей, параметры кишечной микробиоты и оценить переносимость продуктов у здоровых детей 8–12 месяцев.
4. Обосновать применение биоряженки и биопростокваши в рационе питания детей старше 8 месяцев в качестве кисломолочного прикорма.

Научная новизна исследования

Анализ питания здоровых детей 8–12 месяцев показал значительные нарушения включения в рацион питания продуктов кисломолочного прикорма, характеризующиеся несоблюдением сроков введения и использованием не сертифицированных как детское питание кисломолочных продуктов.

Исследование функциональной активности кишечной микробиоты у здоровых детей 8–12 месяцев показало отклонения уровня и спектра короткоцепочечных жирных кислот от референсных значений с формированием двух типов метаболического профиля – «анаэробный» (70% детей) и «аэробный» (30% детей).

Установлено, что включение в рацион питания детей 8–12 месяцев новых функциональных пробиотических кисломолочных продуктов биоряженки и биопростокваши, производимых по инновационным технологиям, характеризуется сохранением показателей состояния здоровья детей в пределах физиологических норм, лучшей переносимостью продуктов и более выраженным положительным влиянием на количественные параметры и на функциональную активность микробиоты кишечника в сравнении с детским кефиром.

Показано, что создание функциональных КМП на современных производствах является перспективным направлением развития детского питания взамен молочных кухонь.

Проведено обоснование применения биоряженки и биопростокваши в качестве продуктов прикорма у детей с 8 месяцев и включения их в рацион питания детей после года.

Практическая значимость исследования

Выявленные нарушения включения в рацион питания продуктов прикорма и, в т.ч. кисломолочного прикорма, свидетельствуют о необходимости со стороны педиатров осуществлять регулярный контроль за процессом введения прикормов и информировать родителей о важности соблюдения рекомендуемых сроков

введения продуктов и блюд прикорма, включая КМП, и о значении сбалансированного питания для детей раннего возраста.

Установленные особенности микробиоценоза кишечника здоровых детей 8–12 месяцев в виде снижения колонизации облигатных представителей, увеличения роста условно-патогенной флоры и нарушения функциональной активности симбионтов обосновывают необходимость включения в их рацион функциональных пробиотических кисломолочных продуктов с целью оптимизации процессов микробной колонизации кишечника.

Оценка уровня короткоцепочечных жирных кислот в кале позволяет в рамках одной и той же степени микробиологических отклонений уточнить характер процессов микробной колонизации и метаболической активности симбионтов («анаэробный» или «аэробный» типы профиля).

Прием биоряженки и биопростокваши сопровождается сохранением показателей состояния здоровья детей, характеризуется лучшей переносимостью и более выраженным положительным влиянием на состояние кишечной микробиоты по количественным и качественным параметрам в сравнении с детским кефиром.

Обосновано, что биоряженка и биопростокваша могут быть включены в рацион питания детей с 8 месяцев в качестве продуктов прикорма с последующим применением в питании детей старше года, разработаны рекомендации для врачей и памятки для родителей по введению КМП прикорма.

Положения, выносимые на защиту

1. Организация питания большинства здоровых детей 8–12 месяцев жизни характеризуется нарушением сроков введения продуктов белкового прикорма, включая кисломолочный прикорм, и использованием не сертифицированных как детское питание кисломолочных продуктов.

2. У здоровых детей в возрасте 8–12 месяцев жизни процессы формирования кишечной микробиоты характеризуются количественными изменениями в виде дефицита облигатных представителей и избыточного роста условно-патогенных микроорганизмов и нарушением функциональной

активности симбионтов, проявляющимся формированием «анаэробного» или «аэробного» метаболического профиля.

3. Прием новых функциональных пробиотических кисломолочных продуктов биоряженки и биопростокваши в сравнении с детским кефиром сопровождается лучшей переносимостью, более выраженным положительным влиянием на состав и функциональную активность микробиоты кишечника при сохранении в пределах возрастных норм показателей состояния здоровья детей, что обосновывает целесообразность их использования в виде кисломолочного прикорма с 8 месяцев жизни и в питании детей старше года.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в процесс работы врачей-педиатров детских поликлиник и врачей общей практики/семейных врачей г. Кирова и г. Перми. Основные положения диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры педиатрии, кафедры пропедевтики детских болезней, кафедры семейной медицины и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Кировская ГМА» Минздрава России, кафедры педиатрии ФДПО ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. По результатам исследования подготовлены информационное письмо с практическими рекомендациями по использованию кисломолочных продуктов в питании детей с 8 мес. жизни и в возрасте старше одного года для врачей-педиатров и врачей общей практики/семейных врачей и памятки о питании детей раннего возраста для родителей.

Апробация работы

Материалы диссертации представлены и обсуждены на XIV итоговой открытой научно-практической конференции с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке» (Киров, 2013), на Всероссийской научно-практической конференции-выставке экологических проектов с международным участием «Бизнес. Наука. Экология родного края: проблемы и пути их решения» (Киров, 2013), на Международной научно-практической

конференции «Региональные аспекты развития биоэкономики» (Киров, 2013), на Образовательно-промышленном форуме «Инновационное образование – локомотив технологического прорыва России», (Нижний Новгород, 2013), на XI Всероссийской научно-практической конференции-выставке инновационных экологических проектов с международным участием «Актуальные проблемы региональной экологии и биодиагностики живых систем» (Киров, 2013), на Международном конгрессе «Питание и здоровье» (Москва, 2013), на VI Ежегодном всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2014), на XI Российской конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2014), на Международном конгрессе «Питание и здоровье» (Москва, 2014), на XVIII конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2015), на V Юбилейной межрегиональной научно-практической конференции ПФО «Актуальные вопросы питания населения», (Нижний Новгород, 2015), на XV Юбилейном съезде Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) и 17-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2015» (Санкт-Петербург, 2015).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, отражающих ее основные положения, из них 5 – в журналах, рекомендованных ВАК, и 1 статья, входящая в международную базу Scopus.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена по плану НИР ГБОУ ВПО Кировской ГМА Минздрава России. Номер государственной регистрации темы 116011810043-2.

Личный вклад автора

Автором изучена научная литература, лично осуществлены анализ медицинских амбулаторных карт, разработка анкет, анкетирование родителей, осмотр и объективное обследование детей на этапе отбора и в период наблюдения, сформированы группы наблюдения, произведено взятие образцов секрета ротовой полости детей, наблюдение детей и анкетирование родителей в 6-месячном катамнезе. Автором лично систематизирован, статистически обработан и проанализирован весь материал. Автору принадлежит ведущая роль в подготовке научных публикаций и выступлении с докладами. Автор является соавтором патента на изобретение «Способ получения кисломолочного продукта» № 2483557 РФ, приоритет от 11 октября 2011 г.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, две главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы содержит 187 наименований (124 отечественных авторов и 63 зарубежных). Работа содержит 36 таблиц, 9 рисунков.

ГЛАВА 1. КИСЛОМОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ПРИКОРМА В РАЦИОНЕ ПИТАНИЯ И ЗНАЧЕНИЕ ИХ ДЛЯ РОСТА, РАЗВИТИЯ И ФОРМИРОВАНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Организация питания и роль кисломолочных продуктов в рационах детей раннего возраста

Первая тысяча дней жизни организма человека, включая период внутриутробного развития, рождение и первые 2 года жизни ребенка, определяет состояние его будущего здоровья [66, 83, 117, 121, 126]. Неоспоримо, что питание является обязательным условием существования человека, а сбалансированное питание – одной из основных составляющих его здоровья, имеет решающее значение для развития, деятельности и выживания на протяжении всей жизни [27, 66, 83, 106, 126, 176]. У детей первых лет жизни рациональное вскармливание и питание обеспечивают физиологическое созревание всех органов и систем, оптимальные процессы физического, интеллектуального и нервно-психического развития, формирование адаптивных возможностей и резистентности детского организма к воздействию инфекций и других факторов внешней среды [27, 54, 75, 19, 66, 78, 83]. Большое внимание уделяется влиянию питания на развитие когнитивных способностей у детей, успеваемость в обучении и в дальнейшем на умственную работоспособность у взрослых [126]. Рациональное питание – основа профилактических мероприятий, направленных на сохранение здоровья, снижение заболеваемости и смертности детей [78].

Результаты научных исследований последних лет доказывают, что питание в первые годы жизни оказывает влияние на метаболические процессы в организме, что в последующем определяет развитие целого ряда заболеваний, являющихся «болезнями 21 века»: аллергические заболевания, ожирение, метаболический синдром, остеопороз и др. [42, 65, 176]. С первых лет жизни питание имеет важнейшее значение для становления микробной эндэкологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), являющейся детерминантой и индикатором состояния

здоровья организма человека [55, 87, 96, 108, 109, 115, 142, 148, 165, 169, 181]. На раннем этапе онтогенеза питание и микробиота наряду с особенностями протекания интранатального периода, неблагоприятной экологической обстановкой, применением лекарственных препаратов через регулирование эпигеномных реакций программируют здоровье человека на протяжении всей его жизни [15, 47, 66, 69, 79, 102, 108, 117, 121, 137, 140, 165]. Эпигенетические процессы, связанные с экспрессией генов, приводят к изменению синтеза различных белковых молекул, оказывающих разноплановое влияние на функционирование макроорганизма [117, 118, 121, 157, 178]. По данным современных исследований, рост патологических состояний инфекционного и неинфекционного генеза не только у взрослых, но и у детей связан с нарушениями регулирования эпигеномного программирования [118, 121, 157, 140, 169, 178]. В последние годы, несмотря на положительную динамику по стабилизации показателей, сохраняется высокий уровень заболеваемости среди детей, включая острые инфекционные заболевания, болезни органов дыхания, пищеварения, при этом сохраняется высокий уровень хронической патологии у детей [4, 65, 123]. Таким образом, оптимизация вопросов питания у детей раннего возраста является одной из главных и актуальных задач современной педиатрии. В связи с вышесказанным, в настоящее время уделяется большое внимание вопросам оптимизации питания детей раннего возраста.

Еще великим ученым А.М. Уголевым (1991) были сформулированы основные положения клинической трофологии и установлена значимость нарушений различных типов питания (эндотрофии и экзотрофии) в формировании патогенеза различных заболеваний [97]. На современном этапе это учение легло в основу нового подхода к питанию, когда оно не только как способ удовлетворения потребности организма в необходимых макро- и микронутриентах и в энергетической потребности, но и как наиболее оптимальный путь поддержания здоровья человека на протяжении всего онтогенетического периода [69, 97]. В последние годы сделан важный шаг в вопросах оптимизации питания детей раннего возраста с учетом современных

позиций. Разработаны «Основы государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2020 года», утвержденные распоряжением правительства Российской Федерации от 25 октября 2010 г. № 1873-р, Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни (2010) и Национальная программа оптимизации питания детей в возрасте от года до трех лет (2015). В соответствии с «Основами государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2020 года» одной из основных задач является развитие производства продуктов детского питания, включая специализированные продукты и продукты функционального назначения [72]. Согласно Национальным программам важнейшими составляющими питания детей первого года жизни являются грудное вскармливание (ГВ), применение адаптированных смесей при смешанном (СВ) и искусственном вскармливании (ИВ) и продукты прикорма [66, 78, 126]. ГВ является самой физиологичной и уникальной формой питания, «золотым стандартом» вскармливания детей во всем мире, основой вскармливания детей в первое полугодие жизни [54, 83, 181, 185]. На протяжении первых лет жизни происходит «совместная эволюция» характера питания, кишечной микробиоты (КМ) и слизистой оболочки кишечника и ассоциированной с ней лимфоидной ткани [56]. В первом полугодии жизни определяющим фактором формирования КМ является вид вскармливания [38, 69, 101]. Так, по данным ряда исследований установлено, что при ГВ доминируют представители рода *Bifidobacterium* (*B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. bifidum*, *B. adolescentis*, *B. catenulatum*) с более низким содержанием энтеробактерий, клостридий, бактероидов [38, 48, 69, 101, 109, 144]. У детей на ИВ может отмечаться снижение облигатной флоры, из бифидобактерий (ББ) превалирует штамм *Bifidobacterium longum*, а также в более высоком титре определяются клостридии, бактероиды и вейлонеллы и другие условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) [53, 101, 109, 144].

В возрасте 4–6-ти месяцев, когда грудное молоко в полном объеме перестает удовлетворять потребности ребенка в питательных веществах, вводятся продукты

прикорма [10, 64, 65, 78, 126]. Прикорм – продукты, помимо женского молока и искусственных смесей, дополняющие рацион необходимыми пищевыми веществами для обеспечения дальнейшего адекватного роста и развития ребенка на первом году жизни [10]. По мнению С.В. Бельмер (2015), продукты прикорма оказывают «...значимое влияние на формирование здоровья человека с первых лет жизни и на протяжении всего будущего» [10]. Введение продуктов прикорма сопровождается значительным изменением характера питания ребенка первого года жизни (расширенный набор продуктов, более густая консистенция пищи, снижение доли грудного молока) и является стрессовой ситуацией для детского организма: возрастает риск возникновения функциональных расстройств пищеварения, происходят адаптационные изменения в иммунной системе кишечника и состоянии кишечного микробиоценоза [64]. Данный период является одним из критических для становления КМ, и первостепенное значение при этом имеют продукты прикорма [9, 14, 17, 34, 76, 81, 87, 108].

Многочисленными зарубежными и отечественными исследованиями показано, что после 6-месячного периода на фоне введения продуктов прикорма в составе КМ снижается уровень ББ, лактобактерий (ЛБ) и нарастают титры УПМ [50, 61, 64, 76, 85, 91, 99, 109]. Так, в исследовании О.А. Кондраковой и соавторов (2012) из 32 обследованных детей 3–12 месяцев при оценке состава микробиоценоза кишечника у 21 ребенка (69%) в количестве 10^7 – 10^9 КОЕ/мл, в моноварианте или в различных сочетаниях были выявлены: гемолизирующая кишечная палочка (ГКП) и стафилококк с β -гемолизом, аризонна, клебсиелла, псевдомонада, грибы рода *Candida*, что отразилось и на изменении метаболической активности [61]. И.Я. Конь и соавторы (2002) показали, что наиболее выраженные изменения состава КМ в виде снижения облигатной флоры и увеличения УПМ наблюдаются у детей второго полугодия жизни (6 месяцев) в сравнении с детьми первого полугодия (3 месяца), причем находящимся как на ГВ, так и на ИВ [85, 91]. Полученные авторами данные о широкой распространенности дисбиотических изменений у практически здоровых детей согласуются с данными других отечественных авторов (И.Б. Куваева, К.С.Ладодо,

1991; Н.И. Нисевич, М. О. Гаспарян, А.А. Новокшонов, 1999 и др.) [50, 64, 76, 99].

Учитывая значимость влияния питания, продуктов прикорма во втором полугодии жизни ребенка на состояние КМ, функционирование ЖКТ и состояние здоровья детей первого года жизни, на современном этапе уделяется большое внимание высокому качеству, безопасности, условиям введения и обогащения продуктов прикорма. Своевременное назначение продуктов прикорма промышленного выпуска, сертифицированных как продукты детского питания в адекватных количествах, и наличие широкого ассортимента продуктов прикорма являются важнейшими аспектами сбалансированного и рационального питания детей первого года жизни [10, 64]. Введение прикорма в рекомендуемые сроки будет способствовать физиологическому развитию ЖКТ, жевательного аппарата, формированию навыков здорового питания и правильных пищевых привычек [10, 64]. Использование специализированных продуктов для питания детей первых трех лет жизни, отвечающих высоким требованиям к выбору сырья, технологиям производства и упаковке, позволит также обеспечить постепенный переход на «общий стол», не оказывая негативного влияния на состояние здоровья ребенка [10, 66]. У детей старше года в связи с изменением ассортимента продуктов, блюд и переходным периодом в питании важно сохранять принципы сбалансированного питания, включая все основные группы продуктов [66, 82]. По данным современных исследований, в питании детей старше года не соблюдаются принципы рационального питания, отмечается раннее включение в рацион питания «недетских продуктов», что может иметь негативные последствия и способствовать увеличению риска развития алиментарно-зависимых заболеваний [25, 82]. Таким образом, питание является одним из важнейших факторов, определяющих здоровье детей в разные возрастные периоды. В питании детей раннего возраста особую роль играют кисломолочные продукты (КМП), имеющие одно из первостепенных значений для развития здоровья детей первых лет жизни.

С момента рождения ребенок обеспечен лактотрофным питанием. Одними из важнейших продуктов рациона питания человека являются молочные и КМП

[9, 47, 54, 55, 65, 66, 78]. Молоко состоит из более 100 различных компонентов, включая макронутриенты, микронутриенты, биологически активные вещества, которые сбалансированы и легкоусвояемы [66, 126, 133, 153, 168]. По мнению многих ведущих исследователей, молоко и КМП должны занимать значимое место в суточном рационе человека (цельное молоко только для детей старше 1 года, неадаптированные кисломолочные продукты для детей с 8 месяцев) [9, 47, 54, 55, 65, 78, 133, 153]. Однако, по современным статистическим данным, объемы потребления в Российской Федерации молочных продуктов, прежде всего кисломолочных, включая детей раннего возраста, не соответствуют рекомендациям [66, 72, 113]. В связи с этим актуально создание инновационных КМП путем совершенствования технологий производства как один из способов увеличения потребления продуктов данной группы. КМП – это молочный продукт, который произведен путем сквашивания молока с использованием заквасочных микроорганизмов, приводящих к снижению показателя активной кислотности (рН) молока и коагуляции молочного белка [98].

Самые первые упоминания об использовании в рационе питания КМП связаны с древними народами Греции, Рима, Закавказья, Центральной Азии (VI в. до н.э.), когда использовалось молоко различных домашних животных и брожение его было направлено на повышение сохранности продукта [55, 138, 144]. Процессы ферментации молока оставались загадкой до конца XIX века, пока не была раскрыта роль микроорганизмов [143]. В нашей стране историческими КМП являются простокваша, варенец, ряженка, для стран Северного Кавказа – кефир, йогурт. Кефир и йогурт нашли более широкое распространение в России позже: кефир с конца XIX века, йогурт – с конца XX века [44, 55]. Таким образом, исторически традиционными для населения нашей страны являются простокваша и ряженка, однако их употребление взрослым населением по сравнению с йогуртом и кефиром сократилось, они полностью отсутствуют в питании детей раннего возраста. Использование КМП в питании детей в нашей стране также имеет многолетнюю историю [46, 47, 78].

КМП могут быть жидкими, пастообразными (творог) и сухими, требующими восстановления водой [46]. Жидкие КМП получают путем сквашивания молока, что сопровождается повышением количества питательных веществ и их биодоступности [143, 144]. В зависимости от вида заквасочных культур в основе получения КМП лежат различные типы брожения. Для простокваши, ряженки, йогурта это молочнокислое брожение с образованием молочной кислоты и коагуляцией молочного белка [15, 44, 98, 144]. В качестве закваски для йогурта используют термофильные молочнокислые стрептококки и болгарскую молочнокислую палочку, для ряженки и простокваши – лактококки и/или термофильные молочнокислые стрептококки [15, 44, 98]. Йогурт также отличается повышенным содержанием сухих обезжиренных веществ молока [15, 98]. Кефир заквашивают кефирными грибами без добавления чистых культур молочнокислых микроорганизмов и дрожжей, при этом наблюдается смешанное (молочное и спиртовое) брожение, при котором помимо молочной кислоты образуется спирт и углекислый газ [15, 44, 98]. В процессе ферментации молока микроорганизмами в основном наблюдается анаэробное молочнокислое брожение с использованием лактозы и с образованием молочной кислоты, часть лактозы может ферментироваться до галактоолигосахаридов, при этом белки и жиры практически не используются [143]. Таким образом, уникальность полезных свойств КМП обусловлена видом заквасочной культуры и процессом брожения с образованием соответствующих метаболитов [44, 66, 144].

В зависимости от степени адаптации к женскому молоку КМП могут быть адаптированными, представленными жидкими и сухими смесями, и неадаптированными [46]. Адаптированные КМП характеризуются более низким уровнем белка, минеральных веществ и кислотности, более высоким содержанием углеводов в отличие от неадаптированных продуктов [46]. Ассортимент неадаптированных жидких традиционных КМП включает наиболее распространенный детский кефир, «Нарине», йогурты [46, 53, 65, 75, 78]. Оптимальная жирность жидких КМП детского питания – 2,5–3,2% [66]. Важно отметить, что для питания детей раннего возраста должны использоваться

кисломолочные продукты только промышленного выпуска с соответствующей возрастной маркировкой, при этом заквашивание в домашних условиях недопустимо [66]. Из широкого ассортимента КМП при составлении рациона для детей раннего возраста предпочтение следует отдавать специализированным детским продуктам, отвечающим высоким требованиям качества и показателям безопасности для данного возраста, а также продуктам без добавления сахара или с минимальным его содержанием [66]. В соответствии с Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2010) КМП рекомендуется вводить детям с возраста 8 месяцев в количестве не более 200 мл в сутки. Введение неадаптированных КМП у детей 1-го полугодия жизни связано с повышенным риском нарушения азотистого обмена, кислотно-щелочного равновесия, появления патологии почек и ЖКТ: нарушение моторной функции, усиление срыгивания, диапедезные кровотечения в слизистой тонкого кишечника [46, 78]. Включение в рацион неадаптированных КМП с 6–7 месяцев возможно только по индивидуальным показаниям, например при необходимости коррекции моторики кишечника или состояния КМ [78]. По рекомендациям Национальной программы оптимизации питания детей в возрасте от года до трех лет в Российской Федерации (2015) молочные продукты в данной возрастной группе следует использовать трижды в день в различном виде — напиток, каши, творога, при этом ежедневно ребенок должен получать 400–450 мл жидких молочных продуктов (пресных и кисломолочных), до 40 г творога.

КМП обладают высокой биологической ценностью за счет содержания пищевых веществ: легкоусвояемый белок, содержащий все эссенциальные аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты, кальций, фосфор, калий, цинк, витамины группы В, А [9, 44, 46, 71, 78, 79, 133, 153, 168]. КМП, как источники белка, кальция и других микронутриентов важны для роста, физического развития ребенка и профилактики дентального кариеса [46, 54, 126]. За счет образования молочной кислоты в процессе брожения КМП снижают кислотность кишечного содержимого, что улучшает процессы всасывания белка,

жира, железа, цинка кальция, фосфора, магния [9, 44, 46, 53, 65, 66, 71, 126]. Полезным свойством КМП является положительное влияние на моторную функцию кишечника и секреторные процессы за счет стимулирования рецепторного аппарата молочной кислотой [9, 44, 46, 53, 65, 66, 78]. Преимуществом КМП перед цельным молоком является то, что в процессе ферментации происходит частичное расщепление лактозы и молочного белка, что снижает антигенные свойства и улучшает усвоение продукта, особенно у детей раннего возраста [27, 78, 180]. Сниженный уровень лактозы и сохранение лактазной активности молочнокислых бактерий позволяет включать в рацион питания КМП при лактазной недостаточности [46, 78, 180]. КМП, в отличие от цельного молока, можно вводить в рацион питания при пищевой аллергии на молочный белок, за счет его частичного расщепления в процессе ферментации продукта [46, 78]. В последние годы, особенно в зарубежных исследованиях, уделяется внимание возможности КМП снижать риск развития новообразований за счет подавления активности ферментов представителей КМ, образующих канцерогены, а также за счет иммуностимулирующего действия [78, 125, 180]. Одни из главных эффектов КМП – положительное влияние на состав и функциональную активность микробиоценоза кишечника [78]. Микробиоценозстабилизирующий эффект КМП связан как с конкурентным механизмом подавления роста патогенных микроорганизмов, так и со снижением кислотности кишечного содержимого за счет образования метаболитов, прежде всего молочной кислоты, молочнокислыми микроорганизмами [9, 44, 46, 53, 65, 66, 71, 78, 79, 99, 144, 180]. Таким образом, КМП играют одну из ключевых ролей в развитии и функционировании организма детей раннего возраста и их включение в рацион питания является необходимым и обоснованным. Значимо также положительное влияние на состояние кишечной эндоэкологии детского организма.

1.2. Питание и формирование микробиоценоза кишечника в раннем онтогенезе

КМ является наиболее многочисленным и разнообразным биоценозом в организме человека: количество микроорганизмов составляет 10^{11} – 10^{12} КОЕ/г фекалий и около 300 видов бактерий [55, 87, 96, 115, 181]. Микробиота кишечника представляет собой «своеобразный экстракорпоральный орган», взаимодействующий согласованно и встроенный в функционирование систем макроорганизма, обеспечивающий его развитие и существование [55, 62, 96, 104, 108, 112, 115, 119, 148, 149, 150, 155, 161, 165]. КМ представлена анаэробными микроорганизмами – 90–95% от общего состава (ББ, ЛБ, бактероиды, вейллонеллы, пептострептококки, клостридии) и аэробными – 5–10% (кишечная палочка (КП), лактозонегативные энтеробактерии (ЛНЭБ), в т.ч. протей, энтеробактер, цитробактер, серрации и др.) [17, 56, 70, 77]. КМ включает облигатную часть (ББ, ЛБ, КП, зубактерии, бактероиды, пропионобактерии, пептострептококки и энтерококки и др.), факультативную часть, включающую УПМ (стафилококки, в т.ч. золотистый (ЗС), кишечные стрептококки, псевдомонады, вейллонеллы, дрожжевые и дрожжеподобные грибы, представители семейства *Enterobacteriaceae*: клебсиеллы, протеи, цитробактеры, энтеробактеры, серрации и др.) и сапрофитную флору (клостридии, пептококки и др.) и транзиторную часть (случайные микроорганизмы, чаще всего представленные неферментирующими грамотрицательными палочками и др.), а также включает вирусы [16, 31, 48, 77, 87, 151, 161]. Микробиоценоз кишечника по локализации подразделяется на полостную часть и преобладающую мукозную, образующую биопленку, которая по ее функциональному значению сопоставима с плацентой благодаря ее роли в регулировании взаимоотношений между макроорганизмом и микробиоценозом кишечника [17, 55, 87, 96, 104, 112, 115, 131, 150, 151, 165, 181].

Многогранность функционального значения КМ обусловлена участием ее практически во всех физиологических, метаболических, иммунных и поведенческих процессах и реакциях [16, 55, 63, 104, 108, 112, 124, 131, 140, 145, 149, 161, 181, 187]. Одной из наиболее важных функций микробиоценоза

кишечника является обеспечение полноценного развития и функционирования иммунной системы с формированием неспецифической резистентности всего организма [9, 55, 65, 90, 97, 104, 112, 119, 128, 147, 155, 169, 174, 187]. Некоторыми исследователями первоначальная колонизация кишечника расценивается главным событием для иммунной системы за всю жизнь [101, 112, 128, 143, 145, 156, 166, 172, 186]. Роль КМ в иммуномодулирующем действии и формировании колонизационной резистентности обусловлена несколькими механизмами: участием в регулировании дифференцировки Т-супрессоров; индукции пищевой толерантности к пищевым аллергенам, в основе которой лежит сохранение баланса в системе Th1/Th2; стимулированием образования лизоцима, интерлейкинов, интерферонов; конкуренцией с патогенными бактериями за питательные субстраты и места адгезии, стимулированием фагоцитоза и локального иммунитета, обусловленным стимулированием синтеза секреторного иммуноглобулина А (sIgA) [55, 63, 80, 87, 90, 97, 104, 112, 119, 128, 147, 156, 172, 186, 187].

Многогранное влияние микробного биоценоза кишечника на жизнедеятельность организма человека, включая иммунную систему, обусловлено в первую очередь его метаболической функцией [2, 55, 96, 112, 119]. Среди широкого перечня метаболитов, образуемых КМ, особая роль принадлежит короткоцепочечным жирным кислотам (КЖК) [26, 32, 33, 56, 55, 61, 108, 115, 119, 149, 158, 181]. КЖК – это насыщенные монокарбоновые кислоты с длиной цепи от 2 до 6 атомов углерода, составляющие 70% от всех анионов [81, 116]. Изучены и имеют преимущественное значение следующие КЖК: уксусная (C2), пропионовая (C3), масляная (C4), изомасляная (iC4), валериановая (C5), изовалериановая (iC5), капроновая (C6), изокапроновая (iC6) [2, 33, 57, 116]. В основе образования неразветвленных кислот C2, C3 и C4 лежат процессы ферментации углеводов, а C5, C6 и разветвленных изокилот – метаболизма веществ белковой природы [116, 120, 128, 130, 149, 158]. В организме человека КЖК участвует в регуляции функционирования ЖКТ, обладают антибактериальным действием, участвуют во всех видах обмена, воздействуют на

иммунную систему и поведенческие реакции [57, 99, 116, 118, 130, 159]. Накопленные научные данные свидетельствуют, что КЖК могут служить перспективным диагностическим и прогностическим маркером как на нозологическом, так и на донозологическом уровнях [2, 28, 33, 61, 99, 116, 118, 130, 149]. Вместе с тем в отечественной и зарубежной литературе встречаются немногочисленные работы по оценке уровня КЖК у здоровых детей раннего возраста [19].

По данным отечественных и зарубежных авторов, в профиле КЖК у детей первого года жизни преобладает С2. Особенностью детей первых месяцев жизни, получающих грудное молоко, являются низкие концентрации С3 и С4; при искусственном вскармливании доля С3 и С4 увеличивается [57, 139, 142, 181]. Общие уровни КЖК сопоставимы по значениям при обоих видах вскармливания [139, 142]. В исследовании А.С. Midtvedt et al. (1988) продемонстрирована этапность формирования профиля КЖК у детей первых месяцев жизни. Авторы отмечают, что этот процесс – первая сформированная функция, переработка билирубина и холестерина, снижение слизистого секрета возникают позже [136]. Основные отличия по спектру КЖК и составу КМ между детьми первого года жизни фиксируют в течение первых 6 месяцев, когда характер вскармливания имеет решающее значение для формирования и активности КМ. Оценка КЖК и формирования КМ у детей второго полугодия жизни, представленная единичными работами, сложна и разнонаправлена вследствие введения продуктов прикорма и снижения доли грудного вскармливания [81, 108]. По данным О.А. Кондраковой и соавт. (2012), у детей 3–12 мес. жизни резко снижены уровни или отсутствуют С3 и С4, а уровень С5 увеличен. Эти факты отражают отставание в формировании популяций анаэробной микрофлоры либо ее угнетение, они коррелируют с нарушением процесса микробного пищеварения и структурным дисбалансом микробиоценоза (гиперколонизация кишечника условно-патогенными и патогенными аэробными бактериями) [61].

А.С. Midtvedt et al. (1992) при исследовании КЖК у 30 здоровых детей первых 2 лет жизни (в возрасте 0, 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 и 24 мес.) выявили

преобладание С2 и С3 в 1 и 3 мес. Далее авторы наблюдали рост уровней iС4, С4, С5, С6, а в 2 года абсолютное количество всех КЖК, за исключением iС5, достигло показателей взрослого человека. Вместе с тем не у всех детей было зафиксировано типичное для взрослых разнообразие фекальных КЖК к концу исследования, и абсолютное и относительное их количество зависело от вида вскармливания, а также от применения антибиотиков [163].

Важность влияния состава питания на функциональную активность КМ показало исследование С. de Filippo et al. (2012). Авторы оценивали уровень КЖК у африканских детей в возрасте от 1 до 6 лет, проживающих в сельской местности (Буркина-Фасо). Рацион питания этих детей характеризовало более высокое содержание клетчатки, и, в отличие от их европейских сверстников, у них зафиксированы достоверно более высокие уровни КЖК в кале [134].

С. Guerin-Danan et al. (1998) сравнивали влияние на кишечную микрофлору потребления традиционного йогурта, молока, ферментированного йогуртовыми культурами и *Lactobacillus casei* и неферментированного молочного желе. Группа из 39 здоровых детей в возрасте от 10 до 18 месяцев получали по 125 граммов продукта в день в течение 1 месяца. В результате у детей, получавших обогащенные продукты, зафиксировано достоверное снижение уровней разветвленно-цепочечных кислот, являющихся маркерами протеолитической активности. Этот факт свидетельствует о восстановлении количественного и качественного состава КМ на фоне приема ферментированных продуктов [164].

Таким образом, КЖК свидетельствуют о функциональной активности КМ и их образование играет важную роль для организма человека. На современном этапе изучение метаболической функции КМ по уровню и спектру КЖК на донозологическом уровне и на фоне применения пробиотических штаммов и продуктов на их основе является перспективным и актуальным, может быть информативным в период раннего онтогенеза у детей.

На современном этапе накоплено множество новых научных данных не только о метаболитах, образуемых КМ и их влиянии на макроорганизм, но и об особенностях становления микробиоценоза кишечника. Формирование

микрoэкологического статуса ребенка начинается с момента рождения, а по некоторым данным, закладывается у плода во второй половине беременности от матери путем бактериальной транслокации и достигает показателей взрослого человека к 1–3 годам жизни [11, 14, 17, 32, 36, 48, 55, 79, 87, 101, 112, 170, 174]. Однако, несмотря на данные литературы об относительном постоянстве состава КМ, детерминированном генетически, экзогенные и эндогенные факторы нарушают состояние баланса и метаболической активности микробиоценоза кишечника [56]. В современных условиях экзогенными факторами, оказывающими негативное влияние на КМ, являются: экологическая обстановка, неправильное питание, состав микробиоты матери, значительная распространенность урогенитальной инфекции и использование антибактериальной терапии у беременных женщин, механизм родов, осложнения во время родов, принципы стерильного ведения родов, широкая распространенность оперативного родоразрешения, позднее прикладывание к груди, санитарное состояние среды, в которых они проходили, отдельное пребывание новорожденного с матерью, нерациональное использование антибиотиков широкого спектра действия и других противомикробных агентов у детей раннего возраста и матерей [11, 14, 15, 18, 32, 40, 48, 49, 90, 94, 101, 109, 135, 137, 141, 155]. Особенно широко в литературе обсуждается влияние на состояние КМ антибактериальной терапии и питания, а именно: частое неконтролируемое применение антибиотиков, постоянное использование субтерапевтических доз антибиотиков в сельском хозяйстве, которые поступают в организм с продуктами животного происхождения [68, 135]; снижение распространенности и продолжительности грудного вскармливания, несоблюдение правил введения прикормов у детей раннего возраста, несбалансированное питание [8, 14, 48, 55, 56, 101, 115, 134].

Многочисленными исследованиями показано, что в настоящее время состояние КМ у детей первых лет жизни характеризуется неоптимальными параметрами: нестабильность популяционной численности и низкое разнообразие симбионтов, увеличение УПМ и снижение облигатных микроорганизмов,

изменение их метаболической активности, повышенный провоспалительный потенциал [6, 44, 56, 61, 76, 85, 88, 91, 95, 151, 170]. У детей старше года, перешедших «за общий стол», в связи с нарушением организации питания, недостаточным потреблением необходимых нутриентов, включением в рацион «недетских» продуктов происходят функциональные расстройства пищеварения, изменяется состав кишечной микрофлоры [25, 64, 66, 74].

Неоптимальные параметры микробиоценоза кишечника у детей первых лет жизни отражаются на формировании иммунной системы и резистентности детского организма, что обуславливает сохраняющийся высокий уровень инфекционной заболеваемости среди детей [17, 36, 38, 55, 69, 76, 80, 91, 103]. Вместе с тем в литературе широко обсуждается развитие дисбаланса КМ при инфекциях, определяющих тяжесть течения заболевания [20, 24, 59, 103], в итоге формируется «порочный» круг [108, 124, 128, 150, 156, 169]. Все это обуславливает поиск путей повышения резистентности организма и профилактики инфекционных заболеваний, одним из которых является оптимизация состояния КМ [68, 80, 175, 187].

Таким образом, КМ является важной детерминантой здоровья человека и имеет неоспоримое значение для формирования и поддержания иммунной системы организма. Оценка микробиоценоза кишечника, особенно его функциональной активности по уровню и спектру КЖК, и показателей резистентности организма является одним из основных и перспективных параметров, характеризующих состояние здоровья организма человека [66]. Распространенность процессов замедления микробной колонизации кишечника у здоровых детей раннего возраста, высокая частота острой инфекционной патологии и комплексное воздействие других негативных факторов окружающей среды на КМ определяют направление поиска путей профилактики. На сегодня наиболее перспективным в этом направлении признано создание продуктов функционального питания на основе КМП и включение их в рацион питания детей раннего возраста, особенно в критические периоды смены характера

питания (со второго полугодия жизни в качестве кисломолочного прикорма и у детей старше года при переходе к «общему столу»).

1.3. Функциональные пробиотические кисломолочные продукты

КМП являются по своей сути «предшественниками» функциональных пробиотических продуктов благодаря содержанию заквасочных микроорганизмов, их метаболитов, признаны наиболее оптимальными для обогащения пробиотиками и для создания функционального питания [44, 47, 55, 78, 115]. Основой концепции создания функционального пробиотического питания послужили работы И.И. Мечникова, который обосновал целесообразность включения в рацион питания КМП, ферментированных *L. Bulgaricus*, для улучшения здоровья и увеличения продолжительности жизни балканских крестьян [55, 112, 119]. Функциональное питание согласно ILSI (InternationalLifeSciencesInstitute) и ГОСТ Р 52349-2005 «Продукты пищевые функциональные. Термины и определения» – это питание, положительно воздействующее на одну или несколько функций организма человека, которое приводит либо к улучшению состояния здоровья, либо к снижению риска возникновения различных заболеваний при систематическом употреблении за счет наличия в составе физиологически функциональных пищевых ингредиентов (витамины, микроэлементы, пищевые волокна, пребиотики, пробиотики, синбиотики) [37, 106, 119]. Обогащение и ферментация КМП пробиотическими штаммами позволяет в полной мере реализовать их микробиоценозстабилизирующие свойства, придавая продуктам функциональное значение [100, 106, 117]. По мнению ряда авторов, пробиотическое питание является одним из наиболее современных, перспективных и физиологичных способов применения пробиотиков [15, 26, 27, 56, 79, 85 - 89, 101, 102, 160, 162]. По данным Б.А. Шендерова и ряда других ученых, функциональное питание за счет обогащения пищевыми ингредиентами, про- и пребиотиками, оказывая регулирующее влияние на эпигеномные процессы, перспективно для снижения риска возникновения и профилактики заболеваний [117, 119, 140, 178, 184].

Впервые понятие «пробиотик» было предложено Лилли и Стиллиуэллом в 1965 г. [118]. Далее в 1989 г. Рой Фуллер в своих трудах подчеркнул значимость жизнеспособности пробиотических бактерий и продолжил развитие теории о положительном влиянии питания с включением пробиотиков [118]. Термин «probio» происходит от греческих слов «для жизни», соответственно, понятие «probiosis» обозначает содружество двух микроорганизмов, способствующее жизнедеятельности обоих, а «probiotic» – сам организм, участвующий в симбиозе [8, 100]. Сегодня по данным ВОЗ/FAO и ГОСТ Р 52349-2005 «Продукты пищевые функциональные. Термины и определения» к пробиотикам относят непатогенные и нетоксикогенные живые микроорганизмы, систематическое применение которых в адекватных количествах оказывает благоприятное оздоравливающее воздействие на здоровье организма человека (хозяина) в результате нормализации состава и/или повышения биологической активности нормальной микробиоты кишечника [17, 63]. Многочисленные зарубежные и отечественные исследования свидетельствуют о механизмах действия пробиотиков: а) элиминация или подавление роста патогенной или УПМ в пищеварительном тракте путем обеспечения колонизационной резистентности; б) взаимодействие с индигенной микробиотой организма хозяина и создание благоприятной рН среды кишечника; в) стимуляция образования муцинов и способности восстановления кишечной проницаемости; г) положительное стимулирующее влияние на местные метаболические и иммунные процессы за счет активации фагоцитоза, макрофагов, Т- и В-клеток и повышение образования sIgA; д) регуляция моторики кишечника и улучшение всасывания лактозы и кальция; е) регулирующее влияние на метаболические иммунные процессы вне ЖКТ, в т.ч. антиаллергическое действие [17, 26, 32, 36, 46, 47, 55, 112, 124, 127, 152, 156, 171, 172, 175, 179, 184]. Имеется ряд исследований, свидетельствующих о том, что введение в рацион пробиотических КМП способствует стимулированию мукозального иммунитета и повышению sIgA [94, 127, 154, 156].

Сегодня пробиотики представлены ББ (*B. infantis*, *B. longum*, *B. lactis*, *B. bifidm*, *B. breve*, *B. animalis*), ЛБ (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*,

*L. delbrueckii*ssp. *bulgaricus*, *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. casei*), *Streptococcus thermophilus*, *Strepto- (Entero-) coccus faecium* SF 68, *Saccharomyces boulardii* [8, 26, 37, 47, 55, 63, 65, 66, 79, 80, 81, 88, 100, 103, 106, 108, 127, 171, 173, 175] .*St. thermophilus*, создавая анаэробные условия, способствует размножению ББ на поверхности слизистых оболочек и поддержанию их жизнеспособности в ЖКТ [100]. Другие микроорганизмы, такие как *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Streptococcus*, демонстрируют симбиотические взаимоотношения друг с другом [100]. Важно подчеркнуть, что, по данным ВОЗ, Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных препаратов США (FDA), Организации по продуктам питания и сельскому хозяйству ООН (FAO) и других крупных обществ и экспертных групп, пробиотики могут считаться абсолютно безопасными, иметь статус GRAS (Generally Recognized as Safe) и безгранично использоваться в пищевой и фармацевтической промышленности [100, 183].

Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что при отборе пробиотических штаммов для производства продукта важно учитывать возрастные особенности формирования КМ [17, 18, 44, 55, 76]. ББ являются господствующими для КМ ребенка раннего возраста [108]. Впервые в 1889 году Tissier выделил из кала здорового грудного ребенка, находящегося на ГВ, микроорганизм, который позднее был выделен в отдельный вид, названный *Bifidobacterium*, включая штаммы *B. infantis*, *B. longum* и *B. bifidm* и др. [79]. По данным разных зарубежных и отечественных исследований показано, что *B. longum* является преобладающим как в грудном молоке (в 77–98% случаев), так и в составе КМ (60–75%) [17, 67, 76, 94]. По мнению ряда авторов, оптимальным для детей второго полугодия жизни для создания пробиотических КМП является «младенческий» штамм *B. longum* [17, 44, 49, 55, 94]. При выборе пробиотика важно учитывать не только возрастные особенности, но и способ его введения.

У детей раннего возраста наиболее оптимальным является введение пробиотиков в составе пробиотических КМП, где они находятся в жизнеспособной форме и за счет процессов ферментации обогащают КМП продуктами метаболизма

[78]. Эти предпочтения обусловлены, с одной стороны, высокой вероятностью выведения штамма в метаболически неактивной форме в связи с ускоренным транзитом химуса по ЖКТ у ребенка, с другой стороны, необходимостью прохождения стадий репарации, регидратации для перехода из лиофильно-высушенной формы в метаболически активное состояние [78, 88]. Стоит отметить, что введение пробиотиков у детей первого года жизни предпочтительнее во время приема пищи в составе продуктов на основе молока, так как буферные свойства молока повышают сохранность микробиоты [32]. Общеизвестно, что для детей грудного возраста идеальным «функциональным» продуктом считается исключительно грудное молоко, содержащее необходимое количество пре- и пробиотических компонентов (аминокислоты, лактоферрин, лизоцим, sIgA, олигосахариды, витамины и бактерии) [8, 26, 32, 78, 91, 185]. Для детей первого года жизни продукты функционального питания, обогащенные пробиотиками, являются важнейшими составляющими рациона в качестве прикорма или базовой смеси при искусственном питании [9, 44, 71, 79, 99, 115]. Пробиотические продукты детского питания могут быть пресными – адаптированные молочные смеси, в которые введены пробиотические штаммы бифидо- или лактобактерий и, в большинстве случаев, кисломолочными [65]. Пробиотические КМП могут быть жидкими и сухими, а также адаптированными и неадаптированными [65]. По данным Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN), адаптированные кисломолочные смеси – это «младенческая и последующие формулы, заквашенные культурами молочнокислых бактерий в процессе производства, но не содержащие живые бактерии в готовом продукте из-за инактивации бактерий путем термической обработки и других средств» [183]. Для детей старше 8 месяцев ассортимент представлен неадаптированными жидкими пробиотическими КМП прикорма: «Биокефир», «Бификефир», «Бифидокефир», биоiogурты «Агуша» и «Тема», «Бифидок», «Бифилайф», «Бифилин», «Виталакт», «Ацидолакт», «Биолакт», «Наринэ» [44, 65, 78, 87, 101]. Вместе с тем в доступной нам литературе отсутствует информация о применении в детском питании таких биопродуктов,

как биоряженка или биопростокваша. Стоит отметить, что в большинстве случаев обогащение КМП пробиотическими микроорганизмами происходит после процесса заквашивания самого продукта, т.е. пробиотические штаммы не участвуют в процессах ферментации молочного белка и сахара с последующим образованием продуктов метаболизма [66]. Нужно также учесть, что большинство КМП прикорма содержат в составе фрукто-ягодные наполнители и сахар [44, 87, 101]. Однако, по мнению ведущих специалистов в области детской диетологии, при выборе продуктов необходимо учитывать, что в рационе питания детей младше года нецелесообразно использование сахара, так как это приводит к изменению аппетита, неправильному формированию пищевого поведения и большей приверженности детей после года к сладким продуктам, вытеснению других несладких продуктов, а также может способствовать развитию кариеса, избыточной массы, усиливает процессы брожения в кишечнике [1, 7, 15]. По данным литературы, для производства пробиотических КМП значение имеет их «эколого-этническая направленность», т.е. изготовление из регионально производимого молока сельскохозяйственных животных по эмпирически выработанному способу производства на данной территории [15, 113].

На современном этапе накоплено огромное количество доказательств успешного применения пробиотиков у детей не только для лечения, но и для профилактики, поэтому целесообразно включение их в состав продуктов питания [15, 34, 47, 55, 68, 79, 119, 136, 160, 171, 173]. Существует мнение, что долговременное поступление пробиотиков с грудным молоком матери и впоследствии с продуктами питания на первом году жизни ребенка и до 2–3-летнего возраста обеспечивает устойчивую оптимальную колонизацию внутренней среды ЖКТ, оказывает постоянное профилактическое воздействие и обуславливает уровень здоровья в отдаленный период [46, 67, 101, 141, 174].

Известно, что пробиотические КМП различаются по составу не только пробиотических штаммов, но и бактериальной закваски, следовательно, могут отличаться по характеру влияния на микробиоценоз [36, 44, 83, 144, 159]. Кроме того, действие пробиотика на организм штаммоспецифично [19, 34, 36, 58, 67,

101, 173]. Недопустимо механически переносить влияние пробиотика, установленное вне продукта, на сам продукт при обогащении данным штаммом; необходимо оценивать влияние именно пробиотического продукта [44, 79, 81, 160, 183]. Таким образом, оценка влияния КМП, отличающихся пробиотическими штаммами, бактериальными заквасками и способами производства, на состояние микробно-тканевого комплекса кишечника и на функционирование всего организма детей раннего возраста весьма актуальна [20, 27, 36, 44, 46, 47, 52, 79, 107, 160, 183]. Согласно ГОСТ Р 52349-2005 «Продукты пищевые функциональные. Термины и определения» одним из основных требований к функциональным пробиотическим продуктам является научное обоснование и подтверждение эффективности полезных свойств, направленных на сохранение и улучшение здоровья [21].

В литературе достаточно хорошо освещены вопросы влияния обогащенных пробиотиками адаптированных смесей на здоровье детей первого полугодия жизни [47, 49, 71, 143, 144, 177, 183]. По данным Е.М. Булатовой и соавторов (2011), прием смеси с пробиотиками у детей в возрасте 8–10 месяцев, страдающих функциональными нарушениями пищеварения, способствовал устранению срыгиваний и запоров, поддержанию более высокого титра ББ – $10^{8,6}$ КОЕ/г, снижению роста УПМ, повышению sIgA в копрофильtrate с тенденцией к увеличению в слюне [94]. По данным И.А. Беляевой (2000), при функциональных расстройствах кишечника у детей до года, сопровождающихся нарушениями состава КМ, применение пробиотика «Биококтейль НК» и продукта с пробиотическими свойствами «НАН 6-12 с бифидобактериями» благоприятно влияет на клинические симптомы заболевания и состояние микробиоценоза кишечника [12]. По данным С.В. Бельмера и соавторов (2010), использование сухих смесей с пре- и пробиотиками у детей с функциональными нарушениями органов ЖКТ в возрасте 5–10 месяцев способствует нормализации стула, физиологической прибавке массы и улучшению аппетита [11]. В работе А. Granier et al. (2013) при проведении рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования применение в питании детей до года детской

кисломолочной смеси, ферментированной *B. breve* и *St. termophilus* сопровождалось повышением уровня ББ в кале ($p < 0,04$), sIgA в кале и снижением рН кишечного содержимого, сопоставимого с кормлением грудным молоком [144]. В другом зарубежном исследовании показано, что применение молочной смеси, обогащенной *Lactobacillus salivarius* СЕСТ5713, у детей 6 месяцев привело к достоверному увеличению в кале ЛБ и С4 кислоты [177].

Показана эффективность применения КМП (чаще всего биоогуртов) у детей второго полугодия жизни при различных нозологических состояниях КМП: при острой и хронической диарее, аллергических заболеваниях, при непереносимости лактозы [44, 79, 81]. В исследовании А.В. Горелова и соавторов (2007) было показано, что применение пробиотического продукта на основе пробиотических штаммов ББ (включая *B. longum*) у детей старше 3 лет, больных острыми инфекционными диареями «водянистого» типа, в сравнение кефиром способствует сокращению длительности анорексии, вялости, диарейного синдрома и приводит к нормализации параметров функциональной метаболической активности кишечной микробиоты [102]. По данным Д.В. Усенко и соавторов (2007), включение пробиотического продукта на основе ЛБ в комплекс лечения детей в возрасте старше 3 лет при острых кишечных инфекциях повышает эффективность стартовой терапии, способствует более быстрому купированию клинических проявлений, увеличению роста представителей облигатной флоры и снижению УПМ, увеличению уровня sIgA в слюне [103]. Таким образом, в многочисленных клинических исследованиях получены убедительные доказательства эффективности пробиотических продуктов питания при различных нозологических состояниях [65, 101].

Однако оценка влияния пробиотических КМП прикорма у здоровых детей второго полугодия жизни на микробиологические показатели КМ представлена единичными работами [18, 47, 86, 154, 167]. По данным А.И. Сафроновой и соавторов (2000), при первичной оценке влияния различных КМП (кефир, биокефир, биоогурт, бифидок, ряженка) на состояние микробиоценоза кишечника у детей 6–18 мес. жизни, находящихся на различных видах

вскармливания, выявлены явления дисбиоза различной степени. В динамике исследования достоверному увеличению уровня ББ в кишечнике детей способствовали кисломолочные продукты, содержащие живые ББ или бифидогенный фактор в сочетании с высокой кислотностью, а также ряженка, не содержащая ББ и заквашенная термофильным стрептококком. При оценке воздействия на УПМ было выявлено, что группа продуктов, содержащих ББ, подавляла рост ГКП и ЗС, но практически не действовала на грибы и протей, тогда как группа продуктов, не содержащая ББ (кефир, ряженка, «Эвита»), подавляла рост грибов рода *Candida* и протей. Пробиотические КМП разнонаправленно улучшают состояние КМ у детей раннего возраста, что обусловлено различными видами используемых пробиотиков и бактериальных заквасок [86]. В одном из исследований оценивались переносимость детского обогащенного ЛБ йогурта и его влияние на частоту стула детей в возрасте 8 мес.–2 лет [1]. В работе T.R. Carnicer et al. (2006) показано, что при применении молока, ферментированного *L. casei* и *St. thermophilus*, у детей в возрасте 1–3 лет отмечалось увеличение sIgA в слюне ($p < 0,05$), снижение грамтрицательной УПМ в кишечнике ($p < 0,05$) в динамике исследования в сравнении с неферментированным продуктом [154]. В другом зарубежном исследовании показано, что включение в рацион питания здоровых детей 6–24-месячного возраста йогурта, обогащенного *L. casei* в отличие от необогащенного способствует снижению заболеваемости острой диареей ($p < 0,05$) [167]. Оценка показателей КМ у здоровых детей имеет особое значение для профилактики дисбиотических нарушений и развития заболеваний [47, 52, 79]. В целом пробиотические КМП функционального значения, обогащенные безопасными «младенческими» штаммами ББ, особенно в ассоциации с термофильным стрептококком, усиливающим положительные свойства продукта, оказывают положительное влияние на состояние КМ. Однако в зависимости от используемого пробиотического штамма, вида бактериальной закваски и способа получения пробиотические продукты могут оказывать неравнозначное влияние,

что обосновывает проведение оценки эффективности и переносимости вновь создаваемых продуктов у детей раннего возраста.

Таким образом, питание представляется одним из ведущих факторов, определяющих здоровье детей раннего возраста. Введение прикорма является значимым этапом в жизни ребенка первого года жизни. При этом КМП занимают важное место в рационе питания благодаря высокой биологической ценности, многим полезным для детского организма свойствам, основным из которых является положительное влияние на состояние микробной эндозоологии ЖКТ. Учитывая первостепенное значение организации питания и роль КМ для роста и развития детского организма, с одной стороны, и распространенность процессов неоптимальной микробной колонизации кишечника у здоровых детей раннего возраста, высокий уровень заболеваемости среди детей и взаимоотношающее влияние этих состояний, представляется актуальным и необходимым поиск путей оптимизации питания и микробной колонизации кишечника у детей первых лет жизни. Наиболее перспективным направлением в данной сфере признано создание продуктов функционального питания, где КМП, являясь предшественниками и оптимальной основой пробиотических продуктов для здоровых детей, занимают важное профилактическое значение.

В последнее десятилетие в нашей стране сокращается функционирование молочных кухонь в регионах, отмечается развитие централизованных производств кисломолочных продуктов детского питания, обогащенных пробиотиками. Как правило, данные продукты характеризуются короткими сроками годности. В связи с этим, в ряде регионов (в частности, г. Киров и Кировская область) существует проблема стабильного обеспечения поставок свежей кисломолочной продукции детского питания для регулярного приема в качестве прикорма. Представляется актуальным исследование особенностей введения продуктов кисломолочного прикорма у детей раннего возраста. Ввиду актуальности концепции пробиотического питания и наличия потребительского спроса в секторе кисломолочных продуктов прикорма в городе Кирове было разработано и налажено собственное производство новых функциональных

пробиотических кисломолочных продуктов – биоряженки и биопростокваши, сертифицированных как продукты детского питания. По доступным источникам публикаций установлено что, аналогичные продукты ранее не производились и не использовались как продукты прикорма на территории России. Представляется актуальным дальнейшее исследование влияния функциональных пробиотических кисломолочных продуктов прикорма у здоровых детей раннего возраста на процессы формирования микробной эндоэкологии и неспецифической резистентности детского организма, являющиеся важными параметрами оценки состояния здоровья, для совершенствования профилактических мероприятий. Учитывая вышесказанное, представляется целесообразным и актуальным научное обоснование применения новых функциональных пробиотических кисломолочных продуктов биоряженки и биопростокваши в питании детей раннего возраста с учетом оценки параметров состояния здоровья и КМ детского организма.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на клинической базе ГБОУ ВПО «Кировская ГМА» – в поликлинике №2 КОГБУЗ «Детский клинический консультативно-диагностический центр» (главный врач А.А. Рябов) и носит характер открытого проспективного рандомизированного клинического наблюдения. Проведение данной работы было одобрено локальным этическим комитетом Кировской ГМА (выписка из протокола №12-11 от 06.06.2012). Протокол проведения работы согласован с НИИ питания РАМН (руководитель отдела детского питания д.м.н., профессор И.Я. Конь). Общеклинические анализы крови, мочи и копроцитограмма выполнены в лаборатории КОГБУЗ «Кировский ДККДЦ» (гл. врач А.А. Рябов, зав. лабораторией Т.П. Кондратьева); микробиологическое исследование кала на дисбактериоз – в бактериологической лаборатории КОГБУЗ «Кировская инфекционная клиническая больница», (гл. врач к.м.н. А.А. Осокина, зав. бактериологической лабораторией М.В. Попонина), биохимическое исследование фекалий на спектр КЖК (ООО «Уни-мед», г. Москва, под руководством д.м.н., профессора М.Д. Ардатской), исследование уровня sIgA в секрете ротовой полости осуществляли в иммунологической лаборатории КОГБУЗ «Кировская областная детская клиническая больницы» (гл. врач А.В. Андронов, зав. иммунологической лабораторией Е.В. Юферева).

2.1. Объект наблюдения

В работу вошли данные о 167 здоровых детях 8–12-месячного возраста, которые наблюдались в поликлинике № 2 КОГБУЗ «Детский клинический консультативно-диагностический центр».

Все исследования проведены в соответствии Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 266 от 19.07.2003 г. «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации», национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005, Федеральным законом Российской Федерации № 323 «Об

охране здоровья граждан». Отбор контингента осуществлялся с учетом критериев включения.

Критерии включения:

1. Здоровые доношенные дети (срок гестации не менее 38 недель, оценка по шкале Апгар не менее 7 баллов).
2. Возраст 8–12 месяцев включительно.
3. Дети, проживающие на одной территории.
4. Дети, при вскармливании которых не использовались смеси и продукты прикорма с пробиотиками за 2 месяца до исследования.
5. Согласие родителей.

Критериями исключения являлись:

1. Наличие острых инфекционных заболеваний, прием антибиотиков и пробиотиков в течение 30 дней до начала исследования.
2. Индивидуальная непереносимость молочных продуктов (непереносимость белка коровьего молока в анамнезе, положительный тест на лактазную недостаточность по методике Бенедикта).
3. Наличие клинических и лабораторных признаков анемии, рахита, гипотрофии, паратрофии, нарушений пищеварения к моменту исследования.
4. Развитие острых инфекционных заболеваний, прием антибиотиков и пробиотиков в период получения исследуемых продуктов.
5. Отказ от приема продуктов.

Работа состояла из 3 этапов (рис. 1). На первом этапе с учетом критериев включения проанализированы 203 медицинские амбулаторные карты ребенка (ф. 112/у) согласно расчетам репрезентативной выборки. Далее при получении информированного согласия проводилось интервьюирование родителей для изучения особенностей введения продуктов прикорма у детей на региональном уровне и опрос родителей о состоянии здоровья детей по разработанным анкетам. В результате было проанкетировано и отобрано для дальнейшего этапа 167 человек.

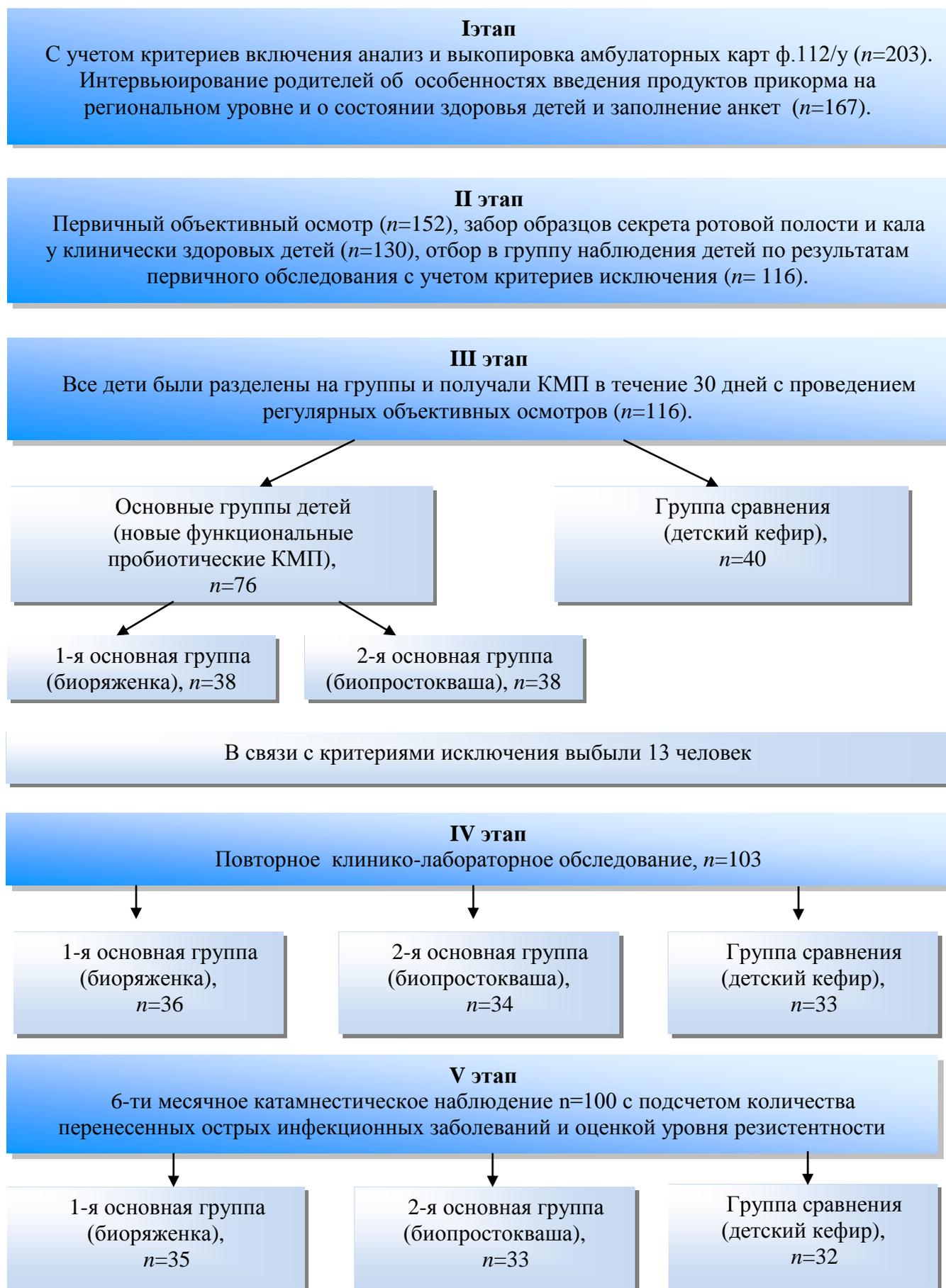


Рис. 1. Дизайн исследования

На втором этапе выполнялось первичное клинико-лабораторное обследование (антропометрическое измерение, объективный осмотр, общий анализ крови, общий анализ мочи, копроцитограмма) для выявления критериев исключения. На этом же этапе у клинически здоровых детей осуществлялся забор секрета ротовой полости для первичной оценки содержания sIgA, образцов кала для бактериологического исследования и оценки уровня и спектра КЖК. Было осмотрено 152 ребенка, с учетом критериев исключения было отобрано для первичного обследования 130 детей. По результатам первичного обследования с учетом критериев исключения в группу наблюдения было отобрано 116 человек.

На третьем этапе рандомизация всей выборки (116 чел.) осуществлялась методом непрозрачных запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов. Все дети были разделены на три группы: две основные, которые получали новые функциональные пробиотические КМП (1-я основная группа (38 детей) получали биоряженку, 2-я основная группа (38 детей) биопростоквашу). В группу сравнения вошли 40 детей, получавших детский кефир. В течение 30 дней осуществлялась выдача КМП прикорма (ежедневно 1 раз в день по 150 мл) с регулярным объективным осмотром детей (1 раз в 7 дней) для оценки появления жалоб, переносимости продукта, для выявления симптомов аллергических проявлений, нарушений пищеварения, инфекционных заболеваний и уточнения характера стула (со слов родителей). В период приема продуктов родителям было предложено заполнять дневники наблюдения по разработанной форме. В связи с критериями исключения в процессе наблюдения выбыли 13 детей. По причине возникновения острых инфекционных заболеваний в период приема продуктов из групп наблюдения выбыли 9 человек (из 1-й основной – 2 чел., из 2-й основной – 4 чел., из группы сравнения – 3 чел.). По причине отказа от приема продуктов из группы сравнения выбыли 4 ребенка.

На четвертом этапе осуществляли повторное клинико-лабораторное обследование (антропометрическое измерение, объективный осмотр, общий анализ крови, общий анализ мочи, копроцитограмма), забор секрета ротовой полости и исследование уровня sIgA, бактериологическое исследование кала и

оценку КЖК в кале у 103 детей: 1-я основная группа – 36, 2-я основная группа – 34, группа сравнения – 33 человека.

На пятом этапе в течение 6 месяцев проводилось катamnестическое наблюдение, на основании анализа данных амбулаторных карт и анкетирования родителей осуществлялся сбор сведений о состоянии здоровья наблюдавшегося контингента детей. Учитывали сведения о количестве перенесенных острых инфекционных заболеваний с последующей оценкой уровня резистентности. На этапе катamnестического наблюдения осталось 100 человек (1-я основная группа – 35, 2-я основная группа – 33, группа сравнения – 32 человека).

2.2. Характеристика продуктов

Дети основных групп получали функциональные пробиотические жидкие КМП – биоряженку и биопростоквашу. Продукты жидкие кисломолочные для детского питания биоряженка «Бифидум Вятская Неженка» и биопростокваша «Бифидум Вятская Снежинка» были разработаны и изготавливаются на Кировском предприятии, основанном в 1992 г. Данные продукты производятся по уникальной инновационной запатентованной технологии (Патент РФ №2483557 «Способ получения кисломолочного продукта», приоритет от 11.10.2011). В основе технологии лежит термостатный способ, характеризующийся сквашиванием продукта после его фасовки в упаковку в термокамере. Особенности способа производства являются температурные и временные режимы процесса сквашивания, а также применение определенного соотношения заквасочных культур. Отличительной чертой приготовления биоряженки и биопростокваши являются внесение жидкой закваски метаболически активных штаммов молочнокислых и пробиотических микроорганизмов и ферментация продуктов с участием пробиотических штаммов. Это обеспечивает накопление в КМП продуктов метаболизма пробиотических бактерий, включая КЖК. В качестве пробиотических микроорганизмов для производства биоряженки и биопростокваши применяют штамм *Bifidobacterium longum* B379M, получаемый из НИИ микробиологии и эпидемиологии им. Н.Г. Габрического, и штамм

Streptococcus thermophilus ТВп, получаемый из коллекции микроорганизмов ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт молочной промышленности». Содержание ББ в продуктах не менее 10^6 КОЕ/см³, молочнокислых микроорганизмов, включая термофильный стрептококк, не менее 10^7 КОЕ/см³ на конец срока годности продуктов.

Дети 1-й основной группы получали биоряженку, производимую на основе топленого молока, дети 2-й основной группы – биопростоквашу на основе пастеризованного молока, дети группы сравнения – детский кефир (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика исследуемых продуктов

№ п/п	Показатель	Продукты		
		Биоряженка	Биопростокваша	Детский кефир
1.	Молоко коровье	Топленое	Пастеризованное	Пастеризованное
2.	Закваски микроорганизмов	Молочнокислые бактерии		Кефирные грибки*
3.	Закваски пробиотиков	<i>Bifidobacterium longum</i> B379M, <i>Streptococcus thermophilus</i> ТВп		Нет
4.	Способ производства	Термостатный, запатентованный		Резервуарный
5.	Вид брожения	Молочнокислое		Молочнокислое и спиртовое
6.	Пищевая ценность на 100 г продукта			
	Белки	2,8		2,8
	Жиры	3,2		3,2
	Углеводы	4,5		4,1
	Ккал	58		56
7.	Вкус	Топленого молока	Чистый кисломолочный	Кисломолочный, кислый
8.	Цвет	Светло-кремовый	Молочно-белый	Молочно-белый
9.	Массовая доля жира, %	3,2		
10.	Кислотность, Т ⁰	60–80		100–110
11.	Срок годности	7 суток		72 часа

* –Технический регламент Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» ТР ТС 033/2013.

При топлении молоко подвергается термической обработке при температуре от 85 до 99 °С с выдержкой не менее 3 часов [98]. Данные продукты сертифицированы как продукты детского питания, и имеются свидетельства о

государственной регистрации (прилож. 3, 4). Дети группы сравнения получали неферментированный пробиотиками КМП – детский кефир (ТУ 9220-008-0036400-93, производство МКУ «Кирово-Чепецкая детская молочная кухня»), продукт сертифицирован. Биоряженка и биопростокваша за счет заквасочных пробиотических культур и сквашивания ими молочного белка и молочного сахара имеют высокие органолептические и функционально-пробиотические свойства, что связано с особенностями технологии производства. Одной из отличительных особенностей данных продуктов является их невысокая кислотность, приближенная к адаптированным продуктам.

2.3. Методы исследования

Была проведена выкопировка амбулаторных карт, анкетирование родителей со сбором анамнеза, в динамике (до и после окончания 30-дневного приема КМП прикорма) объективный осмотр с антропометрией, лабораторное обследование; наблюдение детей в течение 6 месяцев в катамнезе. Объем проведенных исследований представлен в таблице 2.

Таблица 2

Объем проведенных исследований

Наименование исследования	Количество обследований (ед. инф.)		
	1-е	2-е	Всего
Анализ амбулаторных карт	203	0	203
Интервьюирование родителей и заполнение анкет наблюдения	167	0	167
Общий первичный педиатрический осмотр	152	0	152
Общий анализ крови	130	97	227
Общий анализ мочи	130	101	231
Копроцитограмма	130	99	229
ИФА секрета ротовой полости на уровень sIgA	130	101	231
Микробиологическое исследование кала	103	95	198
Оценка уровня и спектра КЖК в кале	103	103	206
Анализ дневников наблюдений родителей	-	101	101
Анализ амбулаторных карт и анкетирование родителей в катамнезе	-	100	100

Клиническое наблюдение

Объективный осмотр детей, включая оценку антропометрических показателей (масса, длина, окружность грудной клетки, окружность головы) с использованием ростомера, весов и сантиметровой ленты проводился при первичном осмотре, в период получения продуктов в течение 30 дней каждые 7 дней и сразу после окончания приема продуктов. Детально изучались амбулаторные карты, проводился сбор жалоб, анамнеза и объективный осмотр для оценки состояния здоровья детей и выявления критериев исключения. На каждого ребенка заполнялись анкета наблюдения и дневники наблюдения врача и родителей (заполнялась в период приема продуктов родителями самостоятельно), анкета наблюдения в катамнезе.

Лабораторные методы исследования

1. Общий анализ крови: показатели периферической крови с подсчетом эритроцитов ($10^{12}/л$), гемоглобина (г/л), лейкоцитов ($10^9/л$), эозинофилов (%), скорости оседания эритроцитов (мм/ч).
2. Общий анализ мочи: исследование относительной плотности мочи, рН, уровень белка, подсчет форменных элементов (лейкоцитов, эритроцитов в поле зрения), выявление эпителия (плоского и переходного), бактерий, слизи, солей (в поле зрения).
3. Копроцитограмма: консистенция, рН, запах, цвет, реакция кала на скрытую кровь, на белок, на стеркобилин, на билирубин; содержание растительной клетчатки (перевариваемая, неперевариваемая), мышечных волокон без исчерченности, нейтрального жира, жирных кислот, мыл, крахмала внутриклеточного и внеклеточного, йодофильной флоры, кристаллов оксалатов, слизи, дрожжевых клеток, эпителия, лейкоцитов, эритроцитов (в поле зрения).
4. Проба Бенедикта – полуколичественный тест на определение лактозы в кале (для выявления лактазной недостаточности).
5. Функциональная активность представителей КМ оценивалась по уровню и спектру КЖК в кале методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) в лаборатории ООО «Уни-мед» (г. Москва) под руководством

профессора, д.м.н. М.Д. Ардатской (Патент на изобретение РФ №2002119447 «Способ разделения смеси жирных кислот, фракций C2-C7 методом газожидкостной хроматографии. Приоритет от 23.07.2002 г.). После забора образцы кала замораживались при температуре -20°C , в течение месяца после замораживания отправлялись на исследование. Определялись следующие показатели: абсолютное суммарное содержание КЖК (АСС КЖК), содержание C2, C3, C4 кислот, суммарное относительное содержание изокилот (iC_n), рассчитывались анаэробный индекс (АИ), отношение абсолютного содержания изовалериановой кислоты к валериановой кислоте ($iC5/C5$).

6. Состав КМ изучался методом бактериологического исследования кала с оценкой результатов согласно действующему ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (приказа № 231 Минздрава России от 09.06.2003) и по методике Р.В. Эпштейн–Литвак и Ф.П. Вильшанской [3].

7. Оценка уровня секреторного иммуноглобулина А sIgA в секрете ротовой полости проводилась методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора «IgA секреторный – ИФА- БЕСТ» по методике ЗАО «ВЕКТОР–БЕСТ». Пробы секрета ротовой полости у детей забирались утром натощак при помощи одноразового шприца без стимуляции. После сбора образцы замораживались при температуре -20°C , в течение месяца после замораживания отправлялись на исследование.

Опросно-анкетные методы

1. Интервьюирование родителей об особенностях введения продуктов прикорма на региональном уровне и состоянии здоровья детей проводилось методом анкетирования. Было проанкетировано 167 человек. Анкета наблюдения была разработана автором и состояла из четырех блоков. Первый блок содержал вопросы об общих данных о ребенке и вопросы социальной направленности (семейный анамнез, данные о родителях). Второй блок касался изучения состояния здоровья и развития ребенка: жалобы, антенатальный, аллергологический анамнез, анамнез заболеваний, данные о вакцинации, об особенностях вскармливания и введения прикормов. Третий блок содержал

вопросы для оценки информированности родителей о важности включения в рацион питания КМП детского питания, а также для оценки условий и возможности их приобретения родителями в свободной продаже.

2. В течение 30 дней на фоне приема продуктов заполнялись дневники наблюдения врача и родителей. Дневник наблюдения врача был разработан автором и включал разделы жалобы, отметку о получении продукта, результаты антропометрии (масса и длина тела) и объективного осмотра. Дневники наблюдения родителей заполнялись родителями самостоятельно и включали: оценку отношения ребенка к продукту («ест охотно», «неохотно», «отказывается»), наличие кожных изменений и изменение характера стула. Форма дневника наблюдения родителей и балльная оценка показателей были согласованы с отделом детского питания НИИ питания РАМН (прилож. 1, 2).

3. Производилась оценка уровня резистентности организма детей к острым инфекционным заболеваниям методом расчета индекса частоты острых инфекционных заболеваний (J_{oz}). Большинство способов оценки факторов иммунологической резистентности (по показателям клеточного и гуморального иммунитета) инвазивны и основаны на взятии крови, что связано с техническими трудностями у детей раннего возраста. Поэтому оценка показателей резистентности организма ребенка к острым инфекционным заболеваниям производилась расчетным методом, для этого осуществлялось наблюдение в катамнезе в течение 6 месяцев. За казаный период на основании анализа данных амбулаторных карт и опроса родителей осуществлялся сбор сведений о состоянии здоровья наблюдавшегося контингента и заполнялись анкеты наблюдения в катамнезе, разработанные автором. Учитывая сведения о количестве перенесенных острых заболеваний рассчитывался $J_{oz} = \text{количество перенесенных ребенком острых заболеваний} / \text{число месяцев наблюдения}$. Оценка резистентности организма ребенка в зависимости от J_{oz} у детей проводилась в соответствии с критериями, представленными в таблице 3 (по данным М.А. Куршина, 1989; В.А. Доскиной, 2010) [39, 105].

Оценка резистентности организма ребенка в зависимости от J_{03}

Кратность заболеваний	Оценка
Отсутствие заболеваний в течение года	Высокая
1-3 заболевания в год ($J_{03}=0-0,32$)	Хорошая
4-5 заболеваний в год ($J_{03}=0,33-0,49$)	Сниженная
6-7 заболеваний в год ($J_{03}=0,5-0,6$)	Низкая
8 и более заболеваний в год ($J_{03}=0,67$ и $>$)	Очень низкая

2.4. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием лицензионных программных средств STATISTICA10, MicrosoftExcelXP. Определяли удельный вес ряда данных с целью характеристики структуры показателя (%). Рассчитывались для оценки характера распределения показателей критерий Шапиро-Уилка, для оценки наличия в исследуемой выборке выбросов критерий Граббса. Для описания показателей в режиме описательной статистики рассчитывались среднее арифметическое значение (M), доверительный интервал и стандартное отклонение (σ) для вероятной ошибки 95 % ($p<0,05$), стандартная ошибка среднего арифметического (m), медиана (Me), минимальные (\min) и максимальные значения (\max). С целью оценки показателей нормального распределения в режиме параметрической статистики определяли критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p<0,05$, высоко достоверными – при $p<0,01$ и $p<0,001$, недостоверными при $p>0,05$. Для статистического анализа показателей, распределение которых отличалось от нормального, использовался режим непараметрической статистики (для сравнения двух зависимых переменных критерий Вилкоксона, для сравнения двух независимых переменных U-критерий Манна-Уитни). При обработке результатов уровня sIgA в секрете ротовой полости у детей в динамике рассчитывался показатель дельты натурального логарифма sIgA ($Dlt \ln sIgA$) между значениями до и после приема: $Dlt \ln sIgA = \ln sIgA_{до} - \ln sIgA_{после}$. В ходе статистической обработки значение уровня резистентности было проранжировано.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ ВВЕДЕНИЯ ПРОДУКТОВ ПРИКОРМА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ 8-12 МЕСЯЦЕВ

3.1. Анализ введения продуктов прикорма у детей

Несмотря на определенные достигнутые успехи в последние годы в развитии централизованных производств обогащенных пробиотиками КМП, в секторе детского питания в отдельных регионах (например, в Кировской области) отсутствует стабильная система поставки свежей КМП прикорма с короткими сроками годности без сахара и наполнителей. В г. Кирове функционирует одна молочная кухня в г. Кирово-Чепецке. Таким образом, на местном уровне существует проблема обеспечения детей первого года жизни свежими функциональными продуктами кисломолочного прикорма без сахара и без наполнителей.

С учетом сложившейся обстановки, для выявления особенностей введения кисломолочных продуктов прикорма у детей на региональном уровне мы провели интервьюирование родителей. Нами было проанкетировано 167 родителей, имеющих детей первого года жизни (50,3% мальчиков и 49,7% девочек), средний возраст детей $9,7 \pm 0,11$ месяца. В 102 семьях (61,7%) ребенок был первым рожденным, в 55 семьях (32,9%) – вторым и в 10 семьях (6%) – третьим. Учитывая специфику исследования, в опросе приняли в основном участие мамы, поскольку они, как правило, чаще ухаживают за детьми и проводят с ними больше времени, чем другие члены семьи.

Первый блок анкеты содержал вопросы социальной направленности. Оценка семейного анамнеза: большинство опрошенных проживают в полных семьях – 157 чел. (94%); в 61,7% случаев (103 ребенка) в семье один ребенок, реже два – 31,1% (52 ребенка) и три – 7,2% (12 детей). Практически все опрошенные проживают в благоустроенных квартирах – 165 чел. (98,8%), лишь незначительная доля – в общежитии и в своем доме – по 1 человеку (0,6%). Уровень образования родителей: имеют высшее или незаконченное высшее

образование 106 матерей (63,5%) и 80 отцов (47,9%), среднее специальное образование – 61 (36,5%) и 87 (52,1%) человек соответственно; высшее и незаконченное высшее у обоих родителей – 65 семей (38,9%), у одного из родителей – 56 семей (33,5%); среднее образование у обоих родителей – 46 семей (27,5%). Категория работников, к которым отнесли себя опрошенные: служащие/работники наемного труда – 129 матерей (77,3%) и 129 отцов (77,2%), занятые на производстве – 7 матерей (4,2%) и 12 отцов (7,2%) соответственно; предприниматели – 6 матерей (3,6%) и 17 отцов (10,2%) соответственно, безработные – 25 матерей (15%) и 9 отцов (5,4 %) соответственно. Средний возраст отцов составлял $35,7 \pm 1,5$ г., матерей $29,5 \pm 0,37$ г. Таким образом, анализ социальной структуры опрошенных показал, что в исследовании приняли участие в основном женщины в возрасте 29-30 лет, служащие/наемные работники (77%), с высшим или незаконченным высшим образованием (63,5%), имеющие чаще (61,7%) одного ребенка.

Второй блоком опроса посвящен оценке особенностей введения детям первого года жизни продуктов прикорма. Родителям было предложено ответить на вопросы о сроках введения блюд и продуктов прикорма. В соответствии с Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ (2010) в рекомендуемые сроки вводились в большинстве случаев овощное пюре (85,6%), фруктовое пюре (73,1%), безмолочная и молочная каша (52,7 и 56,3% соответственно), менее чем у половины детей – фруктовый сок (47,3%), хлеб и печенье (43,7%), менее чем у 1/3 детей в срок вводились творог (28,1%), мясное пюре (26,3%), желток (23,4%), КМП (18,6%) и рыбное пюре (12%). В рационе остальных детей, у которых не были соблюдены сроки введения прикормов, в основном ранее рекомендуемых сроков вводились хлеб и печенье (43,1%), КМП (23,4%), желток (20,4%) и фруктовый сок (16,8%); позже рекомендуемых сроков – мясное пюре (59,9%), творог (48,5%), молочная каша (28,7%), желток (19,2%), не вводились в большинстве случаев рыбное пюре (73,7%) и КМП (51,5%). Стоит отметить, что более чем в 80% случаях имеет место отставание от сроков введения кисломолочного прикорма. Так, в половине

случаев КМП не были введены на момент опроса, при этом в большинстве (55 чел. – 64%) случаев дети были старше 8 месяцев возраста (табл. 4, 5). Полученные нами данные о нарушении сроков введения прикорма у детей первого года жизни согласуются с данными Ю.С. Рафиковой (2015) [73].

Таблица 4

Особенности введения продуктов углеводного прикорма у детей в группе наблюдения, $n=167$, абс. (%)

№ п/п	Введение прикорма	Продукты и блюда углеводного прикорма					
		Овощ-ное пюре	Безмо-лочная каша	Молоч-ная каша	Фрукто-вый сок	Фрукто-вое пюре	Хлеб, печенье
1	Рекомендуе-мые сроки*	4-6 мес.	4-6 мес.	4-6 мес.	4-6 мес.	4-6 мес.	7-8 мес.
2	Введен в срок	143 (85,6)	88 (52,7)	94 (56,3)	79 (47,3)	122 (73,1)	73 (43,7)
3	Не соблюде-ны сроки	24 (14,4)	79 (47,3)	73 (43,7)	88 (52,7)	45 (26,9)	94 (56,3)
3.1	Не введен в срок	2 (1,2)	50 (29,9)	22 (13,2)	37 (22,2)	5 (3)	13 (7,8)
3.2	Введен раньше срока	6 (3,6)	5 (3)	3 (1,8)	28 (16,8)	16 (9,6)	72 (43,1)
3.2.1	На 1 месяц	6 (3,6)	5 (3)	2 (1,2)	25 (15)	15 (9)	50 (29,9)
3.2.2	На 2 месяца	0	0	1 (0,6)	3 (1,8)	1 (0,6)	14 (8,4)
3.2.3	На 3 месяца	0	0	0	0	0	8 (4,8)
3.2.4	На 4 месяца	0	0	0	0	0	0
3.3	Введен позже срока	16 (9,6)	24 (14,4)	48 (28,7)	23 (13,8)	24 (14,4)	9 (5,4)
3.3.1	На 1 месяц	13 (7,8)	23 (13,8)	30 (18)	16 (9,6)	16 (9,6)	7 (4,2)
3.3.2	На 2 месяца	2 (1,2)	0	10 (6)	6 (3,6)	6 (3,6)	2 (1,2)
3.3.3	На 3 месяца	0	0	6 (3,6)	0	2 (1,2)	0
3.3.4	На 4 месяца	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,2)	1 (0,6)	0	0

*Рекомендации Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни (2010).

Особенности введения продуктов белкового прикорма у детей в группе наблюдения, $n=167$, абс. (%)

№ п/п	Введение прикорма	Продукты/блюда белкового прикорма				
		Мясное пюре	Творог	Желток	Рыбное пюре	КМП
1	Рекомендуемые сроки*	6 мес.	6 мес.	7 мес.	8 мес.	8 мес.
2	Введен в срок	44 (26,3)	47 (28,1)	39 (23,4)	20 (12)	31 (18,6)
3	Не соблюдены сроки введения	123 (73,7)	120 (71,9)	128 (76,6)	147 (88)	136 (81,4)
3.1	Не введен в срок	17 (10,2)	25 (15)	62 (37,1)	123 (73,7)**	86 (51,5)***
3.2	Введен раньше срока	6 (3,6)	14 (8,4)	34 (20,4)	13 (7,8)	39 (23,4)
3.2.1	На 1 месяц	4 (2,4)	9 (5,4)	22 (13,2)	7 (4,2)	26 (15,6)
3.2.2	На 2 месяца	2 (1,2)	5 (3)	5 (3)	4 (2,4)	9 (5,4)
3.2.3	На 3 месяца	0	0	7 (4,2)	2 (1,2)	3 (1,8)
3.2.4	На 4 месяца	0	0	0	0	1 (0,6)
3.3	Введен позже срока	100 (59,9)	81 (48,5)	32 (19,2)	11 (6,6)	11 (6,6)
3.3.1	На 1 месяц	52 (31,1)	40 (24)	21 (12,6)	7 (4,2)	9 (5,4)
3.3.2	На 2 месяца	42 (25,1)	29 (17,4)	8 (4,8)	3 (1,8)	2 (1,2)
3.3.3	На 3 месяца	5 (3)	9 (5,4)	3 (1,8)	1 (0,6)	0
3.3.4	На 4 месяца	1 (0,6)	3 (1,8)	0	0	0

*Рекомендации Национальной программы вскармливания детей первого года жизни (2010).

**Из этих детей 40 (32,5%) были дети в возрасте 8 месяцев на момент анкетирования родителей.

***Из этих детей 31 чел. (36%) были в возрасте 8 месяцев на момент анкетирования родителей.

При оценке сроков введения прикорма у тех детей, которым на момент анкетирования были введены те или иные блюда и продукты прикорма, было выявлено, что средний возраст детей при введении прикорма в группе наблюдения составил 6 месяцев, при этом самый ранний срок введения равнялся

2 месяцам, что согласуется с данными другого исследования [73], самый поздний – 11–12 месяцев. Средний возраст детей при введении продуктов углеводного прикорма (овощи, фрукты, каша, хлеб) соответствовал рекомендуемым срокам, что касается продуктов белкового прикорма, то период введения желтка и рыбного пюре соответствовал рекомендуемым срокам, КМП были введены раньше на 1 месяц, а творог и мясное пюре – на 1 месяц позже (табл. 6).

Таблица 6

Сроки введения блюд и продуктов прикорма у детей в группе наблюдения, $n=167$ (Me , min; max)

Продукты/блюда прикорма	Количество детей, у которых был введен прикорм, абс. (%)	Сроки введения прикорма, мес.		
		Me	min	max
Овощное пюре	165 (98,8)	5	3	10
Безмолочная каша	117 (70,1)	6	3	12
Молочная каша	145 (86,8)	6	2	10
Фруктовый сок	130 (77,8)	5	2	10
Фруктовое пюре	162 (97)	5	2	9
Хлеб/печенье	154 (92,2)	7	4	10
Мясное пюре	150 (89,8)	7	3	10
Творог	142 (85)	7	4	10
Желток	105 (62,9)	7	4	10
Рыбное пюре	44 (26,3)	8	5	11
КМП	81(48,5)	7	4	10

Анализ результатов ответов на первый блок вопросов показал, что в большинстве случаев наблюдается нарушение сроков введения блюд и продуктов прикорма у детей первого года жизни, что согласуется с данными исследования, проведенного в Томской области Ю.С. Рафиковой и соавт. (2015).

Представляло интерес изучение структуры КМП, которые вводятся детям на первом году жизни. По результатам опроса было выявлено, что при введении КМП в разные сроки (48,5%) более чем в 80% случаях (66 чел. – 81,5%) использовались продукты, не сертифицированные как детское питание. При этом более чем в половине случаев (52 чел. – 64,2%) вводились только продукты, не

сертифицированные как детское питание, менее четверти опрошенных вводили как продукты детского питания, так и КМП не из детского сектора (14 чел. – 17,3%); только сертифицированные детские продукты вводили 13 чел. (16%), 2,5% респондента затруднились с ответом. В связи с тем, что продукты, не сертифицированные как детское питание, отличаются от продуктов детского питания по требованиям, предъявляемым к физико-химическим и микробиологическим показателям, условиям упаковки и сертификации [96], не рекомендуется их использование в питании детей первого года жизни. Включение в рацион питания детей продуктов недетского сектора родители объясняли тем, что данные продукты местного производства и их ежедневно можно приобрести свежими, представлен широкий ассортимент в виде несладких продуктов без наполнителей.

Таким образом, в большинстве случаев у детей первого года жизни в г. Кирове в рекомендуемые сроки в соответствии с Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни (2010) вводятся продукты прикорма – источники углеводов: овощное и фруктовое пюре, фруктовый сок, каша, хлеб и печенье. Продукты прикорма, являющиеся источником белка, мясное и рыбное пюре, а также творог и КМП, которые оказывают влияние на процессы микробной колонизации кишечника, в большинстве случаев (более 80%) вводятся в рацион питания детей первого года жизни в нерекомендуемые сроки, при этом в структуре КМП прикорма преобладают продукты, не сертифицированные как детское питание. Вышесказанное подтверждает возможность возникновения риска нежелательных последствий для процессов микробной колонизации кишечника и функционирования ЖКТ у детей второго полугодия жизни.

Третий блок анкеты включал вопросы, связанные с оценкой информированности родителей о необходимости введения КМП прикорма и возможностями их приобретения в г. Кирове. Кроме того, он содержал следующие вопросы: насколько устраивает ассортимент предлагаемых КМП прикорма, что бы родители желали приобретать и на что обращают внимание при

выборе КМП детского питания? Большинство опрошенных (97,6%) считают необходимым включать КМП детям в возрасте до года, 4 человека (2,4%) затруднились ответить. Из всех опрошенных только 49 человек (29,3%) смогли дать ответ на вопрос «почему необходимо вводить КМП у детей до года» и основные ответы в половине случаев касались положительного влияния на работу пищеварительного тракта и на состояние микрофлоры кишечника, при этом только двое отметили, что вводили КМП по рекомендации педиатра (табл. 7).

Таблица 7

Мнение родителей о причинах необходимого включения в рацион питания КМП у детей до года, $n=49$, абс. (%)

№ п/п	Варианты ответов родителей	Количество
1	Положительное влияние на микрофлору кишечника	15 (30,6)
2	Для улучшения работы кишечника и нормализации стула	10 (20,4)
3	Для разнообразия рациона питания	5 (10,2)
4	Полезны для организма ребенка, содержат витамины и кальций	5 (10,2)
5	Не знаю пользы, для сытости	4 (8,2)
6	Чтобы организм ребенка привыкал к КМП	3 (6,1)
7	Для повышения иммунитета	3 (6,1)
8	Для расширения рациона питания	2 (4,1)
9	Рекомендовал врач-педиатр	2 (4,1)

Таким образом, родители информированы о важности включения в рацион питания детей до года КМП, но в 70% (118 чел.) случаев не знают, чем важны и полезны КМП прикорма для организма ребенка первого года жизни.

Представляет интерес не только оценка информированности родителей о важности и необходимости включения в рацион питания КМП детского питания, но и возможность их приобретения в местах продажи. О наличии затруднений, связанных с приобретением КМП прикорма для питания детей первого года жизни, сообщило большинство респондентов (81,4%). Реже (15,6%) родители не испытывают сложностей с приобретением, 5 человек (3%) затруднились ответить. При исследовании мнения родителей о том, насколько их устраивает ассортимент

КМП для детей с 8 месяцев, предлагаемых в местах продаж, установлено, что 126 человек (75,4%) ответили отрицательно, 37 человек (22,2%) – положительно, 4 (2,4%) затруднились с ответом.

При ответе на вопросы о желаемом ассортименте КМП прикорма (табл. 8) некоторые респонденты давали не один вариант ответа, в итоге был получен 221 ответ. По результатам опроса большинство респондентов затруднились с ответом. Каждый пятый давал свой вариант ответа. При этом чаще всего высказывались пожелания, связанные с наличием продуктов без сахара и без наполнителей, а также с соблюдением сроков годности и обогащением продуктов ББ. Кроме того, родители предпочитали бы приобретать продукты местного производства.

Таблица 8

Распределение мнений родителей о желаемом ассортименте КМП детского питания на прилавках торговых сетей, $n=221^*$, абс. (%)

№ п/п	Варианты ответов родителей	Количество
1	Затрудняюсь ответить	72 (32,6)
2	Выбрали свой вариант ответа	42 (19)
2.1	«Несладкие продукты, без наполнителей»	16 (38,1)
2.2	«Чтобы продукт был не в конце срока годности»	11 (26,2)
2.3	«Чтобы продукт был обогащен ББ»	7 (16,7)
2.4	«Местное производство»	4 (9,5)
2.5	«Хотелось бы приобретать на молочной кухне»	3 (7,1)
2.6	«Доказанное положительное влияния продукта на здоровье»	1 (2,4)
3	Творожок	37 (16,7)
4	Кефир	33 (14,9)
5	Йогурт	22 (9,6)
6	Все устраивает	10 (4,5)
7	Еще не покупали	5 (2,3)

* – часть родителей давали наряду с предложенным свой вариант ответа.

При исследовании покупательских предпочтений родителей и того, на что они обращают внимание при выборе КМП детского питания, были предложены варианты ответа: где (производитель), когда произведен продукт (срок годности), состав, цена, известность марки и свой вариант ответа. Поскольку некоторые

респонденты давали несколько вариантов ответов, то всего был получен 231 ответ. Большинство опрошенных в первую очередь обращают внимание на то, где и когда был произведен продукт – 143 ответа (61,9%), при этом традиционно в Кировском регионе предпочтение отдается продуктам местного производства. Небольшая доля ответов 34 (14,7%) была связана с составом продукта, в 20 случаях (8,6%) респонденты дали собственный вариант (предпочтения ребенка, одобрение НИИ питания РАМН, качество продуктов, мнение педиатра или других родителей, вкус, безопасность), 14 ответов (6,1%) касались цены продукта, 10 ответов (4,3%) – известности марки, 10 человек написали, что испытывали затруднения при ответе.

Таким образом, практически все родители информированы о важности включения в рацион питания детей КМП, но большинство из них (70%) не осведомлены, чем именно важны и полезны КМП прикорма для организма ребенка первого года жизни. Основная доля респондентов (81,4%) испытывает затруднения с приобретением КМП прикорма и недовольны имеющимся ассортиментом (75,4%), что приводит, по-видимому, к несвоевременному и нерегулярному введению данных продуктов в рацион питания детей, отказу от введения или замене детских продуктов на продукты, не сертифицированные как детское питание. Более 30% родителей затруднились с ответом на вопрос о желаемом ассортименте КМП детского питания, при этом каждый пятый родитель хотел бы, чтобы можно было приобретать продукты на начало срока годности, продукты были без сахара и без наполнителей, были обогащены ББ и производились на территории проживания. Стоит отметить, что приобретать кефир в качестве продукта прикорма хотела бы незначительная часть опрошенных. Это, возможно, связано с особенностями органолептических свойств продукта. Итак, чаще всего (62%) при выборе КМП детского питания родители обращают внимание на место и сроки изготовления продукта.

3.2. Характеристика анамнестических, общеклинических показателей и оценка состояния кишечной микробиоты у детей

В общую группу наблюдения вошли 103 здоровых ребенка в возрасте от 8 до 12 мес. включительно. При анализе анкет выявлено, что большинство детей – 100 чел. (97,1%) – проживают в полных семьях. Одного ребенка имеют 57 (55,3%) семей, двух – 39 (37,9%), трех – 7 (6,8%). Большинство детей были рождены от 1-й и 2-й беременностей (91%), первым ребенок был рожден в 56 семьях (54,4%), вторым – в 42 (40,8%), третьим – в 5 (4,9%).

Период беременности у будущих матерей во всей группе протекал без острых инфекционных заболеваний и обострения хронических заболеваний внутренних органов, внутриутробных инфекций, угроз прерывания беременности. Анемия 1-й степени встречалась у 41 чел. (39,8%), токсикоз первой половины беременности легкой степени – у 54 чел. (52,4%), гестоз второй половины беременности легкой степени – у 10 чел. (9,7%). Средний возраст матерей составил $30,7 \pm 0,47$ г. Родоразрешение у 89 чел. (86,4%) проходило естественным путем, у 14 чел. (13,6%) – путем планового кесарева сечения. Все дети родились доношенными в срок 38–41 неделя. Оценка по шкале Апгар у всех детей была не ниже 7 баллов. При рождении средняя масса тела новорожденных составляла $3686 \pm 259,8$ г, средняя длина тела – $52,7 \pm 0,18$ см, срок гестации – $38,9 \pm 0,13$ недели. Все дети были приложены к груди в родильном зале и получали в дальнейшем грудное вскармливание. Период новорожденности у всех детей в наблюдаемой группе протекал без особенностей. У всех обследуемых показатели физического и нервно-психического развития на первом году жизни соответствовали возрастным нормам.

На момент наблюдения средний возраст детей составил $9,9 \pm 0,13$ месяца: 8 месяцев – 18 (17,5%), 9 месяцев – 28 (27,2%), 10 месяцев – 19 (18,5%), 11 месяцев – 21 (20,4%), 12 месяцев – 17 (16,5%). Распределение по полу: девочек – 55 (53,4%), мальчиков – 48 (46,6%). Все дети были практически здоровыми: с 1-й группой здоровья – 54 человека (52,4%), со 2-й – 49 (47,6%).

На момент осмотра детей родители жалобы не предъявляли. Аллергологический анамнез у обследуемых в группе наблюдения был спокоен, анамнестических данных о непереносимости коровьего молока выявлено не было. Аллергических проявлений у детей группы наблюдения на момент осмотра не было. Вакцинация детей была осуществлена в соответствии с национальным календарем прививок. Распределение детей по видам вскармливания: на ГВ находились 52 ребенка (50,5%), на СВ – 11 (10,7%), на ИВ – 40 (38,8%), при СВ и ИВ использовалась адаптированная молочная смесь. Анализ введения продуктов прикорма у детей в группе динамического наблюдения ($n=103$) показал, что в соответствии с Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни (2010) в рекомендуемые сроки вводились овощное пюре (88,3%), фруктовое пюре (73,8%), безмолочная и молочная каша (52,4 и 53,4% соответственно), фруктовый сок (50,5%), менее чем у половины детей – хлеб и печенье (40,8%), творог (30,1%), менее чем у 1/3 детей в срок вводились желток (28,2%), мясное пюре (22,3%), КМП (16,5%) и рыбное пюре (13,6%). У остальных детей, у которых не были соблюдены сроки введения прикормов, в основном ранее рекомендуемых сроков вводились хлеб и печенье (41,1%), КМП (28,2%), желток (18,4%) и фруктовый сок (16,5%); позже рекомендуемых сроков – мясное пюре (66%), творог (50,5%), молочная каша (30,1%), желток (23,3%); не вводились в большинстве случаев рыбное пюре (69,9%) и КМП (49,5%). Стоит отметить, что более чем в 80% были не соблюдены сроки введения кисломолочного прикорма, почти в половине случаев КМП не были введены на момент опроса, при этом в большинстве случаев (38 чел. - 74,5%) дети были старше 8 месяцев возраста (табл. 9, 10).

Особенности введения продуктов углеводного прикорма у детей на региональном уровне, $n=103$, абс. (%)

№ п/п	Введение прикорма	Продукты углеводного прикорма					
		Овощное пюре	Безмолочная каша	Молочная каша	Фруктовый сок	Фруктовое пюре	Хлеб, печенье
1	Рекомендуемые сроки*	4-6 мес.	4-6 мес.	4-6 мес.	4-6 мес.	4-6 мес.	7-8 мес.
2	Введен в срок	91 (88,3)	54 (52,4)	55 (53,4)	52 (50,5)	76 (73,8)	42 (40,8)
3	Не соблюдены сроки введения	12 (11,7)	49 (47,6)	48 (46,6)	51 (49,5)	27 (26,2)	61 (59,2)
3.1	Не введен в срок	0	31 (30,1)	15 (14,6)	20 (19,4)	3 (2,9)	10 (9,7)
3.2	Введен раньше срока	3 (2,9)	2 (1,9)	2 (1,9)	17 (16,5)	7 (6,8)	43 (41,7)
3.2.1	На 1 месяц	3 (2,9)	2 (1,9)	2 (1,9)	15 (14,6)	7 (6,8)	30 (29,1)
3.2.2	На 2 месяца	0	0	0	2 (1,9)	0	9 (8,7)
3.2.3	На 3 месяца	0	0	0	0	0	4 (3,9)
3.2.4	На 4 месяца	0	0	0	0	0	0
3.3	Введен позже срока	9 (8,7)	16 (15,5)	31 (30,1)	14 (13,6)	17 (16,5)	8 (7,8)
3.3.1	На 1 месяц	7 (6,8)	15 (14,6)	15 (14,6)	9 (8,7)	10 (9,7)	6 (5,8)
3.3.2	На 2 месяца	1 (1)	0	8 (7,8)	4 (3,9)	5 (4,9)	2 (1,9)
3.3.3	На 3 месяца	0	0	6 (5,8)	0	2 (1,9)	0
3.3.4	На 4 месяца	1 (1)	1 (1)	2 (1,9)	1 (1)	0	0

*Рекомендации Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни (2010).

Особенности введения продуктов белкового прикорма у детей на региональном уровне, $n=103$, абс. (%)

№ п/п	Введение прикорма	Продукты белкового прикорма				
		Мясное пюре	Творог	Желток	Рыбное пюре	КМП
1	Рекомендуемые сроки*	6 мес.	6 мес.	7 мес.	8 мес.	8 мес.
2	Введен в срок	23 (22,3)	31 (30,1)	29 (28,2)	14 (13,6)	17 (16,5)
3	Не соблюдены сроки введения	80 (77,7)	72 (69,9)	74 (71,8)	89 (86,4)	86 (83,5)
3.1	Не введен в срок	9 (8,7)	12 (11,7)	31 (30,1)	72 (69,9)**	51(49,5)***
3.2	Введен раньше срока	3 (2,9)	8 (7,8)	19 (18,4)	8 (7,8)	29 (28,2)
3.2.1	На 1 месяц	2 (1,9)	6 (5,8)	14 (13,6)	4 (3,9)	20 (19,4)
3.2.2	На 2 месяца	1 (1)	2 (1,9)	3 (2,9)	2 (1,9)	6 (5,8)
3.2.3	На 3 месяца	0	0	2 (1,9)	2 (1,9)	2 (1,9)
3.2.4	На 4 месяца	0	0	0	0	1 (1)
3.3	Введен позже срока	68 (66)	52 (50,5)	24 (23,3)	9 (8,7)	6 (5,8)
3.3.1	На 1 месяц	39 (37,9)	23 (22,3)	17 (16,5)	6 (5,8)	4 (3,9)
3.3.2	На 2 месяца	25 (24,3)	21(20,4)	5 (4,9)	2 (1,9)	2 (1,9)
3.3.3	На 3 месяца	4 (3,9)	5 (4,9)	2 (1,9)	1 (1)	0
3.3.4	На 4 месяца	0	3 (2,9)	0	0	0

*Рекомендации Национальной программы вскармливания детей первого года жизни (2010).

**Из этих детей 17 человек (23,6%) были в возрасте 8 месяцев на момент анкетирования родителей.

***Из этих детей 13 человек (25,5%) были в возрасте 8 месяцев на момент анкетирования родителей.

При оценке сроков введения тех или иных блюд и продуктов прикорма на момент опроса было выявлено, что средний возраст детей при введении продуктов углеводного прикорма (овощи, фрукты, каша, хлеб) соответствовал рекомендуемым срокам. При введении продуктов белкового прикорма (желтка и рыбного пюре) средние значения возраста детей соответствовало рекомендуемым срокам, КМП были введены ранее на 1 месяц, творог и мясное пюре – позже на 1 месяц (табл. 11)

Таблица 11

Сроки введения блюд и продуктов прикорма у детей в группе наблюдения, $n=103$, Me (min; max)

Продукты/блюда прикорма	Количество детей, у которых был введен прикорм, абс. (%)	Сроки введения прикорма, мес.		
		Me	min	max
Овощное пюре	103 (100)	5	3	10
Безмолочная каша	72 (69,9)	6	3	12
Молочная каша	88 (85,4)	6	2	10
Фруктовый сок	83 (80,6)	5	2	10
Фруктовое пюре	100 (97,1)	5	3	9
Хлеб/печенье	93 (90,3)	7	4	10
Мясное пюре	94 (91,3)	7	3	9
Творог	91 (88,3)	7	4	10
Желток	72 (69,9)	7	4	10
Рыбное пюре	31 (30,1)	8	5	11
КМП	52 (50,5)	7	4	10

По результатам опроса было выявлено, что при введении КМП в разные сроки (49,5%) более чем в 80% случаях (46 чел. – 88,5%) использовались продукты, не сертифицированные как детское питание. При этом, в более чем в половине случаев (34 чел.–65,4%) вводились продукты, не сертифицированные как детское питание, около четверти опрошенных вводили как продукты детского питания, так и КМП из недетского сектора (12 чел. –23,1%); только сертифицированные детские продукты вводили 5 чел. (9,6%), 1,9% респондентов затруднились ответом.

Все дети после первичного осмотра и обследования случайным методом были разделены на три группы: 1-я основная группа – 36 детей, которым назначили биоряженку, 2-я основная группа – 34 человека, употреблявшие биопростоквашу, и группа сравнения – 33 человека, принимавшие детский кефир.

Характеристика групп

Были проведены объективный осмотр всех детей, пальпация, перкуссия и аускультация, измерение антропометрических показателей (длины, массы и окружности грудной клетки, окружности головы). По данным оценки объективного статуса все дети в наблюдаемой группе были здоровы. По словам родителей, консистенция стула, а также кратность стула и мочеиспускания во всех трех группах соответствовали возрастной норме [39, 41].

Для оценки антропометрических показателей и определения соматотипа и гармоничности развития использовался непараметрический метод: центильные таблицы согласно региональным рекомендациям [13]. Анализ антропометрических данных детей показал, что средние значения массы и длины тела, окружности грудной клетки и головы в группе наблюдения находились в диапазоне между 25-м и 75-м перцентилем, у большинства детей наблюдался мезосоматический тип телосложения с гармоничным развитием (табл. 12). Характеристика детей участвующих в исследовании, по возрасту и видам вскармливания, представлена в таблицах 13, 14.

Таблица 12

Характеристика физического развития детей, $n=103$

Показатели	Группа			
	Общая ($n=103$)	1-я основная ($n=36$)	2-я основная ($n=34$)	Сравнения ($n=33$)
Антропометрические данные ($M \pm m$)				
Масса тела, г	9334 \pm 117,5	9285 \pm 188,0	9158 \pm 181,7	9570 \pm 239,3
Длина тела, см	73,3 \pm 0,28	73,4 \pm 0,45	72,9 \pm 0,48	73,6 \pm 0,54
Окружность грудной клетки, см	47,7 \pm 0,20	47,1 \pm 0,4	47,6 \pm 0,31	48,6 \pm 0,31 ^{*(1, 2)}
Окружность головы, см	45,1 \pm 0,15	44,8 \pm 0,29	45,1 \pm 0,24	45,3 \pm 0,24
Развитие, абс. (%)				
Гармоничное	61 (59,2)	22 (61,1)	20 (58,8)	19 (57,6)
Умеренно дисгармоничное	25 (24,3)	6 (16,7)	8 (23,5)	11 (33,3)
Дисгармоничное	17 (16,5)	8 (22,2)	6 (17,7)	3 (9,1)
Тип телосложения, абс. (%)				
Микросоматический	24 (23,3)	10 (27,8)	11 (32,5)	2 (6,1) ^{*(1, 2)}
Мезосоматический	62 (60,2)	22 (61,1)	22 (64,7)	19 (57,6)
Макросоматический	17 (16,5)	4 (11,1)	1 (2,9)	12 (36,4) ^{*(1, 2)}

Примечания: ¹ – 1-я основная группа, ² – 2-я основная группа, * $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении.

Таблица 13

Характеристика детей по видам вскармливания, $n=103$, абс. (%),
($p > 0,05$ при межгрупповом сравнении)

Виды вскармливания	Группа		
	1-я основная ($n=36$)	2-я основная ($n=34$)	Сравнения ($n=33$)
ГВ	16 (44)	17 (50)	19 (58)
СВ	2 (6)	5 (15)	4 (12)
ИВ	18 (50)	12 (35)	10 (30)
СВ и ИВ	20 (55,6)	17 (50)	14 (42,4)

Характеристика детей по возрасту, $n=103$, абс.(%)

Возраст детей, мес.	Группа		
	1-я основная ($n=36$)	2-я основная ($n=34$)	Сравнения ($n=33$)
8	3 (8,3)	4 (11,8)	11 (33,3)
9	6 (16,7)	7 (20,6)	15 (45,5)
10	10 (27,8)	7 (20,6)	2 (6,1)
11	10 (27,8)	9 (26,5)	2 (6,1)
12	7 (19,4)	6 (17,7)	3 (9,1)

Таким образом, по результатам объективных осмотров с оценкой антропометрических показателей установлено, что все дети в наблюдаемых группах детей были здоровы.

При оценке общеклинических показателей изучали общий анализ крови, общий анализ мочи, копроцитограмму. Параметры лабораторных исследований с учетом критериев включения и исключения во всех наблюдаемых группах находились в пределах границ физиологических возрастных норм, что свидетельствует о нормальном функционировании систем организма и позволяет отнести наблюдаемых детей к здоровым (табл. 15, 16).

Таблица 15

Характеристика лабораторных показателей в группах наблюдения ($M \pm m$)

Исследования	Показатели	Границы возрастных норм ³	Группа			
			Общая	1-я основная	2-я основная	Сравнения
Общий анализ крови, $n=97$	Гемоглобин, г/л	116–129	121,3± ±0,59	121,4± ±1,03	121,8± ±1,05	120,7± ± 1,02
	Эритроциты, $10^{12}/л$	3,7–4,67	4,6±0,03	4,6±0,05	4,7± 0,05	4,5± 0,05* ²
	Лейкоциты, $10^7/л$	9–12,3	9,2± 0,2	9,2±0,39	9±0,31	9,3± 0,31
	Эозинофилы, %	1–4	3,2±0,27	2,4± 0,34	4±0,52* ¹	3,4±0,46
	СОЭ, мм/ч	3–10	5,2±0,28	4,6± 0,37	5,9± 0,69	5,1±0,39

Исследования	Показатели	Границы возрастных норм ³	Общая	Группы		Сравнения
				1-я основная	2-я основная	
Общий анализ мочи, n=101	pH	5,4–7,8	6,0±0,08	6,3±0,15	5,9±0,14	5,8±0,13* ¹
	Относительная плотность	1002–1030	1012,0 ± ±0,63	1014,3 ± ± 1,09	1010,5 ± ± 0,96* ¹	1011,0 ± ±1,15* ^(1, 2)
	Лейкоциты, в поле зрения	0–6	1,4±0,2	1,1±0,27	1,2±0,23	2,0±0,5
	Эритроциты, в поле зрения	0–2	0	0	0	0
Общий анализ кала, n=99	pH	5–8	5,7±0,07	5,8±0,12	5,8±0,14	5,6±0,14
	Лейкоциты в поле зрения	0–1	1,4±0,2	0,2±0,18	0,2±0,14	0
	Эритроциты в поле зрения	0	0	0	0	0

Примечания: ¹ – 1-я основная группа, ² – 2-я основная группа, ³ – здесь и далее в таблицах границы возрастных норм согласно Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский, 1999; В.А. Доскиной, 2009; Р.Р. Кильдияровой и соавт., 2009; А.Г. Румянцевой и соавт., 2010; Н.И. Урсовой, 2013; **p*<0,05 при межгрупповом сравнении.

Таблица 16

Характеристика лабораторных показателей в группах наблюдения, *Me* (min; max)

Исследования	Показатели	Границы возрастных норм	Группа			
			Общая	1-я основная	2-я основная	Сравнения
Общий анализ мочи, n=101	Слизь ³	0–1	0 (0;1)	1 (0;1)	0 (0;0)	0 (0;0)
	Эпителий плоский ³	0–1	1 (0;1)	0 (0;1)	1 (0;2)	1 (0;2)
	Соли ³	0–1	0 (0;1)	0 (0;0)	0 (0;1)	0 (0;1)
	Эпителий переходный ³	0	0 (0;1)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
Копроцитограмма, n=99	Реакция на скрытую кровь ⁴	0	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
	Реакция на белок ⁴	0	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
	Реакция на стеркобилин ⁴	0–2	1 (0;2)	1 (0;2)	1 (0;2)	1 (0;2)

Показатели	Границы возрастных норм	Общая	1-я основная	2-я основная	Сравнения
Реакция на билирубин ⁴	0-2	1 (0;2)	1 (0;2)	1 (0;2)	1 (0;2)
Растительная клетчатка перевариваемая ³	0-4	2 (0;3)	2 (0;3)	1 (0;2)	2(0;3) ^{*(1, 2)}
Растительная клетчатка неперевариваемая ³	0-4	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
Мышечные волокна без исчерченности ³	0-2	1 (0;2)	1 (0;2)	1 (0;2)	1 (0;2)
Жир нейтральный ³	0-1	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
Жирные кислоты ³	0-1	0 (0;2)	0 (0;2)	0 (0;2)	0 (0;0)
Мыла ³	0-1	0 (0;3)	0 (0;3)	0 (0;3)	0 (0;3)
Крахмал внеклеточный ³	0-1	0 (0;3)	0 (0;3)	0 (0;3)	0 (0;3)
Крахмал внутриклеточный ³	0-1	1 (0;4)	1 (0;3)	0 (0;4)	1 (0;3)
Йодофильная флора ³	0-1	1 (0;3)	1 (0;3)	1 (0;3)	1(0;3) ^{*(1, 2)}
Кристаллы (оксалаты) ³	0-1	0 (0;1)	0 (0;1)	0 (0;1)	0 (0;1)
Дрожжевые клетки ³	0	0 (0;1)	0 (0;1)	0 (0;1)	0 (0;2)
Слизь ³	0	0 (0;1)	0 (0;2)	0 (0;1)	0 (0;1)
Эпителий ³	0-1	0 (0;1)	0 (0;1)	0 (0;0)	0 (0;0)

Примечания: ¹ – 1-я основная группа, ² – 2-я основная группа, ³–«0» – не обнаружено, «1» – «+», «2» – «++», «3» – «+++», «4» – «++++»; ⁴– «0» – отрицательная, «1» – слабopоложительная, «2» – положительная; * $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении.

По данным копроцитограммы у всех детей показатели консистенции, запаха и цвета кала соответствовали возрастным нормам [39, 41]. Особенностью копрологического исследования кала у детей первого года жизни является возможное наличие в кале билирубина, что обусловлено постепенно

формирующейся КМ и увеличением доли представителей облигатной флоры, которые участвуют в процессах восстановления билирубина до стеркобилиногена и стеркобилина [84].

Для выявления лактазной недостаточности помимо сбора анамнеза проводилась проба Бенедикта ($n=99$). У 89 детей (90%) проба была отрицательная, у 10 детей (10%) – слабоположительная, но ни в одном из этих случаев клинических симптомов непереносимости лактозы выявлено не было. Слабоположительная проба может свидетельствовать о минимальных проявлениях лактазной недостаточности на фоне неоптимального состава микробиоценоза кишечника [16, 31, 32, 41, 122]. Таким образом, по результатам объективного осмотра и оценки антропометрических показателей, лабораторных общеклинических данных (общего анализа крови, общего анализа мочи, копроцитограммы и пробы Бенедикта) установлено, что у всех детей показатели находились в границах возрастных норм, обследуемые были здоровы и наблюдаемые группы были сопоставимы.

Количественные и качественные параметры микробиоценоза кишечника

Учитывая значимость влияния КМП на процессы микробной колонизации кишечника у детей первых лет жизни и выявленные особенности введения кисломолочного прикорма считаем, что представляло научный интерес исследовать состояние КМ у наблюдаемой группы детей. На сегодняшний день единственным нормативным документом, регламентирующим оценку состояния микробиоценоза кишечника, является ОСТ 91500.11.0004-2003, согласно которому для оценки КМ рекомендовано бактериологическое исследование кала.

Оценка количественного состава микробиоценоза кишечника бактериологическим методом проводилась у 103 здоровых детей 8–12 месяцев, которые за 30 дней до исследования не болели инфекционными заболеваниями и не принимали антибактериальных и пробиотических препаратов. При оценке данных первичного бактериологического исследования кала ($n=103$) у 99%

детей выявлен ряд особенностей состояния микробиоценоза кишечника в сравнении с нижней границей возрастной нормы (НГВН) [77]: угнетение облигатных представителей микробиоты и избыточный рост УПМ. Дефицит ББ наблюдался у 56 чел. (54,4%), ЛБ – у 60 чел. (58,3%) и проявлялся снижением на 4–5 порядков от значений НГВН, реже – отклонением на 1–2 порядка (16 чел. (15,5%) и 22 чел. (21,4%) соответственно). Угнетение роста типичной КП встречалось нечасто – у 13 чел. (12,6%) и в основном было представлено снижением на 1 порядок (10 чел. – 9,7%), максимальное снижение на 4 порядка наблюдалось у 1 ребенка (1%). Подавление нормальных симбионтов сопровождалось избыточным ростом ЗС у 71 чел. (68,9%), при этом увеличение на 1–2 порядка – у 28 чел. (27,2%), на 3–4 порядка – у 35 чел. (34%), реже на 5–6 порядков – у 8 чел. (7,8%); ЛНЭБ – у 46 чел. (44,7%); ГКП – у 37 чел. (35,9%); клебсиеллы – у 25 (24,3%) в основном на 2 порядка (18 чел. – 17,5%); реже – грибов рода *Candida* – у 13 чел. (12,6%); протей – у 13 чел. (12,6%) чаще на 3–4 порядка; энтерококков (14,6%); кишечной палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами – у 7 чел. (6,1%); синегнойной и других неферментирующих палочек 5 чел. (4,9%) на 3–4 порядка; клостридий – у 3 чел. (2,9%) на 1–2 порядка. По исследуемым первичным микробиологическим параметрам состояние микробиоты у детей всех трех групп характеризовалось однонаправленностью процессов (табл. 17).

При оценке микробиологической степени отклонений микробной колонизации кишечника в соответствии с классификацией, предложенной ОСТ 91500.11.0004-2003, установлено, что как в общей группе (рис. 2, таб. 18) так и в основных и в группе сравнения (табл. 18, 19) преобладали дети со 2-й микробиологической степенью отклонений микробной колонизации кишечника.

Содержание основных представителей микробиоты толстого кишечника у детей при первичном обследовании кала, $n=103$ ($M \pm m$)

Виды микроорганизмов		НГВН	Группа			
			Общая ($n=103$)	1-я основная ($n=36$)	2-я основная ($n=34$)	Сравнения ($n=33$)
ББ	log ₁₀ КОЕ/г	10	8,1±0,21	8,1±0,34	8,1±0,42	8,1±0,33
ЛБ		6	5,6±0,22	5,1±0,36	5,1±0,37	6,6±0,34 ^{*(1, 2)}
КП		7	7,6±0,07	7,4 ± 0,13	7,5 ± 0,14	7,8 ± 0,10 ^{*(1, 2)}
Энтерококки		5	2,0±0,29	1,5±0,48	1,3±0,41	3,5± 0,57 ^{*(1, 2)}
ЗС		0	1,9 ± 0,18	2,1 ± 0,30	1,8 ± 0,31	1,8± 0,31
Грибы рода <i>Candida</i>		3	0,8 ± 0,18	0,7±0,30	0,5 ± 0,30	1,2±0,35
Клебсиеллы		4	1,4±0,26	0,8±0,35	1,4±0,47	2,3±0,53
Протей		4	0,8±0,21	0,8±0,38	1,0±0,40	0,6±0,29
Клостридии		3	2,9±0,08	2,9±0,13	3,0±0,03	2,7±0,32
Синегнойная и другие неферментирующие палочки		3	0,3±0,14	0,4±0,29	0,4±0,29	0
ЛНЭБ ³		%	5	26,8±3,44	34,1±6,45	25,8±5,58
ГКП ³	0		11,8±2,05	13,3±3,31	15,2±3,99	6,7±3,24
Кишечная палочка со слабовыраженными ферментативными свойствами ³	10		3,0±1,15	2,4±1,81	5,0±2,53	1,3±1,52

Примечания:¹ – 1-я основная группа, ² – 2-я основная группа, ³–оценка проводилась в соответствии с нормами по Р.В. Эпштейн-Литвак и Ф.П. Вильшанской (1977); * $p<0,05$ при межгрупповом сравнении.

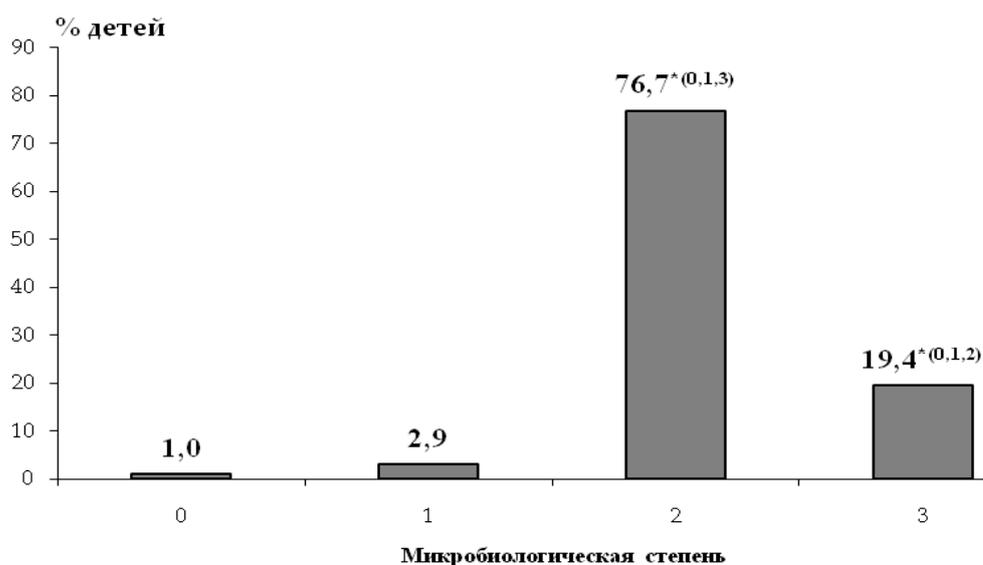


Рис. 2. Распределение детей в общей группе в зависимости от микробиологической степени отклонений при первичном обследовании, %, $n=103$.

Примечание: ⁰ – 0-я степень, ¹ – 1-я степень, ² – 2-я степень, ³ – 3-я степень; * $p<0,05$ при сравнении между степенями

Таблица 18

Микробиологические степени отклонений при первичном обследовании
Me (min, max; $p>0,05$ при сравнении между основными и группой сравнения)

Показатель	Группа			
	Общая ($n=103$)	1-я основная ($n=36$)	2-я основная ($n=34$)	Сравнения ($n=33$)
<i>Me</i>	2	2	2	2
min	0	1	2	0
max	3	3	3	3

Таблица 19

Распределение детей по группам в зависимости от микробиологической степени отклонений при первичном обследовании, $n=103$, абс. (%),
 ($p>0,05$ при межгрупповом сравнении)

Микробиологическая степень	Группа		
	1-я основная ($n=36$)	2-я основная ($n=34$)	Сравнения ($n=33$)
0-я	0	0	1 (3)
1-я	2 (5,6)	0	1 (3)
2-я	28 (77,8)	27 (79,4)	24 (72,7)
3-я	6 (16,7)	7 (20,6)	7 (21,2)

Полученные нами результаты формирующегося неоптимального микробного пейзажа у здоровых детей второго полугодия жизни характеризуются снижением уровня представителей облигатной флоры и увеличением роста УПМ. Это характеризует состояние КМ как суб- и декомпенсированное и соответствует 2-й и 3-й микробиологической степени отклонений микробной колонизации кишечника, что согласуется с данными других авторов [61, 76, 85, 88, 91, 99, 111]. Учитывая влияние вида вскармливания у детей первых 6 месяцев жизни, была проведена оценка состава микробного пейзажа в общей группе детей в зависимости от вида вскармливания (рис. 3, табл. 20). В каждой группе были выделены подгруппа детей на ГВ и подгруппа на СВ и ИВ.

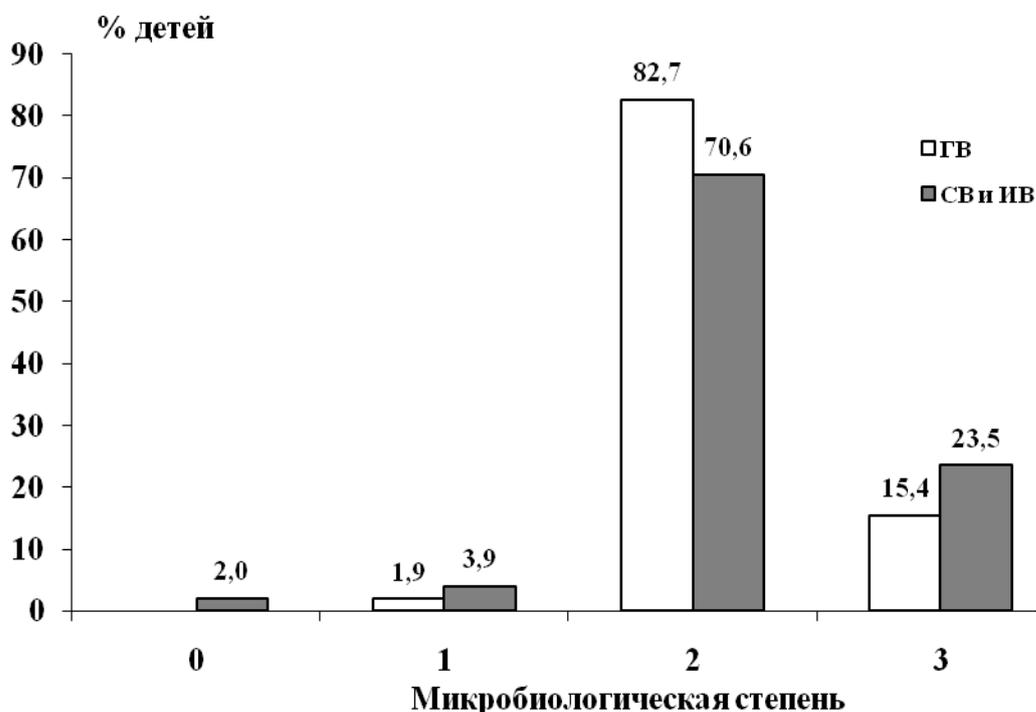


Рис. 3. Распределение детей в общей группе в зависимости от микробиологической степени отклонений и вида вскармливания при первичном обследовании, %, $n=103$, ($p>0,05$ при сравнении между подгруппами)

Таблица 20

Распределение детей в группах в зависимости от микробиологической степени и видов вскармливания при первичном обследовании, $n=103$, абс.(%) ($p>0,05$ при межгрупповом сравнении и между подгруппами в одной группе)

Микробиологическая степень	Подгруппы (по виду вскармливания)	Группа		
		1-я основная (n=36)	2-я основная (n=34)	Сравнения (n=33)
0-я	ГВ	0	0	0
	СВ и ИВ	0	0	1 (3)
1-я	ГВ	0	0	1 (3)
	СВ и ИВ	2 (5,6)	0	0
2-я	ГВ	12 (33,3)	16 (47)	15 (45,5)
	СВ и ИВ	16 (44,4)	11 (32,4)	9 (27,3)
3-я	ГВ	4 (11,1)	1 (2,9)	3 (9,1)
	СВ и ИВ	2 (5,6)	6 (17,7)*	4 (12,1)

* $p<0,05$ при сравнении между подгруппами при одном значении микробиологической степени

Таким образом, состав КМ при всех видах вскармливания в большинстве случаев соответствует субкомпенсированному состоянию (2-й микробиологической степени отклонений микробной колонизации кишечника). Полученные нами данные об особенностях состояния микробиоценоза кишечника у детей свидетельствуют об отсутствии значимых различий по микробиологическому составу КМ в зависимости от вида вскармливания, что согласуется с данными других отечественных авторов (И.Я. Конь и соавторы, 2002; Е.Ф. Лукушкина, 2010). Данные результаты не противоречат мнению о том, что основное стимулирующее влияние на формирование микробиоценоза кишечника ГВ имеет в первые 6 месяцев жизни, во втором полугодии фактором, оказывающим преобладающее влияние, становятся вводимые продукты прикорма [9, 17, 56, 81, 87, 108, 164]. Таким образом, у здоровых детей второго полугодия жизни особенности КМ характеризуются неоптимальными параметрами в виде снижения уровня представителей облигатных представителей и повышения УПМ вне зависимости

от вида вскармливания, что согласуется с данными других исследователей [76, 85, 88, 91, 99, 111].

Количественный состав КМ отражается на особенностях функциональной метаболической активности представителей микробиоценоза. Это определяет важность оценки не только количественных, но и качественных параметров кишечной эндоэкологии. По данным И.Я. Конь и соавторов (2002), количественный состав КМ не может полностью охарактеризовать состояние микробиоценоза кишечника и требует оценки функциональной активности симбионтов, дающей в более полной мере представление о характере изменений [85, 91].

Вместе с тем в литературе встречаются единичные работы, посвященные изучению особенностей КМ у здоровых детей второго полугодия жизни по качественным показателям, а на региональном уровне подобных исследований не проводилось. В этой связи с практической точки зрения представляет интерес оценка метаболической активности микробиоты кишечника у здоровых детей второго полугодия жизни с учетом особенностей питания.

С целью оценки функциональной метаболической активности КМ в наблюдаемой группе детей определяли уровень и спектр КЖК в кале, которые признаны важным «интегральным диагностическим и прогностическим» показателем [19, 61]. Развитие этого диагностического направления обусловлено сложившимися трудностями идентификации и культивирования ряда представителей КМ. Современные молекулярно-генетические методы дорогостоящи и малодоступны для массовой диагностики, а бактериологический метод, являющийся пока «золотым стандартом» [77], теряет свою актуальность в связи с трудоемкостью, сложностью соблюдения всех правил забора образцов, методики исследования и зависимостью результатов от уровня квалификации персонала и оснащения лаборатории [28, 30, 60, 63, 87, 99, 110]. На сегодня общепризнанным экспресс-методом как за рубежом [163, 174], так и среди отечественных исследователей по оценке КЖК в различных средах организма является метод ГЖХ [5, 28, 30, 60, 61, 110],

основными преимуществами которого являются скорость выполнения (не более 40 мин), сочетание высокой информативности и чувствительности метода (106 г/л). Многими исследователями он признается как скрининговый и дающий более полную картину наряду с бактериологическим анализом состояния КМ [5, 28, 30, 60, 81, 110]. Активно применяемый в последнее время ГЖХ-метод позволяет определить спектр КЖК с абсолютными концентрациями следующих кислот: С2, С3, С4, iС4, С5, iС5, С6, iС6 [16, 58]. Весь профиль кислот КЖК свидетельствует о метаболической активности анаэробов – представителей КМ [87]. Для полноценной оценки функциональной активности КМ используются различные расчетные показатели, чаще всего АИ [16, 58]. АИ – отношение суммы концентраций С3, С4, С5, С6 и изоформ КЖК к концентрации С2, который отражает, соответственно, соотношение в популяции КМ строгих анаэробов и факультативно-анаэробных, аэробных микроорганизмов, определяя тем самым, по данным некоторых авторов, степень анаэробизации кишечной среды [16, 58, 60, 61, 107]. Важно отметить, что повышенное образование изокилот в связи с преобладанием протеолитической флоры наблюдается при выраженных нарушениях КМ и может быть связано с развитием патологических процессов [60].

При анализе первичных данных содержания КЖК в кале у детей ($n=103$) зарегистрированы 2 типа метаболического профиля: «анаэробный» – у 70% детей и «аэробный» тип – у 30% детей (табл. 21). Полученные нами результаты о выделении «анаэробного» и «аэробного» типов метаболической активности не противоречат данным других авторов [28, 30, 95, 102]. Так, согласно последним исследованиям в области изучения метаболической активности КМ формирование типов метаболического профиля КЖК обусловлено преобладанием анаэробной (родов *Bacteroides*, *Clostridium*, эубактерий, фузобактерий, копрококков и др., причем их факультативных и остаточных штаммов) или аэробной флоры (факультативной и остаточной условно-патогенной флоры): «анаэробный» тип сопровождается повышением концентрации С3, С4, отклонением уровня АИ в область резко отрицательных

значений; «аэробный» тип – повышением содержания С2, смещением АИ в область слабо отрицательных значений [28, 30, 95, 102].

Таблица 21

Результаты первичного исследования показателей метаболической активности микробиоты у детей, $n = 103$ ($M \pm m$)

Показатель	Референсные значения возрастных границ нормы	«Анаэробный» тип	«Аэробный» тип
АСС КЖК, мг/г	$4,8 \pm 1,51$	$4,2 \pm 1,32$	$3,1 \pm 1,16$
С2, мг/г	$0,77 \pm 0,009$	$0,67 \pm 0,012^*$	$0,86 \pm 0,019^*$
С3, мг/г	$0,14 \pm 0,008$	$0,19 \pm 0,010^*$	$0,10 \pm 0,008^*$
С4, мг/г	$0,09 \pm 0,005$	$0,22 \pm 0,009^*$	$0,05 \pm 0,007^*$
АИ	$-0,30 (\pm 0,012)$	$-0,50 (\pm 0,031)^*$	$-0,16 (\pm 0,011)^*$
iC5/C5, ед.	до 2,1	$7,5 \pm 4,5^*$	$10,1 \pm 4,5^*$
iCn, ед.	$0,059 \pm 0,004$	$0,056 \pm 0,006$	$0,072 \pm 0,011^*$

* $p < 0,05$ при сравнении показателей с референсными значениями.

Оба типа изменений функциональной активности микробиоты характеризовались наличием тенденции к снижению АСС КЖК в кале относительно референсных показателей при наиболее значимом снижении у детей с «аэробным» типом. Выявленные особенности, по-видимому, связаны со снижением численности и активности представителей облигатной микробиоты [95, 107]. При оценке уровней С2, С3, С4 кислот, составляющих основу всего пула КЖК, были получены следующие результаты: при «анаэробном» профиле – достоверное снижение уровней С2 и повышение С3 и С4 кислот; при «аэробном» типе – достоверное повышение С2 и снижение С3 и С4 кислот ($p < 0,05$ при сравнении с референсными значениями).

Указанные особенности спектра кислот могут быть обусловлены при «анаэробном» типе гиперколонизацией и повышением активности анаэробной флоры с преобладанием маслянокислого и пропионовокислого брожения, характерного для бактерий родов бактероидов, пропионибактерий, фузобактерий, зубактерий, и усилением роста клостридий, продуцентов С3 и С4 кислот [22, 107]. И, соответственно, при «аэробном» типе это может быть обусловлено

активизаций аэробных микроорганизмов, представителей факультативной и остаточной микробиоты, продуцирующих в основном С2 кислоту [22, 107]. При оценке АИ зарегистрировано достоверное резкое смещение индекса в сторону отрицательных значений при «анаэробном» типе и в зону противоположных значений – при «аэробном» типе, что может свидетельствовать о росте соответственно анаэробных или аэробных популяций на фоне снижения активности облигатной флоры в связи с угнетением ферредоксинсодержащих дыхательных ферментов, обеспечивающих их нормальную жизнедеятельность [22]. При первичной оценке показателя iC_n у детей при «анаэробном» типе отмечена тенденция к его снижению, при «аэробном» типе – существенное повышение данного параметра относительно референсного значения. При обоих типах метаболического профиля отмечалось резкое увеличение уровня iC_5/C_5 . Изменение уровня изокилот может свидетельствовать о снижении (при «анаэробном» типе) или преобладании (при «аэробном») микроорганизмов с протеолитической активностью, не относящихся к облигатной части микробиоты [22].

Таким образом, особенности становления функциональной активности КМ у здоровых детей второго полугодия жизни характеризуются неоптимальными параметрами спектра и уровнем КЖК, отличающихся от референсных значений, и проявляются двумя типами метаболического профиля – «анаэробным» (70% детей) или «аэробным» (30%).

Резюме. Таким образом, в большинстве случаев наблюдается нарушение сроков введения блюд и продуктов прикорма у детей первого года жизни. Продукты белкового прикорма (в отличие от продуктов углеводистого прикорма) в большинстве случаев вводятся в рацион питания детей первого года жизни в nereкомендуемые сроки. Более чем в 80% случаях не соблюдены сроки введения кисломолочного прикорма, что, возможно, и обуславливает особенности процессов микробной колонизации кишечника у детей второго полугодия жизни. Так, у здоровых детей 8–12 месяцев жизни наблюдается неоптимальное состояние микробиоценоза кишечника, проявляющееся дефицитом облигатных

представителей и избыточным ростом УПМ, характерным для 2-й микробиологической степени отклонений микробной колонизации кишечника (более чем в 75% случаях) и 3-й степени (в 19% случаев), при этом не выявлено значимых отличий в зависимости от вида вскармливания. Это отражается на нарушении функциональной активности КМ и проявляется двумя типами метаболических профилей – «анаэробным» (70% детей) и «аэробным» (30%).

Исследование уровня КЖК значительно расширяет представления о процессах становления микробиоты кишечника у детей раннего возраста. Существующая ситуация, связанная с затруднением приобретения свежих КМП детского питания (в 81,4% случаях) и недостаточным их ассортиментом (на что указали 75,4% опрошенных), приводит к использованию в качестве КМП прикорма более чем в 80% случаев продуктов, не сертифицированных как детское питание, у детей первого года жизни. Вышесказанное подчеркивает значимость развития местного производства новых функциональных КМП биоряженки и биопростокваши, а также актуальность и целесообразность научного обоснования их применения в качестве продуктов прикорма с целью совершенствования вопросов питания и оптимизации процессов микробной колонизации кишечника и уровня здоровья детей раннего возраста.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЬЯ И ПАРАМЕТРОВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА КИСЛОМОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ

4.1. Общеклинические и субъективные показатели переносимости кисломолочных продуктов у детей в зависимости от их свойств

На протяжении 4 недель все дети получали КМП прикорма в соответствии с рекомендациями Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2010) ежедневно, однократно, по 150 мл. В процессе наблюдения в основных группах детей отказов от приема продуктов не было. Дети с удовольствием принимали биоряженку в 1-й основной и биопростоквашу во 2-й основной группе, в то время как 4 ребенка группы сравнения в процессе исследования были исключены из группы по причине отказа принимать кефир из-за его органолептических свойств (кислый вкус). Большинство родителей детей группы сравнения для улучшения вкусовых свойств добавляли сахар в кефир, в отличие от родителей основных групп. Новые функциональные пробиотические КМП обладают лучшими органолептическими свойствами за счет сладковатого привкуса, образующегося в результате особенностей термостатной технологии, и невысокой кислотности, приближенной к адаптированным продуктам, что позволяет их употреблять без добавления сахара и подтверждает их неоспоримое преимущество перед кефиром. Известно, что за счет высокой кислотности кефир провоцирует срыгивания и имеет менее предпочтительные для детей вкусовые качества [1, 7, 15]. Кроме того, прием кефира может сопровождаться аллергическими реакциями, так как для закваски используется кефирный грибок [85].

В период приема продуктов родителям было предложено заполнять дневники наблюдения. По результатам оценки дневников наблюдения родителей (табл. 22) выявлено, что у детей был хороший аппетит, все дети охотно потребляли КМП. Показатели кратности и консистенции стула во всех трех

группах соответствовали возрастным нормам [39, 41]. Однако в группе сравнения достоверно чаще преобладал кашицеобразный стул в отличие от основных групп, где наблюдался в основном оформленный стул. По цвету во всех трех группах преобладал коричневый цвет каловых масс, запах кала в первой и второй основной группах был физиологическим, в группе сравнения у 4 человек (12,1 %) отмечался кислый запах кала. Патологических примесей в кале во всех трех группах выявлено не было. Ни у одного ребенка не были зарегистрированы жалобы на боли в животе. Во всех группах наблюдения не были выявлены нежелательные клинические проявления со стороны органов и систем (изменение кожных покровов, стула и др.), связанные с приемом исследуемых продуктов.

В группе сравнения, в отличие от основных групп детей, более частыми были жалобы на метеоризм (13 детей (39,4%) в группе сравнения; в 1-й и 2-й основных группах у 11 (31,4%) и у 7 детей (21,2%) соответственно) и на беспокойный дневной сон (в группе сравнения 15 детей (45,5%); в 1-й и 2-й основных группах у 8 (24,2%) и 10 детей (34,3%) соответственно), а также достоверно чаще регистрировался беспокойный ночной сон (25 детей (75,8%) в группе сравнения, 10 (30,3%) и 17 детей (48,6%) соответственно в 1-й и 2-й основных группах).

Таблица 22

Результаты оценки параметров на фоне приема продуктов по данным дневников наблюдения, заполненных родителями, $n=101$,
 Me (min; max), ($p>0,05$ при межгрупповом сравнении)

Показатель	Группа		
	1-я основная ($n=35$)	2-я основная ($n=33$)	Сравнения ($n=33$)
Аппетит, баллы ³	1,9 (1; 2)	1,9 (1; 2)	1,8 (0,6; 2)
Изменения кожных покровов, баллы ³	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Боли в животе ⁴	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Метеоризм ⁴	0 (0; 0,57)	0 (0; 0,16)	0 (0; 1)
Кратность стула, раз в день	1,5 (0,5; 3,2)	1,5 (0,6; 2,7)	1,9 (0,9; 4)

Показатель	1-я основная (n=35)	2-я основная (n=33)	Сравнения (n=33)
Консистенция стула ³	0,8 (0; 4)	0,79 (0; 1,5)	1,2 (0,1; 4) ^{*(1, 2)}
Примеси в стуле ⁴	0 (0; 0,1)	0 (0; 0,6)	0 (0; 0,3)
Дневной сон ⁵	0 (0; 0,7)	0 (0; 0,4)	0 (0; 0,8)
Ночной сон ⁵	0 (0; 0,7)	0 (0; 0,3)	0,2 (0; 1) ^{*(1, 2)}

Примечания: ¹ – 1-я основная группа, ² – 2-я основная группа, ³ – оценка показателей согласно шкале баллов (прилож. 2); ⁴ – «0» – нет, «1» – есть; ⁵ – «0» – спокойный сон, «1» – беспокойный сон; * $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении.

Таким образом, по результатам оценки дневников наблюдения, заполненных родителями во всех трех группах прием исследуемых продуктов сопровождался хорошим аппетитом. При этом новые функциональные пробиотические КМП имеют преимущества по органолептическим свойствам в сравнении с детским кефиром. Хотелось отметить, что в основных группах детей отказа от приема продуктов не было, кроме того, не нужно было добавлять сахар, что имеет важное значение в питании детей первого года жизни. Ни у одного ребенка не было зарегистрировано каких-либо клинических патологических проявлений со стороны органов и систем, связанных с приемом данных продуктов. В группе сравнения были более частыми жалобы на метеоризм и беспокойный дневной и достоверно более часто – ночной сон, что может быть связано с применением кефирного грибка в качестве закваски и с добавлением сахара, что создает условия для усиления бродильных процессов в кишечнике [1, 15, 85]. Таким образом, новые функциональные пробиотические продукты биоряженка и биопростокваша характеризуются лучшей переносимостью у детей в отличие от детского кефира.

Среднесуточное количество принятого кисломолочного продукта во всех группах в период наблюдения составило ($M \pm m$) $131,6 \pm 3,48$ мл. Все группы были сопоставимы по количеству принятого продукта за период наблюдения (табл. 23).

Таблица 23

Характеристика групп по количеству принятого продукта за период наблюдения, $n=103$ (Me , $p>0,05$ при межгрупповом сравнении)

Количество принятого продукта, мл	Группа		
	1-я основная ($n = 36$)	2-я основная ($n = 34$)	Сравнения ($n = 33$)
Среднесуточное	132	127	133
За период наблюдения	3944	3540	3720

Динамика антропометрических показателей

При оценке антропометрических показателей (табл. 24) во всех трех группах в течение периода наблюдения выявлена достоверная физиологическая прибавка массы и длины независимо от вида продукта (за 30-дневный период среднее значение прибавки массы в 1-й основной группе составило 315 г, во 2-й основной – 348 г, в группе сравнения – 400 г; среднее значение прибавки длины составило в 1-й основной группе – 1,5 см, во 2-й основной – 1,9 см, в группе сравнения – 1,4 см) [91].

Таблица 24

Динамика показателей массы и длины тела в группах исследования, $n=103$ ($M\pm m$, $p<0,01$ при внутригрупповом сравнении, $p>0,005$ при межгрупповом)

Показатель	Измерения	Группа		
		1-я основная ($n=36$)	2-я основная ($n=34$)	Сравнения ($n=33$)
Масса	1-е	9285±188,0	9158±181,7	9570±239,3
	2-е	9789±197,1	9725±175	10093±257,6
Длина	1-е	73,4±0,55	72,9±0,48	73,6±0,54
	2-е	75,8±0,44	76±0,44	75,4±0,54

Динамика общеклинических показателей

Известно, что на развитие и формирование ребенка до года, в том числе на показатели гемоглобина и эритроцитов, существенное влияние оказывает

питание, а именно вид вскармливания и своевременность введения продуктов прикорма [38, 69]. На основании этого обработка полученных данных проводилась с учетом вида вскармливания детей. Для этого были сформированы однородные по виду вскармливания подгруппы. По результатам оценки (табл. 25) уровень гемоглобина и эритроцитов на фоне приема продуктов прикорма во всех подгруппах находился в пределах физиологических границ возрастных норм вне зависимости от вида вскармливания (116–129 г/л для показателя гемоглобина и $3,7-4,7 \cdot 10^{12}/л$ – значение эритроцитов) [39, 93].

Таблица 25

Содержание эритроцитов и гемоглобина в крови у детей на фоне приема кисломолочных продуктов прикорма в зависимости от вида вскармливания, $n=97$ ($M \pm m$, $p > 0,05$ при внутригрупповом сравнении в динамике)

Группы	Подгруппы	Эритроциты, $10^{12}/л$		Гемоглобин, г/л	
		Границы возрастных норм			
		3,7–4,67		116–129	
		Исследования			
		1-е	2-е	1-е	2-е
1-я основная ($n=35$)	ГВ ($n=16$)	4,6±0,08	4,6±0,06	117,9±0,05	116,2±0,96
	СВ и ИВ ($n=19$)	4,6±0,06	4,6±0,06	124,4±1,36	120,9±1,58
2-я основная ($n=30$)	ГВ ($n=15$)	4,7±0,07	4,5±0,05	120,6±1,58	120,0±1,50
	СВ и ИВ ($n=15$)	4,7±0,06	4,6±0,06	122,9±1,37	119,7±1,53
Сравнения ($n=32$)	ГВ ($n=18$)	4,6±0,07	4,7±0,07	120,1±1,40	120,1±1,44
	СВ и ИВ ($n=14$)	4,4±0,07	4,5±0,08	121,4±1,50	122,3±1,55

Учитывая тот факт, что острые инфекционные заболевания и аллергические реакции являлись критериями исключения из группы (под наблюдением находились здоровые дети), лейкоциты, эозинофилы, СОЭ в динамике существенно не изменились и остались в пределах возрастных границ нормы (табл. 26).

Таблица 26

Результаты оценки лейкоцитов, СОЭ, эозинофилов в динамике в группах наблюдения, $n=97$ ($M \pm m$, $p>0,05$ при внутригрупповом сравнении в динамике)

Показатель	Границы возрастных норм	Группа					
		1-я основная ($n=35$)		2-я основная ($n=30$)		Сравнения ($n=32$)	
		Исследования					
		1-е	2-е	1-е	2-е	1-е	2-е
Лейкоциты, $10^7/л$	9–12,3	9,2±0,39	8,9±0,37	9,0±0,31	8,6±0,31	9,3±0,31	9,4±0,29
Эозинофилы, %	1–4	2,4±0,34	3,0±0,35	4±0,52	2,9±0,39	3,4±0,46	3,4±0,46
СОЭ, мм/ч	3–10	4,6±0,37	5,2±0,31	5,9±0,69	5,2±0,21	5,1±0,39	6,3±0,83

По результатам оценки данных общего анализа мочи и копроцитограммы (табл. 27–30) на фоне приема КМП прикорма значения исследуемых показателей во всех группах оставались в пределах границ возрастных норм.

Таблица 27

Результаты оценки количественных показателей общего анализа мочи в группах в динамике, $n=101$ ($M \pm m$, $p>0,05$ при внутригрупповом сравнении)

Показатель	Границы возрастных норм	Группа					
		1-я основная ($n=35$)		2-я основная ($n=33$)		Сравнения ($n=33$)	
		Исследования					
		1-е	2-е	1-е	2-е	1-е	2-е
pH	5,4–7,8	6,3±0,15	5,9±0,13*	6,0±0,14	5,9±0,12	5,8±0,13	5,9±0,13
Относительная плотность	1002–1030	1014,3±0,09	1014,6±1,53	1010,5±0,96	1013,2±1,21	1011,0±1,15	1013,5±1,43
Лейкоциты, в поле зрения	0–4	1,1±0,27	1,0±0,24	1,2±0,23	1,9±0,73	2,0±0,5	1,7±0,23
Эритроциты, в поле зрения	0–1	0	0,2±0,16	0	0,6±0,02	0	0

Примечание: * $p<0,05$ при внутригрупповом сравнении в динамике.

Таблица 28

Результаты оценки качественных показателей общего анализа мочи в группах в динамике, $n=101$, Me (min; max), ($p>0,05$ при внутригрупповом сравнении)

Показатель	Границы возрастных норм	Группа					
		1-я основная (n=35)		2-я основная (n=33)		Сравнения (n=33)	
		Исследования					
		1-е	2-е	1-е	2-е	1-е	2-е
Слизь ³	0–1	1 (0;1)	0 (0;1)	1 (0;1)	0 (0;1)	1 (0;1)	0 (0;2)
Эпителий плоский ³	0–1	0 (0;0)	1 (0;1)	0 (0;0)	1 (1;1)	0 (0;0)	1 (0;1)
Эпителий переходный ³	0–1	0 (0;1)	0 (0;1)	0 (0;1)	0 (0;1)	0 (0;1)	0 (0;1)
Соли ³	0–1	0 (0;0)	0 (0;3)	0 (0;1)	0 (0;1)	0 (0;1)	0 (0;3)

Примечания: ³– «0» – не обнаружено, «1» – «+», «2» – «++», «3» – «+++», «4» – «++++».

Таблица 29

Результаты оценки количественных показателей копроцитогаммы в группах в динамике, $n=99$ ($M \pm m$, $p>0,05$ при внутригрупповом сравнении)

Показатель	Границы возрастных норм	Группа					
		1-я основная (n=35)		2-я основная (n=32)		Сравнения (n=32)	
		Исследования					
		1-е	2-е	1-е	2-е	1-е	2-е
pH	5–8	5,8±0,12	5,6±0,12	5,8±0,14	6±0,17	5,6±0,14	5,6±0,11
Лейкоциты, в поле зрения	0–1	0,2±0,18	0	0,2±0,14	0	0	0
Эритроциты, в поле зрения	0	0	0,1±0,06	0	0	0	0

Результаты оценки качественных показателей копроцитограммы в группах в динамике, *Me* (min; max), ($p > 0,05$ при внутригрупповом сравнении)

Показатель	Границы возрастных норм	Группа					
		1-я основная (n=35)		2-я основная (n=32)		Сравнения (n=32)	
		Исследования					
		1-е	2-е	1-е	2-е	1-е	2-е
Реакция на скрытую кровь ³	0	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
Реакция на белок ³	0	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
Реакция на стеркобилин ³	0–2	1 (0;2)	1 (0;2)	1 (0;2)	1 (0;2)	1 (0;2)	1 (0;2)
Реакция на билирубин ³	0–2	1 (0;2)	2 (0;2)	1 (0;2)	1 (0;2)	1 (0;2)	2 (0;2)
Растительная клетчатка перевариваемая ⁴	0–4	2 (0;3)	1 (0;3)	1 (0;2)	1 (0;2)	2 (0;3)	2(0;3) ^{*(1,2)}
Растительная клетчатка не перевариваемая ⁴	0–4	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
Мышечные волокна без исчерченности ⁴	0–1	1 (0;2)	1 (0;2)	1 (0;2)	1 (0;2)	1 (0;2)	1 (0;1)
Жир нейтральный ⁴	0–1	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
Жирные кислоты ⁴	0–1	0 (0;2)	0 (0;1)	0 (0;2)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;1)
Мыла ⁴	0–1	0 (0;3)	0 (0;3)	0 (0;3)	0 (0;3)	0 (0;3)	0 (0;2)
Крахмал внеклеточный ⁴	0–1	0 (0;3)	0 (0;4)	0 (0;3)	0 (0;4)	0 (0;3)	0 (0;1)
Крахмал внутриклеточный ⁴	0–1	1 (0;3)	1 (0;3)	0 (0;4)	1 (0;3)	1 (0;3)	2 (0;3)
Йодофильная флора ⁴	0–1	1 (0;3)	1 (0;3)	1 (0;3)	1 (0;3)	1 (0;3)	1 (0;3)
Кристаллы (оксалаты) ⁴	0–1	0 (0;1)	0 (0;0)	0 (0;1)	0 (0;0)	0 (0;1)	0 (0;1)
Дрожжевые клетки ⁴	0	0 (0;1)	0 (0;0)	0 (0;1)	0 (0;3)	0 (0;2)	0 (0;2)
Слизь ⁴	0	0 (0;2)	0 (0;0)	0 (0;1)	0 (0;2)	0 (0;1)	0 (0;0)
Эпителий ⁴	0	0 (0;1)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)

Примечания: ¹ – 1-я основная группа, ² – 2-я основная группа, ³ – «0» – отрицательная, «1» – слабоположительная, «2» – положительная; ⁴ – «0» – не обнаружено, «1» – «+», «2» – «++», «3» – «+++», «4» – «++++»; $p < 0,05$: * – при внутригрупповом сравнении в динамике, ** – при сравнении между группами на фоне приема.

Таким образом, проведенное динамическое клиническое наблюдение за детьми показало лучшую переносимость новых функциональных пробиотических КМП в сравнении с детским кефиром. Биоряженка и биопростокваша обладают улучшенными органолептическими свойствами, их употребление не сопровождалось отказом от приема продуктов и не требовало добавление сахара в отличие от детского кефира. При приеме кефира выявлялись более частые жалобы на метеоризм и, вероятно, на связанные с этим жалобы на беспокойный дневной сон и достоверно более частые жалобы на ночной сон. Все три группы наблюдения были сопоставимы по количеству принятого КМП прикорма за период наблюдения. По данным оценки антропометрических, клинических и лабораторных показателей в динамике не было выявлено отклонения показателей от границ возрастной нормы на фоне приема исследуемых продуктов.

4.2. Состояние микробиоценоза кишечника у детей в зависимости от свойств кисломолочных продуктов

Динамическое микробиологическое исследование кала проводилось через 30 дней после окончания приема продуктов. Повторное микробиологическое исследование кала после окончания приема продуктов (табл. 31) выявило изменения параметров биоценоза во всех трех группах, при этом в обеих основных группах в динамике обнаружено нарастание количества ББ и ЛБ до значений НГВН ($p < 0,01$), снижение ГКП до нормы ($p < 0,01$), энтерококков – в пределах границ нормы ($p < 0,05$), количество ЗС на 1,5–2 порядка более выраженное, чем в группе сравнения ($p < 0,01$ в динамике); во 2-й основной группе также отмечалось достоверное восстановление титра нормальной КП ($p < 0,01$), снижение уровня ЛНЭБ ($p < 0,01$) и клебсиелл ($p < 0,05$). У детей группы сравнения на фоне приема продукта выявлено увеличение титра ББ на 1,5 порядка ($9,8 \log_{10} \text{КОЕ/г}$, $p < 0,01$), ЛБ ($p < 0,05$), снижение количества ГКП ($p < 0,05$) и ЗС ($p < 0,05$), увеличение титра грибов рода *Candida* – в пределах нормальных значений ($p < 0,05$).

Таблица 31

Динамика микробиологических показателей кала у детей в сравниваемых группах, $n=95$ ($M \pm m$)

Вид микроорганизмов	НГВН	Группа									
		1-я основная ($n=34$)			2-я основная ($n=33$)			Сравнения ($n=28$)			
		Исследования									
		1-е	2-е	p	1-е	2-е	p	1-е	2-е	p	
ББ	\log_{10} КОЕ/г	10	8,0±0,36	10±0	0	8,5±0,33	10±0	0	8,3±0,37	9,8±0,18	0
ЛБ		6	4,8±0,36	7,9±0,09	0	5,1±0,39	8±0	0	6,6±0,36	7,8±0,18	0,01
КП		7	7,4±0,14	7,6±0,08	0,06	7,5±0,14	7,8±0,03	0	7,7±0,10	7,5±0,13	0,22
Энтерококки		5	1,6±0,50	0,7±0,29	0,01	1,3±0,42	0,6±0,23	0,01	3,3±0,61	2,3±0,51	0,01
ЗС		0	2,2±0,32	0,3±0,11	0	1,9±0,31	0,3±0,11	0	2,1±0,37	1±0,32	0,03
Грибы рода <i>Candida</i>		3	0,6±0,28	0	0,07	0,4±0,3	0	0,18	1,2±0,38	0	0,01
Клебсиеллы,		4	0,9±0,40	0,4±0,25	0,14	1,4±0,48	0	0,02	3,0±0,59	1,6±0,50	0,10
Протей		4	0,7±0,39	0,4±0,25	0,27	0,8±0,37	0,3±0,22	0,07	0,9±0,41	0,2±0,21	0,13
Клостридии		3	3,0±0,08	3±0	1,00	3,0±0,03	3±0	-	2,4±0,21	2,9±0,10	0,06
Синегнойная и другие неферментирующие палочки	3	0,7±0,36	0	0,11	0,4±0,30	0	0,18	0	0	-	
ЛНЭБ ³	%	5	33,4±6,49	18,53±5,83	0,09	26,3±5,73	3,6±2,32	0	19,6±5,83	15,8±4,91	0,72
ГКП ³		0	13,2 ±3,44	0	0	15,7±4,09	0	0	4,7±1,80	0	0,01
Кишечная палочка со слабовыраженными ферментативными свойствами ³		10	2,6±1,91	0	0,18	5,15 ±2,61	0	0,07	0	0	-

Примечания: ³Оценка проводилась в соответствии с нормами по Р.В.Эпштейн-Литвак и Ф.П.Вильшанской (1977).

Динамика восстановления показателей микробиоценоза кишечника отмечалась во всех группах, более выраженная – в основных группах, особенно во 2-й, однако статистических отличий по количеству отдельных микроорганизмов между группами получено не было. В то же время нужно отметить, что в группе сравнения у одной трети детей зарегистрировано снижение титра типичной кишечной палочки на 1–2 порядка от первоначальных значений (рис. 4–5).

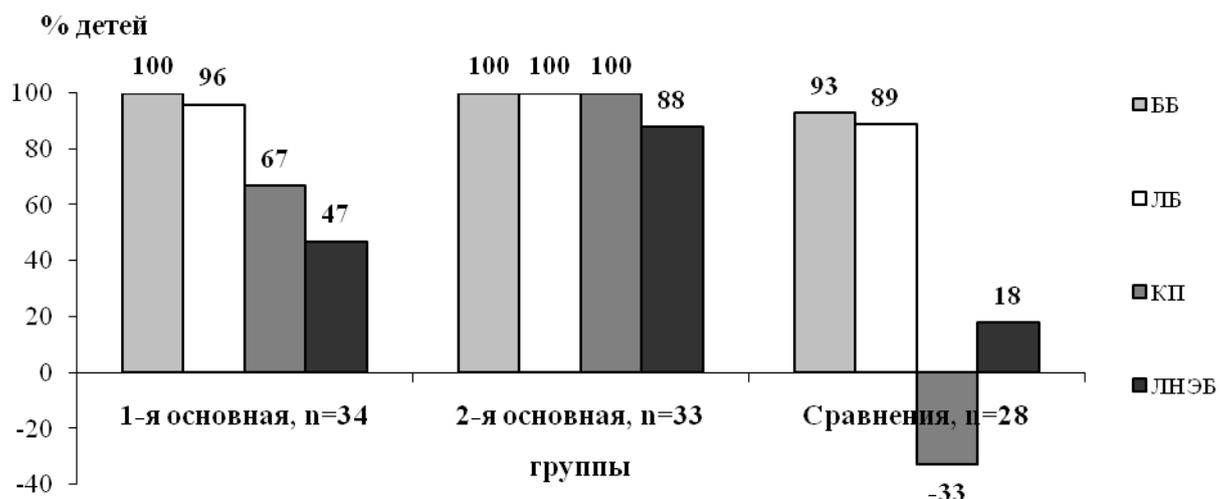


Рис. 4. Удельный вес детей, имеющих восстановление показателей облигатной флоры на фоне кисломолочных прикормов, $n = 95$

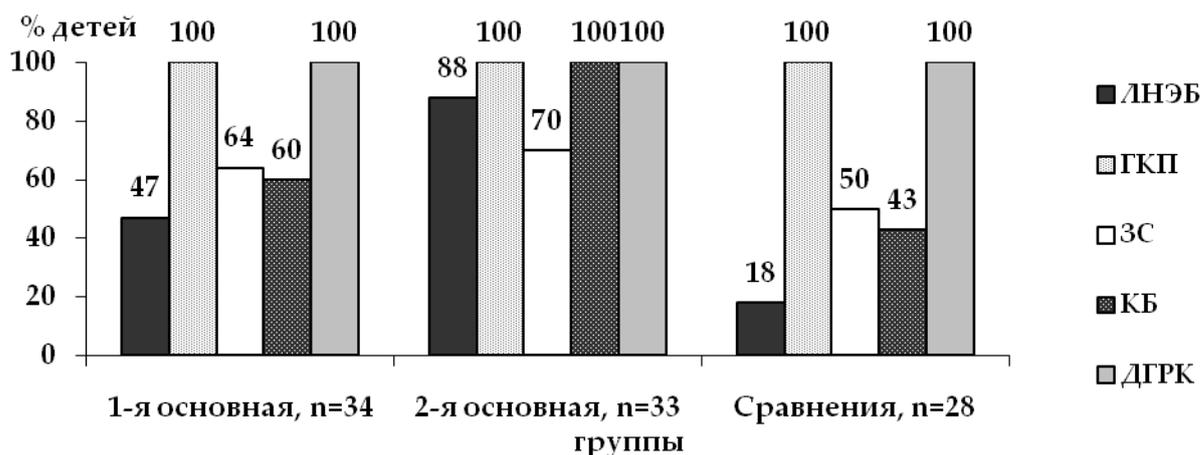


Рис. 5. Доля детей, имеющих снижение количественного показателя роста условно-патогенной флоры на фоне кисломолочных прикормов, $n=95$:
КБ – клебсиеллы, ДГРК – дрожжеподобные грибы рода *Candida*.

При оценке микробиологических степеней отклонений микробной колонизации кишечника в динамике исследования во всех группах наблюдались

признаки компенсации ($p < 0,05$ при внутригрупповом сравнении в динамике). При межгрупповом сравнении в основных группах детей выявлены достоверно более выраженные положительные изменения в отличие от группы сравнения как по среднему значению микробиологической степени ($p < 0,01$), так и по количеству детей (табл. 32, рис. 6).

Таблица 32

Распределение детей в группах в зависимости от результата микробиологического исследования кала в динамике, $n=95$, абс. (%)

Микробиологическая степень	Группы					
	1-я основная ($n=34$)		2-я основная ($n=33$)		Сравнения ($n=28$)	
	Исследования					
	1-е	2-е	1-е	2-е	1-е	2-е
0-я	0	23(67,6)*	0	28(84,8)*	1(3)	6(21,4)*,**(1,2)
1-я	2(5,6)	5(14,7)	0	2(6)	1(3)	2(7)
2-я	28(77,8)	6(17,2)*	27(79,4)	3(9)*	24(72,7)	20(71)*,**(1,2)
3-я	6(16,7)	0	7(20,6)	0	7(21,2)	0

Примечания: ¹ – 1-я основная группа, ² – 2-я основная группа; $p < 0,05$: * – при внутригрупповом сравнении в динамике, ** – при сравнении показателей на фоне приема между группами.

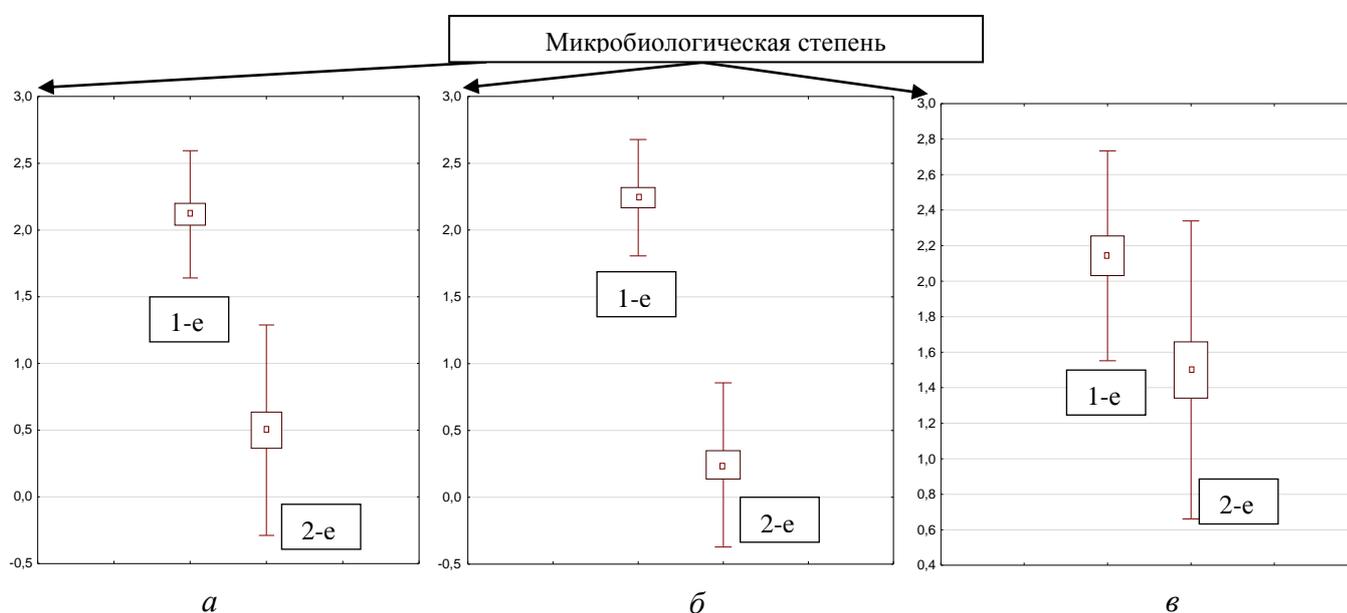


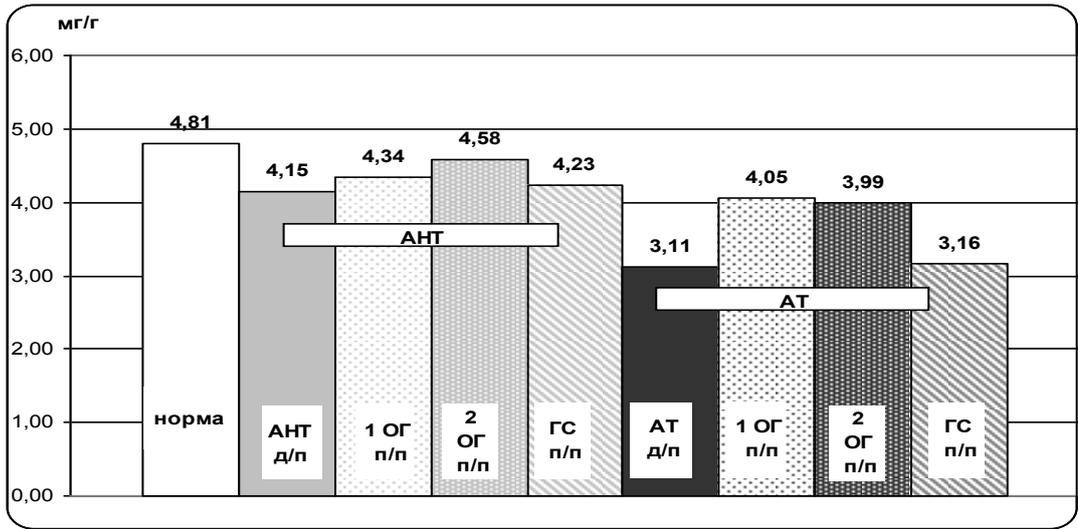
Рис. 6. Микробиологическая степень в динамике: а – в 1-й основной группе ($n=34$), б – во 2-й основной группе ($n=33$), в – в группе сравнения ($n=28$). Примечания: 1-е – значение микробиологической степени до приема исследуемых продуктов, 2-е – исследование в динамике; M – \square , σ – \square , m – \perp ; $p < 0,01$ при внутригрупповом сравнении в основных группах, $p < 0,05$ – в группе сравнения; $p < 0,01$ – при сравнении показателя на фоне приема между основными и группой сравнения).

Таким образом, во всех трех группах на фоне приема КМП прикорма наблюдается положительная динамика количественных показателей, характеризующих микробный пейзаж кишечника, особенно в основных группах, преимущественно на фоне приема биопростокваши. Основные отличия связаны с более интенсивным снижением роста УПМ в основных группах детей. Изменения в основных группах на фоне приема новых функциональных КМП при оценке микробиологической степени отклонения микробной колонизации кишечника достоверно отличались от группы сравнения.

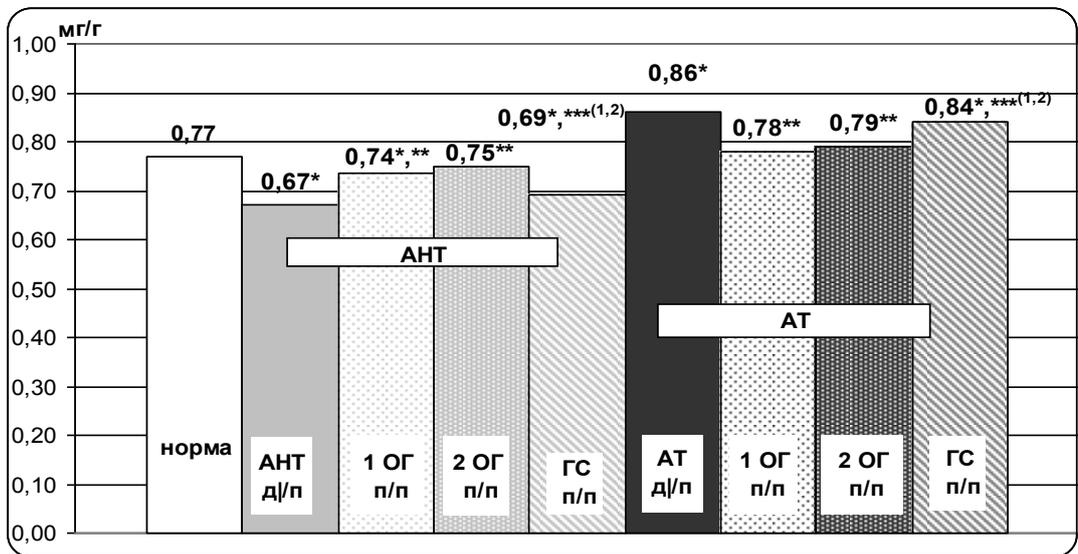
Известно, что структурные изменения показателей микробиоценоза кишечника отражаются на особенностях метаболической активности КМ и коррелируют с ними [95, 117]. При исследовании параметров функциональной метаболической активности КМ в динамике были выявлены особенности в сравниваемых группах в зависимости от продукта кисломолочного прикорма и типа метаболического профиля (рис. 7).

Анализ значений АСС КЖК в зависимости от исходного типа выявил тенденцию к повышению во всех наблюдаемых группах. Однако наиболее выраженная динамика значения АСС КЖК наблюдается во 2-й основной группе при «анаэробном» типе, в 1-й основной группе – при «аэробном» профиле ($p>0,05$). Оценка спектра КЖК во всех наблюдаемых группах детей выявила положительную динамику показателей С2, С3, С4 вне зависимости от типа метаболического профиля. Однако, при «анаэробном» и «аэробном» типах профиля в основных группах детей выявлены более выраженные достоверные изменения показателей в динамике, которые также отличались от значений в группе сравнения ($p<0,05$). Необходимо отметить, что при «анаэробном» типе во 2-й основной группе детей, принимавших биопростоквашу, все три значения кислот и в 1-й основной группе детей, принимавших биоряженку, значение С4 достигли референсных значений ($p>0,05$). При этом уровни С2 и С3 в 1-й основной группе отличались от референсных значений ($p<0,05$). При «аэробном» типе в 1-й основной группе детей, принимавших биоряженку, все три значения кислот и во 2-й основной группе детей, принимавших биопростоквашу,

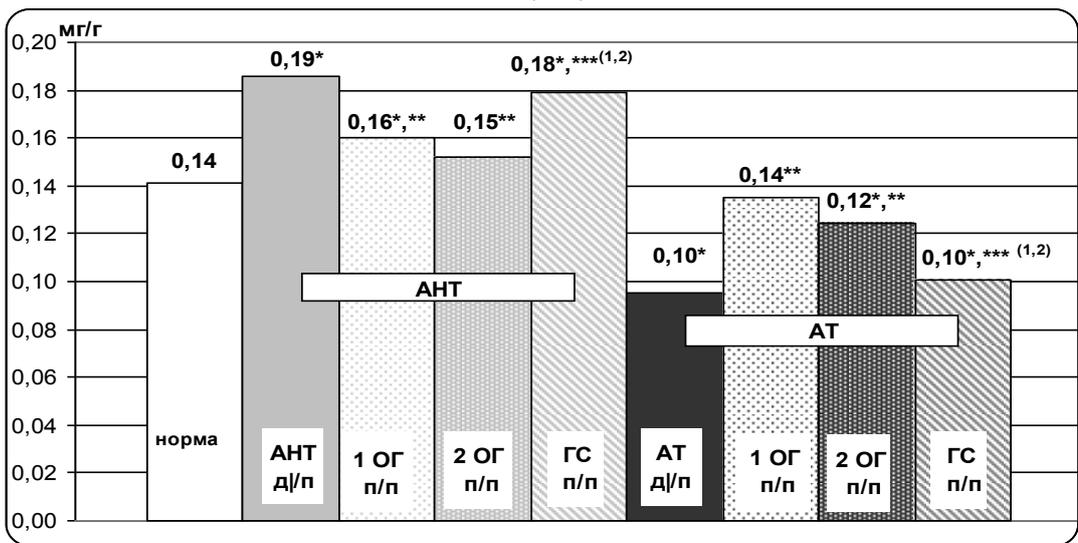
показатели С2 и С4 достигли референсных значений ($p>0,05$). При этом уровень С3 во 2-й основной группе отличался от референсных значений ($p<0,05$). В группе сравнения при обоих типах метаболического профиля отмечалась тенденция восстановления уровней С2, С3, С4 кислот ($p>0,05$ при сравнении показателей в динамике), не достигших референсных значений ($p<0,05$). Результаты оценки АИ свидетельствуют о положительной достоверной динамике восстановления показателя при обоих типах метаболического профиля в основных группах детей. Однако значения АИ достигали референсных значений ($p>0,05$) при «анаэробном» типе во 2-й основной группе детей, принимавших биопростоквашу, при «аэробном» типе – в 1-й основной группе детей, принимавших биоряженку. В группе сравнения отмечалось наименее выраженное смещение АИ в сторону положительных значений, которое при «анаэробном» типе в динамике было достоверно, а при «аэробном» типе имело тенденцию ($p>0,05$). При этом значение АИ достоверно отличалось от аналогичных показателей 1-й и 2-й основных групп при обоих типах профиля. При оценке суммы $iC_{\text{сп}}$ при «анаэробном» типе в основных группах детей на фоне приема функциональных пробиотических продуктов в отличие от группы сравнения наблюдалась тенденция увеличения показателя относительно исходных значений ($p>0,05$), при этом наиболее выраженная положительная динамика отмечалась во 2-й основной группе. При «аэробном» типе во всех группах выявлена положительная тенденция к снижению данного показателя относительно исходного значения ($p>0,05$), с наиболее выраженной динамикой в 1-й основной группе детей. Исследование значения показателя $iC5/C5$ выявило положительную динамику во всех группах наблюдения вне зависимости от типа профиля, однако в основных группах изменения были более выражены и достоверны в динамике. При «аэробном» типе в основных группах детей наблюдалось достижение референсных значений ($p>0,05$), при «анаэробном» профиле этого не отмечалось ($p<0,05$). В группе сравнения при обоих метаболических профилях отмечалась незначительная тенденция по снижению показателя, который при сравнении с аналогичными показателями 1-й и 2-й основных групп достоверно отличался ($p<0,05$).



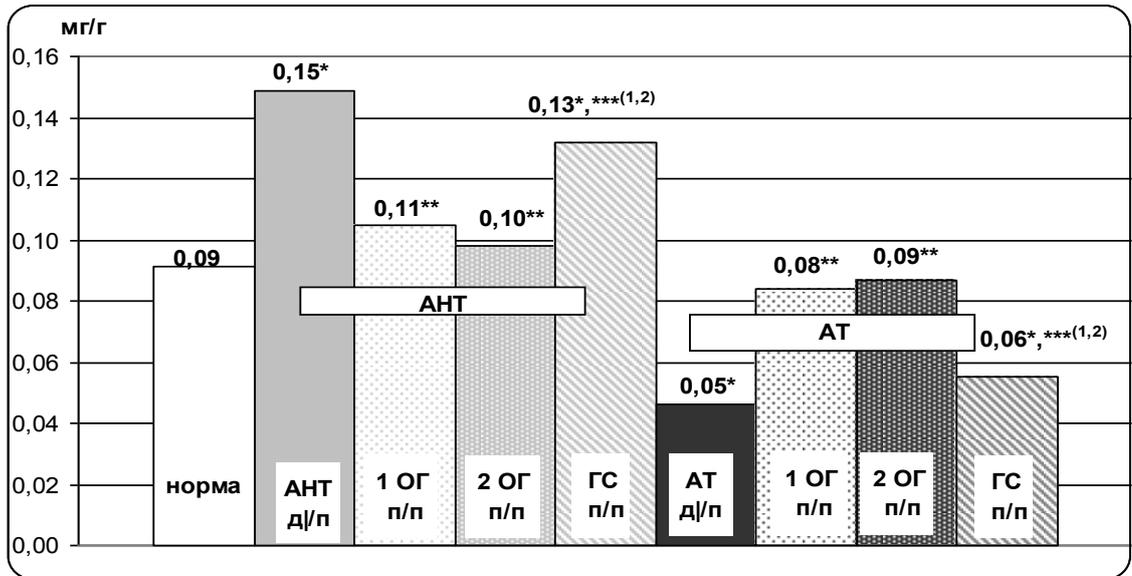
а (ACC KJK)



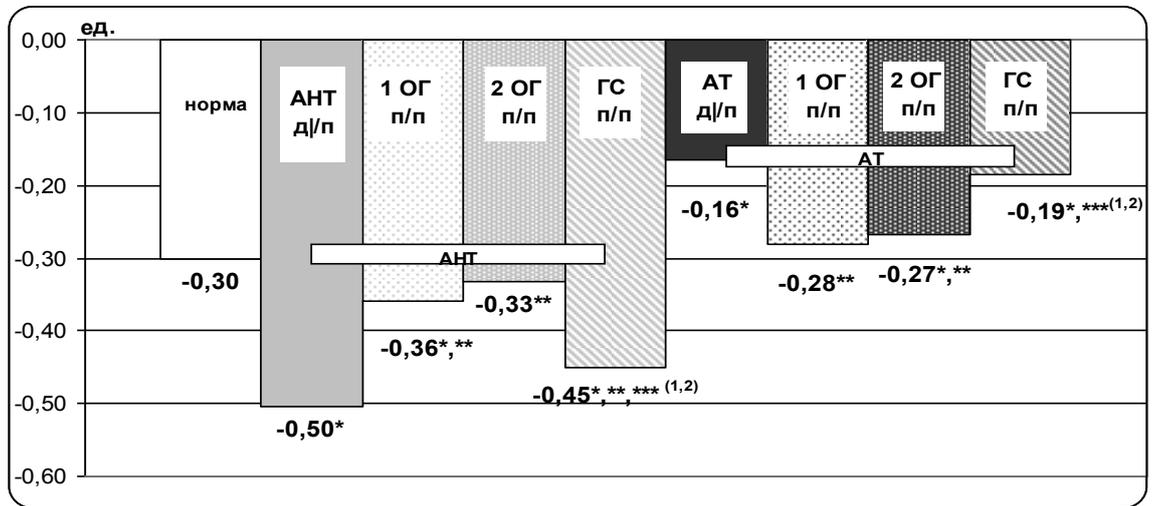
б (C2)



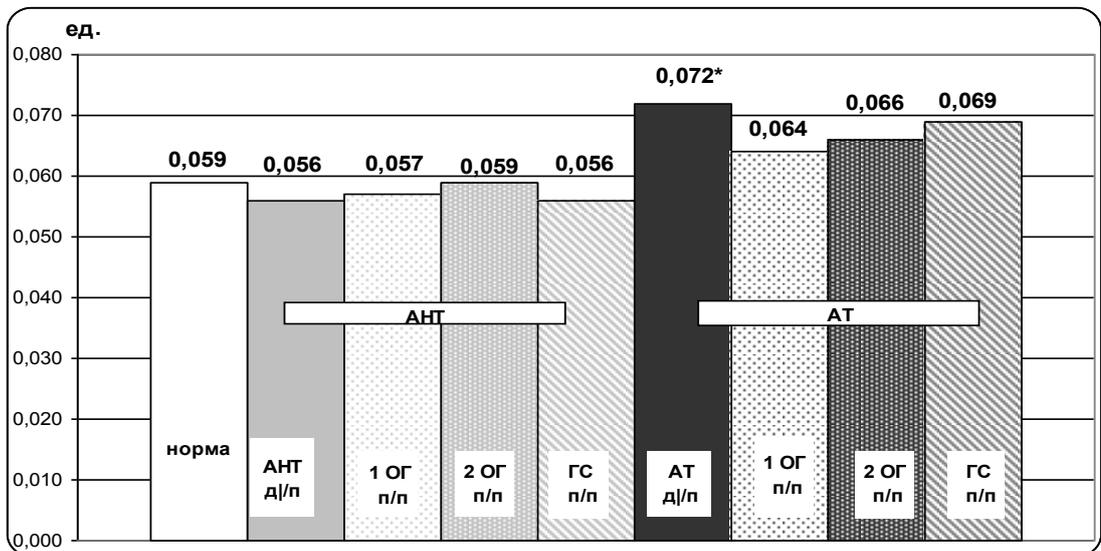
в (C3)



z(C4)



delta(AИ)



e(iCn)

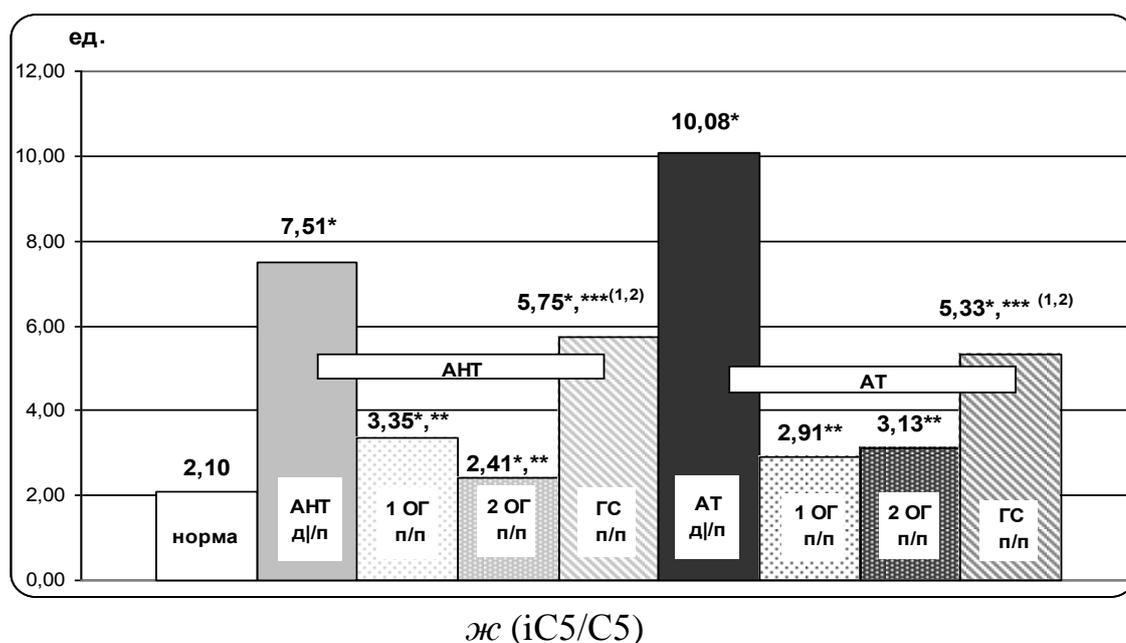


Рис. 7. Средние значения в кале у детей: *a* – АСС КЖК; *б* – С2; *в* – С3; *г* – С4; *д* – АИ; *е* – *iCn*; *ж* – *iC5/C5* в зависимости от типа метаболического профиля и вида кисломолочного прикорма

Примечание: здесь и далее в рисунках $p < 0,05$: * – при сравнении показателей с референсными значениями, ** – при сравнении показателей на фоне приема продуктов прикорма; *** – при сравнении показателей на фоне приема продуктов прикорма между группами; 1ОГ, ¹ – 1-я основная группа, 2ОГ, ² – 2-я основная группа, ГС – группа сравнения; д/п – до приема, п/п – после приема; АНТ – «анаэробный» тип метаболического профиля КЖК в кале, АТ – «аэробный» тип метаболического профиля КЖК в кале.

Таким образом, на фоне приема исследуемых продуктов во всех группах наблюдения отмечается положительная динамика показателей. Однако в основных группах детей, принимавших новые функциональные пробиотические КМП, имеет место более выраженная тенденция восстановления уровней АСС КЖК и *iCn*, достоверные признаки нормализации профилей С2, С3 и С4 кислот, АИ, *iC5/C5*, данные показатели в большинстве случаев достигали референсных значений. При этом наиболее значимое восстановление показателей при «анаэробном» профиле наблюдалось во 2-й основной группе детей, принимавших биопростоквашу, при «аэробном» – в 1-й основной группе детей, принимавших биоряженку. В группе сравнения изменения показателей были менее выраженными, они не достигали референсных значений и достоверно отличались от показателей 1-й и 2-й основных групп.

Последнее подтверждает наличие процессов стимуляции нормобиоценоза, проявляющееся увеличением численности и признаков метаболической активности представителей облигатной КМ на фоне снижения условно-патогенных анаэробных (при «анаэробном» типе) и аэробных (при «аэробном» типе) микробных популяций, преимущественно в основных группах наблюдения. Полученные данные свидетельствуют о микробиоценозстабилизирующем действии новых функциональных пробиотических КМП. При этом прием биопростокваши во 2-й основной группе детей сопровождается более выраженной положительной динамикой при «анаэробном» типе метаболического профиля, а прием биоряженки в 1-й основной группе детей – при «аэробном» типе. Подобные результаты восстановления показателей метаболической активности микробиоты в виде нормализации значений изоформ кислот и С5, С6 на фоне применения ферментированных пробиотиками продуктов (йогурта, обогащенного *Lactobacillus casei* в сравнении с необогащенным продуктом) были получены в зарубежном исследовании [164].

4.3. Динамика параметров мукозального иммунитета и уровня резистентности организма у детей в зависимости от свойств кисломолочных продуктов

Оценка уровня sIgA в секрете ротовой полости. Важной составляющей всей иммунной системы организма человека является лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником (GALT-система), которая включает до 80% иммунокомпетентных клеток и функционирование которой зависит от состояния КМ [63, 99, 114]. Одна из основных функций GALT-системы – выработка иммуноглобулина А [16, 63, 114, 132]. Образующийся sIgA является одним из основных компонентов местной иммунной системы и первичным барьером для патогенных вирусов и бактерий [45, 96, 99, 146]. Изучение уровня sIgA в биологических средах позволяет оценивать состояние местного иммунитета, GALT-системы кишечника, отражает общую резистентность детского организма [36, 38, 45, 63, 69, 80]. В последнее время уделяется большое внимание оценке

факторов мукозальной иммунной системы в секрете ротовой полости благодаря неинвазивности, относительной дешевизне метода и возможности использования в детском возрасте [29].

При первичной оценке sIgA в секрете ротовой полости у здоровых детей 8–12 месяцев включительно ($n=130$) средний уровень ($M\pm m$) составил $43,24\pm 3,75$ мг/л, что согласуется с данными, полученными ранее у детей аналогичного возраста, проживающих в этом же регионе [23].

Значение sIgA у здоровых детей раннего возраста зависит от множества факторов: возрастные особенности, вид вскармливания, место проживания, функционирование и созревание системы местного иммунитета и другие [45, 129, 132, 146, 185]. В связи с этим референсные значения данного показателя колеблются в широком диапазоне [35, 41, 94, 146]. С учетом вышесказанного наиболее актуальна оценка динамики показателя sIgA, а не однократное определение. При статистической обработке показатели sIgA были нормализованы путем логарифмирования значений sIgA и рассчитывался показатель $Dlt = \ln sIgA_{до} - \ln sIgA_{после}$. Учитывая влияние вида вскармливания на значения уровня sIgA в секрете ротовой полости [45, 146, 155], мы проводили оценку показателя в подгруппах наблюдения в зависимости от вида вскармливания: на ГВ, $n=52$ и на СВ и ИВ, $n=49$ (табл. 33).

У детей 1-й основной группы показатель $Dlt \ln sIgA$ практически не изменился в обеих подгруппах, что свидетельствует об отсутствии отрицательной динамики данного показателя на фоне приема биоряженки. У детей 2-й основной группы на фоне приема биопростокваши показатель $Dlt \ln sIgA$ имел отрицательные значения, что свидетельствует об увеличении значения sIgA после приема, при этом в подгруппе детей на СВ и ИВ значение показателя достоверно отличалось от группы сравнения. В группе сравнения в обеих подгруппах показатель $Dlt \ln sIgA$ имел положительные значения, что свидетельствует о снижении значения sIgA на фоне приема кефира. Изменения показателя sIgA в секрете ротовой полости во всех группах наблюдения вне зависимости от вида

вскармливания сохранялись в пределах референсных значений (3,5–670 мг/л) [35, 41, 94, 146].

Таблица 33

Показатели sIgA в группах наблюдения в зависимости от вида вскармливания в динамике $n=101$, ($M \pm m$)

Показатель	Группа					
	При ГВ					
	1-я основная ($n=16$)		2-я основная ($n=17$)		Сравнения ($n=19$)	
	Исследования					
	1-е	2-е	1-е	2-е	1-е	2-е
sIgA, мг/л,	56,1±11,39	54,6±12,63	28,9±3,97	36,9±6,68	73,3±19,01	57,8±11,51
lnsIgA	3,7±0,21	3,7±0,21	3,2±0,15	3,4±0,17	3,9±0,23	3,7±0,2
Dlt	(0,05±0,19)		(-0,17±0,19)		(0,14±0,21)	
При СВ и ИВ						
sIgA, мг/л,	1-я основная ($n=19$)		2-я основная ($n=17$)		Сравнения ($n=13$)	
	41,1±6,52	45,3±10,02	38,0±6,15	50,4±9,31	43,2±6,91	34,6±7,08
lnsIgA	3,5±0,18	3,5±0,19	3,4±0,17	3,7±0,17	3,6±0,17	3,4±0,15
Dlt	0		(-0,26±0,14)		(0,22 ±0,13) ^{*2}	

Примечания: lnsIgA – натуральный логарифм sIgA, ² – 2-я основная группа, * $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении.

Полученные нами данные свидетельствуют о сохранении значений показателя sIgA в секрете ротовой полости на фоне приема всех трех продуктов в пределах референсных интервалов. При этом прием биопростокваши во 2-й основной группе сопровождался повышением уровня sIgA в отличие от группы сравнения, в которой наблюдалось снижение выработки исследуемого показателя. Последнее может быть связано с повышением уровня и метаболической активности облигатной флоры и оптимизацией состояния КМ, оказывающей влияние на параметры местного иммунитета, на фоне приема пробиотических продуктов, что согласуется с данными некоторых авторов [71, 90, 94, 144, 154].

Оценка уровня резистентности организма здоровых детей к острым инфекционным заболеваниям

Микробиота и формируемый ею микробно-тканевой комплекс кишечника являются первичной неспецифической линией защиты и важнейшим фактором, влияющим на формирование иммунной системы [87, 115]. Неоспорима тесная взаимосвязь КМ и иммунной системы, определяющая невосприимчивость организма человека к воздействию факторов окружающей среды инфекционного и неинфекционного генеза [36, 76, 89, 90, 145]. Состояние КМ и уровня резистентности организма является важнейшим фактором, определяющим здоровье [62, 112]. Учитывая положительное влияние пробиотических продуктов на параметры микробиоценоза кишечника, необходимо оценить резистентность организма ребенка на фоне приема исследуемых продуктов. Устойчивость детского организма к острым инфекционным заболеваниям определялась путем расчета $J_{03} = \text{количество перенесенных ребенком острых заболеваний} / \text{число месяцев наблюдения}$ [39, 105].

По окончании 30-дневного ежедневного приема биоряженки, биопростокваши и кефира и повторного клинико-лабораторного обследования дети находились под наблюдением в катамнезе в течение 6 месяцев. В этот период дети основных групп в большинстве случаев (91–95%) продолжили принимать эти же продукты (родители приобретали родителями их в свободной продаже), что свидетельствует о положительном опыте введения в рацион питания детей КМП. Третья часть детей группы сравнения продолжили принимать кефир, при этом в большинстве случаев родители использовали кефир из не детского сектора питания, так как единственная молочная кухня, производящая детский кефир, находится в отдаленном от всего города районе. Другая треть – перестали давать КМП, еще около 30% – попытались вводить биоряженку или биопростоквашу либо биопродукты детского питания с фруктово-ягодными наполнителями, однако без регулярного приема. На этом этапе собирались данные о количестве перенесенных острых инфекционных

заболеваний методом опроса с заполнением анкет, и проводился анализ медицинских амбулаторных карт (ф.112/у).

На этапе сбора катamnестических данных из групп наблюдения выбыли 3 человека (по 1 человеку из 1-й основной, 2-й основной группы и группы сравнения), общая группа наблюдения составила 100 чел. (1-я основная – 35 детей, 2-я основная – 33 человека, группа сравнения – 32 ребенка). В структуре острых инфекционных заболеваний за 6 месяцев во всей группе наблюдения преобладали острые респираторные заболевания – 136 случаев (92%), в меньшей степени – кишечные инфекции – 12 случаев (8%).

Резистентность организма ребенка первого года жизни очень вариабельна и обусловлена продолжающимся после внутриутробного периода развитием и созреванием различных систем организма, а также воздействием целого ряда факторов: вскармливанием, введением прикормов, дентацией [6, 40, 63, 68, 89]. С учетом вариабельности резистентности на первых годах жизни при обработке данных детей разделили на 6 возрастных подгрупп (табл. 34). По данным представленной таблицы, 3-я ($n=16$) возрастная подгруппа не является репрезентативной [51], так как в подгруппу вошло по 1 человеку, в связи с этим, данная возрастная подгруппа была исключена из статистической обработки.

Таблица 34

Характеристика возрастных подгрупп детей, $n=100$ (М)

№ п/ п	Воз- раст в подгру- ппе, мес.	Группа					
		1-я основная ($n=35$)		2-я основная ($n=33$)		Сравнения ($n=32$)	
		Коли- чество детей	Возраст, мес.	Коли- чество детей	Возраст, мес.	Коли- чество детей	Возраст, мес.
1	8–9	6	8,5	7	8,5	17	8,6
2	9–10	5	9,6	8	9,6	9	9,4
3	10–11	9	10,5	6	10,5	1	10,6
4	11–12	10	11,4	10	11,5	2	11,1
5	12–13	5	12,2	2	12,4	3	12,3

Для оценки результатов в ходе статистической обработки значение уровня резистентности было проранжировано (табл. 35).

Ранжирование уровня резистентности

Значение J_{oz}^3	Оценка уровня резистентности ³	Присвоенный ранг
0,00–0,32	Хорошая	1
0,33–0,49	Сниженная	2
0,50–0,60	Низкая	3
0,67 и выше	Очень низкая	4

Примечания: ³ – согласно данным М.А. Куршина, 1989; В.А. Доскиной, 2010.

До приема продуктов все три группы были однородны, сопоставимы по показателю J_{oz} и рангу уровня резистентности и характеризовались хорошей резистентностью к заболеваниям (табл. 36).

Таблица 36

Показатель J_{oz} и ранг уровня резистентности в группах до приема исследуемых продуктов, $n=100$ ($M \pm m$, $p > 0,05$)

Показатель	Группа		
	1-я основная($n=35$)	2-я основная($n=33$)	Сравнения ($n=32$)
J_{oz}	$0,11 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,02$
Ранг уровня резистентности	$1,03 \pm 0,03$	$1,12 \pm 0,07$	$1,13 \pm 0,06$

В период катamnестического наблюдения отмечалось сохранение значений показателя J_{oz} до 0,32 во всех группах, что свидетельствует о сохранении резистентности организма детей на хорошем уровне на 2-м году жизни. Во 2-й основной группе детей, принимавших биопростоквашу, наблюдалась тенденция к снижению J_{oz} в отличие от остальных групп (рис. 8). При оценке ранга уровня резистентности (рис. 9) выявлено снижение исследуемого показателя во 2-й основной группе, достоверно отличавшегося от показателей остальных групп. Таким образом, у детей, принимавших биопростоквашу, отмечается повышение резистентности организма и уменьшение частоты острых инфекционных заболеваний при наблюдении в течение 6 месяцев. Последнее может быть связано с повышением уровня и метаболической активности облигатной флоры и

оптимизацией состояния КМ, оказывающей влияние на параметры местного иммунитета и резистентность организма к инфекционным заболеваниям, на фоне приема пробиотических продуктов. Полученные нами данные согласуются с данными некоторых авторов [144, 167].

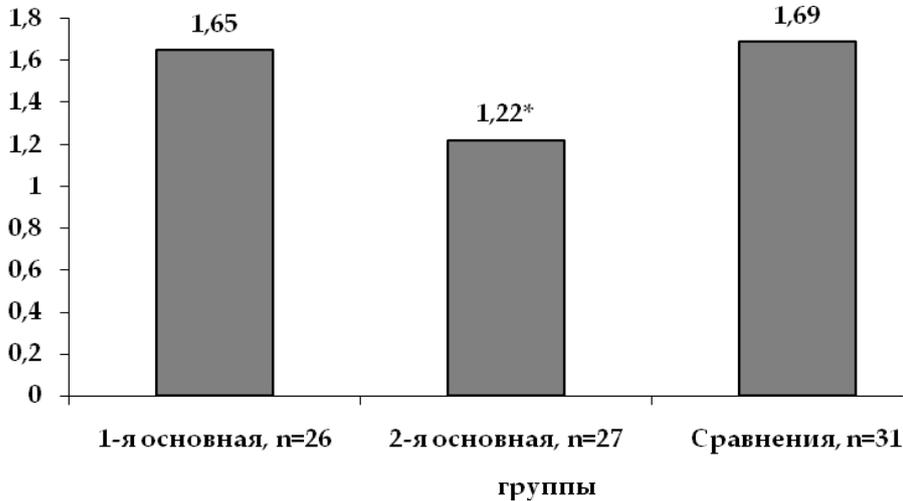


Рис. 8. Joz у детей в катмнезе в течение 6 месяцев наблюдения после приема продуктов ($M \pm m$, $p > 0,05$ при межгрупповом сравнении), $n=84$

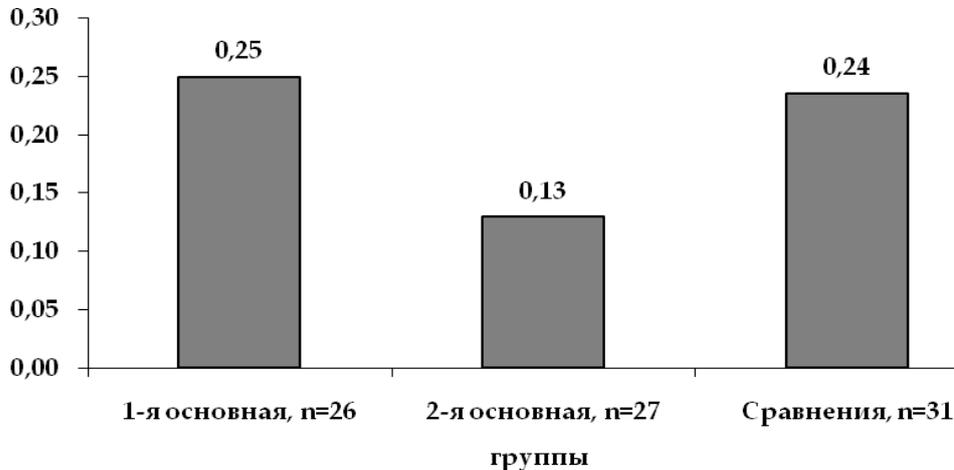


Рис. 9. Ранг уровня резистентности у детей в катмнезе в течение 6 месяцев наблюдения после приема продуктов ($M \pm m$, $*p < 0,05$ при межгрупповом сравнении), $n=84$

Резюме. Проведенное клиническое динамическое наблюдение за детьми показало лучшую переносимость новых функциональных пробиотических КМП в сравнении с детским кефиром. Биоряженка и биопростокваша обладают улучшенными органолептическим свойствам, их употребление не

сопровождалось отказом от приема продуктов и не требовало добавление сахара в отличие от детского кефира. Прием последнего, в свою очередь, приводил к появлению более частых жалоб на метеоризм и, вероятно, связанных с этим жалоб на беспокойный дневной и ночной сон. По данным оценки объективного осмотра, антропометрических и общеклинических лабораторных показателей в динамике исследования во всех группах детей не было выявлено отклонений показателей от границ возрастной нормы на фоне приема КМП. По результатам оценки параметров КМ прием всех исследуемых КМП прикорма оказывает положительное влияние на изменение состояния КМ как по количественным, так и по качественным показателям. Вместе с тем прием новых функциональных пробиотических КМП биоряженки и биопростокваши в сравнении с детским кефиром сопровождается более выраженным положительным изменением состава КМ, а именно восстановлением облигатных представителей, снижением содержания УПМ, а также более значимой динамикой компенсации микробиологической степени отклонений микробной колонизации кишечника.

Оценка метаболической активности КМ в динамике на фоне приема продуктов дополняет информацию о состоянии микробиоценоза кишечника. В основных группах детей, употреблявших новые функциональные пробиотические продукты, наблюдается достоверно более значимое положительное влияние на восстановление показателей метаболической активности представителей КМ до референсных значений в отличие от группы сравнения. Прием в качестве прикорма биопростокваши оптимален при «анаэробном» типе профиля КЖК, а биоряженки – при «аэробном» типе профиля.

Проведенное наблюдение позволяет предположить, что новые функциональные пробиотические КМП могут способствовать развитию оптимальных процессов становления состава КМ и ее функциональной активности у детей раннего возраста. По результатам оценки sIgA в секрете ротовой полости установлено, что прием всех исследуемых КМП сопровождается сохранением значений показателя в пределах референсных интервалов вне зависимости от вида вскармливания. При этом прием биопростокваши во 2-й

основной группе сопровождается повышением уровня sIgA в отличие от группы сравнения, в которой наблюдалось снижение выработки исследуемого показателя, достоверно отличающейся у детей на СВ и ИВ. В период 6-месячного катамнестического наблюдения отмечалось сохранение значений показателя *I*₀₃, соответствующего хорошему уровню резистентности организма детей на фоне приема всех исследуемых КМП. При этом во 2-й основной группе наблюдалось снижение ранга уровня резистентности, достоверно отличавшегося от остальных групп, что свидетельствует о повышении резистентности организма детей к острым инфекционным заболеваниям на фоне приема биопростокваши.

Таким образом, на фоне приема новых исследуемых функциональных КМП наблюдалось сохранение показателей состояния здоровья детей в пределах возрастных норм. Биоряженка и биопростокваша обладают лучшими органолептическими свойствами и переносимостью у детей, а также оказывают более выраженное положительное влияние на количественные и качественные параметры микробиоты кишечника в отличие от детского кефира. Прием биоряженки сопровождается сохранением, а прием биопростокваши улучшением некоторых параметров иммунологической резистентности у детей первых лет жизни. Все вышесказанное обосновывает возможность введения в качестве кисломолочного прикорма новых функциональных пробиотических КМП биоряженки и биопростокваши, широкого их использования для оптимизации питания детей первого года жизни и продолжения приема после года у детей с целью профилактики нарушений микробиоценоза кишечника и улучшения состояния здоровья детского организма.

Клинический пример №1. Мальчик Я., 10 месяцев. Жалоб на момент осмотра мама не предъявляет. Семейный анамнез: единственный ребенок, проживает в полной семье, в благоустроенной квартире. Антенатальный анамнез: от I беременности, протекавшей на фоне гипохромной анемии I степени в первой половине беременности, без острых инфекционных заболеваний и обострения хронических заболеваний. Роды I срочные, естественное родоразрешение на сроке

гестации 41 неделя. Масса при рождении – 3770 г, длина тела – 52 см, оценка по шкале Апгар – 8 баллов. К груди приложен в родовом зале. Выписан из роддома на 5-е сутки. На ГВ находился до возраста 9 месяцев. Аллергологический анамнез не отягощен. Вакцинация проведена в соответствии с Национальным календарем прививок.

На первом году жизни показатели нервно-психического и физического развития соответствовали возрастным нормам. Среднемесячная прибавка массы тела в первом полугодии составила 540 г, длины тела – 2,3 см, во втором полугодии – 500 г и 1,4 см соответственно.

На момент опроса были введены следующие прикормы: овощное пюре – с 7 мес., безмолочная каша – с 6 мес., фруктовое пюре – с 8,5 мес., хлеб, печенье – с 7 мес., молочная каша и мясное пюре – с 8 мес. Фруктовый сок, творог, КМП, желток, рыбное пюре не были введены на момент осмотра.

Данные объективного осмотра свидетельствуют о соответствии роста и развития границам возрастных норм, патологические проявления со стороны органов и систем отсутствуют. Антропометрические показатели: масса – 9190 г (4-й коридор), длина – 71 см (4-й коридор), окружность груди – 49,5 см (5-й коридор), окружность головы – 46 см (4-й коридор). Мезосоматический тип, гармоничное развитие.

Лабораторные показатели. Общий анализ крови: эритроциты – $4,6 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – 118 г/л, лейкоциты – $7,9 \cdot 10^9/л$, СОЭ – 2 мм/ч. Общий анализ мочи: относительная плотность мочи – 1010, рН 7, лейкоциты – 0–1 в п.зр., белок, эритроциты, эпителий плоский и переходный, бактерии, слизь, соли не обнаружены. Кoproцитограмма: консистенция кашицеобразная, рН 5,5; запах каловый, цвет желто-коричневый, реакции кала на скрытую кровь, на белок и на билирубин отрицательные, реакция на стеркобилин – слабоположительная, растительная клетчатка перевариваемая – «+», мыла – «++», крахмал внутриклеточный – «++++»; растительная клетчатка неперевариваемая, мышечные волокна без исчерченности, нейтральный жир, жирные кислоты крахмал внеклеточный, йодофильная флора, кристаллы оксалатов, слизь,

дрожжевые клетки, эпителий, лейкоциты, эритроциты не обнаружены; проба Бенедикта отрицательная.

Результаты микробиологического исследования кала: ББ – 10^{10} КОЕ/г, ЛБ – 10^5 КОЕ/г, типичная КП – $3,5 \cdot 10^7$ КОЕ/г, ЗС – 10^2 КОЕ/г, ЛНЭБ – 90%, ГКП – 35%, клостридии – 10^3 КОЕ/г; энтерококки, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, клебсиеллы, протей, кишечная палочка со слабовыраженными ферментативными свойствами, синегнойная и другие неферментирующие палочки не обнаружены. Выявленные изменения соответствуют 2-й микробиологической степени отклонений микробной колонизации кишечника.

Результаты оценки уровня и спектра КЖК: АСС КЖК – 2,73 мг/г, С2 – 1,78 мг/г, С3 – 0,89 мг/г, С4 – 0,4 мг/г, АИ – (-1,1), iC5/C5 – 2,53 ед., iCn – 0,05 ед., что соответствует «анаэробному» типу метаболического профиля с наиболее выраженным отклонением АИ от референсного значения в сторону отрицательных значений среди всех детей в группе наблюдения.

Уровень sIgA в секрете ротовой полости 39,4 мг/л, Joz – 0,2 (2 случая острых инфекционных заболеваний за предыдущие 10 месяцев).

Получал биопростоквашу в течение 30 дней по 150 мл, среднесуточное количество принятого продукта составило 130 мл, без добавления сахара. Продукт ребенок продолжил принимать после 30-дневного наблюдения. По данным дневника наблюдения родителей, прием продукта сопровождался «хорошим» аппетитом (средний балл 1,8), спокойным дневным и ночным сном, физиологическими характеристиками стула (каловый запах, цвет коричневый или желто-коричневый, средняя кратность составила 1,7 раз/сутки), отсутствием проявлений со стороны кожных покровов, пищеварительного тракта (метеоризм, боли, примеси в стуле).

Данные динамического объективного осмотра соответствуют возрастным нормам и свидетельствуют об отсутствии патологических проявлений со стороны органов и систем. Антропометрические показатели в динамике: масса – 9790 г (4-й коридор), прибавка – 600 г, длина – 73 см (4-й коридор), прибавка 2 см.

Лабораторные показатели в динамике. Общий анализ крови: эритроциты – $4,7 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – 117 г/л, лейкоциты – $7,6 \cdot 10^9/л$, СОЭ – 6 мм/ч. Общий анализ мочи: относительная плотность мочи – 1010, рН – 6,5; лейкоциты – 0–1 в поле зрения, эпителий плоский – единичный; белок, эритроциты, эпителий переходный, бактерии, слизь, соли не обнаружены. Копроцитограмма: консистенция – оформленная, рН – 5,0, запах каловый, цвет желто-коричневый, реакции кала на скрытую кровь, на белок и на билирубин отрицательные, реакция на стеркобилин – слабоположительная, растительная клетчатка перевариваемая – «+», мышечные волокна без исчерченности – «+», крахмал внутриклеточный – «+»; растительная клетчатка неперевариваемая, нейтральный жир, жирные кислоты, мыла, крахмал внеклеточный, йодофильная флора, кристаллы оксалатов, слизь, дрожжевые клетки, эпителий, лейкоциты, эритроциты не обнаружены.

Результаты микробиологического исследования кала в динамике: ББ – 10^{10} КОЕ/г, ЛБ – 10^8 КОЕ/г, типичная КП – $4,6 \cdot 10^7$ КОЕ/г, клостридии – 10^3 КОЕ/г; ЗС, ЛНЭБ, ГКП, энтерококки, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, клебсиеллы, протей, кишечная палочка со слабовыраженными ферментативными свойствами, синегнойная и другие неферментирующие палочки не обнаружены. Выявленные изменения соответствуют 0-й микробиологической степени отклонений микробной колонизации кишечника.

Результаты оценки уровня и спектра КЖК в динамике: АСС КЖК – 3,88 мг/г, С2 – 1,6 мг/г, С3 – 0,46 мг/г, С4 – 0,09 мг/г, АИ – (-0,5), iC5/C5 – 1,14 ед., iCn – 0,07 ед. Наблюдалась тенденция восстановления показателей АСС КЖК, С2, С3, АИ (выраженная положительная динамика), референсных значений достигли показатели С4, iC5/C5.

Уровень sIgA в секрете ротовой полости в динамике 49,2 мг/л, Joz – 0,17 (1 случай ОРЗ за 6 месяцев наблюдения в катамнезе).

Резюме. У данного ребенка наблюдалось нарушение введения сроков большинства прикормов, включая КМП. При первичном обследовании при соответствии основных клинико-лабораторных показателей границам возрастной нормы было выявлено субкомпенсированное дисбиотическое состояние КМ,

проявляющееся нарушением функциональной активности в виде «анаэробного» профиля. На фоне приема биопростокваши, который сопровождался хорошей переносимостью продукта и адекватными прибавками физических показателей, наблюдались сохранение общеклинических показателей в пределах возрастной норм, компенсация количественного состава КМ и положительная динамика метаболической активности симбионтов. Показатели sIgA были без существенной динамики в пределах границ референсных значений. Расчет уровня резистентности при наблюдении в течение 6 месяцев позволяет оценить его «хороший» для детского организма.

Клинический пример №2. Девочка Д., 10 месяцев. Жалоб на момент осмотра мама не предъявляет. Семейный анамнез: единственный ребенок, проживает в полной семье, в благоустроенной квартире. Антенатальный анамнез: от I беременности. Настоящая беременность протекала на фоне токсикоза легкой степени первой половины беременности, без острых инфекционных заболеваний и обострения хронических заболеваний. Роды I срочные, естественное родоразрешение на сроке гестации 39 недель. Масса при рождении – 3070 г, длина тела – 51 см, оценка по шкале Апгар – 8 баллов. К груди приложена в родовом зале. Выписана из роддома на 6-е сутки. На момент осмотра находится на ГВ. Аллергологический анамнез не отягощен. Вакцинация проведена в соответствии с Национальным календарем прививок.

На первом году жизни показатели нервно-психического и физического развития соответствовали возрастным нормам. Среднемесячная прибавка массы тела в первом полугодии составила 800 г, длины тела – 2,5 см, во втором полугодии – 480 г и 2 см соответственно.

На момент опроса были введены следующие прикормы: желток – с 4,5 мес., фруктовое пюре и фруктовый сок – с 5 мес., хлеб, печенье – с 6,5 мес., овощное пюре и творог – с 6 мес., с 7 мес. – безмолочная каша и КМП, не сертифицированные как детское питание, молочная каша – с 7,5 мес., мясное пюре – с 8 мес., рыбное пюре не вводилось.

Данные объективного осмотра свидетельствовали об отсутствии патологических проявлений со стороны органов и систем. Антропометрические показатели: масса – 9810 г (4-й коридор), длина – 73 см (4-й коридор), окружность груди – 47 см (4-й коридор), окружность головы – 44, 5 см (4-й коридор). Мезосоматический тип, гармоничное развитие.

Лабораторные показатели. Общий анализ крови: эритроциты – $5,3 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – 125 г/л, лейкоциты – $10,3 \cdot 10^9/л$, эозинофилы – 1%, СОЭ – 6 мм/ч. Общий анализ мочи: относительная плотность мочи – 1010, рН – 5,0, лейкоциты – 0–1 в поле зрения, эпителий плоский – единичный белок, эритроциты, эпителий переходный, бактерии, слизь, соли не обнаружены. Кoproцитограмма: консистенция кашицеобразная, рН – 5,0, запах каловый, цвет желто-коричневый, реакции кала на скрытую кровь, на белок отрицательные, реакция на стеркобилин – слабоположительная, на билирубин – положительная, растительная клетчатка перевариваемая – «++», жирные кислоты – «+», крахмал внутриклеточный – «+»; растительная клетчатка неперевариваемая, мыла, мышечные волокна без исчерченности, нейтральный жир, крахмал внеклеточный, йодофильная флора, кристаллы оксалатов, слизь, дрожжевые клетки, эпителий, лейкоциты, эритроциты не обнаружены.

Результаты микробиологического исследования кала: ББ – 10^5 КОЕ/г, ЛБ – 10^3 КОЕ/г, типичная КП – $8,4 \cdot 10^7$ КОЕ/г, клостридии – 10^3 КОЕ/г, ЗС – 10^4 КОЕ/г, ЛНЭБ – 4%, клебсиеллы – 10^6 КОЕ/г, синегнойная и другие неферментирующие палочки – 10^7 КОЕ/г; ГКП, энтерококки, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, протей, кишечная палочка со слабовыраженными ферментативными свойствами не обнаружены. Выявленные особенности микробной колонизации кишечника демонстрируют признаки 2–3-й микробиологической степени отклонений.

Результаты оценки уровня и спектра КЖК: АСС КЖК – 1,2 мг/г, С2 – 1,06 мг/г, С3 – 0,12 мг/г, С4 – 0,01 мг/г, АИ – (-0,1), iC5/C5 – 1ед., iCn – 0,03 ед., что соответствует по основным показателям «аэробному» типу

метаболического профиля с наиболее выраженным отклонением АИ от референсного значения в сторону положительных значений в группе наблюдения.

Уровень sIgA в секрете ротовой полости 124,5 мг/л, $J_{03} = 0,2$ (2 случая ОРЗ за предыдущие 9 месяцев).

Получала биоряженку в течение 30 дней по 150 мл, среднесуточное количество принятого продукта 120 мл, без добавления сахара. Данный продукт ребенок продолжил принимать после 30-дневного наблюдения. По данным дневника наблюдения родителей, прием продукта сопровождался хорошим аппетитом (средний балл 1,6), спокойным дневным и ночным сном, физиологическими характеристиками стула (каловый запах, цвет коричневый или желто-коричневый, средняя кратность составила 1 раз/сутки), отсутствием проявлений со стороны кожных покровов, пищеварительного тракта (метеоризм, боли, примеси в стуле).

Данные динамического осмотра соответствовали возрастным нормам и свидетельствовали об отсутствии патологических проявлений со стороны органов и систем. Антропометрические показатели в динамике: масса – 10350 г (4-й коридор), прибавка – 540 г, длина – 75 см (5-й коридор), прибавка – 2 см.

Лабораторные показатели. Общий анализ крови: эритроциты – $5,1 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – 121 г/л, лейкоциты – $11,1 \cdot 10^9/л$, эозинофилы – 1%, СОЭ – 4 мм/ч. Общий анализ мочи: относительная плотность мочи – 1010, рН – 5,0 лейкоциты – 0–1 в поле зрения, эпителий плоский – единичный; белок, эритроциты, эпителий переходный, бактерии, слизь, соли не обнаружены. Копроцитограмма: консистенция оформленная, рН – 5,0, запах каловый, цвет желто-коричневый, реакции кала на скрытую кровь и на белок отрицательные, реакция на стеркобилин – слабоположительная, на билирубин – слабоположительная, мышечные волокна без исчерченности – «+», крахмал внутриклеточный – «+», растительная клетчатка перевариваемая и неперевариваемая, нейтральный жир, жирные кислоты, мыла, крахмал внеклеточный, йодофильная флора, кристаллы оксалатов, слизь, дрожжевые клетки, эпителий, лейкоциты, эритроциты не обнаружены.

Результаты микробиологического исследования кала: ББ – 10^{10} КОЕ/г, ЛБ – 10^8 КОЕ/г, типичная КП – $4,3 \cdot 10^7$ КОЕ/г, клостридии – 10^3 КОЕ/г; ЗС, ЛНЭБ, клебсиеллы, синегнойная и другие неферментирующие палочки, ГКП, энтерококки, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, протей, кишечная палочка со слабовыраженными ферментативными свойствами не обнаружены. Анализ данных свидетельствует об отсутствии микробиологических признаков отклонений микробной колонизации кишечника.

Результаты оценки уровня и спектра КЖК: АСС КЖК – 1,6 мг/г, С2 – 0,8 мг/г, С3 – 0,15 мг/г, С4 – 0,1 мг/г, АИ – (-0,3), iC5/C5 – 2,2 ед., iCn – 0,05 ед., что свидетельствует о положительной динамике АСС КЖК, С2, С3, С4, iC5/C5, iCn, при этом величина АИ достигла референсных значений.

Уровень sIgA в секрете ротовой полости в динамике – 83,4 мг/л, что может быть обусловлено снижением доли грудного молока в рационе питания. Лоз равен 0 (не наблюдалось случаев ОРЗ за 6 месяцев наблюдения в катамнезе).

Резюме. У данного ребенка большинство прикормов введено в рекомендуемые сроки или с небольшими нарушениями, при этом значимым отклонением является введение КМП, не сертифицированных как детское питание, на 1 месяц ранее рекомендуемого срока. При соответствии основных клинико-лабораторных показателей первичного обследования возрастной норме были выявлены микробиологические признаки нарушения процессов микробной колонизации кишечника, сопровождающиеся сдвигом метаболической активности симбионтов в зону «аэробного» профиля. На фоне приема биоряженки, который сопровождался хорошей переносимостью продукта и адекватными прибавками физических показателей, наблюдались сохранение общеклинических показателей в пределах возрастных норм, компенсация количественного состава КМ и положительная динамика метаболической активности. Показатели sIgA незначительно снизились в пределах референсных значений. При наблюдении в течение 6 месяцев сохранялся «хороший» уровень резистентности детского организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Питание ребенка в раннем онтогенезе является важнейшим фактором, определяющим особенности метаболизма и будущее здоровье в целом [66, 68, 83, 87, 96, 112, 118, 117, 121, 148, 157]. У детей первых лет жизни рациональное питание обеспечивает физиологическое созревание органов и систем, оптимальные процессы развития всего детского организма, включая формирование кишечной микробиоты и адаптивного иммунитета [27, 66, 78, 83, 112, 115, 137, 134, 165]. Исследование роли кишечной микробиоты и микробиоценозстабилизирующих факторов, в том числе питания, привлекает особое внимание ввиду появления многочисленных данных о связи нарушений микробной колонизации кишечника с развитием целого ряда соматических заболеваний [14, 76, 91, 101, 112, 115, 134, 141, 158]. В последние годы в нашей стране с учетом современных научных данных были пересмотрены подходы к организации питания детей первых трех лет жизни, что нашло отражение в издании Национальных программ по оптимизации питания детей [65, 66]. В соответствии с рекомендациями Национальных программ значимая роль отводится применению сертифицированных продуктов детского питания промышленного выпуска, включая функциональное питание с соблюдением рекомендуемых сроков их введения [65, 66, 72], среди которых важное место занимают КМП, имеющие первостепенное значение для формирования КМ [47, 53, 55, 65, 66, 78]. Второе полугодие жизни ребенка связано с введением прикорма и снижением доли грудного молока в питании и является одним из критических периодов для формирования микробиоценоза кишечника, мукозального иммунитета и состояния здоровья детского организма. Введение в рацион функциональных пробиотических КМП в этот период представляется целесообразным [9, 10, 44, 47, 55, 65, 66, 71, 76, 79, 80, 81, 145], что определяет актуальность и своевременность создания специализированных КМП и исследований их эффективности, переносимости и доступности для детей указанной возрастной категории.

На современном этапе наблюдается развитие крупных централизованных производств КМП детского питания, однако в ряде регионов (например, в Кировской области) отсутствует система стабильного обеспечения данными продуктами ввиду коротких сроков годности КМП. Результаты проведенного нами анкетирования 167 родителей здоровых детей 8–12 мес. жизни показали, что основная доля респондентов испытывает затруднения с приобретением КМП прикорма и недовольны имеющимся ассортиментом (75,4%). В 81,4% случаев имеет место отклонение от рекомендуемых сроков введения кисломолочного прикорма [65], из них у каждого второго ребенка (51,5%) данный прикорм вообще не введен, в четверти случаев (23,4%) введен на 1 мес. ранее положенного срока, реже (6,6%) – позже рекомендуемого срока. Выявлено нарушение сроков введения и по другим продуктам прикорма, преимущественно источникам белка: творог (71,9%) и мясное пюре (73,7%) – на 1 месяц позднее. Средний возраст детей при введении углеводсодержащих продуктов прикорма (овощи, фрукты, каша, хлеб) соответствовал рекомендуемым срокам. Полученные нами сведения о нарушении сроков введения блюд и продуктов прикорма у детей первого года жизни согласуются с данными исследования Ю.С. Рафиковой (2015) по Томской области.

Анализ результатов проведенного нами опроса респондентов о структуре КМП, применяемых в качестве прикорма, выявил широкое использование продуктов, не сертифицированных как детское питание (81,5%). При наличии высокой информированности родителей (97,6%) о необходимости включения в рацион питания детей КМП имеет место низкая осведомленность (70%) о том, чем именно полезен кисломолочный прикорм для организма ребенка первого года жизни. Последнее может способствовать недостаточному вниманию со стороны родителей к важности соблюдения всех необходимых требований к введению КМП у детей 8–12 мес. жизни.

При выборе КМП детского питания чаще всего (62%) родители обращают внимание на место и сроки изготовления продукта. Более трети родителей затруднились ответить на вопрос о желаемом ассортименте КМП детского

питания. Каждый пятый респондент хотел бы приобретать данные продукты в начале срока годности, произведенные на территории проживания, а по составу – обогащенные ББ, без содержания сахара и без наполнителей.

В свете концепции пробиотического питания и наличия потребительского спроса в секторе КМП при отсутствии стабильной системы поставки КМП детского питания в ряде регионов отмечается развитие местных производств функциональных КМП детского питания, создаются новые продукты. Представителями данной категории являются продукты детского питания биоряженка и биопростокваша. По доступным нам публикациям, указанные продукты ранее не производились на территории России и не использовались как продукты прикорма. В контексте современных сведений о роли и функциях КМ для макроорганизма, влиянии характера прикорма на формирование микробиоценоза кишечника представляет научный интерес оценка состояния здоровья детей 8–12 месяцев жизни на фоне приема новых функциональных пробиотических КМП биоряженки и биопростокваши с учетом динамики состава и метаболической активности КМ, параметров мукозального иммунитета и обоснование их применения в питании детей раннего возраста.

С целью оценки особенностей процессов микробной колонизации кишечника в группу наблюдения вошли 103 здоровых ребенка в возрасте от 8 до 12 мес. включительно (средний возраст детей составил $9,9 \pm 0,14$ мес.), из них 50,5% детей находились на ГВ, примерно столько же (49,5%) – на СВ и ИВ (10,7 и 38,8% соответственно). С учетом критериев включения и исключения, по результатам антенатального анамнеза, объективного осмотра с оценкой антропометрических, лабораторных общеклинических показателей (общего анализа крови, общего анализа мочи, копроцитограммы и пробы Бенедикта) все дети в наблюдаемой группе были доношенными здоровыми, без отягощенного аллергологического анамнеза и непереносимости коровьего молока.

При анализе результатов первичного бактериологического исследования кала по характеру отклонений параметров от границ возрастной нормы согласно действующему ОСТ 91500.11.0004-2003 [77] выявлено, что у большинства детей

(99%) обнаружены признаки 2-й (76,7%), реже – 3-й (19,4%) степени микробиологических отклонений. Последнее проявлялось в виде дефицита ББ (54,4%), ЛБ (58,3%) типичной КП (12,6%) и/или избыточного роста УПМ: ЗС (68,9%), ЛНЭБ (44,7%), ГКП (35,9%), клебсиеллы (24,3%), грибов рода *Candida* (12,6%), протей (12,6%), энтерококков (14,6%), кишечной палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами (6,1%), синегнойной и других неферментирующих палочек (4,9%), клостридий (2,9%). Полученные нами результаты не противоречат данным других исследователей, свидетельствующих о неоптимальных параметрах процессов микробной колонизации кишечника у детей первого года жизни (А.И. Сафронова, 2000; Л.И. Кафарская, 2011; И.Я. Конь, 2010; Н.И. Урсова, 2013), что подтверждает важность поиска путей оптимизации состояния КМ.

Оценка количественных параметров КМ в зависимости от вида вскармливания показала, что 2-я микробиологическая степень отклонений микробной колонизации кишечника наблюдалась при ГВ в 82,7% случаев, при СВ и ИВ – в 70,6% ($p>0,05$); 3-я микробиологическая степень отклонений наблюдалась при ГВ в 15,4%, при СВ и ИВ – в 23,5 % случаев ($p>0,05$), что демонстрирует отсутствие значимых различий в характере КМ у здоровых детей 8–12 мес. жизни при разных видах вскармливания и согласуется с данными других отечественных авторов (И.Я. Конь и соавт., 2002). Результаты нашего исследования не противоречат мнению о том, что основное стимулирующее влияние на формирование микробиоценоза кишечника ГВ имеет в первые 6 месяцев жизни, во втором полугодии фактором, оказывающим преобладающее влияние, становятся вводимые продукты прикорма [9, 10, 14, 17, 76, 87, 108]. По исследуемым первичным микробиологическим параметрам состояние КМ у детей всех трех групп характеризовалось однонаправленностью процессов ($p>0,05$ при межгрупповом сравнении по среднему значению микробиологической степени и по доли детей с различными степенями).

Для уточнения функциональных характеристик КМ проведено исследование параметров метаболической активности симбионтов по уровню и

спектру КЖК в кале, признанной важнейшим «интегральным» показателем состояния кишечной эндоэкологии [5, 61, 58, 99, 159]. Вместе с тем, по данным изученной нами литературы, состояние метаболической активности КМ у здоровых детей второго полугодия жизни остается малоизученным [61, 108, 163, 164]. Оценка содержания КЖК в кале у наблюдаемых детей выявила наличие отклонений в виде типов метаболического профиля: «анаэробный» – у 70% детей и «аэробный» тип – у 30% детей. Оба типа нарушения функциональной активности микробиоты характеризовались тенденцией к снижению АСС КЖК в кале до $4,2 \pm 1,32$ мг/г – при «анаэробном» типе, до $3,1 \pm 1,16$ мг/г – при «аэробном» типе относительно референсного показателя, что может быть связано со снижением численности и активности представителей облигатной микробиоты. При оценке спектра КЖК были получены следующие результаты, достоверно отличающиеся от референсных значений: при «анаэробном» профиле – снижение уровней С2 до $0,67 \pm 0,012$ мг/г и повышение С3 до $0,19 \pm 0,010$ мг/г и С4 до $0,22 \pm 0,009$ мг/г; при «аэробном» типе – повышение С2 до $0,86 \pm 0,019$ мг/г и снижение С3 до $0,10 \pm 0,008$ мг/г и С4 до $0,05 \pm 0,007$ мг/г. Полученные результаты могут быть обусловлены при «анаэробном» типе гиперколонизацией и повышением активности анаэробной флоры с преобладанием маслянокислого и пропионовокислого брожения, характерного для бактериоидов, пропионобактерий, фузобактерий, эубактерий, а также усиленным ростом клостридий. Формирование «аэробного» типа может быть связано с активизацией аэробных микроорганизмов, представителей факультативной и остаточной микробиоты, что отражается на значениях АИ [28, 30, 95, 102]. Достоверное изменение АИ зарегистрировано при обоих типах профиля: при «анаэробном» типе смещение в сторону резко отрицательных значений ($-0,50 \pm 0,031$ ед.), при «аэробном» ($-0,16 \pm 0,011$ ед.) – смещение в сторону противоположных значений. При первичной оценке показателя iCn у детей при «анаэробном» типе отмечена тенденция к его снижению до $0,056 \pm 0,006$ ед., при «аэробном» типе – существенное достоверное повышение до $0,072 \pm 0,011$ ед. относительно референсного значения. Отмечалось резкое достоверное увеличение уровня

iC5/C5 при «анаэробном» типе до $7,5 \pm 4,46$ ед., при «аэробном» – до $10,1 \pm 4,51$ ед. относительно референсного значения. Изменения уровня изокислот могут свидетельствовать о снижении (при «анаэробном» типе) или преобладании (при «аэробном») микроорганизмов с протеолитической активностью, не относящихся к облигатной части микробиоты [22].

Установлено, что особенности параметров функциональной активности КМ у здоровых детей 8–12 мес. жизни характеризуются отклонениями от референсных значений по спектру и уровню КЖК и свидетельствуют о неоптимальных процессах микробной колонизации кишечника, это согласуется с работами О.А. Кондраковой и соавт. (2012), А.С. Midtvedt et al. (1992). Полученные нами данные не противоречат результатам современных исследований о существовании нескольких типов метаболического профиля КЖК в зависимости от преобладания анаэробной или аэробной флоры, характеризующихся при «анаэробном» типе повышением концентраций С3 и С4, отклонением уровня АИ в область резко отрицательных значений, при «аэробном» – повышением содержания С2 и смещением АИ в область слабо отрицательных значений [30, 33, 95, 102]. В рамках одной и той же микробиологической степени процессы микробной колонизации кишечника могут сопровождаться «анаэробным» (чаще) или «аэробным» типом отклонений метаболической активности симбионтов.

Таким образом, у детей в возрасте 8–12 мес. выявлено широкое распространение нарушений сроков введения белкового прикорма, включая кисломолочный, и применение не относящихся к детскому питанию КМП, что, возможно, и повлияло на особенности количественных и качественных параметров КМ. Учитывая вышесказанное, не вызывает сомнений актуальность и значимость местного производства (на примере г.Кирова) новых функциональных КМП детского питания и научного обоснования их применения в качестве продуктов прикорма с целью совершенствования вопросов питания и оптимизации процессов микробной колонизации кишечника у детей.

Все дети после первичного обследования были случайным способом разделены на три группы и получали КМП в течение 30 дней: 1-я основная группа (36 чел.) – биоряженку, 2-я основная группа (34 чел.) – биопростоквашу, группа сравнения (33 чел.) – детский кефир. Все три группы были сопоставимы по всем основным показателям.

Новые функциональные пробиотические КМП (биоряженка и биопростокваша) производятся по уникальной инновационной запатентованной термостатной технологии (Патент РФ №2483557 «Способ получения кисломолочного продукта», приоритет от 11.10.2011), заключающейся в ферментации молока при особых технологических режимах метаболически активными штаммами молочнокислых и пробиотических микроорганизмов – *Bifidobacterium longum B379M* и *Streptococcus termophilus*ТВп, в результате которой КМП обогащаются метаболитами пробиотиков и имеют лучшие органолептические свойства в сравнении с кефиром (приятный сладковатый привкус и невысокую кислотность, приближенную к таковой у адаптированных продуктов).

По результатам дневников наблюдения родителей прием всех исследуемых КМП сопровождался хорошей переносимостью и сопоставимым среднесуточным объемом принятого продукта во всех группах (в 1-й основной группе среднесуточный объем (*Me*) составлял 132 мл, во 2-й основной – 127 мл, в группе сравнения – 133 мл; $p > 0,05$ при сравнении между группами). Однако прием биоряженки и биопростокваши не требовал добавления сахара в продукт и не сопровождался отказами от приема в отличие от кефира (по причине отказа выбыли 4 человека из группы сравнения), что подтверждает лучшую переносимость новых функциональных пробиотических КМП. Об этом же свидетельствуют указания на более частые жалобы в группе сравнения на метеоризм (в 39,4% случаев против в 31,4% и в 21,2% случаев в 1-й и 2-й основных группах соответственно) и, возможно, связанные с этим более частые жалобы на беспокойный дневной сон (в 45,5% случаев в группе сравнения против 24,2 и 34,3% случаев в 1-й и 2-й основных группах соответственно) и ночной сон

(достоверно отличный в 75,8% случаев в группе сравнения против 30,3% и 48,6% случаев в 1-й и 2-й основных группах соответственно), что могло быть обусловлено усилением бродильных процессов в кишечнике детей на фоне приема кефира. Наши наблюдения об особенностях переносимости детского кефира детьми второго полугодия жизни не противоречат данным А.И. Сафроновой (2000).

Показатели кратности, цвета и консистенции стула во всех трех группах соответствовали возрастным нормам. У 12,1% детей в группе сравнения отмечался кислый запах кала, чего не наблюдали в основных группах. Кроме того, в группе сравнения чаще преобладал кашицеобразный стул в отличие от основных групп, где наблюдался в основном оформленный стул ($p < 0,05$). Патологических примесей в кале во всех трех группах выявлено не было. Ни у одного ребенка не были зарегистрированы жалобы на боли в животе и нежелательные клинические проявления со стороны органов и систем, связанные с приемом исследуемых продуктов.

Прием всех исследуемых КМП сопровождался сопоставимыми адекватными физиологическими прибавками массы и длины ($p < 0,01$ при внутригрупповом, $p > 0,05$ при межгрупповом сравнении на фоне приема исследуемых КМП; за 30-дневный период средние значения прибавки массы в 1-й основной группе составило 315 г, во 2-й основной – 348 г, в группе сравнения – 400 г; среднее значение прибавки длины составило в 1-й основной группе – 1,5 см, во 2-й основной – 1,9 см, в группе сравнения – 1,4 см) и сохранением в пределах возрастных норм общеклинических лабораторных показателей крови, мочи и копроцитограммы.

Исследование состояния КМ на фоне КМП выявило положительную динамику во всех трех группах наблюдения. Однако прием новых функциональных КМП сопровождался более выраженными достоверными изменениями микробиологической степени (особенно во 2-й основной группе) и параметров функциональной активности зависимости от метаболического профиля и принимаемого продукта в отличие от приема кефира.

При оценке количественного содержания микроорганизмов во всех группах было выявлено восстановление облигатных представителей до НГВН, снижение роста УПМ, при этом в основных группах наблюдалось более выраженное снижение роста условно-патогенной флоры. Так, снижение уровня ЗС на 1,5–2 порядка наблюдалось в 1-й и 2-й основных группах и составило $0,3 \pm 0,11 \log_{10} \text{КОЕ/г}$, при этом в группе сравнения уровень ЗС составлял $1,0 \pm 0,32 \log_{10} \text{КОЕ/г}$; также во 2-й основной группе отмечалось достоверное восстановление уровня ЛНЭБ ($p < 0,01$) до НГВН в отличие от остальных групп. Однако достоверных отличий по количественному содержанию отдельных микроорганизмов между группами получено не было.

Анализ результатов микробиологического посева кала на основе оценки степеней отклонений микробной колонизации кишечника во всех группах показывает наличие достоверных признаков компенсации в динамике исследования ($p < 0,05$). Сравнение между группами выявило достоверные отличия основных групп от группы сравнения по среднему значению степени отклонений ($p < 0,01$) и по доле детей ($p < 0,05$). Так, 2-я микробиологическая степень сохранялась у 17, 9 и 71% детей в 1-й, 2-й основных группах и в группе сравнения соответственно. При этом в группе сравнения у одной трети детей зарегистрировано снижение титра типичной кишечной палочки на 1–2 порядка от первоначальных значений.

Результаты нашей работы согласуются с данными А.И. Сафроновой и соавт. (2000) о том, что положительное влияние КМП, включая пробиотические продукты, зависит от вида заквасочных микроорганизмов, применяемых для ферментации КМП.

При оценке метаболической активности в динамике приема КМП в основных группах детей наблюдалась более выраженная тенденция восстановления уровней АСС КЖК и iC_n , достоверные признаки нормализации профилей С2, С3 и С4 кислот, АИ, $iC5/C5$, в большинстве случаев, достигавших референсных значений. При этом наиболее выраженное восстановление показателей при «анаэробном» профиле наблюдалось во 2-й основной группе

детей (АСС КЖК до $4,6 \pm 1,38$ мг/г, восстановление С2, С3, С4 и АИ до референсных значений, увеличение iC_n до $0,059 \pm 0,010$ ед., достоверное снижение показателя iC_5/C_5 до $2,4 \pm 1,12$ ед.), при «аэробном» – в 1-й основной группе детей (АСС КЖК до $4,1 \pm 1,44$ мг/г, восстановление С2, С3, С4 iC_5/C_5 и АИ до референсных значений, тенденция снижения iC_n до $0,064 \pm 0,009$ ед.). В группе сравнения отмечалась тенденция менее значимых изменений показателей, не достигавших референсных значений и достоверно отличающихся от 1-й и 2-й основных групп. Последнее подтверждает наличие процессов стимуляции нормобиоценоза, проявляющееся увеличением численности и признаков активности представителей облигатной КМ на фоне снижения условно-патогенных анаэробных (при «анаэробном» типе) и аэробных (при «аэробном» типе) микробных популяций преимущественно в основных группах наблюдения. Полученные данные свидетельствуют о микробиоценозстабилизирующем действии новых функциональных пробиотических КМП. При этом прием биопростокваши сопровождается более выраженной положительной динамикой при «анаэробном» типе метаболического профиля, а прием биоряженки – при «аэробном» типе. Подобные результаты восстановления показателей метаболической активности микробиоты в виде нормализации значений изоформ кислот и С5, С6 на фоне применения ферментированных пробиотиками продуктов (йогурта, обогащенного *Lactobacillus casei*, в сравнении с необогащенным продуктом) были получены в исследовании С. Guerin-Danan et al. (1998).

Таким образом, функциональные КМП, полученные путем ферментации молока пробиотическими штаммами по инновационной технологии, оказывают более выраженное положительно влияние на процессы микробной колонизации кишечника по количественным и, что важно, по качественным показателям, отражающим функциональную активность КМ, в отличие от неферментированных пробиотиками КМП. Результаты нашей работы согласуются с многочисленными данными отечественных и зарубежных исследователей о важности оценки КЖК как показателя состояния КМ, а также о

важности изучения эффективности пробиотиков и пробиотических продуктов [49, 62, 69, 67, 92, 97, 101, 137, 144, 161].

Учитывая тесную взаимосвязь КМ с мукозальным иммунитетом организма, представляла научный интерес оценка динамики sIgA в секрете ротовой полости и показателя резистентности детского организма на основе подсчета индекса острых заболеваний (Joz) в 6-месячном катамнезе. Полученные в ходе динамического исследования результаты свидетельствуют о сохранении в пределах референсных границ значений показателя sIgA в секрете ротовой полости на фоне приема всех трех продуктов. Расчет показателя Dlt InsIgA, представляющего собой разность sIgA до и после 30-дневного приема исследуемых КМП, свидетельствует об отсутствии отрицательной динамики такового на фоне приема биоряженки. При этом прием биопростокваши сопровождался отрицательными значениями Dlt InsIgA ($-0,17 \pm 0,19$) у детей на ГВ, на СВ и ИВ ($-0,26 \pm 0,14$) ($p < 0,05$ в отличие от группы сравнения), что свидетельствует об увеличении содержания sIgA на фоне приема во 2-й основной группе. В группе сравнения наблюдалось увеличение Dlt InsIgA ($0,14 \pm 0,21$) у детей на ГВ, на СВ и ИВ ($0,22 \pm 0,13$), что демонстрирует снижение уровня sIgA на фоне приема кефира.

Учитывая выявленное положительное влияние новых функциональных пробиотических КМП на параметры микробиоценоза кишечника, важно было оценить резистентность организма ребенка на фоне приема исследуемых продуктов. По окончании 30-дневного периода ежедневного получения биоряженки, биопростокваши и кефира дети находились под наблюдением в катамнезе в течение 6 месяцев. В этот период дети основных групп в большинстве случаев (91–95%) продолжили принимать эти же продукты благодаря приобретению родителями их в свободной продаже, что свидетельствует о положительном опыте введения в рацион питания детей КМП. Дети группы сравнения получали в половине случаев кефир, не относящийся к сектору детского питания (30%), или биоряженку, биопростоквашу, или биоюгурты с фруктово-ягодными наполнителями (30%); и треть детей перестали принимать

КМП. На этом этапе собирались данные о количестве перенесенных острых инфекционных заболеваний, среди которых в 92% случаях были острые респираторные инфекции, в 8% – кишечные инфекции. Оценивался уровень резистентности организма здоровых детей второго года жизни по *Лоз*. Так, по результатам 6-месячного наблюдения во всех трех группах детей значения показателя *Лоз* были менее 0,32, что свидетельствует о хорошем уровне резистентности к заболеваниям. Однако во 2-й основной группе детей (в отличие от остальных групп) наблюдались снижение ранга уровня резистентности (1,22 против 1,65 и 1,69 соответственно в 1-й основной и группе сравнения, $p < 0,05$) и тенденция снижения *Лоз* (0,13 против 0,25 и 0,24 соответственно в 1-й основной и группе сравнения), что свидетельствует о повышении резистентности организма детей на фоне приема биопростокваши.

Повышение содержания sIgA в секрете ротовой полости и ранга резистентности во 2-й основной группе на фоне приема биопростокваши может быть обусловлено наиболее выраженными процессами оптимизации состояния КМ во 2-й основной группе. Полученные нами данные о взаимосвязи состояния КМ и показателей мукозального иммунитета, резистентности организма согласуются с результатами других исследований [71, 90, 94, 144, 154, 167].

Таким образом, на фоне приема всех исследуемых КМП наблюдалось сохранение показателей состояния здоровья детей в пределах возрастных норм. Новые функциональные пробиотические КМП биоряженка и биопростокваша обладают лучшими органолептическими свойствами и лучше переносятся детьми, а также оказывают более выраженное положительное влияние на количественные и качественные параметры микробиоты кишечника в отличие от детского кефира. Прием биоряженки сопровождается сохранением, а прием биопростокваши – улучшением некоторых параметров иммунологической резистентности у детей первых лет жизни.

Проведенное исследование показало, что прием биоряженки и биопростокваши сопровождается сохранением состояния здоровья детей и является более предпочтительным по сравнению с кефиром благодаря

органолептическим свойствам, переносимости и положительному влиянию на КМ. Все вышесказанное обосновывает возможность введения в качестве кисломолочного прикорма новых функциональных пробиотических КМП биоряженки и биопростокваши, широкого их использования для оптимизации питания детей 8–12 мес. жизни и продолжения приема после года у детей. Применение новых функциональных КМП в рационе питания детей раннего возраста является важным компонентом совершенствования вопросов питания здоровых детей и оптимизации параметров микробной колонизации кишечника.

Доступность свежих новых функциональных КМП детского питания и совершенствование работы педиатрического звена по информированию родителей о рекомендуемых сроках и схемах введения продуктов прикорма будут способствовать соблюдению введения продуктов прикорма у детей первого года жизни и позволят оптимизировать состояние кишечной микробиоты, состояние здоровья детей первых лет жизни. Разработка и включение в рацион питания детей раннего возраста пробиотических продуктов прикорма функционального значения являются важнейшим профилактическим мероприятием по снижению риска возникновения дисбиотических состояний детского организма и заболеваний у детей. Совершенствование профилактических мероприятий, направленных на формирование здорового питания с первых лет жизни, укрепление и сохранение здоровья детей, является перспективным направлением превентивной медицины, приоритетным в современной педиатрии.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены значительные нарушения введения кисломолочного прикорма у детей 8–12 месяцев, характеризующиеся в 80% случаев нарушением сроков введения прикорма и использованием в питании продуктов, не сертифицированных как детское питание.

2. У здоровых детей 8–12 месяцев состояние микробиоценоза кишечника характеризуется дефицитом облигатных представителей, избыточным ростом условно-патогенной микрофлоры и нарушением функциональной активности симбионтов в виде «анаэробного» (70%) или «аэробного» (30%) метаболических профилей короткоцепочечных жирных кислот.

3. Прием биоряженки и биопростокваши у здоровых детей 8–12 месяцев характеризуется более выраженным положительным влиянием на количественный состав и функциональную активность представителей микробиоты кишечника, лучшей переносимостью продуктов в сравнении с детским кефиром и сохранением показателей состояния здоровья детей в пределах возрастных норм.

4. Прием биоряженки и биопростокваши сопровождается сохранением состояния здоровья детей и является более предпочтительным по сравнению с кефиром благодаря органолептическим свойствам, переносимости и положительному влиянию на функциональную активность кишечной микробиоты, что обосновывает их использование в виде кисломолочного прикорма у детей с 8 месяцев и в питании детей старше года.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Нарушения в питании детей 8–12 месяцев определяют необходимость совершенствования работы педиатров по информированию родителей о сроках, правилах введения блюд и продуктов прикорма в соответствии с рекомендациями Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации.

2. Оценка метаболической активности микробиоценоза кишечника по уровню короткоцепочечных жирных кислот в кале дополняет информацию о состоянии кишечной микробиоты и позволяет при необходимости осуществить персонализированный подход к выбору кисломолочного пробиотического продукта детского питания.

3. Для оптимизации процессов формирования микробиоценоза кишечника, мукозального иммунитета и состояния здоровья детей необходимо шире применять пробиотические кисломолочные продукты промышленного производства с 8-месячного возраста.

4. В качестве кисломолочного прикорма у детей с 8 месяцев следует использовать новые функциональные пробиотические кисломолочные продукты биоряженку и биопростоквашу в количестве до 200 мл в день.

5. Для оптимизации питания необходимо включать в рацион питания детей старше года функциональные пробиотические кисломолочные продукты биоряженку и биопростоквашу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, Т.В. Новый вид обогащенного биоогурта в питании детей раннего возраста / Т.В. Абрамова, О.В. Георгиева, Т.В. Гутурова // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – № 3. – С. 97–98.
2. Ардатская, М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05 / М.Д. Ардатская. – М., 2003. – 45 с.
3. Бактериологическая диагностика дисбактериоза: метод. рекомендации для врачей-курсантов. – Казань: Казанский государственный институт усовершенствования врачей им. Ленина, 1989. – 30 с.
4. Баранов, А.А. Профилактическая педиатрия – новые вызовы / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.Ю. Альбицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – № 2. – С. 7–10.
5. Бегиашвили, Л.В. Клиническая оценка нарушений метаболической активности микрофлоры кишечника при острых кишечных инфекциях у детей и методы коррекции: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Л.В. Бегиашвили. – М., 2010. – С. 24.
6. Белокрысенко, С.С. Дисбактериоз с точки зрения микробиолога / С.С. Белокрысенко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 8. – С. 47–49.
7. Бельмер, С.В. Вкусовая рецепция и формирование вкусовых предпочтений / С.В. Бельмер // Вопросы детской диетологии. – 2015. – № 3. – С. 40–44.
8. Бельмер, С.В. Дисбактериоз кишечника и роль пробиотиков в его коррекции / С.В. Бельмер, А.В. Малкоч // Лечащий врач. – 2006. – № 6. – С. 18–23.
9. Бельмер, С.В. Молочные продукты в питании детей первых лет жизни / С.В. Бельмер // Вопросы детской диетологии. – 2015. – № 1. – С. 50–53.
10. Бельмер, С.В. Современная концепция прикорм / С.В. Бельмер // Вопросы детской диетологии. – 2015. – № 5. – С. 60–65.

11. Бельмер, С.В. Становление кишечного микробиоценоза у детей первого года жизни и пути его коррекции / С.В. Бельмер, Л.М. Карпина // Педиатрическая фармакология. – 2010. – № 4. – С. 138–142.
12. Беляева И.А. Медикаментозная и диетическая коррекция нарушений функций кишечника у детей грудного возраста: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / И.А. Беляева. – М., 2000. – 22 с.
13. Беляков, В.А. Комплексная оценка физического развития детей: метод. рекомендации / В.А. Беляков, И.В. Попова, И.В. Лежнина. – КГМА, 2002. – С. 50.
14. Блат, С.Ф. Микробиоценоз кишечника и иммунитет / С.Ф. Блат, А.И. Хавкин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 1. – С. 66–72.
15. Бойцов, А.Г. Лечение дисбактериоза: продукты, лекарства и биологически активные добавки / А.Г. Бойцов, В.Г. Лифляндский. – СПб.: Нева; М.: ОЛМА-ПРЕСС Инвест, 2003. – 384 с.
16. Бондаренко, В.М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В.М. Бондаренко, Т.В. Мацулевич. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – 304 с.
17. Бондаренко, В.М. Обоснование и тактика назначения в медицинской практике различных форм пробиотических препаратов / В.М. Бондаренко // Фарматека. – 2012. – № 13. – С. 1–11.
18. Булатова, Е.М. Роль пробиотиков в состоянии кишечной микробиоты грудных детей / Е.М. Булатова, И.С. Волкова, О.К. Нетребенко // Педиатрия. – 2008. – № 5. – С. 87–92.
19. Влияние бациллярных пробиотиков на метаболическую активность микрофлоры кишечника при острых кишечных инфекциях / Л.Н. Мазанкова, Л.В. Бегиашвили, Н.О. Ильина [и др.] // Детские инфекции. – 2005. – № 4. – С. 64–68.
20. Горелов, А.В. Острые кишечные инфекции у детей: отдаленные исходы, факторы их определяющие. Оптимизация путей реабилитации: монография / А.В. Горелов, М.С. Григорович. – М.-Киров, 2012. – 206 с.

21. ГОСТ Р 52349-2005 Продукты пищевые функциональные. Термины и определения [Электронный ресурс]. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/gost-r-52349-2005> (дата обращения: 15.07.2015).
22. Готтшалк, Г. Метаболизм бактерий / Г. Готтшалк; пер. с англ. Г.П. Мирошниченко, Т.Ю. Переслени; под. ред. Е.Н. Кондратьевой. – М.: Мир, 1982. – 293 с.
23. Григорович, М.С. Исходы острых кишечных инфекций у детей, факторы их определяющие, и оптимизация путей реабилитации: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.09 / М.С. Григорович. – Москва, 2011. – 45 с.
24. Григорович, М.С. Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта и особенности исходов при острых кишечных инфекциях / М.С. Григорович // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 3. – С. 56–59.
25. Гусева, И.М. Особенности организации питания и физическое развитие детей в возрасте от 1 до 3 лет (на примере городов Центрального федерального округа Российской Федерации): дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08, 14.02.03 / И.М. Гусева. – М., 2015. – С. 24.
26. Денисов, М.Ю. Дисбиотические нарушения у детей / М.Ю. Денисов // Педиатрическая фармакология. – 2011. – № 5. – С. 54–60.
27. Детское питание: руководство для врачей / под ред. В.А. Тутельян, И.Я. Коня. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 952 с.
28. Диагностика состояния микрофлоры кишечника и дифференцированная коррекция ее нарушений / под ред. О.Н. Минушкина, М.Д. Ардатской. – М., 2005. – 48 с.
29. Диагностическое значение определения концентрации иммуноглобулинов в секрете ротовой полости / Е.В. Троицкая, И.П. Корюкина, Т.Ю. Цветкова, Л.В. Софронова // Пермский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 75–79.
30. Динамика спектра короткоцепочечных жирных кислот в кале у детей с вирусными диареями на фоне применения смеси с пробиотиками / С.Е. Украинцев, А.В. Горелов, М.Д. Ардатская [и др.] // Педиатрия. – 2008. – № 6. – С. 82–84.

31. Дисбактериоз кишечника / Ю.В. Лобзин, В.Г. Макарова, Е.Р. Корвякова [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2006. – 256 с.
32. Егорова, И.Н. Нарушение микрофлоры кишечника у детей: практическое руководство для врачей / И.Н. Егорова. – Чебоксары: Перфектум, 2010. – 72 с.
33. Ерофеев, Н.П. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии / Н.П. Ерофеев, В.Г. Радченко, П.В. Селиверстов. – СПб.: Форте Принт, 2012. – 56 с.
34. Захаренко, С.М. Иммуностропные эффекты пробиотиков / С.М. Захаренко // Инфекционные болезни. – 2014. – № 1. – С. 71–80.
35. Зеленев, П.В. Секреторный иммуноглобулин А как фактор местной защиты слизистой дыхательных путей и причины его снижения / П.В. Зеленев [Электронный ресурс]. – URL: [http //www.aspirans.com](http://www.aspirans.com) (дата обращения: 20.03.2014).
36. Ильина, С.В. Роль комменсальных микроорганизмов в формировании иммунной системы у детей и новые возможности использования пробиотиков / С.В. Ильина // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – № 2. – С. 20–27.
37. Использование продуктов питания с пробиотическими свойствами в лечении и профилактике нарушений микробиоценоза у детей / А.И. Аминова, Б.О. Мацукатова, И.А. Топольская, М.А. Перегудова, Д.В. Чиликова // Вопросы диетологии. – 2015. – № 1. – С. 40–42.
38. Казюкова, Т.В. Возрастные особенности метаболизма железа у детей и подростков в норме и патологии: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09 / Т.В. Казюкова. – М., 2003. – 50 с.
39. Карманный справочник участкового педиатра / под ред. В.А. Доскиной. – М.: Литтерра, 2010. – 352 с.
40. Кешишян, Е.С. Микробиоценоз кишечника у детей раннего возраста: факторы, влияющие на его становление, роль видов вскармливания / Е.С. Кешишян, Е.К. Бердникова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 5. – С. 20–24.

41. Кильдиярова, Р.Р. Лабораторные и функциональные исследования в практике педиатра: учебное пособие / Р.Р. Кильдиярова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 160 с.
42. Кильдиярова, Р.Р. Лечебное питание в педиатрии / Р.Р. Кильдиярова // Вопросы детской диетологии. – 2015. – № 4. – С. 74–79.
43. Кильдиярова, Р.Р. Справочник по лабораторным и функциональным исследованиям в педиатрии / Р.Р. Кильдиярова, П.Н. Шараев, Н.С. Стрелков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 128 с.
44. Кисломолочные продукты в питании детей раннего возраста / Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо, И.Н. Захарова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – № 1. – С. 89–95.
45. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. Т. I / под ред. В.В. Долгова, В.В. Миньшикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
46. Конь, И.Я. Питание беременных женщин, кормящих матерей и детей 1-го года жизни / И.Я. Конь, М.В. Гмошинская, Т.В. Абрамова. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 160 с.
47. Конь, И.Я. Пробиотические и кисломолочные продукты в питании детей раннего возраста / И.Я. Конь // Лечащий врач. – 2007. – № 1. – С. 8–12.
48. Копанев, Ю.А. Дисбактериоз у детей / Ю.А. Копанев, А.Л. Соколов. – М.: Медицина, 2008. – 128 с.
49. Корниенко, Е.А. Роль кишечной микрофлоры и пробиотиков в развитии иммунитета у грудных детей / Е.А. Корниенко, О.К. Нетребенко, С.Е. Украинцев // Педиатрия. – 2009. – № 1. – С. 77–83.
50. Куваева, И.Б. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей / И.Б. Куваева, К.С. Ладодо. – М.: Медицина, 1991. – 39 с.
51. Лакин, Г.Ф. Биометрия: учеб. пособие для биол. спец. вузов / Г.Ф. Лакин. – 4-е изд. – М.: Высш. шк., 1990. – 352 с.

52. Литяева, Л.А. Иммунобиокоррекция в профилактике острых кишечных инфекций у детей / Л.А. Литяева, О.В. Ковалева // Педиатрия. – 2013. – № 5. – С. 77–80.
53. Лукушкина, Е.Ф. Кисломолочные смеси в питании грудных детей / Е.Ф. Лукушкина, Н.В. Кутилова, О.К. Нетребенко // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – № 1. – С. 136–141.
54. Лукушкина, Е.Ф. Молоко в питании детей и взрослых: благоприятные эффекты и потенциальный риск / Е.Ф.Лукушкина, О.К. Нетребенко, Е.Ю. Баскакова // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – № 4. – С. 140–144.
55. Макарова, С.Г. Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. Что нового? / С.Г. Макарова, Л.С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2015. – №1. – С. 38–45.
56. Макарова, С.Г. Пребиотики как функциональный компонент питания ребенка / С.Г. Макарова // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – № 5. – С. 8–17.
57. Малкоч, А.В. Функциональные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и кишечная микрофлора / А.В. Малкоч, С.В. Бельмер, М.Д. Ардатская // Педиатрическая фармакология. – 2009. – № 5. – С. 70–75.
58. Мескина, Е.Р. Обоснование выбора оптимальной пробиотической терапии острых кишечных инфекций у детей с функциональной и хронической патологией желудочно-кишечного тракта / Е.Р. Мескина, Н.М. Бочкарева // Детские инфекции. – 2014. – № 2. – С. 2–7.
59. Мескина, Е.Р. Оптимизация тактики применения иммунобиологических препаратов в лечении острых кишечных инфекций у детей: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.09 / Е.Р. Мескина. – М., 2013. – 48 с.
60. Мескина, Е.Р. Особенности метаболической активности микрофлоры и диетологическая коррекция нарушений кишечного микробиоценоза у детей первого года жизни, больных энтероколитом / Е.Р. Мескина // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – № 1. – С. 44–51.

61. Метаболический фактор в оценке микрoэкологических нарушений ЖКТ / О.А. Кондракова, Н.И. Брико, А.В. Дубинин [и др.] // Инфекционные болезни. – 2012. – № 1. – С. 36–41.
62. Микробиота пищеварительного тракта как системный фактор оценки здоровья человека и проведения превентивной коррекции / А.М. Самоукина, Е.С. Михайлова, В.В. Чернин [и др.] // Лечение и профилактика. – 2015. – № 3. – С. 25–29.
63. Микрoэкология: фундаментальные и прикладные проблемы: монография / под ред. Н.Н. Плужникова, Я.А. Накатиса, О.Г. Хурцилавы. – СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012. – 304 с.
64. Научное обоснование схемы введения прикорма, изложенной в Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Ч. I / В.А. Скворцова, Т.Э. Боровик, О.К. Нетребенко [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – № 6. – С. 128–136.
65. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. – М., 2010. – 68 с.
66. Национальная программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации / Союз педиатров России [и др.]. – М.: ПедиатрЪ, 2015. – 36 с.
67. Нетребенко, О.К. Обзор новых статей и материалов по механизмам действия и роли пробиотиков у детей (2007–2008 гг.) / О.К. Нетребенко // Педиатрия. – 2009. – № 2. – С. 130–135.
68. Нетребенко, О.К. Пробиотики и программирование здорового будущего / О.К. Нетребенко // Педиатрия. – 2013. – № 3. – С. 58–67.
69. Нетребенко, О.К. Состояние здоровья и питания детей первых двух лет жизни в отдельных регионах России: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09 / О.К. Нетребенко. – М., 1997. – 32с.
70. Олескин, А.В. Биополитический подход к реабилитологии: потенциальная роль микробной нейрoхимии. Обзор / А.В. Олескин, Б.А. Шендеров // Вестник восстановительной медицины. – 2013. – № 1. – С. 60–67.

71. Опыт применения детской молочной смеси с пробиотиками у детей групп риска нарушения состава микрофлоры кишечника / Л.А. Щеплягина, Н.С. Матвиенко, Л.Ф. Казначеева [и др.] // Педиатрия. – 2010. – № 4. – С. 71–76.
72. Основы государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2020 года: утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 25.10.2010 № 1873-р [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.rg.ru/2010/11/03/pravila-dok.html> (дата обращения: 12.09.2015).
73. Особенности организации питания и формирования пищевого рациона у детей раннего возраста на примере Томской популяции / Ю.С. Рафикова, Е.В. Лошкова, Т.В. Саприна [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2015. – № 1. – С. 42–49.
74. Особенности питания детей старше года: нарушение пищеварения и функциональное питание / Т.В. Казюкова, О.К. Нетребенко, Е.В. Тулупова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – № 5. – С. 89–94.
75. Особенности роста и углеводного обмена детей – последствия вскармливания неадаптированными молочными продуктами / Е.Ф. Лукушкина, О.К. Нетребенко, А.П. Дурмашкина [и др.] // Клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 1. – С. 41–47.
76. Особенности формирования микрофлоры у детей раннего возраста и пути ее коррекции с помощью пробиотиков / Л.И. Кафарская, М.Л. Шуникова, Б.А. Ефимов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2011. – № 2. – С. 94–98.
77. ОСТ 91500.11.0004-2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника: утв. приказом № 231 Минздрава России от 09.06.2003. [Электронный ресурс]. – URL: http://www.lawrussia.ru/bigtexts/law_2009/indexhtm (дата обращения: 12.09.2015).
78. Питание здорового и больного ребенка: пособие для врачей / под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня, Б.С. Каганова. Изд. 7-е. – М.: Династия, 2013. – 264 с.

79. Плоскирева, А.А. Пробиотическая поддержка питания – современный подход детской нутрициологии / А.А. Плоскирева, С.В. Николаева // Педиатрия. – 2011. – № 5. – С. 107–111.
80. Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций / А.В. Горелов, А.А. Плоскирева, А.В. Бондарева [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2014. – № 5. – С. 77–83.
81. Продукты с пробиотиками – важное составляющее функционального питания / Е.Н. Кожевникова, Д.В. Усенко, С.В. Николаева [и др.] // Педиатрия. – 2012. – № 4. – С. 72–77.
82. Рациональное питание детей от 1 до 3 лет. Двухцентровое исследование: мнения врачей и родителей / В.А. Щербак, Н.М. Щербак, В.И. Фурцев [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2015. – № 5. – С. 62.
83. Рекомендации ВОЗ [Электронный ресурс]. – URL: http://www.who.int/maternal_child_adolescen/topics/child/nutrition/ru/. (дата обращения: 17.12.2015).
84. Ройтберг, Г.Е. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – М.: БИНОМ, 1999. – 622 с.
85. Сафронова, А.И. Клинико-физиологическое обоснование оптимальных подходов к использованию молочных продуктов в питании детей раннего возраста: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / А.И. Сафронова. – М., 2000. – 23 с.
86. Сафронова, А.И. Сравнительная оценка влияния различных кисломолочных продуктов на кишечную микрофлору детей раннего возраста / А.И. Сафронова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 6. – С. 55–56.
87. Смирнова, Г.И. Методы диагностики и лечения дисбактериоза у детей: учебное пособие для врачей / Г.И. Смирнова, В.Б. Ляликова; Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. – М.–Тверь: Триада, 2012. – 72 с.
88. Современные рекомендации по питанию детей: практическое руководство по детским болезням / под ред. Ю.Г. Мухина, И.Я. Конь. – М.: Медпрактика-М, 2010. – 568 с.

89. Современный взгляд на роль кишечного биоценоза при пищевой аллергии у детей и подходы к его коррекции / С.Г. Макарова, Т.Э. Боровик, И.И. Балаболкин [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 36–45.
90. Состояние местного иммунитета у новорожденных детей, получающих различные виды вскармливания / В.Р. Амирова, О.К. Нетребенко, Л.Ф. Азнабаева, Р.Р. Хабирова // Педиатрия. – 2011. – № 1. – С. 84–89.
91. Состояние микрофлоры кишечника у детей 1-го года жизни в зависимости от вида вскармливания / И.Я. Конь, Л.И. Сафронова, Т.Н. Сорвачева [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2002. – № 1. – С. 1–11.
92. Способ разделения смеси жирных кислот фракции C2–C6 методом газожидкостной хроматографии: Патент РФ № 2220755. Приоритет от 23.06.2002.
93. Справочник врача-педиатра / под ред. А.Г. Румянцева, А.В. Картелишева, В.М. Чернова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 688 с.
94. Становление и динамика кишечной микробиоты в младенчестве: факторы влияния и риски нарушений / Е.М. Булатова, О.К. Нетребенко, И.С. Волкова [и др.] // Педиатрия. – 2011. – № 3. – С. 112–118.
95. Сугян, Н.Г. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Н.Г. Сугян. – М., 2010. – 25 с.
96. Ткаченко, Е.И. Дисбиоз кишечника: руководство по диагностике и лечению / Е.И. Ткаченко, А.Н. Суворов. – СПб.: СпецЛит, 2007. – 238 с.
97. Ткаченко, Е.И. Питание, микробиоценоз и интеллект человека / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 590 с.
98. ТР ТС 033/2013. О безопасности молока молочной продукции: Технический регламент Таможенного союза [Электронный ресурс]. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/499050562> (дата обращения: 18.03.2015).
99. Урсова, Н.И. Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике, коррекции и профилактике: руководство для врачей / Н.И. Урсова. – М., 2013. – 328 с.

100. Урсова, Н.Н. Современные пробиотики: определения и основная концепция действия / Н.И. Урсова // Вопросы детской диетологии. – 2013. – № 5. – С. 53–64.
101. Урсова, Н.И. Формирование кишечного микробиоценоза: состояние проблемы / Н.И. Урсова // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – № 4. – С. 62–69.
102. Усенко, Д.В. Использование нового синбиотика в лечении кишечных инфекций у детей / Д.В. Усенко, А.В. Горелов, Р.Л. Битиева // Вопросы питания. – 2007. – № 1. – С. 70–75.
103. Усенко, Д.В. Опыт применения кисломолочного пробиотического продукта в лечении острых кишечных инфекций у детей с атопическим дерматитом / Д.В. Усенко, А.В. Горелов, С.В. Шабалина // Педиатрия. – 2008. – № 4. – С. 85–90.
104. Усенко, Д.В. Современные представления о роли микрофлоры желудочно-кишечного тракта, ее участники в развитии инфекционных заболеваний. Возможности применения пробиотиков / Д.В. Усенко, С.В. Николаева // Мать и дитя. – 2011. – № 3. – С. 138–144.
105. Участковый педиатр: справочное руководство. 4-е изд. / под ред. М.Ф. Рзынкиной, В.П. Молочного. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 313 с.
106. Функциональные пищевые продукты. Введение в технологии / под ред. А.А. Кочетковой. – М.: ДеЛи принт, 2009. – С. 288.
107. Хавкин, А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. Фонд социальной педиатрии / А.И. Хавкин. – М., 2006. – 380 с.
108. Хавкин, А.И. Продукты метаболизма кишечной микрофлоры: возможна ли избирательная коррекция? / А.И. Хавкин, О.Н. Комарова // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – № 2. – С. 212–218.
109. Хавкин, А.И. Эффективность применения моно- и поликомпонентных пробиотиков в педиатрической практике / А.И. Хавкин, О.Н. Комарова // Вопросы детской диетологии. – 2015. – № 2. – С. 35–42.
110. Циммерман, Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман. – М.: МЕДпрессинформ, 2013. – 224 с.

111. Частоедова, И.А. Гомеостаз пепсиногена, амилазы и щелочной фосфатазы у детей с эубиозом и дисбактериозом: дис. ... канд. мед. наук: 03.00.13 / И.А. Частоедова. – Архангельск, 2010. – 20 с.
112. Человек и его микробиота: причины и следствия изменений взаимоотношений (взгляд на проблему) / Н.В. Гончар, О.М. Ибрагимова, О.И. Ныrkова [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2015. – № 5. – С. 45–55.
113. Шендеров, Б.А. Инновационные продукты и ингредиенты – драйверы молочного рынка / Б.А. Шендеров // Молочная промышленность. – 2013. – № 6. – С. 62–66.
114. Шендеров, Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1. Микрофлора человека и животных и ее функции / Б.А. Шендеров. – М.: Грантъ, 1998. – 288 с.
115. Шендеров, Б.А. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья / Б.А. Шендеров // Метаморфозы. – 2014. – № 5. – С. 72–80.
116. Шендеров, Б.А. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот / Б.А. Шендеров // Современная медицинская наука. – 2013. – № 1–2. – С. 21–50.
117. Шендеров, Б.А. Роль питания и кишечной микрофлоры в программировании и реализации эпигенома здоровых и больных людей / Б.А. Шендеров // Вестник восстановительной медицины. – 2013. – Спец. выпуск. – С. 102–106.
118. Шендеров, Б.А. Роль питания и симбиотической микробиоты в эпигенетике хронических соматических заболеваний / Б.А. Шендеров // Вопросы диетологии. – 2015. – № 1. – С. 22–23.
119. Шендеров, Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома / Б.А. Шендеров. – М.: ДеЛи принт, 2008. – 319 с.
120. Шульпекова, Ю.О. Кисломолочные бактерии: роль в регуляции кишечной перистальтики / Ю.О. Шульпекова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 3. – С. 68–73.
121. Щеплягина, Л.А. Питание беременной женщины и программирование заболеваний ребенка на разных этапах онтогенеза (теоретические и практические

- вопросы) / Л.А. Щеплягина, О.К. Нетребенко // Лечение и профилактика. – 2012. – № 2. – С. 7–16.
122. Щербак, В.А. Лактазная недостаточность у детей / В.А. Щербак, Н.М. Щербак // Педиатрическая фармакология. – 2011. – № 3. – С. 90–93.
123. Яковлева, Т.В. Проблемы и задачи по охране здоровья детей России / Т.В. Яковлева, А.А. Баранов // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – № 2. – С. 7–10.
124. A follow-on formula with the probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716 decreases the incidence of respiratory and gastrointestinal infections: a randomized controlled trial / J. Maldonado, F. Canabate, L. Sempere [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2011. – Vol. 52, № 1. – P. E63–E64.
125. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy / M. Morisset, C. Aubert-Jacquin, P. Soulaines [et al.] // *Eur J Clin Nutr*. – 2011. – Vol. 65, № 2. – P. 83–175.
126. Allen, L.H. Global dietary patterns and diets in childhood: implications for health outcomes / L.H. Allen // *Ann Nutr Metab*. – 2012. – Vol. 61, № 1. – P. 29–37.
127. Ashraf, R. Immune system stimulation by probiotic microorganisms / R. Ashraf, N.P. Shah // *Crit Rev Food Sci Nutr*. – 2014. – Vol. 54, № 7. – P. 56–938.
128. Bacterial colonization and intestinal mucosal barrier development / X.Z. Huang, L.B. Zhu, Z.R. Li [et al.] // *World J Clin Pediatr*. – 2013. – Vol. 2, № 4. – P. 46–53.
129. Changes in salivary and fecal secretory IgA in infants under different feeding regimens / K. Maruyama, M. Hida, T. Kohgo [et al.] // *Pediatrics International*. – 2009. – Vol. 51, № 3. – P. 342–345.
130. Cherbut, C. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility / C. Cherbut // *Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids*. – Cambridge: Cambridge University Press, 2004. – P. 191–208.
131. Clark, J.A. Intestinal cross-talk – a new paradigm for understanding the gut as the “motor” of critical illness / J.A. Clark, C.M. Coopersmith // *Shock*. – 2007. – Vol. 28, № 4. – P. 384–393.

132. Composition of whole unstimulated saliva of healthy children: changes with age / H. Ben-Aryeh, M. Fisher, R. Szargel [et al.] // Archives of oral biology. – 1990. – Vol. 35, № 11. – P. 929–931.
133. Dairy food intake of Australian children and adolescents 2–16 years of age: 2007 Australian National Children's Nutrition and Physical Activity Survey / D.L. Baird, J. Syrette, G.A. Hendrie [et al.] // Public Health Nutr. – 2012. – Vol. 15, № 11. – P. 73–2060.
134. De Filippo, C. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa / C. De Filippo, D. Cavalieri, M. Di Paola [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2010. – Vol. 107, № 33. – P. 6–14691.
135. Dethlefsen, L. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation / L. Dethlefsen, D.A. Relman // PNAS. – 2011. – Vol. 108, № 1. – P. 4554–4561.
136. Development of five metabolic activities associated with the intestinal microflora of healthy infants / A.C. Midtvedt, B. Carlstedt-Duke, K.E. Norin [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 1988. – Vol. 7, № 4. – P. 67–559.
137. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome / L.A. David, C.F. Maurice, R.N. Carmody [et al.] // Nature. – 2014. – Vol. 505. – P. 63–559.
138. Donovan, S.M. Introduction to the yogurt in nutrition initiative and the First Global Summit on the health effects of yogurt / S.M. Donovan, R. Shamir // Am J Clin Nutr. – 2014. – Vol. 99, № 5. – P. 11S–1209S.
139. Edwards, C.A. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives / C.A. Edwards, A.M. Parrett // Br J Nutr. – 2002. – Vol. 88, № 1. – P. 8–11.
140. Epigenome targeting by probiotic metabolites / P.V. Licciardi, Sook-San Wong, L.K. Mimi [et al.] // Gut Pathogens. – 2010. – Vol. 2, № 1. – P. 24.
141. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy / J. Penders, C. Thijs, C. Vink [et al.] // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118, № 2. – P. 511–521.

142. Faecal short chain fatty acids in breast-fed and formula-fed babies / C.A. Edwards, A.M. Parrett, S.E. Balmer [et al.] // *Acta Paediatr.* – 1994. – Vol. 83, № 5. – P. 62–459.
143. GI symptoms in infants are a potential target for fermented infant milk formulae: a review / J.M. Bert van de Heijning, A. Berton, H. Bouritius [et al.] // *Nutrients.* – 2014. – Vol. 6, № 9. – P. 3942–3967.
144. Granier, A. Fermentation products: immunological effects on human and animal models / A.Granier, O. Goulet, C. Hoarau // *Pediatr Res.* – 2013. –Vol. 74, № 2. – P. 44–238.
145. Hemarajata, P. Effects of probiotics on gut microbiota: Mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation / P. Hemarajata, J. Versalovic // *Therapeutic Advances in Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 39–51.
146. Hofstotter, H. Immunoglobulin A in saliva of children: age dependence and effect of respiratory tract diseases / H. Hofstotter, J. Riedler, E.G. Huber // *Wiener klinische Wochenschrift.* – 1996. – Vol. 108, № 20. – P. 640–642.
147. Hood, L. Tackling the microbiome / L. Hood // *Science.* – 2012. – № 336. – P. 1209.
148. Hopkins, M.J. Variation in human intestinal microbiota with age / M.J. Hopkins, R. Sharp, G.T. Macfarlane // *Dig Liver Dis.* – 2002. – № 34. – P. 8–12.
149. Host gut microbiota metabolic interactions / J.K. Nicholson, E. Holmes, J. Kinross [et al.] // *Science.* – 2012. – № 336. – P. 7–1262.
150. Hot topics in gut microbiota / J. Dore, M. Simren, L. Buttle [et al.] // *United European Gastroenterology Journal.* – 2013. – Vol. 1, № 5. – P. 311–318.
151. Human gut microbiota: repertoire and variations / J-C. Lagier, M. Millio, P. Hugon [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* – 2012. – Vol. 2. DOI: 10.3389.
152. Immunomodulatory effects of the intake of fermented milk with *Lactobacillus casei* DN114001 in lactating mothers and their children / A. Ortiz-Andrellucchi, A. Sánchez-Villegas, C. Rodríguez-Gallego [et al.] // *Br J Nutr.* – 2008. –Vol. 100, № 4. – P. 45–834.

153. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population / D. Turke, J. Bernet, J. Marx [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2003. – № 37. – P. 6–22.
154. Intake of fermented milk containing *Lactobacillus casei* DN-114 001 and its effect on gut flora / T.R. Carnicer, D. Infante Piña, E. Roselló Mayans [et al.] // *An Pediatr (Barc).* – 2006. – Vol. 65, № 5. – P. 53–448.
155. Isolauri, E. Microbial-gut interactions in health and disease / E. Isolauri, S. Salminen, A.C. Ouwehand // *Probiotics Best Prac Rec Clin Gastroenterol.* – 2004. – № 18. – P. 299–313.
156. Kelly, D. Commensal gut bacteria: mechanisms of immune modulation / D. Kelly, S. Conway, R. Aminov // *Trends. Immunol.* – 2005. – Vol. 26, № 6. – P. 33–326.
157. Kussmann, M. The extended nutrigenomics understanding the interplay between the genomes of food, gut microbes, and human host / M. Kussmann, P.J. Van Bladeren // *Front Genet.* – 2011. – № 2. – P. 20–21.
158. Licciardi, P.V. Histone deacetylase inhibition and dietary short-chain fatty acids / P.V. Licciardi, K. Ververis, T. C. Karagiannis // *Allergy.* – 2011. – № 6. – P. 1–8.
159. Meijer, K. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what reveals for health / K. Meijer, P. de Vos, M.G. Priebe // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2010. – Vol. 13, № 6. – P. 21–715.
160. Merenstein, D.J. A randomized clinical trial measuring the influence of kefir on antibiotic-associated diarrhea: the measuring the influence of Kefir (MILK) Study / D.J. Merenstein, J. Foster, F. D'Amico // *Arch Pediatr Adolesc Med.* – 2009. – Vol. 163, № 8. – P. 4–750.
161. Meta-analyses of studies of the human microbiota / C. Lozupone, J. Stombaugh, A. Gonzalez [et al.] // *Genome Res.* – 2013. – DOI: 10.1101/gr.151803.112.
162. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities / G. Reid, J.A. Younes, H.C. Van der Mei [et al.] // *Nat Rev Microbiol.* – 2011. – Vol. 9, № 1. – P. 27–38.

163. Midtvedt, A.C. Production of short chain fatty acids by the intestinal microflora during the first 2 years of human life / A.C. Midtvedt, T. Midtvedt // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 1992. – Vol. 15, № 4. – P. 395–403.
164. Milk fermented with yogurt cultures and *Lactobacillus casei* compared with yogurt and gelled milk: influence on intestinal microflora in healthy infants 1–3 / C. Guerin-Danan, C. Chabanet, C. Pedone [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 1998. – № 67. – P. 7–111.
165. Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ / G. Clarke, R. M. Stilling, P. J. Kennedy [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 28, № 8. – P. 38–1221.
166. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine / L.V. Hooper, M.H. Wong, A. Thelin [et al.] // *Science.* – 2001. – № 291. – P. 881–884.
167. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea / C.A. Pedone, C.C. Arnaud, E.R. Postaire, C.F. Bouley [et al.] // *Int J Clin Pract.* – 2000. – Vol. 54, № 9. – P. 71–568.
168. Nicklas ,T.A. The nutritional role of flavored and white milk in the diets of children / T.A. Nicklas, C.E. O'Neil, V.L. Fulgoni // *J Sch Health.* – 2013. – Vol. 83, № 10. – P. 33–728.
169. Othman, M. Alterations in intestinal microbial flora and human disease / M. Othman, R. Aquero, H.C. Lin // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2008. – № 24. – P. 11–16.
170. Palmer, C. Development of the human infant intestinal microbiota / C. Palmer, E.M. Bik, D.B. DiGiulio // *Plos Biol.* – 2007. – № 5. – P. 177.
171. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* downregulates FCER1 and HRH4 expression in human mast cell / A. Oksaharju, M. Kankainen, R.A. Kekkonen [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2011. – № 17. – P. 9–750.
172. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation / T. Haahtela, R. Korpela, E. Savilahti [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2008. – № 38. – P. 611–618.

173. Probiotics: properties, example, and specific applications / J. Behnsen, E. Deriu, M. Sassone-Corci [et al.] // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2013. – № 3. – P. a0110074.
174. Production of immune response mediators by HT-29 intestinal cell-lines in the presence of Bifidobacterium-treated infant microbiota / S. Arboleya, B. Bahrami, S. Macfarlane [et al.] // *Benef Microbes.* – 2015. – Feb. 17. – P. 1–10.
175. Rautava, S. Potential uses of probiotics in the neonate / S. Rautava // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2007. – № 12. – P. 45–53.
176. Regulation of early human growth: impact on long-term health / B. Koletzko, M. Chourdakis, V. Grote [et al.] // *Ann Nutr Metab.* – 2014. – Vol. 65, № 2–3. – P. 9–101.
177. Safety and tolerance of the human milk probiotic strain *Lactobacillus salivarius* CECT5713 in 6-month-old children / J. Maldonado, F. Lara-Villoslada, S. Sierra [et al.] // *Nutrition.* – 2010. – Vol. 26, № 11–12. – P. 7–1082.
178. Shenderov, B.A. Epigenomic programming: a future way to health? / B.A. Shenderov, T. Midtvedt // *Microbial Ecology in Health & Disease.* – 2014. – Vol. 25. – P. 24145.
179. Shida, K. Probiotics and immunology: separating the wheat from the chaff / K. Shida, M. Nanno // *Trends in immunology.* – 2008. – № 29. – P. 73–565.
180. Siegenthaler, E.J. The potential value of cultured dairy products for child nutrition / E.J. Siegenthaler // *Arch Latinoam Nutr.* – 1983. – Vol. 33, № 2. – P. 56–247.
181. Siigur, U. Faecal short-chain fatty acids in breast-fed and bottle-fed infants / U. Siigur, A. Ormisson, A. Tamm // *Acta Paediatr.* – 1993. – Vol. 82, № 6–7. – P. 8–536.
182. Sommer, F. The gut microbiota masters of host development and physiology / F. Sommer, F. Backhed // *Nat Rev Microbiol.* – 2013. – № 11. – P. 227–238.
183. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition / C. Braegger, A. Chmielewska, T. Decsi [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. 50–238.

184. Vyas, U. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond / U. Vyas, N. Ranganathan // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2012. – Article ID 872716. – DOI: 10.1155/2012/872716.
185. Walker, A.W. Breast milk as the gold standard for protective nutrients / A.W. Walker // *J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 156, № 2. – P. 3–7.
186. Walker, A.W. Initial intestinal colonization in the human infant and immune homeostasis / A.W. Walker // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2013. – Vol. 63, № 2. – P. 8–15.
187. Yan, F. Probiotics and immune health / F. Yan, D.B. Polk // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2011. – № 27. – P. 496–511.

Форма дневника наблюдения родителей

Наименование показателей	Дни приема продукта
Масса тела ребенка (г)	
Длина тела (см)	
Аппетит	
Количество продукта в сутки	
Изменения кожных покровов (в баллах)	
Боли в животе (есть, нет)	
Метеоризм (есть, нет)	
Кратность стула	
Консистенция стула (в баллах)	
Цвет/запах кала	
Патологические примеси в стуле	
Дневной сон (спокойно, беспокойно)	
Ночной сон (спокойно, беспокойно)	
Прочее	

Бальная оценка показателей дневников наблюдения родителей

Клинический показатель	Интенсивность проявления клинического показателя	Оценка в баллах
Отношение к продукту	Ест охотно	2
	Ест неохотно	1
	Отказывается от приема продукта	0
Изменения кожных покровов	Отсутствие	0
	Гиперемия или не обильные высыпания на небольших участках кожи (только щеки, ягодицы и др.)	1
	Не обильные, редкие элементы сыпи на больших участках кожи, занимающие до 1/3 поверхности кожи	2
	Обильные, сливные высыпания на небольших участках кожи, сопровождающиеся не сильным зудом	3
	Обильные, сливные высыпания на небольших участках кожи, сопровождающиеся зудом и мокнутием	4
	Обильные, сливные высыпания на больших участках кожи, до 1/3 поверхности, сопровождающиеся зудом и мокнутием	5
Стул	Оформленный	0
	Кашицеобразный без патологических примесей, без не переваренных комочков пищи	1
	Кашицеобразный с не переваренными комочками пищи	2
	Жидкий с патологическими примесями (слизь, зелень, непереваренные комочки пищи и др.)	3
	Плотный	4
	Твердый, в том числе типа “овечьего кала”	5


**ТАМОЖЕННЫЙ СОЮЗ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ, РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
заместитель Главного государственного санитарного врача Российской Федерации
Российская Федерация

(уполномоченный орган Стороны, руководитель уполномоченного органа, наименование административно-территориального образования)

**СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации**

№ RU.77.99.19.005.E.004165.02.15 от 25.02.2015 г.

Продукция:
продукт детского питания для детей раннего возраста, продукт прикорма биоряженка "Бифидум Вятская Неженка", обогащенная бифидобактериями 2,5%, 3,2% жирности. Изготовлена в соответствии с документами: ТУ 9222-005-10922226-11 с изменением № 1. Изготовитель (производитель): ООО МНПК "Вяткабиопром", 610008, г. Киров, Нововятский р-н, ул. М. Гвардии д. 5, Российская Федерация. Получатель: ООО МНПК "Вяткабиопром", 610008, г. Киров, Нововятский р-н, ул. М. Гвардии д. 5, Российская Федерация.


ЕВРАЗЭС

(наименование продукции, маркировка и (или) техническое документ, в соответствии с которым изготовлена продукция, наименование и место нахождения изготовителя (производителя), получателя)

соответствует
Техническим регламентам Таможенного союза: ТР ТС 021/2011, ТР ТС 033/2013, ТР ТС 022/2011

прошла государственную регистрацию, внесена в Реестр свидетельств о государственной регистрации и разрешена для производства, реализации и использования для питания детей старше восьми месяцев

Настоящее свидетельство выдано на основании (перечислить рассмотренные протоколы исследований, наименование организации (испытательной лаборатории, центра), проводившей исследования, другие рассмотренные документы):
взамен свидетельства о государственной регистрации № RU.77.99.19.005.E.001420.02.13 от 26.02.2013 г., экспертного заключения ФГБУ НИИ питания РАМН №72/Э-2353/и-12 от 27.12.2012 г., протокола испытаний ФБУЗ ЦГиЭ в Кировской области № 4572 от 05.02.2015 г.

Срок действия свидетельства о государственной регистрации устанавливается на весь период изготовления продукции или поставок подконтрольных товаров на территорию таможенного союза

Подпись, ФИО, должность уполномоченного лица, выдавшего документ, и печать органа (учреждения), выдавшего документ


И.В. Брагина
(Ф. И. О./подпись)

М. П.

№:0263365

**ТАМОЖЕННЫЙ СОЮЗ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ, РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
заместитель Главного государственного санитарного врача Российской Федерации
Российская Федерация

(уполномоченный орган Стороны, руководитель уполномоченного органа, наименование административно-территориального образования)

**СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации**

№ RU.77.99.19.005.E.004164.02.15 от 25.02.2015 г.

Продукция:
продукт детского питания для детей раннего возраста, продукт прикорма биопростокваша "Бифидум Вятская Снежинка", обогащенная бифидобактериями 2,5%, 3,2% жирности. Изготовлена в соответствии с документами: ТУ 9222-005-10922226-11 с изменением № 1. Изготовитель (производитель): ООО МНПК "Вяткабиопром", 610008, г. Киров, Нововятский р-н, ул. М. Гвардии д. 5, Российская Федерация. Получатель: ООО МНПК "Вяткабиопром", 610008, г. Киров, Нововятский р-н, ул. М. Гвардии д. 5, Российская Федерация.

(наименование продукции, нормативные и (или) технические документы, в соответствии с которыми изготовлена продукция, наименование и место нахождения изготовителя (производителя), получателя)

Соответствует
Техническим регламентам Таможенного союза: ТР ТС 021/2011, ТР ТС 033/2013, ТР ТС 022/2011

прошла государственную регистрацию, внесена в Реестр свидетельств о государственной регистрации и разрешена для производства, реализации и использования.
для питания детей старше восьми месяцев

Настоящее свидетельство выдано на основании (перечислить рассмотренные протоколы исследований, наименование организации (испытательной лаборатории, центра), проводившей исследования, другие рассмотренные документы):
взамен свидетельства о государственной регистрации № RU.77.99.19.005.E.001419.02.13 от 26.02.2013 г., экспертного заключения ФГБУ НИИ питания РАМН №72/Э-2354/и-12 от 27.12.2012 г., протокола испытаний ФБУЗ ЦГиЭ в Кировской области № 4573 от 05.02.2015 г.

Срок действия свидетельства о государственной регистрации устанавливается на весь период изготовления продукции или поставок подконтрольных товаров на территорию таможенного союза

Подпись, ФИО, должность уполномоченного лица, выдавшего документ, и печать органа (учреждения), выдавшего документ

И.В. Брагина
(Ф. И. О./подпись)

М. П.

№0263364

© ЗАО «Первый печатный двор», г. Москва, 2011 г., уровень «В».