



(51) МПК
A23L 1/30 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)
A61K 35/74 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011127463/13, 23.11.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 23.11.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 05.12.2008 EP 08170806.7

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2013 Бюл. № 1

(45) Опубликовано: 20.03.2014 Бюл. № 8

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: EP 1974743 A1, 01.10.2008. BIN-NUN A et al: «Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates», JOURNAL OF PEDIATRICS, vol. 147, no.2, 01.08.2005, p.192 paragraph 1 " p.194 paragraph 1, p.195 paragraph 1, table 1, 2. US 2001036453 A1, 01.11.2001. DESHPANDE et al: «Probiotics for prevention of (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 05.07.2011

(86) Заявка РСТ:
 EP 2009/065634 (23.11.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2010/063601 (10.06.2010)

Адрес для переписки:

109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
 "Союзпатент"

(72) Автор(ы):

**ДАРМОН Доминик (FR),
 ФИШО Мари-Клэр (CH),
 ПИЛОКЕ Юг (FR),
 РОША Флоранс (CH),
 РУЖ Кароль (FR),
 РОЗ Жан-Кристоф (FR)**

(73) Патентообладатель(и):

НЕСТЕК С.А. (CH)

(54) ПРОБИОТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ПРЕДНАЗНАЧЕННАЯ ДЛЯ МЛАДЕНЦЕВ С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к композициям, предназначенным для младенцев с низкой массой тела при рождении. Пробиотическая композиция, предназначенная для достижения полного энтерального питания у младенцев, имеющих массу тела при рождении не более 1500 г, содержит пробиотические

штаммы, выбранные из вида *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium longum* или их смесей. Изобретение позволяет обеспечить переход младенцев с массой тела при рождении не более 1500 г к полному энтеральному питанию менее чем за 50 дней после рождения. 2 н. и 13 з.п. ф-лы, 2 ил., 1 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birtweight: a systematic review of randomized controlled trials», LANCET THE, LANCET LIMITED, 2007, May, 12, vol. 369, no.9573, p.1614-1620.

R U 2 5 0 9 4 7 8 C 2

R U 2 5 0 9 4 7 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A23L 1/30 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)
A61K 35/74 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2011127463/13, 23.11.2009**

(24) Effective date for property rights:
23.11.2009

Priority:

(30) Convention priority:
05.12.2008 EP 08170806.7

(43) Application published: **10.01.2013 Bull. 1**

(45) Date of publication: **20.03.2014 Bull. 8**

(85) Commencement of national phase: **05.07.2011**

(86) PCT application:
EP 2009/065634 (23.11.2009)

(87) PCT publication:
WO 2010/063601 (10.06.2010)

Mail address:

**109012, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent"**

(72) Inventor(s):

**DARMON Dominik (FR),
FIShO Mari-Klehr (CH),
PILOKE Jug (FR),
ROShA Florans (CH),
RUZh Karol' (FR),
ROZ Zhan-Kristof (FR)**

(73) Proprietor(s):

NESTEK S.A. (CH)

(54) PROBIOTIC COMPOSITION INTENDED FOR BABIES WITH LOW BODY WEIGHT AT BIRTH

(57) Abstract:

FIELD: food industry.

SUBSTANCE: invention relates to compositions intended for babies with low body weight at birth. The probiotic composition intended for complete enteral nutrition of babies with body weight at birth being no more than 1500 g contains probiotic strains chosen from *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus*

reuteri, *Bifidobacterium longum* species or their mixtures.

EFFECT: invention allows to ensure changeover of babies with body weight no more than 1500 g to complete enteral nutrition within a period of less than 50 days after birth.

15 cl, 2 dwg, 1 tbl, 2 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к композициям, предназначенным для младенцев с низкой массой тела при рождении. Такие композиции, в частности, являются пробиотическими композициями, применяемыми для достижения полного энтерального питания у младенцев с низкой массой тела при рождении. Изобретение также касается применения определенных пробиотиков при производстве смесей для младенцев с низкой массой тела при рождении.

Уровень техники

В отделениях интенсивной терапии новорожденных недоразвитие кишечной функции, частое применение антибиотиков широкого спектра действия, задержки с началом энтерального кормления, мероприятия по обеспечению инфекционного контроля и пастеризация молока ограничивают контакт недоношенных детей с нормальными симбиотическими микроорганизмами. Как следствие, недоношенные дети с низкой массой тела при рождении ($\leq 1,500$ г) подвергаются кишечной колонизации по замедленной и аномальной модели, в частности, в том, что касается *bifidobacteria* и *lactobacilli*, при нормальных условиях, преобладающих у здоровых доношенных детей. Эта ослабленная кишечная колонизация может стать причиной предрасположенности недоношенных детей к нежелательным состояниям, таким как некротический энтероколит, увеличенный риск бактериальной транслокации и т.д.

На такой стадии недоразвитость кишечной функции делает полное энтеральное питание почти невозможным. Как следствие, все младенцы с низкой массой тела при рождении обычно в течение нескольких недель получают внутривенное питание. Однако этот способ является высокоинвазивным и связанным со значительным риском осложнений, включая сепсис вследствие осложнений катетеризации, тромбоз и холестаз.

Было найдено, что энтеральная подкормка пробиотиками снижает частоту возникновения некротического энтероколита у сильно недоношенных детей, что стало выводом из результатов испытаний, описанных, например, Deshpande, G. и др. в *Lancet*, 2007, 369, 1614-1620, Alfaleh, K. и др. в *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2008, (1), CD005496 или Kitajima, H. и др. в *Arch. Dis. Child*, 1997, 76, F101-107.

Indrio, F. и др. в *Journal of Pediatrics*, 2008, 801-806, также описывают действие диетической подкормки с пробиотиком на пищевую переносимость и желудочно-кишечную подвижность у здоровых, вскармливаемых искусственными смесями недоношенных детей. Однако это исследование не может быть обращено к потребностям недоношенных детей, имеющих массу тела при рождении не более 1500 г. Помимо этого подкормка пробиотиками не приводила к увеличению объема энтерального кормления.

Поэтому, хотя свежие сообщения предполагают, что подкормка пробиотиками способна усиливать кишечную функцию у недоношенных младенцев с низкой массой тела при рождении, интенсивность энтерального кормления улучшена не была.

Таким образом, сохраняется необходимость сокращения времени достижения полного энтерального питания младенцев с низкой массой тела при рождении, так, чтобы можно было уменьшить или даже прекратить внутривенное питание.

Предполагаемое снижение продолжительности парентерального питания, таким образом, потенциально могло бы стать полезным для очень большого количества младенцев с низкой массой тела при рождении.

Задача изобретения

Таким образом, задача настоящего изобретения заключается в том, чтобы уменьшить частоту и/или продолжительность парентерального кормления у младенцев с низкой массой тела при рождении.

Сущность изобретения

Эта задача решается посредством признаков независимых пунктов заявляемой формулы изобретения. Дальнейшее развитие основной идеи настоящего изобретения представляется в дополнительных пунктах формулы изобретения.

Таким образом, в первом объекте изобретения касается пробиотической композиции, предназначенной для достижения полного энтерального питания у младенцев, имеющих массу тела при рождении не более 1500 г.

В следующем объекте изобретения также относится к применению *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium longum* в производстве смесей для недоношенных детей.

Краткое описание фигур

Далее настоящее изобретение описывается с обращением к сопутствующим фигурам, на которых:

- Фиг.1 отображает профиль испытания и

- Фиг.2 показывает время, необходимое для достижения полного энтерального питания. В частности, показаны кривые Каплана-Мейера до достижения полного энтерального питания для двух групп обработки: по всем младенцам (сверху) и по младенцы с массой тела при рождении ≤ 1500 г.

Раскрытие изобретения

В настоящем изобретении в качестве пробиотических микроорганизмов рассматриваются микроорганизмы, которые оказывают благоприятное воздействие на организм, улучшая его кишечный микробный баланс (Fuller, R; 1989; J. Applied Bacteriology, 66: 365-378).

Согласно настоящему изобретению найдено, что композиции пробиотиков могут применяться для достижения полного энтерального питания у младенцев, имеющих массу тела при рождении не более 1500 г.

Как правило, младенцы, имеющие массу тела при рождении не более 1500 г, являются недоношенными детьми и/или детьми, перенесшими задержку внутриутробного развития.

Недоношенные младенцы - это младенцы, родившиеся до достижения гестационного возраста 37 недель. В одном предпочтительном воплощении настоящее изобретение, в частности, обращается к недоношенным детям, при этом такие недоношенные дети имеют гестационный возраст менее 32 недель.

Под «достижением полного энтерального питания» подразумевается, что младенцы могут принимать питание внутрь без каких-либо неблагоприятных воздействий на их здоровье. Полное энтеральное питание достигается, когда младенцы оказываются способны абсорбировать и усваивать питание, предпочтительно без таких неблагоприятных последствий, как диарея и/или регургитация (срыгивание). Полное энтеральное питание также достигается, когда питание становится способным снабжать младенцев всеми необходимыми энергией и питательными веществами через желудочно-кишечный тракт.

Таким образом, данная композиция может также применяться для улучшения организации энтерального питания у младенцев с низкой массой тела при рождении.

Полное энтеральное питание может быть достигнуто посредством улучшения у указанных младенцев желудочно-кишечной переносимости. Это является особенно важной задачей в случае младенцев с низкой массой тела при рождении, которые

обладают недоразвитыми функциями пищеварения и продвижения пищи и которые при рождении не имеют полностью колонизированного кишечника.

Поэтому композиция согласно изобретению может применяться для улучшения переносимости энтерального питания младенцами с низкой массой тела при рождении.

В одном предпочтительном воплощении композиция согласно изобретению может применяться для улучшения желудочно-кишечной переносимости у младенцев с низкой массой тела при рождении.

Неожиданно было обнаружено, что композиции согласно изобретению не только помогают в достижении полного энтерального питания, но также обладают способностью усиливать интенсивность энтерального питания и уменьшать время достижения полного энтерального питания.

Таким образом, композиция согласно изобретению может применяться для уменьшения продолжительности периода времени после родов, в течение которого оказывается необходимым парентеральное питание.

Под младенцами с низкой массой тела при рождении подразумеваются младенцы, масса тела которых при рождении не превышает 1500 г.

Механизм(-ы), посредством которых пробиотики могут усиливать кишечную функцию у сильно недоношенных детей, требуют пояснения. Не претендуя на теоретическую глубину, можно предположить, что такие механизмы могут включать: ослабление силы сцепления бактерий со слизистой оболочкой кишечника, улучшение функции кишечного барьера, защиту против ишемических поражений или ослабление NF-κB опосредованных воспалительных реакций.

Примеры подходящих пробиотических микроорганизмов включают дрожжи, такие как *Saccharomyces*, *Debaromyces*, *Candida*, *Pichia* и *Torulopsis*, плесневые грибки, такие как *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Penicillium* и *Torulopsis*, и бактерии, принадлежащие к таким родам, как *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Melissococcus*, *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Staphylococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacillus*, *Pediococcus*, *Micrococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella*, *Aerococcus*, *Oenococcus* и *Lactobacillus*.

Конкретные примеры подходящих пробиотических микроорганизмов, которые могут использоваться в настоящем изобретении, включают: *Saccharomyces cerevisiae*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium breve*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus casei* subsp. *casei*, *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbrückii* subsp. *lactis*, *Lactobacillus farciminus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* (*Lactobacillus* GG), *Lactobacillus sake*, *Lactococcus lactis*, *Micrococcus varians*, *Pediococcus acidilactici*, *Pediococcus pentosaceus*, *Pediococcus acidilactici*, *Pediococcus halophilus*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus salivarius*, *Staphylococcus carnosus* и *Staphylococcus xylosus*.

Не претендуя на широту охвата, предполагается, что *Lactobacillus* GG, в частности, могут предохранять кишечные эпителиальные клетки от оксидантного стресса, вызывая экспрессию белков-шаперонов теплового шока и активизируя пути сигнальной трансдукции в энтероцитах.

Lactobacillus acidophilus могут модулировать болевые ощущения в области живота посредством индукции опиоидных и каннабиноидных рецепторов в кишечных клетках, как это предположено Rousseaux C. и др. в *Nat. Med.*, 2007, 13, 35-37.

В настоящем изобретении обнаружено, что предпочтительным является выбор пробиотиков из числа *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* или их смесей. Более предпочтительно пробиотики являются *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 или *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 и *Bifidobacterium longum* BB536, зарегистрированным в Американской коллекции типовых культур (ATCC) под номером ВАА-999. Эти штаммы микроорганизмов являются коммерчески доступными.

В одном воплощении изобретение содержит штаммы *Lactobacillus Reuteri* ATCC55730, *Lactobacillus Reuteri* DSM-17938, предлагаемые в продаже компанией Biogaia AB (Kungsbrolplan 3A, Стокгольм, Швеция).

Пробиотики могут находиться в сухой порошкообразной форме. Кроме того, если желательно, пробиотические микроорганизмы могут быть подвернуты инкапсуляции для дополнительного увеличения вероятности их выживания, например, в матрице из сахара, матрице из жира или в полисахаридной матрице.

Было обнаружено, что пробиотическая композиция данного изобретения является пригодной для достижения полного энтерального питания у младенцев, имеющих массу тела при рождении не более 1500 г.

В частности, было найдено, что настоящая пробиотическая композиция является полезной для применения в случае младенцев, имеющих массу тела не более 1500 г. Предпочтительно это младенцы, имеющие массу тела при рождении между 1000 и 1500 г. Действительно, найдено, что в группе с такой массой полезный эффект изобретения достигается быстрее и/или проявляется в большей степени.

В настоящем изобретении предпочтительное время достижения полного энтерального питания составляет менее 50 дней, более предпочтительно менее 40 дней, наиболее предпочтительно менее 30 дней.

Поэтому связанные с парентеральным питанием сложности могут быть уменьшены с помощью настоящей композиции посредством сокращения продолжительности его применения.

По этой причине композиции данного изобретения могут применяться для улучшения организации энтерального питания младенцев с низкой массой тела при рождении.

Пробиотическая композиция изобретения может быть частью рецептуры, предназначенной для употребления младенцем пероральным способом. Рецептура может включить компоненты, широко используемые в смесях для питания младенцев, в частности, в смесях, предназначенных для питания младенцев с низкой массой тела при рождении. Например, такая рецептура обычно содержит жиры, белки, углеводы, минеральные вещества и питательные микроэлементы.

Жиры могут быть выбраны из незаменимых жирных кислот, масел, таких как МСТ-масла (триглицеридные масла с цепочками средней длины) и т.д. Белки предпочтительно выбираются из молочного белка. Углеводы могут быть выбраны из мальтодекстрина, лактозы и т.д. Питательные микроэлементы могут включать витамины и т.п.

Рецептура может быть представлена в виде раствора или же в форме порошка, предназначенного для последующего восстановления. Такая рецептура может являться сухим молоком, содержащим указанные пробиотики.

После восстановления рецептура может подаваться недоношенным детям и таким образом улучшать управление их энтеральным питанием.

Количество пробиотиков предпочтительно составляет по меньшей мере от 10^7 до

10⁹ КОЕ в одном грамме композиции, предпочтительно от 2×10⁸ до 8×10⁸ КОЕ в одном грамме. В одном предпочтительном воплощении в грамме композиции может содержаться 4×10⁸ КОЕ, если она подается в качестве дополнения к грудному молоку. В другом воплощении при введении ее в состав смеси для недоношенных детей она может содержать 2×10⁸ КОЕ в одном грамме.

Предпочтительно она применяется в ежедневном режиме. Таким образом, она может применяться в качестве ежедневной энтеральной добавки к парентеральному питанию младенцев с низкой массой тела при рождении. Например, в зависимости от потребностей недоношенного ребенка, она может применяться в режиме от одного раза и вплоть до 5 раз в день.

Предпочтительно, чтобы младенец получал от около 10⁶ до 10¹⁰ КОЕ/день, более предпочтительно около 10⁹ КОЕ/день. Такие количества гарантируют то, что желудочно-кишечного тракта младенца достигают столько клеток микроорганизмов, сколько оказывается достаточным для обеспечения благотворного воздействия.

Обнаружение в настоящем изобретении того, что пробиотики являются полезными в достижении полного энтерального питания младенцев с массой не более 1500 г, оказалось удивительным ввиду того, что, как установлено Manzoni, P. и др. в Clin. Infect. Dis., 2006, 42, 1735-1742, вероятность колонизации кишечника штаммами пробиотика уменьшается с уменьшением массы тела при рождении.

Это тем более неожиданно, так как эффективность перорально употребляемых пробиотиков обычно ограничивается частой практикой применения послеродовой антибиотикотерапии и частой необходимостью в отказе от энтерального вскармливания таких младенцев с низкой массой тела при рождении.

Таким образом, основной полезный результат изобретения заключается в ускорении перехода от парентерального к энтеральному питанию. Это дает рассматриваемому младенцу значительное облегчение посредством избежания применения инвазивных парентеральных методик или по меньшей мере уменьшения периода времени, в течение которого должно осуществляться его парентеральное питание. Фигура 2 представляет разность во времени достижения полного энтерального питания между младенцами, получавшими композицию с плацебо, и младенцами, которым давали композицию изобретения. Она, кроме того, демонстрирует, что степень проявления такого эффекта у младенцев, весящих не более 1500 г, является значимой.

В следующем объекте настоящее изобретение также относится к применению *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium longum* в производстве смеси для младенцев с низкой массой тела при рождении. Предпочтительно смесь для младенцев предназначена для младенцев, имеющих массу тела при рождении не более 1500 г.

Предпочтительно при производстве указанной смеси штаммы пробиотиков выбираются из *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103, *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724, *Bifidobacterium longum* BB536, зарегистрированного в Американской коллекции типовых культур (ATCC) под номером ВАА-999, или их смесей.

Рецептура смеси может быть представлена в виде раствора или же в виде порошка, предназначенного для последующего восстановления. Такая смесь может являться сухим молоком, содержащим указанные пробиотики. После восстановления смесь может даваться младенцам с низкой массой тела при рождении и таким образом улучшать управление их энтеральным питанием посредством достижения полного энтерального питания.

Также частью данного изобретения является способ достижения полного

энтерального питания младенцев с низкой массой тела при рождении, содержащий этап кормления пробиотической композицией, предпочтительно в количестве 10^9 КОЕ/день.

5 Далее настоящее изобретение иллюстрируется посредством следующих ниже примеров.

Пример 1.

Популяция, вошедшая в исследование.

10 В данном испытании принимали участие два центра (Mere-Enfant Hospital, Нант, Франция и Institut de Puericulture, Париж, Франция). План исследования был одобрен комитетом по медицинской этике Нанта и зарегистрирован под номером NCT00290576.

15 Для каждого младенца перед его включением в исследование было получено письменное информированное согласие от родителей. Для того чтобы удовлетворять условиям отбора данного исследования, младенцы должны были соответствовать следующим критериям включения: гестационный возраст <32 недель, масса тела при рождении ≤ 1500 г, постнатальный возраст не более 2 недель, отсутствие каких-либо заболеваний, кроме связанных с недоношенностью, и начало энтерального кормления до момента включения.

20 Методика.

В сводном виде профиль испытания представлен на Фигуре 1. Младенцы были рандомизированы между группой плацебо и группой пробиотика с помощью собственного (Nantes University Hospital, Франция) программного обеспечения и рандомизация стратифицировалась по категориям NICU (отделение реанимации новорожденных) - Нант или Париж - и по массе тела при рождении - 1500 г или менее и более 1500 г. Младенцы вскармливались человеческим (сцеженным у собственной матери или полученным из банка молоком) и/или смесью для недоношенных детей и случайным образом распределялись к получающим от момента начала энтерального 30 кормления и до выписки из NICU каждые сутки по четыре капсулы добавки, содержащей либо (а) один мальтодекстрин (рассматривались как группа плацебо), либо (б) по 10^8 лиофилизированных клеток *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) и *Bifidobacterium longum* BB536 (Morinaga Milk Industry Co., Ltd., Япония) и 35 мальтодекстрин (рассматривались как группа пробиотика). Плацебо и пробиотики, готовившиеся в Исследовательском центре Nestle (Лозанна, Швейцария), поступали в закрытых капсулах и до применения сохранялись при 4°C. Капсулы вскрывались и смешивались в день получения добавки с 1 мл стерилизованной воды непосредственно перед введением получающим энтеральное питание младенцам.

40 У первых 24 младенцев, зарегистрированных в каждом NICU, выполнялся отбор образцов кала для последующего исследования кишечной микробиоты и фекального кальпротектина. Пробы кала отбирались еженедельно от рождения и до выписки из стационара. Кишечная микробиота анализировалась еженедельно посевом, позволяющим выделить основные виды, обнаруживаемые в фекальной микробиоте 45 недоношенных детей. Параллельно методом PCR-TTGE анализировался видовой состав преобладающих бактерий кишечной микробиоты. Самые распространенные молекулярные виды были идентифицированы после секвенирования посредством сравнения бактериальных 16S рРНК генных последовательностей с записями в базах 50 данных с помощью подходящего программного обеспечения, такого как VIBI®, Blast®, Multalin® и ClustalW®. Комбинацией методов PCR и культивирования в образцах кала были специфически обнаружены два штамма пробиотиков, используемых в настоящем исследовании. Концентрация фекального кальпротектина

определялась через двухнедельные интервалы в двух повторностях с помощью промышленно выпускаемых наборов для иммуноферментного анализа (Calprest®, Eurospital, Триест, Италия).

Статистический анализ.

5 Первичным результатом были данные по процентной доле младенцев с постнатальным возрастом 14 дней, у которых более половины их общих пищевых потребностей удовлетворялись энтеральным путем. Оценка объема выборки для анализа первичного результата основывалась на ожидаемом показателе в 50% в 10 группе плацебо против 70% в группе пробиотика. Было вычислено, что для определения такой разности с 80% статистической мощностью и 5% альфа-риском требовалось по 104 пациента в каждой группе. Чтобы избежать подвергания слишком большого количества сильно недоношенных детей предполагаемому риску 15 потенциально неблагоприятного воздействия пробиотиков, было выполнено последовательное испытание с помощью метода треугольников Whitehead (сравните Whitehead J., Statistics in practice, 2-е исправленное издание, Chichester, Англия: John Wiley 1997). Был предусмотрен контрольный и промежуточный анализ 20 данных по каждому 20 пациентам, который выполнялся с помощью программного обеспечения Pest 3.0®. Окончательный статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS® 15.0. Для сравнения непрерывных переменных применялись, когда это было целесообразно, критерий Стьюдента или Манна-Уитни, а для сравнения качественных переменных, в зависимости от 25 целесообразности, использовались критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. Кривые, демонстрирующие «время достижения полного энтерального питания», рассчитывались согласно способу Каплана-Мейера, а статистические сравнения были выполнены на основе логарифмического рангового критерия. Для корректировки влияния возможных искажающих результаты факторов была выполнена обработка с 30 помощью регрессионной модели Кокса, учитывавшей гестационный возраст, исследовательский центр, тип энтерального кормления. Для оценки того, были ли факторы связаны с колонизацией пробиотиками, была выполнена логистическая регрессия. Все критерии были двусторонними. Р-величины менее 0,05 рассматривались как значимые.

35 **Результаты.**

Результаты исследования представлены на Фигуре 2.

Можно видеть, что время, при котором достигается полное энтеральное питание у недоношенных детей, имеющих массу тела при рождении не более 1500 г, значительно 40 сокращается.

Пример 2.

			на 100 ккал
45	Энергосодержание	ккал	100
		кДж	418
	Жиры	г	5,01
	МСТ	г	2,00
	Линолевая кислота	г	0,70
	альфа-Линоленовая кислота	мг	96
50	Арахидоновая кислота	мг	18
	ДНА	мг	18
	Белки	г	3,60
	Углеводы	г	10,49

	Лактоза	г	4,20
	Мальтодекстрин	г	6,29
	Пробиотики Lactobacillus rhamnosus и Bifidobacterium longum BB536	КОЕ/г	10 ⁸
5	Минеральные вещества		
	Натрий	мг	64,0
	Калий	мг	137,0
	Хлор	мг	95,0
	Кальций	мг	146,0
10	Фосфор	мг	78,0
	Магний	мг	10,4
	Марганец	мкг	14,0
	Селен	мкг	6,0
	Питательные микроэлементы		
15	Витамин А	мкг, ретиноловый эквивалент (RE)	460
		МЕ	1500
	Витамин D	мкг, кальциферольный эквивалент (CE)	4,7
		МЕ	190
20	Витамин E	мг, токоферольный эквивалент (TE)	4,0
		МЕ	6

	Витамин К	мкг	8,1
25	Витамин С	мг	26,0
	Витамин В1	мг	0,18
	Витамин В2	мг	0,25
	Ниацин	мг	2,00
	Витамин В6	мг	0,12
30	Фолиевая кислота	мкг	51,0
	Пантотеновая кислота	мг	1,00
	Витамин В12	мкг	0,25
	Биотин	мкг	4,90
	Холин	мг	25,0
35	Инозитол	мг	25,0
	Таурин	мг	7,9
	Карнитин	мг	3,9
	Железо	мг	2,3
	Йод	мкг	36,0
	Медь	мг	0,10
40	Цинк	мг	1,50
	Фтор	мкг	6,5
	Нуклеотиды	мг	3,0

В приведенной выше таблице представлена типичная композиция согласно изобретению.

45

Формула изобретения

1. Пробиотическая композиция, предназначенная для достижения полного энтерального питания у младенцев, имеющих массу тела при рождении не более 1500 г, в которой пробиотические штаммы выбраны из вида *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium longum* или их смесей, и за счет которой время достижения полного энтерального питания составляет менее 50 дней после рождения.

50

2. Композиция по п.1, за счет которой полное энтеральное питание достигается

посредством улучшения у указанных младенцев желудочно-кишечной переносимости.

3. Композиция по п.1, за счет которой продолжительность послеродового периода, в течение которого является необходимым парентеральное питание, снижается.

5 4. Композиция по п.1, за счет которой время достижения полного энтерального питания составляет менее 50 дней, предпочтительно менее 40 дней, более предпочтительно менее 30 дней после рождения.

5. Композиция по п.1, которая имеет отношение к младенцам, имеющим массу тела при рождении 1000-1500 г.

10 6. Композиция по п.1, которая имеет отношение к недоношенным детям, имеющим гестационный возраст менее 32 недель.

7. Композиция по п.1, в которой пробиотики выбраны из *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103, *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724, *Bifidobacterium longum* BB536, депонированного как ATCC ВАА-999, *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730, *Lactobacillus reuteri* DSM-17938 или их смесей.

8. Композиция по п.1 или 7, в которой дополнительно пробиотики выбраны из дрожжей, таких как *Saccharomyces*, *Debaromyces*, *Candida*, *Pichia* и *Torulopsis*, плесневых грибов, таких как *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Penicillium* и *Torulopsis*, и бактерий, принадлежащих к таким родам, как *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Melissococcus*, *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Staphylococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacillus*, *Pediococcus*, *Micrococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella*, *Aerococcus*, *Oenococcus* и *Lactobacillus* или любых их смесей.

25 9. Композиция по п.1, которая является частью смеси, предназначенной для перорального употребления младенцем.

10. Композиция по п.9, где смесь содержит дополнительные компоненты, выбранные из углеводов, таких как мальтодекстрин, лактоза, жиров, таких как незаменимые жирные кислоты, масла, белков, таких как молочные белки, минеральных веществ, питательных микроэлементов или любых их смесей.

11. Композиция по п.1 или 7, в которой количество пробиотиков составляет в одном грамме композиции по меньшей мере от 10^7 до 10^9 КОЕ, предпочтительно от 2×10^8 до 8×10^8 КОЕ.

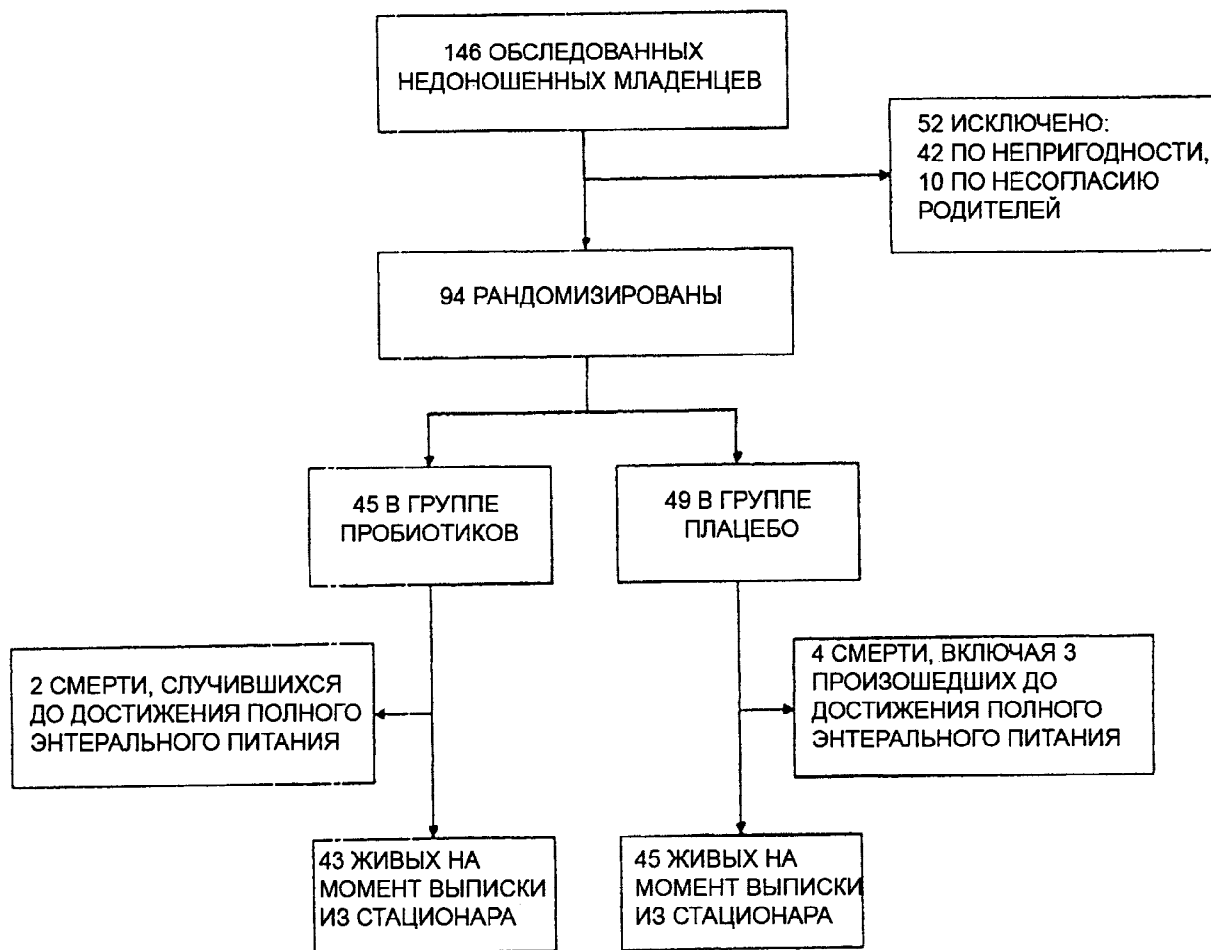
35 12. Композиция по любому из пп.1, 2 или 4-6, которая дается младенцам в ежедневном режиме.

13. Композиция по п.12, которая дается младенцам от одного раза в сутки и вплоть до 5 раз в сутки.

40 14. Композиция по п.12, в которой суточная доза пробиотиков составляет от 10^6 до 10^{10} КОЕ/день, предпочтительно 10^9 КОЕ/день.

45 15. Применение *Lactobacillus rhamnosus*, предпочтительно *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 и/или *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724, *Bifidobacterium longum*, предпочтительно *Bifidobacterium longum* BB536, депонированного как ATCC ВАА-999, или их смесей в производстве смеси для питания младенцев, имеющих массу тела при рождении не более 1500 г.

50

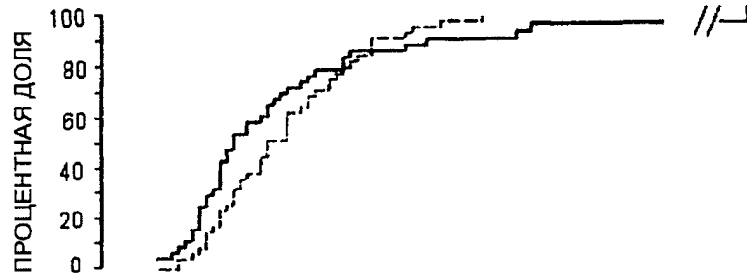


Фиг. 1

МЛАДЕНЦЫ НА ПОЛНОМ ЭНТЕРАЛЬНОМ ПИТАНИИ

ПРОБИОТИКИ —
ПЛАЦЕБО - - -

ВСЕ МЛАДЕНЦЫ



КОЛИЧЕСТВО С ПОЛНЫМ ЭНТЕРАЛЬНЫМ ПИТАНИЕМ

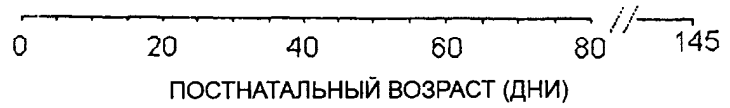
ПРОБИОТИКИ	0	26	38	41	42	43
ПЛАЦЕБО	0	18	42	46	46	46

МАССА ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ ≤ 1500 г



КОЛИЧЕСТВО С ПОЛНЫМ ЭНТЕРАЛЬНЫМ ПИТАНИЕМ

ПРОБИОТИКИ	0	22	29	29	29	29
ПЛАЦЕБО	0	15	26	26	26	26



Фиг. 2