

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МУТАФЛОРА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ИММУНИТЕТА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Н.Л. Арьев, Н.К. Бределева, Л.В.Васильченко, М.И. Игнатенко, А.С. Игнатенко
Одесский национальный медицинский университет

Резюме. Изучена эффективность использования пробиотика Мутафлор для повышения иммунитета у 30 недоношенных новорожденных. Выявлено снижение риска развития острых респираторных вирусных инфекций и пневмоний у недоношенных детей в течение первого месяца жизни. Мутафлор отличается хорошей индивидуальной переносимостью и низкой частотой развития побочных реакций.

Ключевые слова: пробиотик, Мутафлор, недоношенные дети.

Введение

По данным МЗ Украины, заболеваемость среди недоношенных новорожденных остается высокой и составляет 800,31 на 1000 родившихся живыми [3]. Одним из основных факторов, определяющих состояние здоровья преждевременно родившихся детей, является незрелость механизмов иммунной системы и супрессорная ее направленность. Дефицит гуморального иммунитета у недоношенных детей обусловлен недостаточным поступлением иммуноглобулинов G через плаценту до 34 недели гестации, отсутствием иммуноглобулинов A и M в сыворотке крови. Недостаточная активация системы комплемента и низкие концентрации его компонентов обуславливают низкую опсоническую активность крови и слабость фагоцитарной защиты. Незрелость ростков костного мозга у недоношенных детей зачастую приводит к нейтропении. Низкая чувствительность рецепторов T-лимфоцитов к интерлейкинам 1 и 2, незрелость T-хелперов, слабая кооперация T- и B-лимфоцитов и, как следствие, низкая продукция антител в ответ на антигенное воздействие, недостаточная выработка интерферона T-лимфоцитами CD4+ определяют слабую резистентность недоношенных детей к бактериальной флоре, склонность к генерализации процесса и высокую чувствительность к вирусным инфекциям [4].

Многими исследователями доказана тесная связь между здоровьем детей, состоянием их кишечной флоры и иммунитетом [1,4,5]. Колонизация кишечника недоношенного ребенка зависит от многих факторов: микрофлоры родовых путей матери, условий пребывания в роддоме, характера вскармливания, госпитальной флоры, перинатальной патологии детей, использования антибактериальных и некоторых других лекарственных препаратов. К концу периода адаптации формирования микробиоценоза кишечника у недоношенных новорожденных оказывается незавершенным, что является предпосылкой для развития у этого контингента детей бактериальной и вирусной инфекции [4].

В современной перинатологической практике для нормализации формирования микробиоценоза кишечника широко используют пробиотики. В состав пробиотиков входят «живые бактерии, при употреблении которых в соответствующих количествах имеет место полезный эффект для здоровья хозяина» [7]. Наряду с профилактикой и лечением ряда заболеваний, ассоциированных с нарушением микрофлоры кишечника (транзиторные дисфункции кишечника, диарея, псевдомембранозный колит, атопический дерматит и др.), некоторые пробиотики способны повышать иммунитет и общую сопротивляемость организма ребенка [1].

С позиций доказательной медицины наиболее изучены следующие пробиотические штаммы бактерий: *B. bifidus*, *B. lactis*, *B. breve*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *L. casei* [5,7]. С целью повышения иммунологической реактивности новорожденных, а тем более недоношенных детей, другие штаммы бактерий изучены недостаточно.

На фармакологическом рынке Украины в 2010 г. зарегистрирован монопробиотический препарат «Мутафлор» (Ардейфарм ГмбХ/Германия), в состав которого входит *Escherichia coli* штамма Nissle 1917. Показаниями к назначению Мутафлора являются: диарея у детей грудного и школьного возраста, диарея при кормлении через зонд, профилактика патологических колонизаций кишечника у новорожденных, в том числе у недоношенных детей, а также повышение иммунитета новорожденных (зрелых и недоношенных).

В экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что препарат Мутафлор обладает антимикробными свойствами (прямой антагонизм против патогенов), стабилизирует слизистый барьер толстого кишечника. Ему присущи прокинетический и метаболический эффекты (катаболизм углеводов, сахарных спиртов, аминокислот и др. субстанций). Иммуномодулирующие способности *Escherichia coli* штамма Nissle 1917 проявляются не только на уровне неспецифической иммунной защиты (повышение цитокинетических свойств макрофагов), но и на уровне гуморального и клеточного иммунитета.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность использования пробиотика Мутафлор для повышения иммунитета у недоношенных детей.

Материал и методы исследования

В ходе рандомизированного стратифицированного контролируемого исследования обследовано 62 недоношенных ребенка, родившихся в роддоме №5 г. Одессы и наблюдавшихся в областной и городских поликлиниках г. Одессы. Все обследуемые были отнесены к категории условно здоровых недоношенных новорожденных.

Протокол исследования был одобрен региональным комитетом по биоэтике при ОНМУ. Родители детей получили устную информацию о процедурах исследования и дали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения были гестационный возраст 35–36 недель; отсутствие перинатальной патологии; информированное согласие родителей на участие детей в исследовании. Критериями исключения детей из исследования служили гестационный возраст новорожденных 34 и менее недель; наличие перинатальной патологии (TORCH-инфекция, церебральная ишемия, ВПР и др.); прием других пробиотиков и пребиотиков; отказ

Частота острых заболеваний респираторного тракта на 1 месяце жизни у недоношенных детей

Заболевание	Группа		χ^2 P	RR (95% CI)	RRR (95% CI)	NNT (95% CI)
	основная (n=30) нет/да (%)	контрольная (n=32) нет/да (%)				
ОРВИ	27/3 (10,0)	20/12 (37,5)	4,97 0,0261	0,27 (0,08-0,85)	0,73 (0,15; 0,92)	4 (2;16)
Приобретенная пневмония (домашняя)	30/0 (0,0)	30/2 (6,2)				
Всего	27/3 (10,0)	18/14 (43,7)	7,25 0,008	0,23 (0,05;0,73)	0,77 (0,28; 0,93)	3 (2;9)

матери выполнять основные процедуры исследования и соблюдать режим приема препарата.

У обследуемого контингента детей на этапе родильного дома проанализирован акушерско-гинекологический анамнез, проведено объективное, лабораторное обследование в соответствии с клиническим протоколом, утвержденным приказом МЗ Украины №548 [6]. Критериями выписки недоношенных новорожденных были удовлетворительное общее состояние детей, термостабильность не менее 3 суток до выписки, масса тела более 2000 г, сухая и чистая пупочная ранка или пуповинный остаток без признаков воспаления, достаточный объем питания, обеспечивающий прибавку массы тела не менее 20 г/сутки, вакцинация против гепатита В, туберкулеза и скрининговые исследования, овладение матерью навыками ухода за ребенком, а также информированность членов семьи об угрожающих состояниях ребенка. На этапе детских поликлиник недоношенные новорожденные наблюдались согласно клиническому протоколу медицинского наблюдения за здоровым ребенком возрастом до 3 лет [2].

В ходе исследования недоношенные дети были разделены на 2 группы. Первую группу (основную) составили 30 детей, которым назначали перорально суспензию Мутафлор на 1 неделе жизни 1 раз в день по 1, на 2–3 неделе жизни 3 раза в неделю по 1 мл в день. Во вторую группу (контрольную) вошли 32 условно здоровых недоношенных новорожденных, которые в периоде адаптации Мутафлор не получали.

Об эффективности использования Мутафлора для повышения иммунитета недоношенных новорожденных судили по частоте заболеваемости острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) — острым ринитом, ринофарингитом, бронхитом и приобретенной (домашней) пневмонией. Рассчитывались показатели относительного риска (RR), относительного снижения риска (RRR) и число пациентов, нуждающихся в назначении препарата для предотвращения 1 случая заболевания (NNT), и их доверительные интервалы (95%CI). Диагноз ОРВИ и пневмонии амбулаторно или в стационаре устанавливали на основании клинико-анамнестических данных, объективного и лабораторного обследования, рентгенографии органов грудной клетки, проводимой по показаниям.

Безопасность препарата оценивалась по наличию или отсутствию возможных побочных действий: вздутию живота, кишечной колики, тошноты или рвоты, кожных аллергических реакций (крапивницы, эритемы, шелушения кожи), индивидуальной переносимости препарата.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием стандартных пакетов программы Statistica 7.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении акушерского анамнеза выявлено, что статистически достоверные отличия в частоте неблагоприятных ante- и интранатальных факторов риска у недоношенных детей основной и контрольной групп отсутствовали. Так, экстрагенитальная соматическая патология (бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, нейроциркуляторная дистония выявлена у 50% (15) матерей, в контрольной группе — у 46,9% (15). Инфекционную патологию (бактериальный вагиноз, гестационный пиелонефрит, носительство патогенного стафилококка, ОРВИ во время беременности) диагностировали у 20% (6) матерей основной и у 21,9% (7) контрольной группы. TORCH-инфекцию в анамнезе (герпетическую, токсоплазмоз, цитомегаловирусную) наблюдали у 10% (3) женщин основной и у 12,5% (4) контрольной группы.

Анализ клинических характеристик показал, что средняя масса тела детей основной группы не отличалась от таковой в контрольной. Средняя масса тела детей в основной группе составила 2400,3 г (min 2130 г, max 2860 г), в контрольной 2395,6 г (min 2120 г, max 2500 г). Соотношение девочки/мальчики в основной группе составило 1/1,14, в контрольной — 1/1,13. Все недоношенные новорожденные основной и контрольной групп родились с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов на 1 минуте и 8–9 баллов на 5 минуте. В родзале все обследуемые выкладывались на живот матери и прикладывались к груди. В раннем неонатальном периоде состояние всех детей обеих групп было удовлетворительным, заболевания перинатального периода диагностированы не были. Все дети основной и контрольной групп находились на естественном вскармливании. Таким образом, дети основной и контрольной групп имели сопоставимые клинические характеристики.

Результаты анализа заболеваемости недоношенных детей основной и контрольной групп острой патологией респираторного тракта (ОРВИ и пневмоний) представлены в таблице.

У детей основной группы определялся достоверно низкий относительный риск развития ОРВИ. Снижение относительного риска возникновения ОРВИ при использовании Мутафлора составило 73%. При этом для предупреждения 1 случая заболевания ОРВИ нуждались в назначении препарата 4 недоношенных новорожденных. В основной группе острый ринофарингит, как проявление ОРВИ, наблюдался у 6,7% (2) детей, в контрольной — у 9,4% (3). Острый бронхит диагностировали у 3,3% (1) недоношенных детей основной и у 21,9% (7) контрольной группы. Случаев пневмонии в основной группе детей не наблюдалось, тогда как в контрольной группе ее диагностировали в 6,2% случаев.

Достоверно низким оказался относительный риск развития всех острых заболеваний респираторного тракта. Снижение относительного риска заболеваний респираторного тракта на фоне приема Мутафлора составило 77%, а для предупреждения 1 случая ОРВИ и пневмонии необходимо назначить препарат 3 недоношенным детям.

Нами отмечено отсутствие побочных действий препарата Мутафлора у недоношенных детей и хорошая его переносимость.

Выводы

1. Прием Мутафлора в течение неонатального периода снижает частоту острых респираторных вирусных инфекций и пневмоний у недоношенных новорожденных.

2. Мутафлор отличается хорошей индивидуальной переносимостью и отсутствием развития побочных реакций.

3. Мутафлор является эффективным и безопасным иммуномодулирующим средством для профилактики острых заболеваний респираторного тракта у недоношенных детей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клиническое значение пробиотиков в профилактике и лечении антибиотикоассоциированной диареи у детей / Н. Л. Аряев, Ю. Г. Циунчик, Д. А. Варбанец [и др.] // Здоровье ребенка. — 2007. — № 4 (7). — С. 10—18.
2. Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років : наказ МОЗ України № 149 від 20.03.2008 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>.
3. Мойсеенко Р. О. Аналіз захворюваності дітей першого року життя в Україні / Р. О. Мойсеенко // Перинатол. и педиатрия. — 2010. — № 1 (41). — С. 6—9.
4. Неонатология : национальное руководство / под ред. Н. Н. Володина. — М.
5. Няньковский С. Л. Пребіотики і пробіотики — можливості профілактичного лікувального використання у дітей / С. Л. Няньковский // Дитячий лікар. — 2010. — № 4 (6). — С. 5—9.
6. Про затвердження Протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною малою масою тіла при народженні : наказ МОЗ України №548 від 29.08.2006 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>.
7. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organization)/ Joint FAO/WHO Working Group Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. —London, Ontario, Canada, 2002.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ МУТАФЛОРА ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ ІМУНІТЕТУ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

*М.Л. Аряев, Н.К. Бределева,
Л.В.Васильченко, М.І. Ігнатенко, А.С. Ігнатенко*

Резюме. Вивчалася ефективність застосування пробіотика Мутафлор для підвищення імунітету у 30 недоношених новонароджених. Виявлено зниження ризику розвитку гострих респіраторних вірусних інфекцій та пневмоній у недоношених дітей протягом першого місяця життя. Мутафлор вирізняється доброю індивідуальною переносимістю та низькою частотою розвитку побічних реакцій.

Summary. The efficiency of application of the probiotic Mutaflor for increase immunity was studied in 30 preterm newborns. The decrease of the risk of the acute respiratory infections and pneumonias during the 1 st of life in preterm infants has been proved. Mutaflor demonstrates good individual bearableness and low frequency of side effects.

Ключові слова: пробіотик, Мутафлор, недоношені діти.

Key words: probiotic, Mutaflor, preterm newborns.