

В.А. Клименко, А.С. Сивопляс-Романова

Клименко Виктория Анатольевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики педиатрии № 2 Харьковского национального медицинского университета, консультант Харьковского областного детского аллергоцентра

Сивопляс-Романова Анна Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики педиатрии № 2 Харьковского национального медицинского университета

## Значение пробиотиков в лечении и профилактике аллергических заболеваний у детей

### Актуальность проблемы аллергических заболеваний у детей

Актуальность проблемы аллергических заболеваний (АЗ) обусловлена эпидемиологическим, социальным, экономическим и научно-практическим аспектами.

Согласно данным Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, сегодня в мире у >1 миллиарда людей диагностируют АЗ. В последние 60 лет их частота возросла настолько, что аллергия приобрела характер эпидемии. По прогнозам, к 2050-му году каждый второй житель планеты будет иметь те или иные проявления аллергии (Akdis C.A., Agache I. (Eds.), 2014) (рис. 1).

В Украине распространенность АЗ среди детей, определенная эпидемиологическим методом по программе International Study Asthma and Allergy in Children (ISAAC), составляет: 9,8% — бронхиальная астма (БА), 15,6% — аллергический ринит (АР) и 5,1% — атопический дерматит (АД) (Огнев В.А., 2015).

Проблема аллергии имеет большое социальное значение, поскольку АЗ оказывают существенное влияние на качество жизни пациента и его семьи. К. Паустовский, страдавший БА, так описывал свои ощущения: «Большой бронхиальной астмой ходит в четверть шага, думает в четверть мысли, говорит в четверть голоса и только задыхается в полную силу, без всяких четвертей». Негативное влияние АД на качество жизни пациента превосходит псориаз и сравнимо с таким серьезным заболеванием, как сахарный диабет (Su J.C. et al., 1997).

Лечение пациента с АЗ — тяжелое экономическое бремя как для семьи, так и для общества. Так, стоимость лечения одного ребенка, болеющего АД с легким, среднетяжелым и тяжелым течением, составляет 330; 818 и 1255 дол. США в год соответственно и превышает затраты на лечение детей с инсулинзависимым сахарным диабетом и БА (Su J.C. et al., 1997).

АЗ известны достаточно давно (например, БА описана еще в IV в. до нашей эры, а АД — Яном Баптистом ван Гельмонтом в 1607 г.). Сегодня достигнут значительный прогресс в понимании многих механизмов патогенеза, созданы и успешно применяются эффективные препараты для купирования обострений АЗ. Однако с окончанием курса лечения, с отменой препаратов возвращаются и симптомы аллергии. Можно контролировать заболевание, достичь длительной ремиссии, но не полного выздоровления пациента.

Еще сложнее предупредить развитие АЗ. Из медикаментозных стратегий профилактики доказательства эффективности получены лишь для специфической иммунотерапии, показанной только в возрасте старше 3 лет, при некоторых нозологических формах (АР, БА) и для определенных аллергенов (Calderon M.A. et al., 2012). Ни один другой класс лекарственных препаратов, применяемых в аллергологии, не назначаются с целью первичной профилактики АЗ.

Отметим, что задача профилактики заболеваний является главенствующей еще современ Н.И. Пирогова, который утверждал, что «будущее принадлежит медицине профилактической». Именно этими аспектами обусловлена научно-практическая значимость проблемы АЗ, а основное направление научного поиска в течение последних десятилетий посвящено изучению и разработке методов профилактики аллергии.

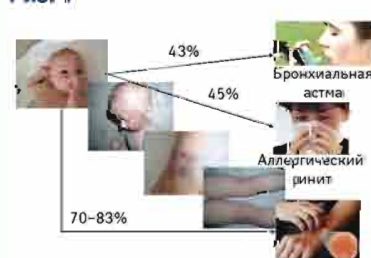
### Главенствующая роль лимфоидной ткани кишечника в формировании иммунологической толерантности

Среди направлений профилактики аллергии особое внимание уделяют воздействию на иммунную систему через

лимфоидную ткань, ассоциированную с кишечником. Во-первых, пищевые аллергены, проникая через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), являются первичными для детей при развитии грозного атопического марша; сенсibilизация к бытовым и пыльцевым аллергенам появляется позднее — с 2–3 лет. Во-вторых, слизистая оболочка ЖКТ является самой большой поверхностью, отделяющей внутреннюю среду от внешней. В ЖКТ сосредоточено 70–80% всех иммунных клеток организма, порядка 100 млн нейронов, вырабатывающих различные нейротрансмиттеры, регулирующие не только местный гомеостаз, но и обмен веществ. Не зря некоторые авторы называют нервную систему кишечника вторым мозгом (Goyal R.K., Hirano I., 1996; Furness J.B. et al., 1999; Mayer E.A., 2011; Lyte M., 2013). В-третьих, в онтогенезе вся иммунная система ЖКТ «запрограммирована» на формирование толерантности: она контактирует со многими чужеродными антигенами, содержащимися в пище, с микроорганизмами. На большинство из них формируется нормальный иммунный ответ (толерантность) — аллергия не возникает.

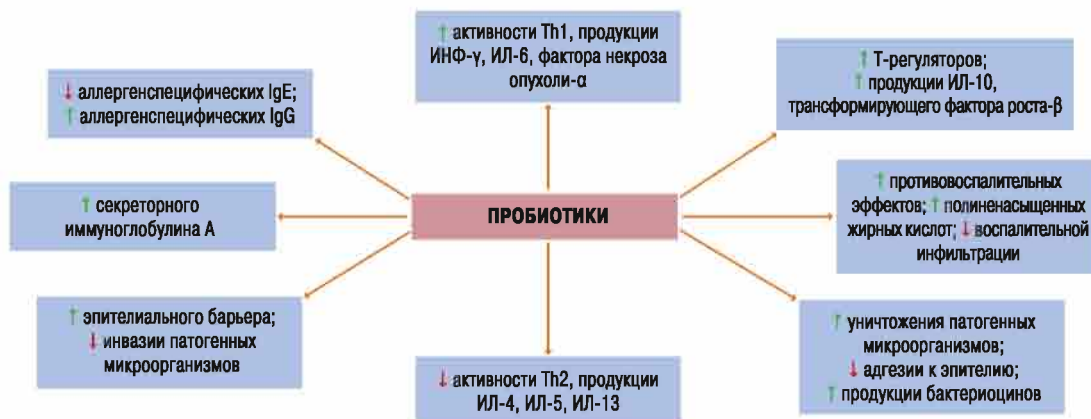
Кишечная иммунная система состоит как из отдельно расположенных иммунных клеток, так и из лимфатических структур (Пейеровы бляшки, изолированные лимфатические фолликулы, мезентериальные лимфоузлы). Иницируют иммунный ответ антигенпрезентирующие клетки, которые представлены дендритными клетками, моноцитами/макрофагами и недавно дифференцированными врожденными лимфоидными клетками (innate lymphoid cells) (Tomasello E., Bedoui S., 2013). Врожденные лимфоидные клетки происходят из одного лимфоидного предшественника, не запускают иммунологическую память, активируются в раннюю фазу адаптивного иммунного ответа и разделены на три подтипа в зависимости от секретируемых цитокинов: Th1 (интерферон (ИНФ)- $\gamma$ ), Th2 (интерлейкина (ИЛ)-4, ИЛ-5 и ИЛ-13) и Th17 (ИЛ-17А и ИЛ-22) профили. Одним из главенствующих регулирующих факторов иммунитета, воздействующих на иммуннокомпетентные клетки кишечника, является микробиота.

Рис. 1



Атопический марш пациента с аллергией

Рис. 2



Биологические эффекты пробиотиков

### Роль микробиоты кишечника в формировании здоровья человека

Впервые на значение кишечной микрофлоры в формировании здоровья человека обратил внимание еще в начале прошлого века И.И. Мечников. Будучи директором Института Пастера в Париже, он занимался исследованиями свойств болгарской молочнокислой палочки — *Lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus*. Им выдвинута идея, что молочнокислые бактерии по своей природе очень близки к обитающим в кишечнике человека, поэтому могут легко приживаться там, оказывая противомикробное и противотоксическое действие. В своих трудах («Этюды о природе человека», 1903; «Этюды оптимизма», 1904) И.И. Мечников выдвинул новую теорию преждевременного старения человека в результате постепенного самоотравления клеток тканей и органов токсическими продуктами собственного обмена, образующимися в толстом кишечнике при гниении белковых остатков пищи. Для торможения гнилостных процессов в кишечнике он предложил простое средство — лактобактерии, и сам ежедневно употреблял кисломолочные продукты.

До недавнего времени совокупность микроорганизмов, живущих в человеческом организме в норме, оставалась малоизученной. Сегодня благодаря масштабным международным исследованиям, проведенным в рамках Human Microbiome Project и MetaHIT project, удалось составить более полное представление о роли микрофлоры. Человеческое тело содержит триллионы микроорганизмов — их количество превышает число соматических клеток в 10 раз, а масса составляет 1–3% массы тела человека (Human Microbiome Jumpstart Reference Strains Consortium et al., 2010; National Human Genome Research Institute, 2012; MetaHIT Consortium, 2016). Микробы колонизируют не только все поверхности, но и ткани, органы, которые прежде считали стерильными — грудное молоко, плаценту (Martin R. et al., 2010; Gerritsen J. et al., 2011; Aagaard K. et al., 2014). Кишечник заселен наиболее обиль-

но и содержит приблизительно 1 тыс. различных видов бактерий (Parfrey L.W., Knight R., 2012; Lee K.N., Lee O.Y., 2014). Микроорганизмы кишечника представлены преимущественно четырьмя основными таксономическими типами: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*. Распределение микробиоты кишечника зависит от участка ЖКТ: в желудке выявляют типы *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Fusobacteria*; в тонком кишечнике — *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*; в толстом — *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* (Marchesi J.R., 2011).

Состав микробной флоры строго индивидуален и уникален: он изменяется со временем, зависит как от генотипа человека, так и от ряда внешних факторов. Даже у однояйцевых близнецов совпадают лишь 50–80% видов бактерий микробиоты кишечника (Parfrey L.W., Knight R., 2012). Многие ученые считают, что практическая возможность определения единого стандарта состава микробиоты кишечника отсутствует (Matamoros S. et al., 2013).

С учетом новых данных сегодня принято оценивать не количество колоний «мифических» бактерий в кале, а определять энтеротип человека. Выделяют три энтеротипа:

- *Bacteroides*.
- *Prevotella*.
- *Ruminococcus*.

Первый энтеротип предполагает преобладание бактерий *Bacteroides* spp. и *Parabacteroides* spp. (к этому энтеротипу принадлежат лакто- и бифидобактерии), второй — *Prevotella* spp. и *Desulfovibrio* spp., третий — *Blautia* spp., *Clostridiales* spp. и семейства *Lachnospiraceae*. И разница не только в составе микрофлоры, но в различных метаболических «программированиях» со стороны микробиоты.

Так, для энтеротипа *Bacteroides* характерна высокая активность ферментации углеводов и белков, повышенная активность ферментов гликолиза и пентозо-фосфатного цикла, а также галактозидазы и протеаз. Для энтеротипа *Prevotella* характерна деструкция муцина, гликопротеидов слизи. При энтеротипе *Ruminococcus* также

отмечают деструкцию муцина, повышение транспорта углеводов через слизистую оболочку; с этим энтеротипом связано более частое развитие ожирения, но более низкая частота развития рака кишечника вследствие повышенного образования бутановой (масляной) кислоты.

Метаболизм витаминов, ассоциированный с микрофлорой, имеет место при всех энтеротипах, но у лиц с первым и вторым энтеротипом доказан более высокий уровень биосинтеза витаминов (биотина, рибофлавина, пантотената, тиамина и фолатов) в сравнении с таковым у носителей третьего энтеротипа. Разные энтеротипы отражают различия в метаболизме, а также открывают новые возможности лечения заболеваний человека путем коррекции энтеротипа с применением пробиотиков (Arumugam M. et al., 2011).

Основные функции микробиоты — защитная, метаболическая, детоксикационная, иммунологическая и др. (Shamir R. et al. (Eds.), 2015) (рис. 2).

Защитная функция (ограничение колонизации патогенными микроорганизмами) реализуется через механизм конкуренции за пищевые субстраты и рецепторы на эпителии слизистой оболочки ЖКТ, выработку бактериоцинов, стимуляцию выработки секреторного иммуноглобулина А, влияние на структуру и функцию эпителиального барьера, нормализацию моторики ЖКТ. В этом контексте интересны результаты эксперимента на животных, в котором выявлено влияние микрофлоры на функцию бокаловидных клеток: толщина слизистого барьера здорового кишечника вдвое превышала его толщину в кишечнике, лишенном микроорганизмов (Deplancke B., Gaskins H.R., 2001).

Метаболическая функция микрофлоры заключается в ферментации пищевых компонентов, которые не расщепляются в верхних отделах ЖКТ (прежде всего, крахмала и пищевых волокон), с образованием, в том числе, короткоцепочечных жирных кислот (уксусной, молочной, масляной), которые абсорбируются в толстом кишечнике и служат источником энергии для организма — предположительно, они удовлетворяют 10% его потребности в энергии. Опреде-



ленные микроорганизмы кишечника обеспечивают метаболическое преобразование желчных кислот, что является критическим этапом их гомеостаза. Кроме того, микробиота кишечника синтезирует ряд эссенциальных биологических активных веществ, таких как витамин B<sub>12</sub>, витамин K и фолаты.

Детоксикационная функция микробиоты реализуется путем нейтрализации экзогенных и эндогенных ядовитых соединений (амины, меркаптаны, фенолы, ксенобиотики, мутагены). Эти токсические продукты и канцерогены в последующем утилизируются в реакциях метаболизма либо выводятся из организма с кишечным содержанием.

Микробиота кишечника выполняет «генетическую» функцию. Нормальная микрофлора имеет огромное количество микробных, плазмидных и хромосомных генов. Микробиота кишечника обеспечивает поддержание стабильности микробных сообществ. Она осуществляет постоянный обмен генетическим материалом между клетками человека, представителями нормальной микрофлоры и патогенными видами, попадающими в ту или иную экологическую нишу (Goodacre R., 2007; Maccaferri S. et al., 2011; Wilmes P. et al., 2015). В результате такого обмена микроорганизмы, составляющие микробиоту, приобретают рецепторы и другие антигены клеток хозяина, что делает их «своими» для иммунной системы и определяет относительную стабильность индигенной флоры каждого человека. В результате такого обмена достигается иммунологическая толерантность микробиоты и организма хозяина (Elson C.O., Alexander K.L., 2015; Sun M. et al., 2015).

Иммунологическая функция микробиоты является ключевой в развитии адаптации иммунной системы и формировании иммунологической толерантности: микробиота регулирует развитие сигнальных систем основных подгрупп лимфоцитов кишечника: В-клеток, Т-хелперов (Th1 и Th2), Т-регуляторов и др. Описанное регулирующее влияние особенно важно для периода новорожденности: у плода преобладают противовоспалительные цитокины Th2-профиля, который в здоровом организме под влиянием микробиоты меняется на Th1-профиль.

Также представляют интерес работы, подтверждающие влияние микробиоты кишечника на психическое здоровье, настроение, наличие депрессии (Bischoff S.C., 2011; Lyte M., 2013).

### Роль микробиоты кишечника в формировании иммунологической толерантности (профилактика аллергии)

Идея о связи микробиоты и аллергии возникла после того, как в ряде исследований было показано наличие существенных отличий биоценоза кишечника (в особенности — содержания различных видов

бифидобактерий) у детей с аллергией в сравнении со здоровыми детьми (Haarman M., Knol J., 2005; Penders J. et al., 2007). Некоторые клинические наблюдения выявили эффективность применения пробиотиков при АД. Накопление данных о позитивном клиническом эффекте пробиотиков обусловило необходимость решения вопроса с позиций доказательной медицины.

Проведен ряд метаанализов, тематических систематических обзоров, результаты которых позволили сформулировать валидные рекомендации. Один из последних обзоров выполнен N. Foolad, A.W. Armstrong в 2014 г. В нем проанализированы ведущие базы данных медицинских исследований: MEDLINE, LILACS, Cochrane Central Register of Controlled Trials за период 01.01.1946–25.06.2013 гг. Отобраны 13 исследований, соответствующих критериям поиска, которые включали данные 3023 детей. Сделан вывод, что пробиотики оказывают положительный эффект в отношении профилактики и лечения АД у детей раннего возраста, однако необходимы дополнительные длительные исследования, которые позволят оценить отдаленные результаты их применения.

Считается, что комбинация пробиотиков и пребиотиков может иметь синергичный эффект. Проблема профилактики и лечения АД с применением синбиотиков (комбинации пробиотиков и пребиотиков) посвящен метаанализ Y.S. Chang и соавторов (2016), в ходе которого проанализированы ведущие базы данных медицинских исследований: PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CAB Abstracts Archive с момента их создания до октября 2015 г. Из 257 первоначально отобранных исследований только 8 соответствовали критериям включения: 6 исследований посвящены оценке эффективности синбиотиков в лечении (n=369, возраст 0–14 лет) и 2 — профилактике (n=1320, возраст 0–6 мес) АД у детей. Выявлено достоверное улучшение течения АД при лечении синбиотиками на протяжении 8 нед — индекс SCORAD снизился на 6,56 (95% доверительный интервал (ДИ) –11,43... –1,68; p=0,008). В контексте профилактики не выявлено достоверного снижения риска развития АД у детей, получавших синбиотики, в сравнении с плацебо: относительный риск (ОР) 0,44 (95% ДИ 0,11–1,83; p=0,26).

Наиболее полно и доказательно профилактические стратегии применения пробиотиков в отношении АЗ отражены в документах Всемирной организации аллергологов (World Allergy Organization — WAO), эксперты которой изучали этот вопрос начиная с 2012 г. (Fiocchi A. et al., 2012). Отмечены существенные отличия микрофлоры кишечника у детей с аллергией и здоровых (Haarman M., Knol J., 2005). Клинические данные о более частом развитии аллергии у детей, рожденных путем кесарева сечения, также были объяснены измененным паттерном микробиоты с учетом нарушенной колонизации кишечника (Fallani M. et al., 2010).

В эксперименте M.C. Noverr и соавторов (2005) изучено значение микробиоты кишечника в формировании аллергии: исследователи доказали, что у трансгенных мышей с измененной микрофлорой кишечника развивается аллергическое воспаление дыхательных путей в отсутствие первичной системной сенсибилизации. Также в научных исследованиях продемонстрировано влияние нарушений микрофлоры кишечника на формирование иммунологической толерантности, доказано влияние микробиоты на Т-регуляторы с повышением продукции ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста-β (McLoughlin R.M., Mills K.H., 2011). Таким образом, с учетом данных клинических и экспериментальных исследований WAO признана важная роль микрофлоры кишечника в формировании аллергии. На смену общеизвестной гигиенической гипотезе, выдвинутой Д. Страчаном в 1989 г. и базировавшейся на эпидемиологических данных о низкой частоте развития аллергии в семьях фермеров и при наличии старших сиблингов, пришла «микробиотическая гипотеза» («microflora hypothesis») А. Волда (Strachan D.P., 1989; Wold A.E., 1998; Noverr M.C., Huffnagle G.B., 2005; Shreiner A. et al., 2008).

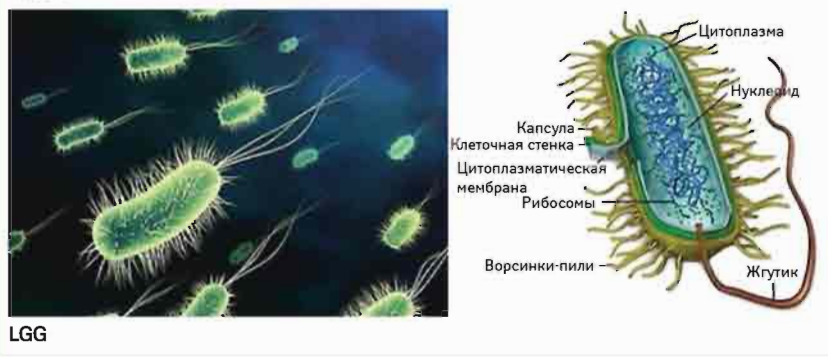
Повторно эксперты WAO рассмотрели проблему применения пробиотиков при АЗ в 2015 г. В новом программном документе WAO «Руководство по профилактике аллергических заболеваний: пробиотики» проанализированы данные обзоров и исследований по проблеме до ноября 2014 г. включительно (Fiocchi A. et al., 2015). Для оценки силы рекомендаций использовали традиционную систему GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Отмечена целесообразность применения пробиотиков для профилактики АД у:

- беременных при риске рождения ребенка с аллергией;
- кормящих грудью при высоком риске развития аллергии у ребенка;
- младенцев с высоким риском развития аллергии (у которых родители или сиблинги имели АЗ — в этом случае риск АЗ составляет 20–30% в отличие от общей распространенности в популяции — до 10%) (Arshad S.H. et al., 2005).

Проблеме профилактики АЗ путем применения пробиотиков беременными посвящено 8 систематических обзоров, включающих 21 рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) (Fiocchi A. et al., 2015). Установлено, что риск развития АД снижался у детей, чьи матери получали пробиотик, в сравнении с плацебо (ОР 0,72; 95% ДИ 0,61–0,85). Среди детей, чьи матери получали пробиотики, отличий в частоте развития БА (ОР 0,93; 95% ДИ 0,76–1,15), пищевой аллергии (ОР 1,49; 95% ДИ 0,58–3,81), АР (ОР 0,86; 95% ДИ 0,44–1,7) и АЗ суммарно (ОР 0,93; 95% ДИ 0,8–1,08) не выявлено.

Из 13 РКИ, касающихся применения пробиотиков у беременных, в 12 исследованиях женщины получали пробиотик еще в период беременности и далее продол-

Рис. 3



жали в период кормления грудью. Только одно исследование было непосредственно посвящено изучаемой проблеме (Ortiz-Andrellucchi A. et al., 2008). Выявлено достоверное снижение частоты АД у детей на естественном вскармливании, матери которых получали пробиотики (ОР 0,61; 95% ДИ 0,50–0,64) (Fiocchi A. et al., 2015). При этом риск развития БА (ОР 1,05; 95% ДИ 0,59–1,87), пищевой аллергии (ОР 1,7; 95% ДИ 0,58–4,96), АР (ОР 0,86; 95% ДИ 0,21–3,47), суммарно АЗ (ОР 1,02; 95% ДИ 0,71–1,46) не отличался в основной и контрольной группах.

Все 5 систематических обзоров, касающихся применения пробиотиков у младенцев с высоким риском аллергии, связаны с развитием АД. Дополнительно выявлены 23 РКИ (период наблюдения 4–36 мес), по которым проведен систематический обзор с учетом заданных параметров. Установлено снижение риска развития АД у детей на фоне приема пробиотиков (ОР 0,81; 95% ДИ 0,70–0,94). Однако применение пробиотиков не влияло на риск развития БА (ОР 0,98; 95% ДИ 0,78–1,23), пищевой аллергии (ОР 0,9; 95% ДИ 0,57–1,41), АР (ОР 0,83; 95% ДИ 0,39–1,79); АЗ (ОР 0,97; 95% ДИ 0,85–1,12) (Fiocchi A. et al., 2015).

Таким образом, экспертами ВАО отмечена польза приема пробиотиков с целью профилактики АД, хотя рекомендации носят условный характер, а сила доказательств — низкая. Это объяснимо различиями в методологических подходах научных работ и тем, что в различных исследованиях применялись различные штаммы микроорганизмов.

Доказано, что не все пробиотики одинаковы — многие из них не только неэффективны, но и могут вызывать серьезные побочные реакции (повышение сенсибилизации, абсцесс печени, эндокардит, бактериемия, вызванные пробиотиками при их применении у недоношенных и иммуносупрессивных пациентов) (Boyle R.J. et al., 2006).

Свойства пробиотиков строго штаммоспецифичны, а с учетом многообразия микробиоты и различий в механизмах действия микроорганизмов, их эффективности, актуальным становится вопрос выбора наиболее оптимального пробиотика. Микроорганизмы, входящие в его состав, должны иметь высокую устойчивость к действию соляной кислоты и желчи,

способность выживать при транзите через ЖКТ и быстро колонизировать кишечник, доказанные эффективность (не только в эксперименте, но и в РКИ) и безопасность (отсутствие возможности передачи антибиотикоустойчивых генов). Идентификация штамма должна быть подтверждена фенотипическими и генотипическими тестами, штамм должен сохраняться в коллекции культур сертифицированного учреждения. Кроме того важно существование достоверных данных клинических исследований, подтверждающих эффективность штаммов при АЗ.

Одними из немногих пробиотиков, соответствующих этим критериям, являются *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®) и *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG). Каждая из этих бактерий по-своему уникальна. LGG (рис. 3) сегодня является самой изученной бактерией в мире — ей посвящено около 800 публикаций, подтверждающих эффективность и безопасность. Эта бактерия открыта еще в 1980-е годы — выделена из кишечника человека американскими учеными Шервудом Горбачем и Барри Голденом (аббревиатура GG в названии лактобациллы — первые буквы их фамилий). Ученые считали эту бактерию идеальной не только потому, что она абсолютно безопасна, но и благодаря ее уникальному строению — наличию ворсинок, которые облегчают адгезию к стенкам кишечника и улучшают выживаемость LGG в кишечнике. BB-12® получила статус QPS (Qualified Presumption of Safety) в Европе и GRAS (Generally Regarded As Safe) как абсолютно безопасный пробиотик в США.

### Эффективность пробиотиков BB-12® и LGG в профилактике АЗ у детей

В РКИ С.К. Dotterud и соавторов (2010) изучена эффективность пробиотика, содержащего BB-12®, *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и LGG для профилактики АЗ. 415 беременных рандомизировали на две группы: участницы основной получали молоко с пробиотиками, начиная с 36-й недели беременности до 3 мес после родов при условии грудного вскармливания, контрольной — плацебо. В дальнейшем 138 детей матерей основной и 140 — контрольной групп обследо-

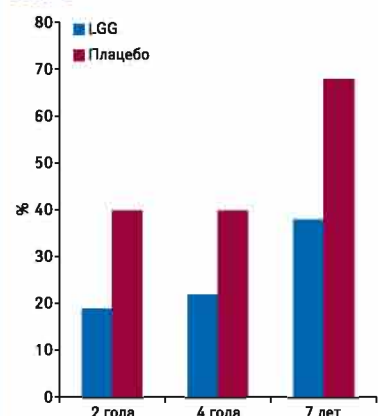
ваны в возрасте 2 лет с оценкой сенсибилизации и наличия АД, БА, АР. Установлено достоверное снижение риска развития АД у детей основной группы (ОР 0,51; 95% ДИ 0,30–0,87;  $p=0,013$ ), что подтвердило эффективность пробиотика в отношении профилактики АД у детей раннего возраста. Достоверной разницы в частоте развития БА ( $p=0,437$ ) и atopической сенсибилизации ( $p=0,254$ ) не выявлено.

Большой интерес представляют двойные-слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования М. Kalliomäki и соавторов, в которых прослежено долговременное (на протяжении 7 лет) влияние употребления в младенчестве пробиотика LGG на развитие АД, БА и АР. Беременные с отягощенной по аллергии наследственностью ( $n=159$ ) за 4 нед до предполагаемых родов принимали пробиотик LGG (основная группа,  $n=77$ ) или плацебо (контрольная группа,  $n=82$ ). На протяжении 6 мес после родов матери продолжали принимать пробиотик, при этом кормя ребенка грудным молоком, либо давали его младенцу (при искусственном вскармливании). Через 2 года исследование завершили 132 ребенка: 64 — основной и 68 — контрольной групп. Установлено, что частота АД в основной группе была в 2 раза ниже, чем в плацебо — 23 и 46% соответственно ( $p=0,008$ ). Профилактический эффект не зависел от способа введения пробиотика (получала мать или ребенок; ребенок получал с молоком или водой) (Kalliomäki M. et al., 2001).

Эти же дети были привлечены в исследование в возрасте 4 лет — обследование прошли 53 из 64 детей основной группы и 54 из 68 пациентов группы контроля. Помимо изучения частоты развития АД, БА, АР проводили прик-тесты с основным аллергеном, пероральную двойную слепую плацебо-контролируемую провокационную пробу (при подозрении на аллергию к белкам коровьего молока). Для выявления воспаления в дыхательных путях исследовали уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (детей с БА, применяющих ингаляционные глюкокортикоиды, и с острыми респираторными заболеваниями исключали, поскольку в этих случаях изменяется уровень оксида азота). Доказано наличие профилактического эффекта в отношении развития АД — он развился у 14 из 53 пациентов основной группы и у 25 из 54 детей группы контроля (ОР 0,57; 95% ДИ 0,33–0,97). Различия в частоте развития АР ( $p=0,15$ ), БА ( $p=0,30$ ), сенсибилизации по данным кожных прик-тестов ( $p=0,80$ ), результатов провокационных проб с молоком ( $p=0,17$ ) в основной и контрольной группах не выявлены. Однако при анализе уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе установлено достоверное повышение концентрации в группе плацебо (среднее значение — 14,5 ppb; 95% ДИ 12,0–17,1) в сравнении с группой пробиотика (10,8 ppb; 95% ДИ 8,6–13,0;  $p=0,03$ ). Авторы объясняют это гиподиагностикой субклинических проявлений респираторной аллергии (Kalliomäki M. et al., 2003).



Рис. 4



Частота развития АД у детей в возрасте 2; 4 и 7 лет, получавших пробиотик LGG (Kalliomäki M. et al., 2001; 2003; 2007)

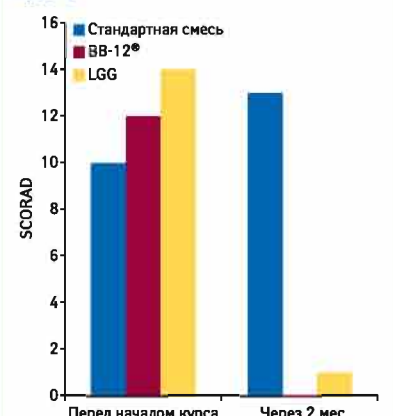
Спустя 7 лет исследование завершили 62 участника основной и 53 — контрольной групп. Установлено, что в возрасте 7 лет у детей, получавших в младенчестве пробиотик LGG, риск развития АД достоверно ниже, чем в группе плацебо: 42,6 и 66,1% соответственно (ОР 0,58; 95% ДИ 0,35–0,94;  $p=0,027$ ). Разницы в частоте развития БА, АР, атопической сенсibilизации не выявлено. Таким образом, прием пробиотика LGG перинатально и в течение первых 6 мес оказывает профилактический эффект в отношении АД у детей в возрасте <7 лет (Kalliomäki M. et al., 2007) (рис. 4).

Влияние пробиотиков на другие АЗ требует дальнейших исследований.

### Эффективность пробиотиков BB-12® и LGG в лечении АД у детей

В отношении обсуждаемых штаммов существуют доказательства не только профилактического, но и положительного терапевтического эффекта. Так, в РКИ M. Viljanen (2005) выявлен положительный эффект от применения пробиотика с LGG в контексте кожных проявлений пищевой аллергии у детей. В исследовании приняли участие 230 детей в возрасте до 1 года (средний возраст — 6,4 мес), которые в дополнение к элиминационной и местной терапии получали пробиотики LGG, смесь четырех пробиотиков или плацебо в течение 4 нед. Несмотря на сложность оценки эффективности пробиотиков на фоне применения местной терапии, выявлено достоверное положительное действие от применения пробиотика LGG при IgE-ассоциированном АД в лечении обострений средней и тяжелой степени по сравнению с группой плацебо. Положительное влияние проявлялось не вначале или сразу после окончания терапии, а спустя 4 нед после завершения лечения. Кроме того, комбинация пробиотиков оказывала меньший эффект по сравнению с применением только пробиотика LGG, что еще раз подтверждает необходимость применения пробиотика с уче-

Рис. 5



Эффективность применения пробиотиков BB-12® и LGG при обострении АД (Isolaure E. et al., 2003)

том доказанных штаммоспецифических свойств.

Эффективность пробиотиков в лечении АД также изучена в РКИ E. Isolaure и соавторов (2003). Под наблюдением находились 27 детей грудного возраста (средний возраст — 4,6 мес), у которых АД появился в период грудного вскармливания. Все дети переведены на кормление смесью с экстенсивным гидролизом белка. В основной группе младенцы дополнительно получали пробиотики, содержащие штаммы BB-12® или LGG. Эффективность терапии оценивали через 2 мес по динамике индекса SCORAD, содержанию CD4-лимфоцитов в плазме крови и эозинофильного протеина X в моче. У детей основной группы отмечено существенное улучшение индекса SCORAD как при приеме пробиотика с BB-12®, так и с LGG в сравнении с плацебо. Медиана (интерквартильный интервал) составила: 0 (0–3,8) — для BB-12®, 1 (0,1–8,7) — для LGG в сравнении с 13,4 (4,5–18,2) группы контроля. Клиническое улучшение сопровождалось положительными изменениями параклинических критериев (рис. 5).

В настоящее время в Украине существует возможность использования комплексов пробиотиков и пребиотиков с высокой клинической эффективностью и безопасностью — Ацидолак и Ацидолак беби.

Ацидолак содержит LGG ( $100 \cdot 10^9$  КОЕ/г = 4 млрд в 1 саше), а также пребиотики (фруктоолигосахариды), которые создают среду для нормальной жизнедеятельности бактерий и колонизации ими кишечника. Ацидолак не содержит лактозы, глютена, сахарозы и белка коровьего молока, выпускается в удобной для применения форме (саше по 3,0 г). Комплекс показан к использованию у детей в возрасте от 1 года и взрослых.

Ацидолак беби содержит BB-12® (4 млрд в 1 саше) и пребиотики — фруктоолигосахариды. Добавка не содержит сахарозы и глютена, имеет удобную для использования у детей форму (саше по 1,5 г) без цвета и запаха. Продукт рекомендован для использования у детей в возрасте от 1 мес.

## Выводы

1. В решении проблемы АЗ главенствующую роль играет первичная профилактика.

2. Длительный прием пробиотических препаратов детьми раннего возраста оказывает профилактический эффект в отношении развития АД.

3. Применение пробиотиков повышает эффективность лечения при АД.

4. При выборе пробиотика необходимо учитывать научные данные об иммуномодулирующем эффекте, эффективности и безопасности. Пробиотики BB-12® и LGG — аргументированный выбор для профилактики и лечения АД.

## Список использованной литературы

- Огнева В.А. (2015) Эпидемиология астмы и аллергии у детей: монография. «Щедра садиба плюс», Харьков, 336 с.
- Aagaard K., Ma J., Antony K.M. et al. (2014) The placenta harbors a unique microbiome. *Sci. Transl. Med.*, 6(237): 237ra65.
- Akdis C.A., Agache I. (Eds.) (2014) *Global Atlas of Allergy*. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 390 p.
- Arshad S.H., Kurukulaaratchy R.J., Fenn M., Matthews S. (2005) Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyper-responsiveness at 10 years of age. *Chest*, 127(2): 502–508.
- Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. (2011) Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 473(7346): 174–180.
- Bischoff S.C. (2011) «Gut health»: a new objective in medicine? *BMC Med.*, 9: 24.
- Boyle R.J., Robins-Browne R.M., Tang M.L. (2006) Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am. J. Clin. Nutr.*, 83(6): 1256–1264.
- Calderon M.A., Demoly P., Gerth van Wijk R. et al. (2012) EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clin. Transl. Allergy*, 2(1): 20.
- Chang Y.S., Trivedi M.K., Jha A. et al. (2016) Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Pediatr.*, 170(3): 236–242.
- Deplanche B., Gaskins H.R. (2001) Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am. J. Clin. Nutr.*, 73(6): 1131S–1141S.
- Dotterud C.K., Storre O., Johnsen R., Oien T. (2010) Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br. J. Dermatol.*, 163(3): 616–623.
- Elson C.O., Alexander K.L. (2015) Host-microbiota interactions in the intestine. *Dig. Dis.*, 33(2): 131–136.
- Fallani M., Young D., Scott J. et al.; Other Members of the INFABIO Team (2010) Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 51(1): 77–84.
- Fiocchi A., Burks W., Bahna S.L. et al.; WAO Special Committee on Food Allergy and Nutrition (2012) Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper. *World Allergy Organ. J.*, 5(11): 148–167.
- Fiocchi A., Pawankar R., Cuello-Garcia C. et al. (2015) World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ. J.*, 8(1): 4.
- Foolad N., Armstrong A.W. (2014) Prebiotics and probiotics: the prevention and reduction in

severity of atopic dermatitis in children. *Benef. Microbes*, 5(2): 151–160.

**Furness J.B., Kunze W.A., Clerc N.** (1999) Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *Am. J. Physiol.*, 277(5 Pt 1): G922–G928.

**Gerritsen J., Smidt H., Rijkers G.T., de Vos W.M.** (2011) Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.*, 6(3): 209–240.

**Goodacre R.** (2007) Metabolomics of a superorganism. *J. Nutr.*, 137(1 Suppl.): 259S–266S.

**Goyal R.K., Hirano I.** (1996) The enteric nervous system. *N. Engl. J. Med.*, 334(17): 1106–1115.

**Haarman M., Knol J.** (2005) Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl. Environ. Microbiol.*, 71(5): 2318–2324.

**Human Microbiome Jumpstart Reference Strains Consortium, Nelson K.E., Weinstein G.M. et al.** (2010) A catalog of reference genomes from the human microbiome. *Science*, 328(5981): 994–999.

**Isolauri E., Arvola T., Sütas Y. et al.** (2003) Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin. Exp. Allergy*, 30(11): 1604–1610.

**Kalliomäki M., Salminen S., Arvilommi H. et al.** (2001) Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 357(9262): 1076–1079.

**Kalliomäki M., Salminen S., Poussa T. et al.** (2003) Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 361(9372): 1869–1871.

**Kalliomäki M., Salminen S., Poussa T., Isolauri E.** (2007) Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 119(4): 1019–1021.

**Lee K.N., Lee O.Y.** (2014) Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.*, 20(27): 8886–8897.

**Lyte M.** (2013) Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *PLoS Pathog.*, 9(11): e1003726.

**Maccaferri S., Biagi E., Brigidi P.** (2011) Metagenomics: key to human gut microbiota. *Dig. Dis.*, 29(6): 525–530.

**Marchesi J.R.** (2011) Human distal gut microbiome. *Environ. Microbiol.*, 13(12): 3088–3102.

**Martin R., Nauta A.J., Ben Amor K. et al.** (2010) Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef. Microbes*, 1(4): 367–382.

**Matamoros S., Gras-Leguen C., Le Vacon F. et al.** (2013) Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.*, 21(4): 167–173.

**Mayer E.A.** (2011) Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat. Rev. Neurosci.*, 12(8): 453–466.

**McLoughlin R.M., Mills K.H.** (2011) Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 127(5): 1097–1107.

**MetaHIT Consortium** (2016) MetaHIT Consortium (Metagenomics of the Human Intestinal Tract consortium) (<http://www.sanger.ac.uk/resources/downloads/bacteria/metahit/>).

**National Human Genome Research Institute** (2012) NIH Human Microbiome Project Defines Normal Bacterial Makeup of the Body. *Science Newsline Medicine*, June 13 (<http://www.sciencenewsline.com/news/2012061318390049.html>).

**Noverr M.C., Falkowski N.R., McDonald R.A. et al.** (2005) Development of allergic airway disease in mice following antibiotic therapy and fungal microbiota increase: role of host genetics, antigen, and interleukin-13. *Infect. Immun.*, 73(1): 30–38.

**Noverr M.C., Huffnagle G.B.** (2005) The «microflora hypothesis» of allergic diseases. *Clin. Exp. Allergy*, 35(12): 1511–1520.

**Ortiz-Andrellucchi A., Sánchez-Villegas A., Rodriguez-Gallego C. et al.** (2008) Immunomodulatory effects of the intake of fermented milk with *Lactobacillus casei* DN114001 in lactating mothers and their children. *Br. J. Nutr.*, 100(4): 834–845.

**Parfrey L.W., Knight R.** (2012) Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin. Microbiol. Infect.*, 18 Suppl 4: 8–11.

**Parfrey L.W., Knight R.** (2012) Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin. Microbiol. Infect.*, 18 Suppl 4: 8–11.

**Penders J., Thijs C., van den Brandt P.A. et al.** (2007) Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*, 56(5): 661–667.

**Shamir R., van Elburg R., Dupont C., Knol J. (Eds.)** (2015) *Gut Health in Early Life: Significance of the Gut Microbiota and Nutrition for Development and Future Health*. John Wiley and Sons Ltd, Chichester, 84 p.

**Shreiner A., Huffnagle G.B., Noverr M.C.** (2008) The «Microflora Hypothesis» of allergic disease. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 635: 113–34.

**Strachan D.P.** (1989) Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*, 299(6710): 1259–1260.

**Su J.C., Kemp A.S., Varigos G.A., Nolan T.M.** (1997) Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch. Dis. Child.*, 76(2): 159–162.

**Sun M., He C., Cong Y., Liu Z.** (2015) Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota. *Mucosal Immunol.*, 8(5): 969–978.

**Tomasello E., Bedoui S.** (2013) Intestinal innate immune cells in gut homeostasis and immunosurveillance. *Immunol. Cell Biol.*, 91(3): 201–203.

**Viljanen M., Savilahti E., Haahela T. et al.** (2005) Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy*, 60(4): 494–500.

**Wilmes P., Heintz-Buschart A., Bond P.L.** (2015) A decade of metaproteomics: where we stand and what the future holds. *Proteomics*, 15(20): 3409–3417.

**Wold A.E.** (1998) The hygiene hypothesis revisited: is the rising frequency of allergy due to changes in the intestinal flora? *Allergy*, 53(46 Suppl.): 20–25.

Получено 04.05.2016

## Тестовые вопросы

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

**1. Какой процент из всех иммунных клеток организма содержится в ЖКТ?**

- 10–20%
- 30–40%
- 50–60%
- 70–80%
- 90–100%

**2. Как называются микроорганизмы — представители нормальной микрофлоры кишечника — в виде лекарственных препаратов или диетических добавок, которые могут оказывать положительное влияние на здоровье человека?**

- пробиотики
- пребиотики
- синбиотики
- микробиота
- антибиотики

**3. Как называются компоненты пищи, которые**

**не перевариваются и не усваиваются в верхних отделах ЖКТ, но ферментируются микрофлорой толстого кишечника, стимулируют ее рост и жизнедеятельность?**

- пробиотики
- пребиотики
- синбиотики
- микробиота
- антибиотики

**4. Комбинация пробиотика и пребиотика — это:**

- комплексные пробиотики
- макрогены
- синбиотики
- микробиота
- антибиотики

**5. К пребиотикам относят:**

- фруктоолигосахариды
- крахмал
- белки
- полиненасыщенные жирные кислоты
- фруктозу

**6. Сколько публикаций посвящено изучению свойств LGG?**

- около 100
- около 200
- около 500
- около 800

**7. Какие энтеротипы человека Вы знаете?**

- Bacteroides
- Lactobacillus
- Prevotella
- Ruminococcus
- Protozoa

**8. Какое из иммуномодулирующих свойств пробиотиков наиболее важно при формировании иммунологической толерантности (для профилактики аллергии)?**

- повышение синтеза секреторного иммуноглобулина А
- стимуляция Th1
- стимуляция Th2
- регулирующее Th1/Th2-ответ
- повышение продукции ИЛ-4

**9. Что означает статус GRAS, присвоенный BB-12®?**

- патогенный микроорганизм
- условно-патогенный микроорганизм
- абсолютно безопасный
- эффективный
- высокоэффективный (доказано в РКИ)

**10. Какое количество BB-12® содержится в составе комплекса Ацидолак беби?**

- 1 млрд
- 2 млрд
- 3 млрд
- 4 млрд
- 5 млрд

**11. По данным М. Kalliomäki и соавторов (2001), у ребенка в возрасте 2 лет, получавшего LGG в первые 6 мес жизни, частота развития АД:**

- повышается в 2 раза
- снижается в 2 раза
- повышается в 3 раза
- снижается в 3 раза
- не изменяется

**12. По данным М. Kalliomäki и соавторов (2003), у ребенка в возрасте 4 лет, получавшего LGG в первые 6 мес жизни, частота развития АД:**

- повышается в 2 раза
- снижается в 2 раза
- повышается в 3 раза
- снижается в 3 раза
- не изменяется

**13. Частота какого заболевания достоверно снижается при длительном применении в раннем возрасте пробиотиков?**

- АД
- БА
- АР
- крапивницы

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua) или отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»

**Контактные данные:**

ФИО \_\_\_\_\_

Почтовый адрес: индекс \_\_\_\_\_

область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

город \_\_\_\_\_

улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_

квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_