

УДК 616-056.3-053.2-08-039.71:612.336.3

**Marko Kalliomäki, Seppo Salminen, Heikki Arvilommi,  
Pentti Kero, Pertti Koskinen, Erika Isolauri**

## **Пробіотики та профілактика алергічних захворювань: спостереження за пацієнтами 4-річного віку в ході рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження**

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):58-60

Поліпшення гігієнічних умов та обмеження контакту з мікроорганізмами в ранньому віці асоціюється з підвищеним ризиком розвитку алергійних захворювань (АЗ). *Гігієнічна теорія була доповнена твердженням, що загальний склад мікрофлори, що колонізує кишечник дитини в ранньому віці, є вирішальним для дозрівання імунної системи* [1]. Пробіотики забезпечують мікробний стимулювальний вплив завдяки вмісту культур корисних живих бактерій, притаманних для здорового кишечника дітей [1]. *Результати рандомізованого подвійно-сліпого плацебо-контрольованого дослідження [2] продемонстрували, що у разі призначення пробіотиків (Lactobacillus rhamnosus штаму GG; ATCC 53103) у перинатальний період частота розвитку atopічного дерматиту (АД) зменшується удвічі в дітей групи підвищеного ризику впродовж перших 2 років життя.*

Аби з'ясувати, чи зберігається профілактичний ефект пробіотиків у більш старшому віці, ми провели *повторне дослідження когорти дітей віком 4 років*. 159 вагітним жінкам шляхом випадкового розподілу призначали по 2 капсули плацебо (мікрокристалічна целюлоза) або  $1 \times 10^{10}$  КУО лактобацил GG (Valio, Гельсінкі, Фінляндія) на добу за 4 тиж до очікуваного терміну пологів. Призначення капсул тривало ще упродовж 6 міс після пологів; таким чином у період грудного вигодовування і мати, і дитина отримували препарат.

Усіх 132 (83%) з 159 дітей, які дійшли до кінця дослідження в 2-річному віці, було запрошено для участі в дослідженні в 4-річному віці. У листі містився опитувальник щодо можливих симптомів алергії та переліку застосовуваних препаратів упродовж попередніх 2 років. Діагноз АД встановлювався дослідником, який не знав, який препарат отримував пацієнт, і ґрунтувався на даних опитувальника та клінічному обстеженні, яке охоплювало огляд очей, вух, носа та шкіри, аускультатию серця та легень, пальпацію живота, оцінку розвитку. Так, діагноз АД встановлювався, якщо в дитини виявляли екзематозні ураження шкіри, що супроводжувалися свербіжем, мали типову локалізацію, рецидивний або хронічний перебіг упродовж останніх 12 міс; діагноз алергічного риніту (АР) встановлювався за наявності виділень з носа, закладеності носа, чихання, а також свербіжу, що виникали при контакті з алергеном; діагноз бронхіальної астми (БА) встановлювався за наявності хронічного або періодичного кашлю, задишки, відчуття нестачі повітря, які потребують регулярного застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС).

100 з 107 дітей, які брали участь у дослідженні у віці 4 років, проводили шкірні прик-тести з алергенами молока, яєць, пшеничного борошна (у розведенні 1:10 в 0,9% розчину хлориду натрію), гліадином (у розведенні 1:1 000 в 0,9% розчину хлориду натрію), тріски, соєвих бобів,

лісового горіха, арахісу, берези, полину, вільхи, 6 місцевих трав, алергенами кішки, собаки, а також з алергеном *Dermatophagoides pteronissimus* – Der p1 (ALK, Абелло, Данія); латексу (Stallergenes, Марсель, Франція) [2]. Результат тесту вважався позитивним, якщо діаметр папули становив  $\geq 3$  мм у відповідь на вплив будь-якого з алергенів за наявності належного позитивного (10 г/л гістаміну гідрохлориду) та негативного (розчинник) контролю. Під час попереднього спостереження проводилась подвійно сліпа плацебо-контрольована провокаційна проба з білком коров'ячого молока, якщо симптоми, клінічні ознаки або результати шкірних прик-тестів свідчили про наявність алергії до нього. У дітей віком 4 років у разі підозри збереження алергії до білка коров'ячого молока така проба виконувалась повторно.

*Проводилась оцінка концентрації оксиду азоту у видихуваному повітрі як маркера бронхіального запалення.* Видихуване повітря разом з мертвим простором збирали у ємкості [3]. Визначення концентрації оксиду азоту проводили не пізніше ніж через 4 год за допомогою хеміломінесцентного аналізатора Sievers 280 (США). Середній вміст оксиду азоту у видихуваному повітрі здорових дітей відповідного віку становив 10,1 ppb (частин на млрд; інтервал 7,3–18,2). В обстеженні взяли участь 80 з 107 дітей, що брали участь у дослідженні в 4-річному віці. Оскільки концентрація оксиду азоту у видихуваному повітрі збільшується при гострих респіраторних захворюваннях (ГРЗ) та зменшується при інгаляції ІГКС, 4 дітям з БА та 19 дітям з ознаками ГРЗ дане дослідження не проводилось. Таким чином ми досліджували концентрацію оксиду азоту у видихуваному повітрі у 32 дітей, що в попередньому дослідженні отримували плацебо, та 25 дітям, що отримували пробіотик.

Оцінку різниці здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента або  $\chi^2$ -критерію Пірсона. Обстеженні в 4-річному віці пройшли 54 з 68 дітей групи, що отримувала плацебо та 53 з 64 групи, що отримувала лактобацили. АД було діагностовано у 14 з 53 дітей групи, що отримувала лактобацили, у порівнянні з 25 з 54 групи плацебо (відносний ризик (ВР) 0,57; 95% довірчий інтервал (ДІ) – 0,33–0,97). У 5 з 54 дітей групи плацебо та 10 з 53 дітей групи, що отримувала пробіотик, розвинувся сезонний АР (САР;  $p=0,15$ ), в 1 дитини з групи плацебо та 3 – групи пробіотика – БА ( $p=0,30$ ).

Середній вміст оксиду азоту у видихуваному повітрі був вищим у групі плацебо (14,5 ppb; 95% ДІ – 12,0–17,1) у порівнянні з групою пробіотика (10,8 ppb; 8,6–13,0;  $p=0,03$ ). Така сама тенденція спостерігалась при виключенні з обстеження 20 дітей, що перенесли ГРЗ упродовж попередніх 3 тиж, але не мали клінічних проявів захворювання на момент обстеження: 13,8 ppb (10,3–17,3) та 10,3 ppb (8,0–12,6) відповідно ( $p=0,09$ ). Зі 100 дітей, яким про-



Клінічно  
доведено<sup>1,2</sup>

## Якщо тільки дієта при алергії не допомагає, додай Према<sup>®3</sup>

Лактобактерії, що входять до складу Према<sup>®</sup>, – *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG<sup>®</sup>)

- підвищують ефективність терапії харчової алергії на 40%<sup>3</sup>
- мають найбільшу в світі доказову базу ефективності та безпеки при atopічному дерматиті<sup>1</sup>

### ПРЕМА<sup>®</sup> саше



Якщо алергія супроводжується  
закрепами, – однократно 1 саше на добу

### ПРЕМА<sup>®</sup> для дітей



Дітям від народження –  
однократно 10 крапель на добу

### ПРЕМА<sup>®</sup> капсули



Дітям з 12 років та дорослим –  
однократно 1-2 капсули на добу



1. Prebiotics and probiotics: the prevention and reduction in severity of atopic dermatitis in children, N. Foolad and A.W. Armstrong Department of Dermatology, University of California at Davis School of Medicine, 3301 C Street, Suite 1400, Sacramento, CA 95816, USA; Wageningen Academic Publishers, Beneficial Microbes, 2014; 5(2): 151-160

2. Мається на увазі, що клінічно доведено ефективність та безпеку діючої речовини Према<sup>®</sup> – *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG<sup>®</sup>).

3. Majamaa H., Isolauri E. Пробиотики: современный подход к лечению пищевой аллергии // J. Allergy Clin. Immunol., 1997; 99 (2): 179-85.

Представництво «Дельта Медікал Промоушнз АГ» (Швейцарія) в Україні, 08132, м. Вишневе, вул. Чорновола, 43, тел. (044) 585-00-41. На правах реклами. Не є лікарським засобом. Према саше висновок ДСЕС №05.03.02-03/100841 від 17.07.2011. Према капс. висновок ДСЕС №05.03.02-03/115038 від 29.11.2011. Према/Preema, proBioSWISS, SCHONEN – товарні знаки Дельта Медікал Промоушнз АГ (Швейцарія)/Delta Medical Promotions AG (Switzerland). LGG – торговельна марка, що використовується за ліцензією від Valio Ltd., Фінляндія. DM.PREE.15.03.03. Є протипоказання. Дивіться листок-вкладиш та текст етикетки.

водилось шкірне прик-тестування, у 9 з 50 групи плацебо та 10 з 50 групи пробіотика результати були позитивними ( $p=0,80$ ); у 5 дітей з кожної з груп результати були позитивними на декілька алергенів (див. таблицю).

Алергія до білка коров'ячого молока було діагностовано за допомогою попередньої подвійної сліпої плацебо-контрольованої провокаційної проби в 6 з 54 дітей групи плацебо та 11 з 53 групи пробіотика ( $p=0,17$ ); у 2 дітей кожної з груп ( $p=0,98$ ) симптоми збереглися до 4-річного віку.

**Отримані результати демонструють, що профілактичний ефект пробіотиків (лактобацили GG) щодо розвитку АД в дітей зберігається до 4-річного віку.** Проте в даному віці ще не можна провести оцінку впливу застосування пробіотиків на розвиток респіраторної алергії, оскільки вона найчастіше дебютує у більш старшому віці [4]. Не дивлячись на те що кількість дітей з АР та БА не відрізнялась у досліджуваних групах, Концентрація оксиду азоту у видихуваному повітрі була суттєво вищою в групі плацебо порівняно з групою пробіотика, що можливо пов'язано з гіподіагностикою субклінічних випадків респіраторної алергії в групі плацебо [3].

**Імунологічним підґрунтям гігієнічної гіпотези є антагоністична взаємодія між T-хелперами (Th) при Th 1- та Th 2- типах імунної відповіді [1].** Сукупний склад біфідум-бактеріальної мікрофлори може мати вирішальне значення в несприйнятливості людини до АЗ; у дітей, в яких спостерігається більш пізні формування специфічних IgE-антитіл, виявляється більша кількість клостридій і менша — біфідобактерій у фекаліях [1]. **Специфічні штами лактобацил, у тому числі лактобацила GG, стимулюють утворення протизапального IL-10 і трансформуючого фактора росту- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), що ймовірно й пояснює зниження ризику**

**Результати прик-тесту у досліджуваних дітей**

Антиген	Група плацебо, n	Група пробіотика, n
<b>Харчові алергени:</b>		
Арахіс	1	1
Тріска	1	0
<b>Антигени навколишнього середовища</b>		
Кішки	6	2
Вільхи	3	5
Берези	3	4
Собаки	1	2
Місцеві трави	1	0

**розвитку АД, оскільки концентрація антиген-специфічних IgE у дітей 4-річного віку не знижувалась. Насправді здатність кишкової мікробіоти стимулювати утворення цитокінів ймовірно є штамоспецифічною [1].** Виявлений нами IgE-незалежний захисний ефект бактеріальних компонентів щодо АЗ ймовірно обумовлений активацією вродженої імунної системи через еволюційно більш старі паттерн-розпізнавальні рецептори [5].

Таким чином в основі гетерогенних проявів алергії лежать певні причини та патогенетичні механізми. **Імунологічні ефекти різних штамів пробіотиків варіюють навіть у межах одного виду [1].** Оскільки застосування пробіотиків є перспективним та безпечним, подальші дослідження мають фокусуватись на виявленні нових потенційно ефективних штамів пробіотиків для комбінованого застосування в боротьбі з АЗ.

Реферативний огляд статті «Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial» підготувала Євгенія Канівець