

Ю.В. Андрашко, Б.В. Пастущин
Ужгородський національний університет

Пробіотики як засіб профілактики atopічного дерматиту в розрізі доказової медицини

У статті викладено сучасні погляди на взаємозв'язок стану біоценозу кишечника та інтенсивність виявів atopічного дерматиту (АД), а також сучасні методи профілактики АД та впливу на його поширеність за допомогою пробіотиків. Для наукового підтвердження та встановлення доказової бази наведено результати та інтерпретацію метааналізу ініціативної групи вчених Бухарестського університету медицини і фармацевтики імені Керола Давіла (Румунія). Метааналіз включає 18 досліджень, метою яких було визначення ступеня впливу пробіотиків на поширеність АД як у загальних популяціях, так і в популяціях з підвищеним ризиком виникнення АД.

За результатами метааналізу встановлено, що пробіотики зменшують ризик виникнення АД на 36 %. У загальній популяції ризик знижується на 47 %, у популяції з високим ризиком виникнення АД — на 34 %. Також встановлено, що використання пробіотиків лише в післяпологовому періоді має низьку ефективність (зниження ризику лише на 5 %). Однак результат отримано за рахунок різко негативних результатів лише одного дослідження. Введення пробіотиків у допологовому періоді та комбіновано (до та після народження) виявилось ефективним — зниження ризику на 34 та 39 % відповідно. Крім того, встановлено, що пробіотики, які містять лакто- і біфідобактерії, значно ефективніші.

На підставі отриманих даних сформовано критерії вибору препарату та встановлено, що «Лінекс форте» є єдиним на українському фармацевтичному ринку, що повністю відповідає зазначеним у статті критеріям.

Ключові слова

Атопічний дерматит, пробіотики, профілактика, «Лінекс форте».

Атопічний дерматит (АД) — одна з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, що привертає увагу дерматологів, алергологів, імунологів, терапевтів та педіатрів. Це пов'язано з тим, що кожного року реєструється все більша кількість випадків АД у пацієнтів дитячого віку. Окрім кількісних змін, статистично визначаються також якісні зміни у структурі нозології — збільшується поширеність тяжких форм АД з обширною площею ураження та високою інтенсивністю клінічних виявів. У загальній структурі дерматологічної захворюваності питома вага цієї хвороби становить від 15 до 30 % серед дітей та від 2 до 10 % серед дорослих. Слід зауважити що реєструється далеко не кожен випадок atopії, адже значна частина хворих лікується самостійно. АД дебютує протягом перших 6 місяців життя у 45 % випадків, протягом першого року життя — в 60 %, до п'ятирічного віку — у 85 % дітей, які мають схильність до atopії. На АД хворіє п'ята частина населення земної кулі. Таким чином, АД є однією з найпоширеніших у світі нозологій, що призводить до обмеження

соціальної, психологічної та фізичної активності хворих.

Уперше термін «атопія» (від грец. *atopos* — незвичайний, чужий) застосовано у 1922 році для позначення спадкової підвищеної чутливості до факторів зовнішнього середовища. Погляди на цей стан організму значно трансформувалися. На сьогодні загальна схема етіопатогенезу АД визначено, водночас доволі значна кількість аспектів лишається недостатньо вивченою.

Одним з таких аспектів є механізм взаємозв'язку інтенсивності перебігу АД зі станом біоценозу травного каналу. На сьогодні доведено вплив мікрофлори кишечника на імунобіологічну реактивність організму та встановлено, що представники нормальної мікрофлори мають імуномодельовальні властивості. У пацієнтів з АД спостерігаються кількісні та якісні зміни мікрофлори кишечника. Кількісні зміни представлені зменшенням видів *Bifidobacterium*, а якісні переважанням *B. adolescentis* (штам, що частіше виявляється у випороженнях дорослого). Крім *B. adolescentis*, при АД збільшується

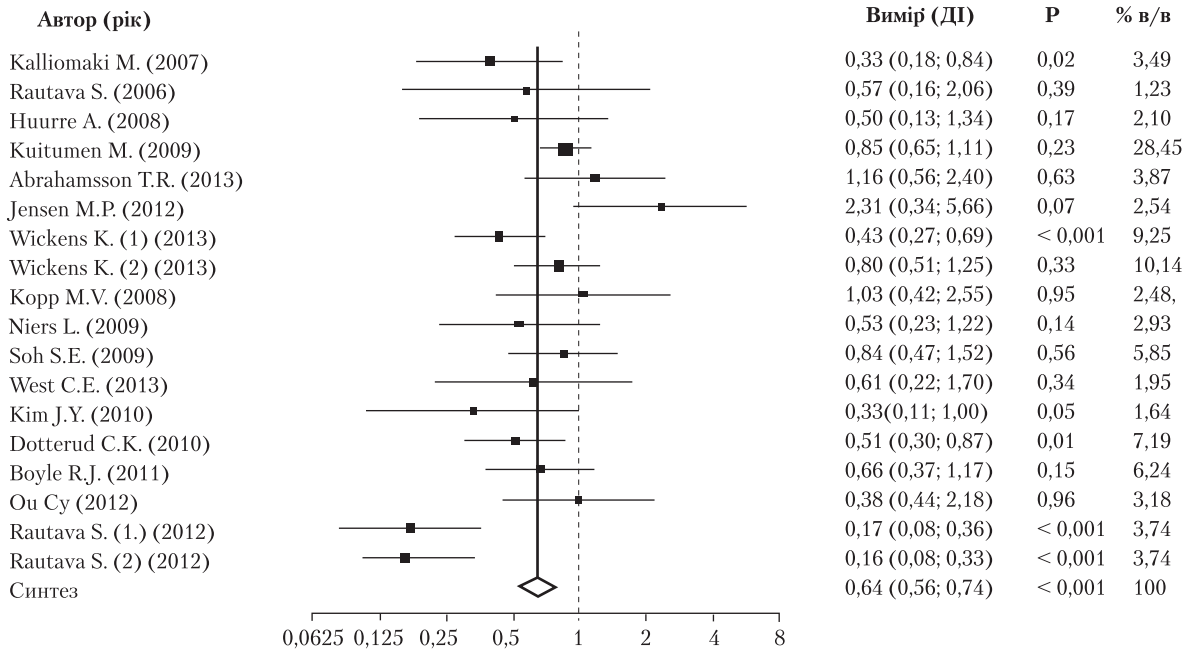


Рис. 1. Ефективність пробіотиків у профілактиці АД

кількість низки умовно-патогенних мікроорганізмів: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumonia*, *Enterobacter cloacae*, *Esherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*. Ці мікробні агенти є гістамінолібераторами за рахунок місцевого впливу їх екзотоксинів на стінку кишечника, що призводить до активації Т-клітин та дегрануляції тканинних базофілів. Також встановлено зниження рівня IL-10 та підвищення рівня синтезу прозапальних цитокінів. Зміни ентеральної мікрофлори при АД призводять до зниження рівня IgA у слизовій оболонці кишечника. Внаслідок знижується резистентність кишкового бар'єра до проникнення алергенів та відповідно реалізуються механізми харчової алергії при АД. У багатьох дослідженнях зареєстровано чітку кореляцію між ступенем порушення біоценозу кишечника та інтенсивністю клінічних виявів АД.

Відкриття зазначених факторів патогенезу сприяли формуванню нового напрямку супутньої терапії АД – використання пре- та пробіотиків. Протягом останніх 15 років проведено велику кількість досліджень у цьому напрямі. У зв'язку з цим ініціативна група вчених Бухарестського університету медицини і фармацевтики імені Керола Давіла (Румунія) під керівництвом М. Panduru у 2014 році провела метааналіз досліджень з ефективності профілактики АД за допомогою пробіотиків.

Метою метааналізу була оцінка ролі пробіотиків у виникненні АД. Дизайн цієї наукової роботи припускав аналіз лише англomовних ран-

домізованих подвійно сліпих плацебоконтрольованих досліджень. Тому з великої кількості доступних матеріалів відібрано 18 досліджень, що відповідали певним критеріям. Загальна кількість досліджених суб'єктів становила 3495. У 13 дослідженнях аналізувалися популяції з високим ризиком алергії, у 3 – загальні популяції. В 11 дослідженнях повідомлено дані про введення пробіотиків у до- та післяпологовому періоді, у 4 – у післяпологовому періоді, в 1 – у допологовому періоді. У 8 дослідженнях представлено дані про використання тільки одного штаму *Lactobacillus*, у 9 дослідженнях застосовано комбінації різних штамів пробіотиків. Таким чином, метааналіз проведено за такими критеріями:

1. Метааналіз усіх досліджень з метою визначення загальної ефективності пробіотиків у профілактиці АД (рис. 1).

Середній показник співвідношення шансів у наведеному порівнянні становить 0,64. Це можна інтерпретувати таким чином: ризик виникнення АД у групах пацієнтів, які приймали пробіотики, становить 64 % відносно груп плацебо. Тобто використання пробіотиків зменшує імовірність виникнення АД в дітей на 36 %.

2. Метааналіз з поділом досліджуваних популяцій на загальну та з високим ризиком виникнення атопії (рис. 2).

Показник співвідношення шансів для загальної популяції становить 0,53. Тобто ризик виникнення АД у випадках вживання пробіотиків знижується на 47 %. Показник співвідношення

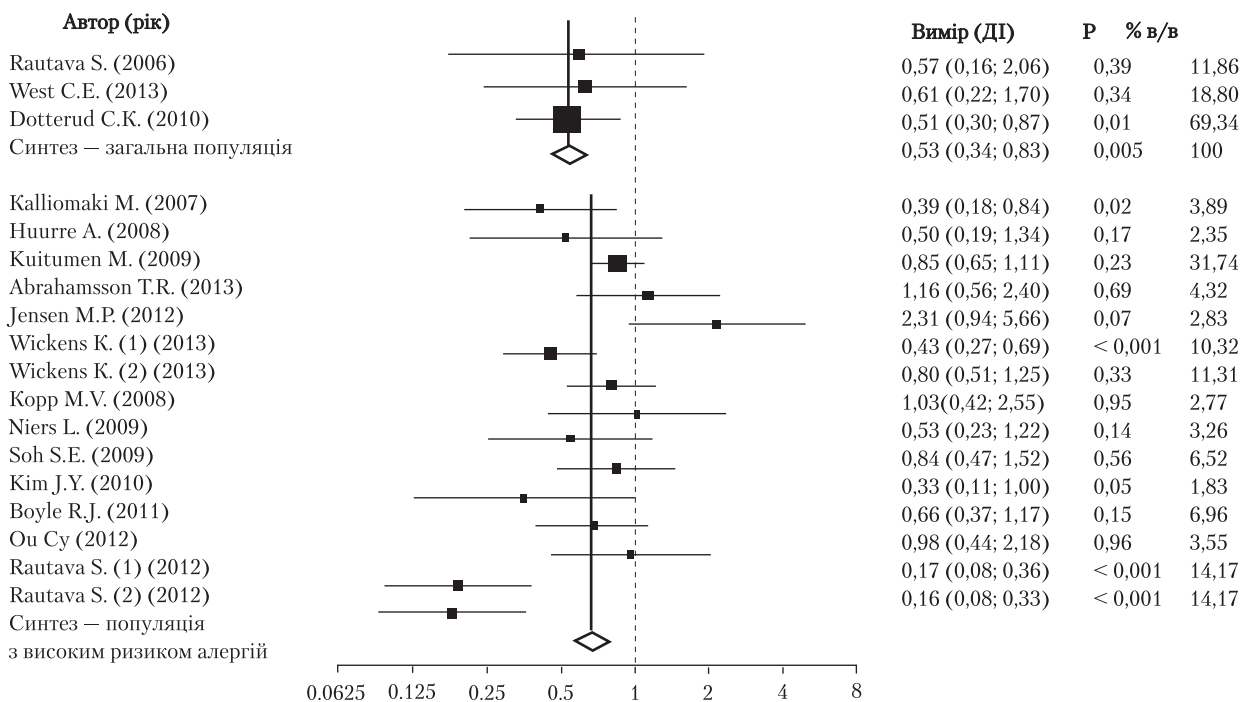


Рис. 2. Поділ досліджуваних популяцій на загальну та з високим ризиком виникнення atopії

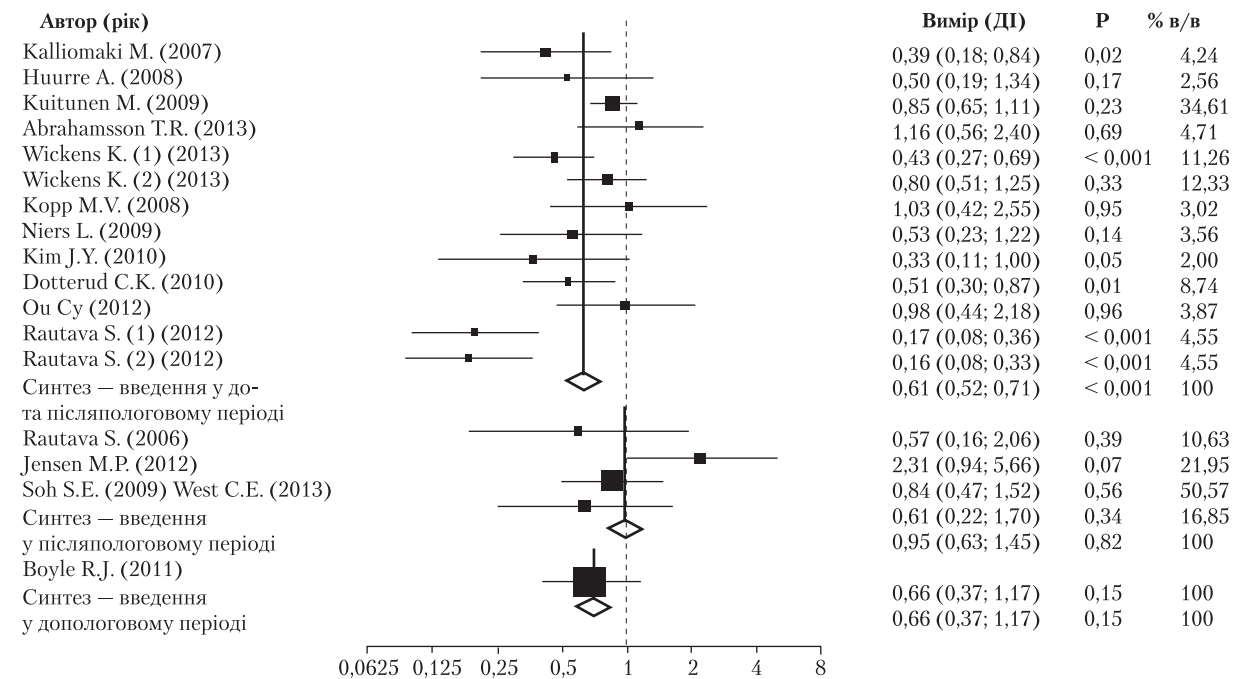


Рис. 3. Поділ досліджень за періодом початку введення пробіотиків

шансів для популяції з високим ризиком atopії — 0,66. Тобто ризик виникнення АД у разі призначення пробіотиків для цієї популяції знижується на 34 %. Такі показники є закономірними та очікуваними.

3. Метааналіз з поділом досліджень за періодом початку введення пробіотиків на дополо-

вий, післяпологовий та комбінований (введення в до- та післяпологовому періоді) (рис. 3).

Співвідношення шансів для груп введення пробіотиків у післяродовому періоді становить 0,95. Це означає, що введення пробіотиків лише в цьому періоді помітно не впливає на ймовірність розвитку АД. Водночас слід зауважити, що

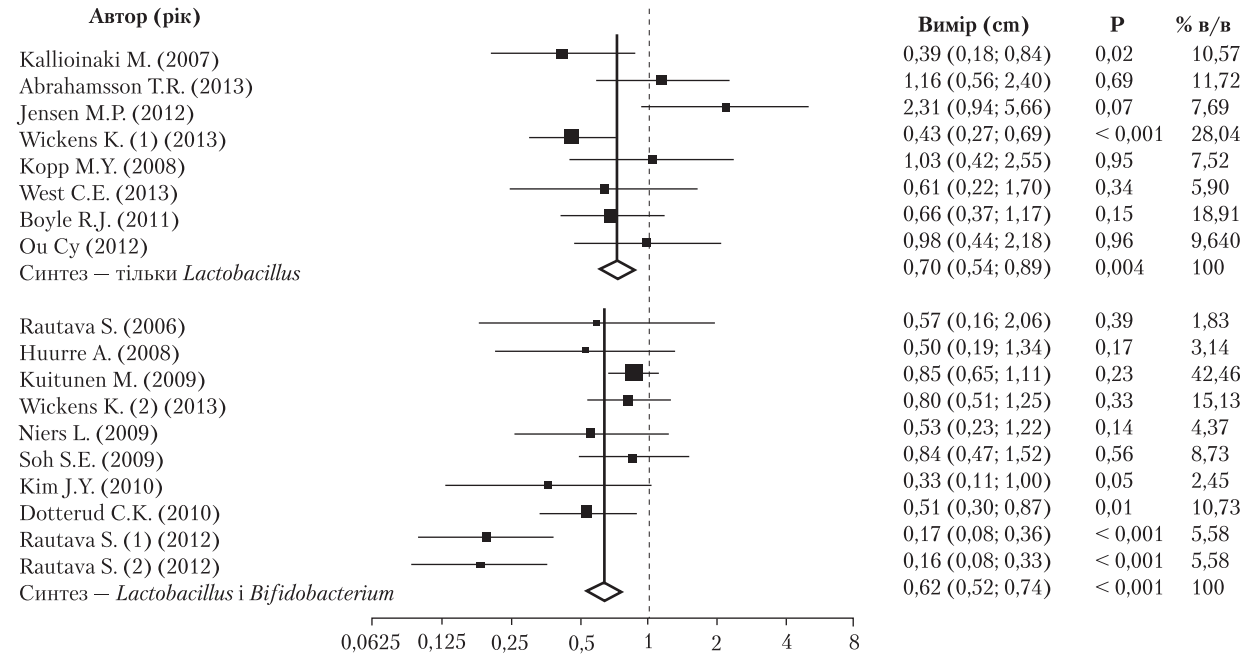


Рис. 4. Поділ досліджень за типом уведених пробіотиків

такий показник отримано насамперед за рахунок одного дослідження — М.Р. Jensen (2012). В ньому показник співвідношення шансів становив 2,31, що дуже суттєво відрізняється від інших досліджень цієї групи. Введення пробіотиків виключно в допологовому періоді проводилося лише в одному дослідженні. Показник співвідношення шансів становив 0,66. Тобто рівень ризику виникнення АД знизився на 34 %. В більшості досліджень пробіотики використовувалися як у допологовому, так і післяпологовому періодах. Співвідношення шансів для цієї групи досліджень становить 0,61. Тобто імовірність розвитку atopії зменшується на 39 %. Отримані показники свідчать про доцільність початку терапії ще в допологовому періоді.

4. Метааналіз з поділом досліджень за типом уведених пробіотиків: лише *Lactobacillus* та *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* (рис. 4).

Показник співвідношення шансів для групи, в якій використовувалися лише *Lactobacillus*, становить 0,70. Тобто імовірність виникнення АД зменшується на 30 %. Для групи пацієнтів, яким призначали як *Lactobacillus*, так і *Bifidobacterium*, показник становить 0,62. Тобто імовірність виникнення АД зменшується на 38 %. Це свідчить про вищу ефективність комбінованих пробіотиків.

Результати цього метааналізу є достовірними та відповідають вищому рівню доказовості — 1а.

Отже, як свідчать результати метааналізу, використання пробіотиків з метою профілакти-

ки знижує імовірність розвитку atopії на 36 %. Це є суттєвим показником, здатним вплинути на рівень загальної поширеності atopії. Призначення пацієнтам пробіотиків є ефективним як у популяції з високим ризиком atopії, так і в загальній популяції. Профілактичне лікування слід починати ще в допологовому періоді та продовжувати прийом пробіотиків протягом кількох років після народження дитини. Використання пробіотиків, що містять не лише лактобактерії, а й біфідобактерії, значно підвищує їхню ефективність.

Враховуючи ці висновки, постає питання вибору конкретного пробіотика, який має відповідати таким вимогам:

- безпечність (наявність у складі препарату лише повністю досліджених штамів бактерій);
- доведена ефективність;
- наявність у складі як лакто-, так і біфідобактерій;
- достатня концентрація бактерій;
- життєздатність бактерій.

За результатами аналізу українського фармацевтичного ринку відібрано лише один препарат, що повністю відповідає всім зазначеним вимогам. Це «Лінекс форте» виробництва компанії Sandoz.

Штами бактерій, що містяться у «Лінекс форте», загальновізані та безпечні. Зокрема, до складу препарату входять штами *Lactobacillus acidophilus* LA-5 та *Bifidobacterium animalis* BB-12, які є одними з найбільш досліджених

штамів у світі та використовуються понад 30 років. За цей період проведено більш як 300 клінічних досліджень, в яких доведено ефективність препарату. Мінімальною необхідною концентрацією для ефективності препарату є $1 \cdot 10^7$ бактерій для кожного штаму. «Лінекс форте» містить $2 \cdot 10^9$ корисних бактерій (по 1 млрд кожного штаму). Також слід зазначити, що «Лінекс форте» належить до групи синбіотиків. Тобто, крім пробіотиків, у ньому міститься і пребіотик Veneo®Synergy1, який сприяє життєздатності введених бактерій та ефективно

підтримує і живить нормальну мікрофлору кишечника.

Висновки

1. Призначення пробіотиків з метою профілактики atopічного дерматиту є доцільним.
2. Використання пробіотиків слід починати ще в допологовому періоді.
3. «Лінекс форте» на сьогодні є єдиним препаратом на українському фармацевтичному ринку, що повністю відповідає всім вимогам до пробіотиків для профілактики АД.

КМ 4-16-ЛИН-ОТС-0715

Список літератури

1. Panduru M., Panduru N.M., Sălăvăstru C.M., Tiplica G.S. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2015.— Vol. 29 (2).— P. 232–242.— doi: 10.1111/jdv.12496.
2. Мазанкова Л.Н., Матюнина Н.В., Новосад Е.В. Патогенетическое значение изменений микробиоценоза кишечника при atopическом дерматите у детей // Пластическая хирургия и косметология.— 2012.— № 2.— С. 241–245.
3. He F., Ouwehand A.C., Isolauri E. et al. Comparison of mucosal adhesion and species identification of bifidobacteria isolated from healthy and allergic infants // FEMS Immunol. Med. Microbiol.— 2001.— Vol. 30.— P. 43–47.
4. He F., Morita H., Hashimoto H. et al. Intestinal bifidobacterium species induce varying cytokine production // J. Allerg. Clin. Immunol.— 2002.— Vol. 109.— P. 1035–1036.
5. Ouwehand A.C., Isolauri E., He F. et al. Differences in bifidobacterium flora composition in allergic and healthy infants // J. Allerg. Clin. Immunol.— 2001.— Vol. 108.— P. 144–145.
6. Spergel J.M., Paller A.S. Atopic dermatitis and the atopic march // J. Allerg. Clin. Immunol.— 2003.— Vol. 112 (suppl. 6).— S118–S127.
7. Kuitunen M., Kukkonen K., Juntunen-Backman K. et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort // J. Allerg. Clin. Immunol.— 2009.— Vol. 123.— P. 335–341.
8. Niers L., Martin R., Rijkers G. et al. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema // Allergy.— 2009.— Vol. 64.— P. 1349–1358.
9. West C.E., Hammarstrom M.L., Hernell O. Probiotics during weaning reduce the incidence of eczema // Pediatr. Allerg. Immunol.— 2009.— Vol. 20.— P. 430–437.
10. Doege K., Grajecki D., Zyriax B.C. et al. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood — a meta-analysis // Br. J. Nutr.— 2012.— Vol. 107.— P. 1–6.
11. Yates V.M., Kerr R.E., MacKie R.M. Early diagnosis of infantile seborrheic dermatitis and atopic dermatitis—clinical features // Br. J. Dermatol.— 1983.— Vol. 108.— P. 633–638.

Ю.В. Андрашко, Б.В. Пастущин

Ужгородський національний університет

Пробиотики как средство профилактики atopического дерматита в разрезе доказательной медицины

В статье изложены современные взгляды на взаимосвязь состояния биоценоза кишечника и интенсивность проявлений atopического дерматита (АД), а также современные методы профилактики АД и влияния на его распространенность с помощью пробиотиков. Для научного подтверждения и создания доказательной базы приведены результаты и интерпретация метаанализа инициативной группы ученых Бухарестского университета медицины и фармацевтики имени Кэрола Давила (Румыния). Метаанализ включает 18 исследований, целью которых было определение степени влияния пробиотиков на распространенность АД как в общих популяциях, так и в популяциях с повышенным риском возникновения АД.

По результатам метаанализа установлено, что пробиотики уменьшают риск возникновения АД на 36 %. В общей популяции риск снижается на 47 %, в популяции с высоким риском возникновения АД — на 34 %. Также установлено, что использование пробиотиков только в послеродовом периоде имеет низкую эффективность (понижение риска только на 5 %). Однако результат получен за счет резко отрицательных результатов только одного исследования. Введение пробиотиков в дородовом периоде и комбинировано (до и после рождения) оказалось эффективным — снижение риска на 34 и 39 % соответственно. Кроме того, установлено, что пробиотики, содержащие лакто- и бифидобактерии, значительно эффективнее.

На основании полученных данных сформированы критерии выбора препарата и установлено, что «Лінекс форте» является единственным на украинском фармацевтическом рынке, который полностью отвечает указанным в статье критериям.

Ключевые слова: atopический дерматит, пробиотики, профилактика, «Лінекс форте».

Yu.V. Andrashko, B.V. Pastuschin

Uzhgorod National University

Probiotics for prevention of atopic dermatitis in context of evidence-based medicine

The article presents modern views on the relationship between the state of biocenosis of the intestine and the intensity of the manifestations of atopic dermatitis (AD), as well as modern methods of prevention of AD and its influence on the prevalence of AD with the help of probiotics. For the scientific proof and the establishment of evidence base we presented the results and interpretation of meta-analysis of the initiative group of scientists of Carol Davil Bucharest University of Medicine and Pharmacy (Romania). The meta-analysis included 18 studies, whose purpose was to determine the degree of the effect of probiotics on the prevalence of AD both in the general population and in populations with increased risk of AD.

The results of the meta-analysis have revealed that probiotics reduce the risk of AD by 36 %. In the general population, the risk is reduced by 47 %, in the population with high risk of AD – by 34 %. It has also been found that the use of probiotics has low efficiency only in postpartum period (reduction in the risk by only 5 %). However, the result was obtained by drastically negative results of only one study. The introduction of probiotics in the prenatal and combined (before and after birth) periods were effective – the risk was reduced by 34 and 39 %, respectively. Furthermore, it has been found that probiotics that contain lactobacilli and bifidobacteria are much more efficient.

Based on these data we formed the criteria for selecting the drug and found that «Linex Forte» is the only medicine in the Ukrainian pharmaceutical market, which fully meets the criteria referred to in the article.

Key words: atopic dermatitis, probiotics, prevention, «Linex Forte».

□

Дані про авторів:

Андрашко Юрій Володимирович, д. мед. н., проф., зав. кафедри шкірних та венеричних хвороб
Ужгородського національного університету

88011, м. Ужгород, вул. Паризької Комуни, 2

Тел. (031) 261-43-01. E-mail: andrashkoy@gmail.com

Пастущин Богдан Володимирович, асист. кафедри шкірних та венеричних хвороб Ужгородського національного університету