

LGG® В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Н.Л. Аряев, И.М. Шевченко, И.В. Кузьменко, Е.В. Титкова
Одесский национальный медицинский университет, Украина

Цель: изучение эффективности и безопасности пробиотика штамма *Lactobacillus rhamnosus* GG (Према® для детей/Preema® kids) в комплексной терапии atopического дерматита (АД) у детей.

Пациенты и методы. Сравнительное контролируемое исследование проводилось в параллельных группах, отобранных методом стратифицированной рандомизации среди детей в возрасте 2,5–18 месяцев с АД. Дети основной группы (n=27) на протяжении месяца ежедневно получали перорально по 10 капель препарата Према® для детей/Preema® kids. Дети контрольной группы (n=30) получали стандартную терапию АД. Для оценки состояния больных применялись шкала тяжести atopического дерматита SCORAD и дерматологический индекс качества жизни младенцев IDLQI.

Результаты. На фоне приема *Lactobacillus rhamnosus* GG у детей с АД наблюдалось снижение тяжести течения заболевания. Отношение шансов перехода тяжелого и среднетяжелого течения АД в легкий по результатам оценки SCORAD через 14 дней в основной группе составило 0,18 (95% ДИ 0,05–0,62), в контрольной — 0,27 (95% ДИ 0,09–0,82). По результатам ROC-анализа также отмечена более высокая эффективность включения LGG® в комплексную терапию АД — в основной группе площадь под кривой составила 0,76 (95% ДИ 0,63–0,89, p=0,006), в контрольной группе — на уровне 0,68 (95% ДИ 0,55–0,82, p=0,03).

Выводы. Применение в комплексной терапии АД у детей пробиотика *Lactobacillus rhamnosus* GG способствует выраженной положительной динамике клинических проявлений заболевания. Препарат Према® для детей/Preema® kids отличается хорошей переносимостью, отсутствием побочных реакций. Удобная форма выпуска, хорошие органолептические свойства, возможность однократного приема в течение суток позволяют снизить психотравмирующий эффект от терапии и достигнуть лучшего compliance.

Ключевые слова: atopический дерматит, лечение, дети, *Lactobacillus rhamnosus* LGG®.

Введение

В настоящее время одной из актуальных проблем в педиатрии во всём мире является рост числа аллергических заболеваний. По данным эпидемиологических исследований, аллергическими заболеваниями страдают от 15% до 25% детского населения. Это явление связано с влиянием различных факторов: неблагоприятным состоянием экологии, химизацией сельского хозяйства, повышенным потреблением высокоаллергенных продуктов, необоснованным и нерациональным применением лекарственных препаратов, в первую очередь антибиотиков, ранний отказ от грудного вскармливания. Atopический дерматит (АД) занимает доминирующее место в структуре кожной патологии детского возраста, составляя от 20% до 50% больных дерматозами детей, что определяет интерес педиатров и семейных врачей к вопросам повышения эффективности терапии данного заболевания [1,3,5]. В связи со значительной распространённостью аллергических болезней у детей большую актуальность приобретает проблема ранней диагностики АД, потому что с двух лет АД приобретает хронический характер. В возрасте до года АД встречается в 1–4% случаев (до 10–15% среди всей популяции), тогда как у взрослых он диагностируется в 0,1–0,5% случаев. Показатель заболеваемости достигает 15 и более на 1000 населения. Atопия, по данным различных авторов, регистрируется у 3–15% населения, распространённость АД среди детей составляет 5–20%, среди взрослых — 2–10%, самые высокие показатели заболеваемости АД отмечаются в урбанизированных регионах [2].

Большое значение в возникновении пищевой аллергии принадлежит нарушению морфофункционального состояния пищеварительного тракта. Поверхность тонко-

го кишечника контактирует с чужеродными веществами в 10 раз больше, чем дыхательный эпителий, и в 300 раз больше, чем кожа [6]. У детей раннего возраста выражена несостоятельность анатомических и иммунных барьеров ЖКТ. Поражение этих барьеров в результате воспалительных, инфекционных, паразитарных заболеваний потенцирует пищевую сенсибилизацию. Становление биоценоза пищеварительного тракта в значительной мере зависит от грудного вскармливания. Заселение кишечника патогенными микроорганизмами находится в обратной зависимости от наличия секреторных иммуноглобулинов и других факторов защиты, поступающих с молоком матери. Возникновение аллергических реакций при дисбиозе связывают с повышенным размножением гистаминогенной флоры, увеличивающей количество гистамина в организме ребенка.

В последние годы проводились исследования способности пробиотиков противостоять дисфункции иммунологического барьера и барьера слизистой оболочки кишечника, связанного с аллергией. Исследования с использованием контрольной группы плацебо, проводившиеся среди детей, страдающих atopической экземой, обусловленной аллергией на молоко, показали, что интенсивность и длительность высыпаний на коже, а также субъективные симптомы значительно быстрее уходят в случае, если в элиминационной диете содержится культура *Lactobacillus rhamnosus* GG [7]. Лактобактерии опосредованно стимулируют синтез секреторного IgA иммунными клетками пищеварительного тракта ребенка, устраняя, таким образом, несостоятельность кишечного барьера. Это способствует формированию пищевой толерантности и предотвращает развитие сенсибилизации [4,9].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности препарата Према® для детей/Preema® kids в комплексной терапии atopического дерматита у детей.

Материал и методы исследования

Проведено сравнительное контролируемое исследование в параллельных группах, отобранных методом стратифицированной рандомизации среди детей с АД, находившихся на стационарном лечении в отделении раннего возраста областной детской клинической больницы. Родственники всех пациентов получили устную информацию обо всех процедурах исследования и дали информированное согласие на участие в исследовании. По результатам стратифицированной рандомизации пациенты были разделены на две группы. 27 детей на протяжении месяца ежедневно получали перорально Према® для детей/Preema® kids по 10 капель (после выписки продолжали получать препарат амбулаторно). Према® для детей/Preema® kids на 10 капель содержит 1 млрд. жизнеспособных бактерий *Lactobacillus rhamnosus* GG, а также вспомогательные вещества — кукурузное масло и двуокись кремния.

Данные пациенты составили основную группу. Контрольную группу составили 30 детей, получавшие стандартную терапию АД без препарата Према® для детей/Preema® kids или других препаратов, содержащих пробиотики. Статистически значимых клинических раз-

личий между группами не отмечалось. Всем детям проводились клинические анализы крови, биохимические исследования. Для оценки тяжести кожных аллергических реакций применялись: система балльной оценки степени тяжести atopического дерматита — SCORAD (scoring of atopie dermatitis) [2] и дерматологический индекс качества жизни младенцев — IDLQI [8].

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакетов Statistica 7.0 и Microsoft Excel 2003 с интерпретацией AtteStat 12.5, интернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis). Для оценки эффективности различных методов терапии использовались показатели ROC-анализа (receiver operating characteristic), отношение шансов (ОШ), количество больных, которых надо лечить определенное время для достижения положительного результата у одного больного (КБПР) с определением 95% доверительных интервалов.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди обследованных основной группы было 14 (51,85%, 95% доверительные интервалы (ДИ) 34,12–69,87) мальчиков и 13 (48,15%, 95% ДИ 30,12–65,87) девочек. В контрольной группе было 14 (46,66%, 95% ДИ 29,14–64,85) мальчиков и 16 (53,34%, 95% ДИ 35,14–70,85) девочек. Возраст исследуемых колебался в пределах 2,5–18 месяцев (8,4±1,1). Возраст матерей в основной группе составил 27,12±2,04 года, в контрольной группе — 26,47±1,92 года.

Шкала SCORAD (Scoring atopie dermatitis)

Для оценки тяжести atopического дерматита в последние годы широко используется шкала SCORAD (Scoring atopie dermatitis), предложенная в 1994 г. Европейской рабочей группой по atopическому дерматиту.

Индекс SCORAD учитывает площадь поражения кожных покровов и степень выраженности субъективных симптомов.

Для оценки тяжести atopического дерматита в последние годы широко используется шкала SCORAD (Scoring atopie dermatitis), предложенная в 1994 г. Европейской рабочей группой по atopическому дерматиту.

SCORAD предусматривает оценку в баллах шести объективных симптомов: эритемы, отека/папулезных элементов, корок/мокнутия, эксфолиаций, лихенификации/шелушения, сухости кожи. Интенсивность каждого признака оценивается по 4-уровневой шкале: 0 — отсутствие, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — сильная. При оценке площади поражения кожного покрова следует пользоваться "правилом девятки", в котором за единицу принята площадь поверхности ладони больного, которая эквивалентна 1% всей поверхности кожи. Оценка субъективных симптомов (ощущение зуда, нарушение сна) производится у детей старше 7 лет и взрослых, у детей младшего возраста — с помощью родителей, которым предварительно объясняется принцип оценки. Расчет индекса SCORAD производится по формуле:

$$\text{индекс SCORAD} = A/5 + 7B/2 + C,$$

где А — сумма баллов распространенности поражения кожи; В — сумма баллов интенсивности клинических симптомов АД; С — сумма баллов субъективных нарушений по визуальной аналоговой шкале.

Значения индекса могут варьировать в пределах от 0 (нет заболевания) до 103 (максимально тяжелое течение АД).

В основной группе у 48,15% (95% ДИ 30,12–65,87) матерей отмечались различные проявления аллергических заболеваний, у 51,85% (95% ДИ 34,12–69,87) диагностированы проявления ТОРСН-инфекции. В контрольной группе аллергические заболевания отмечались у 43,33% (95% ДИ 25,28–60,71) матерей, ТОРСН-инфекции диагностированы у 46,66% (95% ДИ 29,14–64,85) женщин.

В соответствии с показателями шкалы SCORAD в основной группе легкое течение АД наблюдалось у 44,44% (95% ДИ 25,27–62,72) исследуемых больных, среднетяжелое течение — у 33,33% (95% ДИ 15,26–50,73), тяжелое — у 22,23% (95% ДИ 6,37–37,62) (рис. 1). В контрольной группе у 33,33% (95% ДИ 16,46–50,19) детей отмечались среднетяжелые и у 23,34% (95% ДИ 18,19–38,46) — тяжелые кожные аллергические проявления. По результатам изучения IDLQI в исследуемых группах больных статистически значимых различий не наблюдалось.

Наиболее выраженная положительная клиническая динамика отмечалась в основной группе, где к базовой

терапии АД был добавлен препарат Према® для детей/Preema® kids. Средняя продолжительность пеленочного дерматита в основной группе составила 5,95±0,58 дня, в контрольной — 6,74±0,46. Кожный зуд в основной группе продолжался 6,79±0,73, в контрольной группе — 7,52±0,62 дня. Более длительно удерживались симптомы

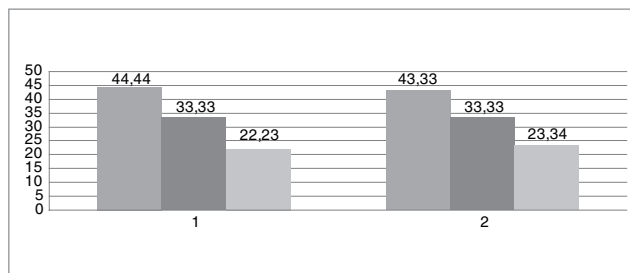


Рис. 1. Распределение больных по тяжести течения кожных аллергических реакций в соответствии с показателями шкалы SCORAD: 1 — основная группа 2 — контрольная группа

**Средняя продолжительность основных клинических проявлений АД
в различных группах исследуемых больных (в днях)**

Симптом	Основная группа (n=27) M±m	Контрольная группа (n=30) M±m
Кожный зуд	6,79±0,73	7,52±0,62
Папулезно-везикулярные высыпания	7,12±0,71	7,93±0,59
Мокнутия и корки	6,14±0,74	6,89±0,67
Пеленочный дерматит	5,95±0,58	6,74±0,46
Поствоспалительная гиперпигментация	8,85±0,75	9,98±0,63
Себорейный дерматит	7,52±0,61	7,98±0,55

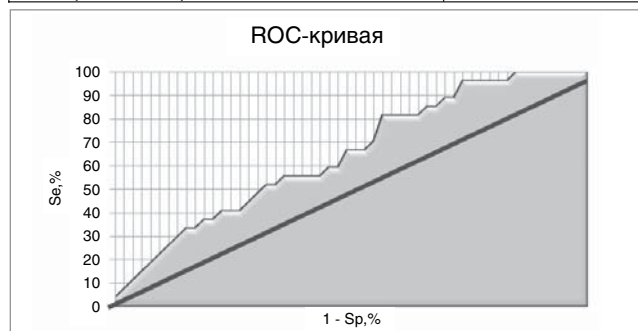


Рис. 2. Оценка эффективности терапии АД у детей с включением пробиотика Према® для детей/Preema® kids по результатам ROC-анализа динамики шкалы SCORAD

поствоспалительной гиперпигментации — 8,85±0,75 дня в основной и 9,98±0,63 дня в контрольной группе (табл.).

Через 14 дней после поступления в стационар оценивалась эффективность проведенной терапии. Динамика изменений шкалы SCORAD оценивалась по результатам ROC-анализа. В качестве «порога отсечения» был выбран интервал 14 дней. Наиболее эффективной статистической моделью следует отметить основную группу исследуемых больных, получавших препарат Према® для детей/Preema® kids. В основной группе площадь под кривой (ППК) составила 0,76 (95% ДИ 0,63–0,89), чувствительность — 81,48%, специфичность — 59,25% (p=0,006). В контрольной группе ППК была на уровне 0,68 (95% ДИ

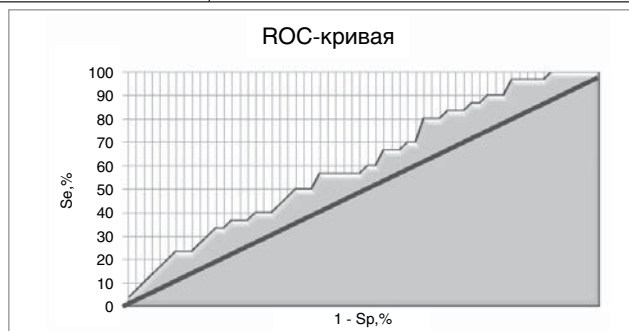


Рис. 3. Оценка эффективности комплексной терапии АД у детей без использования пробиотиков по результатам ROC-анализа динамики шкалы SCORAD

0,55–0,82), чувствительность — 36,67%, специфичность — 90,00% (p=0,03) (рис. 2–3).

Для перевода тяжести заболевания в легкое течение по данным шкалы SCORAD за указанное время надо было пролечить в основной группе 2 (95% ДИ 2–9), в контрольной группе — 3 (95% ДИ 2–20) больных. ОШ перехода тяжелого и среднетяжелого течения АД в легкое по результатам оценки шкалы SCORAD в основной группе составил 0,18 (95% ДИ 0,05–0,62), в контрольной — 0,27 (95% ДИ 0,09–0,82). Для снижения показателей IDLQI ниже 10 баллов («страдает незначительно») необходимо было пролечить в основной группе 2 (95% ДИ 2–8), в контрольной группе — 3 (95% ДИ 2–21) больных. ОШ перевода АД с

Анализ с помощью характеристической кривой ROC-анализ

Также известна как кривая ошибок. Анализ классификаций с применением ROC-кривых называется ROC-анализом. ROC-анализ основан на использовании ROC-кривой (Receiver Operator Characteristic), которая показывает результаты бинарной классификации, когда модель предсказывает вероятность того, что наблюдение относится к одному из двух классов. В таком случае важен выбор точки отсечения, то есть порога отсечения, разделяющего классы. ROC-кривая позволяет построить зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров.

Выбирая точку отсечения (cut-off value), можно управлять вероятностью правильного распознавания положительных и отрицательных примеров. При уменьшении порога отсечения увеличивается вероятность ошибочного распознавания положительных наблюдений (ложноположительных исходов), а при увеличении возрастает вероятность неправильного распознавания отрицательных наблюдений (ложноотрицательных исходов). Необходимо подобрать такое значение точки отсечения, которое дает наибольшую точность распознавания класса, определенного постановкой задачи.

уровней «качество жизни страдает очень сильно» и «страдает довольно сильно» до уровня «страдает незначительно» в основной группе составило 0,16 (95% ДИ 0,05–0,72), в контрольной группе — 0,21 (95% ДИ 0,09–0,84).

На основании анализа соотношения длительности течения основных проявлений АД, оценки динамики показателей шкал SCORAD и IDLQI, ROC-анализа, отношения шансов и оценки показателя «количество больных, которых надо лечить определенное время для достижения положительного результата у одного больного» можно констатировать более значительную эффективность комплексной терапии АД с включением препарата Према® для детей/Preema® kids, содержащего в разовой дозе 1 млрд. бактерий *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Выводы

1. Применение в комплексной терапии АД у детей пробиотика *Lactobacillus rhamnosus* GG способствует выраженной положительной динамике клинических проявлений заболевания за счёт купирования кожного зуда, интоксикации и кожных проявлений аллергии.

2. Препарат Према® для детей/Preema® kids отличается хорошей индивидуальной переносимостью, отсутствием побочных реакций.

3. Удобная форма выпуска для детей, хорошие органолептические свойства, возможность однократного приема в течение суток позволяют снизить психотравмирующий эффект от терапии и достигнуть лучшего комплаенса.

**ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА:
662 опубликованных исследования!**



kids Preema
Према для детей
Пробиотик

Полезные бактерии для маленьких животиков

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ:

- ✓ Нормализация микрофлоры кишечника и его функционального состояния
- ✓ Повышение иммунитета и общей сопротивляемости организма
- ✓ Профилактика дисбактериоза: боль, вздутие, жидкий стул, запор
- ✓ Диарея различной этиологии, в т.ч. вызванная ротавирусом
- ✓ Профилактика побочных эффектов антибиотиков (антибиотикотерапии)
- ✓ Профилактика пищевой аллергии и атопического дерматита

СОСТАВ:

Основным действующим веществом является уникальный штамм лактобактерий LGG®.



ПРЕМА® ДЛЯ ДЕТЕЙ

1 МЛРД живых микроэнкапсулированных бактерий *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG®)

Формы выпуска: капли 10 мл с пипеткой

Способ применения и дозы: детям с рождения и старше по 10 капель в сутки, растворив в теплой воде или молоке, также можно добавлять в продукты детского питания.

Дозировка от возраста не зависит. Перерыв между приемом Према® для детей и антибиотиками должен составлять не менее 3 часов.

Производитель: Probiotal/Пробиотикал (Италия)

ОСНОВНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ПРЕМА®

- ✓ Лактобактерии LGG® в дозировке 1 МЛРД
- ✓ Технология «микроэнкапсулирования»
- ✓ Не аллергенный штамм
- ✓ Кукурузное масло – стойкое к прогорканию
- ✓ Не требует температурного режима хранения при использовании (и после начала применения)
- ✓ Наличие пипетки внутри упаковки
- ✓ Максимальная форма выпуска на рынке — 10 мл
- ✓ Без вкуса (без вкусовых наполнителей)
- ✓ Доступная цена (от 70 грн за 10 мл)



ЛИТЕРАТУРА

- Дюбокова Т. П. Профилактика пищевой аллергии у грудных детей / Т. П. Дюбокова // Мед. нов. — 2005. — № 11. — С. 23—27.
- Зайков С. В. Атопічний дерматит у дітей / С. В. Зайков // Дитячий лікар. — 2010. — № 2. — С. 51—58.
- Камашева Г. Р. Атопический дерматит у детей раннего возраста: особенности диагностики и лечения / Г. Р. Камашева // Рос. аллергологич. журн. — 2008. — № 1. — С. 126—127.
- Короткий Н. Г. Атопический дерматит у детей: современная тактика и лечение / Н. Г. Короткий, А. С. Боткина // Трудный пациент. — 2007. — № 10. — С. 5—10.
- Нетребенко О. К. Обзорных статей и материалов по механизмам действия и роли пробиотиков у детей (2007—2008 гг.) / О. К. Нетребенко // Педиатрия. — 2009. — № 2. — С. 130—135.
- Охотникова Е. Н. «Аллергический марш»: связь поколений и эскалация аллергии у детей (лекция) / Е. Н. Охотникова // Совр. педиатрия. — 2008. — № 4 (21). — С. 190—198.
- Probiotics in the prevention of atopic diseases: a randomized placebo-controlled trial / M. Kalliomaki, S. Salminen, H. Arvilommi [et al.] // Lancet. — 2001. — Vol. 357. — P. 1076—1079.
- Lewis-Jones M. S. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index / M. S. Lewis-Jones, A. Y. Finlay, P. J. Dykes // Br. J. Dermatol. — 2001. — Vol. 144. — P. 104—110.
- Majamaa H. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy / H. Majamaa, E. Isolauri // J. Allergy Clin. Immunol. — 1997. — P. 179.

LGG® У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ

М.Л. Аряєв, І.М. Шевченко, І.В. Кузменко, О.В. Тіткова

Одеський національний медичний університет, Україна

Мета: вивчення ефективності і безпечності пробіотика штамму *Lactobacillus rhamnosus* GG (Према® для дітей/Preema® kids) у комплексній терапії атопічного дерматиту (АД) у дітей.

Пацієнти і методи. Порівняльне контрольоване дослідження проводилось у паралельних групах, відібраних методом стратифікованої рандомізації серед дітей віком 2,5–18 місяців з АД. Діти основної групи (n=27) протягом місяця щодня отримували перорально по 10 крапель препарату «Према® для дітей/Preema® kids». Діти контрольної групи (n=30) отримували стандартну терапію АД. Для оцінки стану хворих застосовували шкалу важкості атопічного дерматиту SCORAD і дерматологічний індекс якості життя малюків IDLQI.

Результати. На тлі прийому *Lactobacillus rhamnosus* GG у дітей з АД спостерігалось зниження тяжкості перебігу захворювання. Відношення шансів переходу важкого і середньоважкого перебігу АД в легкий за результатами оцінки SCORAD через 14 днів в основній групі становило 0,18 (95% ДІ 0,05–0,62), в контрольній — 0,27 (95% ДІ 0,09–0,82). За результатами ROC-аналізу також відзначена більш висока ефективність включення LGG в комплексну терапію АД у дітей — в основній групі площа під кривою становила 0,76 (95% ДІ 0,63–0,89, p=0,006), у контрольній групі — на рівні 0,68 (95% ДІ 0,55–0,82, p=0,03).

Висновки. Застосування у комплексній терапії АД у дітей пробіотика *Lactobacillus rhamnosus* GG сприяє виразній позитивній динаміці клінічних проявів захворювання. Препарат «Према® для дітей/Preema® kids» вирізняє добра переносимість, відсутність побічних реакцій. Зручна форма випуску, хороші органолептичні властивості, можливість одноразового прийому протягом доби дозволяють знизити психотравмуючий ефект від терапії та досягти кращого комплаєнсу.

Ключові слова: атопічний дерматит, лікування, діти, *Lactobacillus rhamnosus* GG.

LGG® IN THE COMPLEX TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

M.L. Aryayev, I.M. Shevchenko, I.V. Kuzmenko, E.V. Titkova

Odessa State Medical University, Ukraine

Objective: To study the efficacy and safety of *Lactobacillus rhamnosus* GG (Preema® kids) in the complex treatment of atopic dermatitis (AD) in children.

Patients and methods. A comparative controlled study was conducted in parallel groups, selected by the method of stratified randomization among children with AD at the age of 2,5–18 months. Children of the main group (n = 27) had received orally Preema® kids preparation by 10 drops per day during the month. The children of the control group (n = 30) had received standard therapy of AD. For evaluation of patients condition was used the scale of atopic dermatitis severity, SCORAD and dermatology life quality index of babies IDLQI.

Results. In the setting *Lactobacillus rhamnosus* GG application in children with was observed reduction in the severity course of disease. After 14 days the odds ratio of transition of heavy and moderate course of AD into mild by SCORAD evaluation in the intervention group was 0.18 (95% CI 0.05–0.62) in the control group — 0.27 (95% CI 0.09–0.82). According to the results of ROC-analysis also was considered more effective inclusion of LGG to the complex therapy of AD — in the main group the area under the curve was 0.76 (95% CI 0.63–0.89, p = 0.006) in the control group — it was at the level of 0.68 (95% CI 0.55–0.82, p = 0.03).

Conclusions. Application of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG in the complex treatment of AD in children promotes positive dynamics of clinical manifestations of the disease. The Preema® kids preparation well tolerated and have no side effects. A convenient form of use, good organoleptic properties, and the possibility of a single dose during the day can reduce the psycho-traumatic effect from therapy and to achieve a better compliance.

Key words: atopic dermatitis, treatment, children, *Lactobacillus rhamnosus* LGG.