

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

**Marko Kalliomaki, MD, PhD<sup>1</sup>, Seppo Salminen, PhD<sup>2</sup>,  
Tuija Poussa, MSc<sup>3</sup>, Erika Isolauri, MD, PhD<sup>1</sup>**

## **Застосування пробіотиків упродовж перших 7 років життя: зниження кумулятивного ризику розвитку atopічного дерматиту в ході рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження**

<sup>1</sup>the Department of Pediatrics<sup>2</sup>the Functional Foods Forum, University of Turku, Finland<sup>3</sup>STAT Consulting, Tampere, Finland

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.2(74):42-45

Вроджений імунітет являє собою основну лінію захисту проти патогенів і функціонує як мікробний сенсор. Слизова оболонка травного тракту розпізнає молекулярні патерни патогенних та непатогенних (коменсальних) мікроорганізмів. Toll-like-рецептори (TLRs) діють як трансмембранні сигнальні рецептори, їх активація під впливом патогену запускає сигнальні шляхи, що призводить до продукції запальних цитокінів. І навпаки, коменсальна мікрофлора здорового кишечника за допомогою певних механізмів здатна пригнічувати ці самі сигнальні каскади. Більше того, розпізнавання коменсальної кишкової мікробіоти TLRs є обов'язковою умовою підтримання гомеостазу кишок та профілактики алергічного запалення [1, 2]. На підставі наведених даних можна зробити висновок, що контроль запальної відповіді за допомогою непатогенних стимулів упродовж ранніх критичних стадій розвитку може виявляти довготривалий сприятливий ефект на стан здоров'я. Згідно з кишковою мікробіотичною гіпотезою розвитку алергічних захворювань (АЗ) [3] нещодавно було продемонстровано, що застосування пробіотиків у перинатальний період суттєво зменшує частоту розвитку екземи у дітей групи ризику віком 2 та 4 років [4, 5].

З метою оцінки кумулятивного ефекту застосування пробіотиків упродовж перших 7 років життя ми провели повторне дослідження тієї самої когорти досліджуваних дітей у віці 7 років. Дизайн дослідження описано окремо [4]. Коротко, 159 жінок були рандомізовані в групи, одна з яких отримувала по 2 капсули на добу плацебо (мікрокристалічна целюлоза), друга – 1x10<sup>10</sup> КУО *Lactobacillus rhamnosus* штам GG (ATCC 53103; Valio Ltd; Гельсінкі, Фінляндія) упродовж 4 тиж до очікуваного терміну пологів. Після пологів капсули призначалися ще впродовж 6 міс. Загалом 132 з 159 (83%) дітей, що закінчили дослідження у віці 2 років, були запрошені взяти участь у дослідженні у віці 7 років. В запрошувальному листі наводився опитувальник, що стосувався наявності симптомів алергії та переліку медичних препаратів, застосовуваних упродовж попередніх 3 міс. Діагноз екземи встановлювався всліпу на основі даних опитувальника та клінічного обстеження. Так, екзема діагностувалася, якщо виявляли екзематозні ураження шкіри зі свербжем типової локалізації, з рецидивним або хронічним перебігом упродовж останніх 12 міс; алергічний риніт (АР) діагностувався, якщо виявляли виділення з носа, закладеність носа, чихання та свербіж, що розвинулися внаслідок впливу алергена та розвитку сенсibili-

зації; бронхіальну астму (БА) діагностували в дітей, які отримували лікування протиастматичними препаратами за кошти Інституту соціального страхування Фінляндії. Шкірні прик-тести з алергенами коров'ячого молока, білка яєць, пшеничного борошна (у розведенні 1:10 з 0,9% розчином хлориду натрію), гліадином (у розведенні 1:1 000 з 0,9% розчином хлориду натрію), тріски, соєвих бобів, лісового горіха, арахісу, берези, полину, вільхи, 6 місцевих трав, алергенами кішки, собаки, а також алергеном Der p1 *Dermatophagoides pteronissinus* (ALK-Abello, Хоршольм, Данія), латексом (Stallergens, Марсель, Франція) проводились як було описано вище [4]. Тест вважався позитивним, якщо розмір папули становив  $\geq 3$  мм за наявності належної реакції з позитивним контролем (10 мг/мл дигідрохлорид гістаміну; ALK-Abello) і відсутності відповіді з негативним контролем (розчинник; ALK-Abello).

Частота розвитку АЗ в групі пробіотика була порівнянною з такою в групі плацебо, з використанням встановленого відносного ризику. Для порівняння пропорцій застосовувався критерій  $\chi^2$ . Частку дітей без екземи у віці 2, 4 та 7 років наводили у вигляді кривих Каплана–Маєра. Для порівняння кривих застосовувався логранговий критерій. Для порівняння груп щодо діагнозу екземи застосовувався метод регресії Кокса. В цих 2 аналізах взяли участь діти, що завершили дослідження у віці 2 років (n=132). Пацієнти, які були достроково виключені з дослідження без екземи отримували лікування як цензуровані пацієнти. Результати представлені у вигляді відношення ризиків з 95%-довірчим інтервалом (ДІ).

Спостереження у віці 7 років завершили 116 зі 159 (73%) дітей, 62 з 82 (76%) групи плацебо та 53 з 77 (69%) групи пробіотика. Кумулятивний ризик розвитку АД упродовж перших 7 років життя був суттєво нижчим у дітей, що отримували *Lactobacillus* GG, у порівнянні з дітьми групи плацебо (42,6% проти 66,1%; відносний ризик (ВР) – 0,64; 95% ДІ – 0,45–0,92) серед дітей, що завершили дослідження. Згідно з регресією Кокса ризик розвитку екземи був суттєво нижчим у групі пробіотика у порівнянні з групою плацебо (відношення ризиків 0,58; 95% ДІ – 0,35–0,94; p=0,027). Позитивні результати шкірних прик-тестів були виявлені у 35 зі 109 (32%) дітей. Загальна частота була порівнянною в групі плацебо (19 з 57; 33%) та групою пробіотика (16 з 52; 31%; ВР – 0,92; 95% ДІ – 0,53–1,6). У більшості дітей (23 з 35; 66%) спостерігали реакцію щонайменше на 2 різні алергени. Найчастіше алергенами, на які при проведенні прик-те-





стів спостерігали позитивну реакцію, були алергени берези (18/35), кішки (17/35), вільхи (16/35) та місцевих трав (11/35). АР виявлявся у 17 зі 116 (15%) дітей у віці 7 років (6 — з групи плацебо і 12 — групи пробіотика; ВР — 2,30; 95% ДІ — 0,93–5,70). БА було діагностовано в 12 зі 116 (10%) дітей віком 7 років (3 — в групі плацебо та 9 — в групі пробіотика; ВР — 3,44; 95%-ДІ — 0,98–12,1).

Отримані дані демонструють, що загальний ризик розвитку екземи упродовж перших 7 років життя був суттєво нижчим серед дітей, що отримували *Lactobacillus GG*, що узгоджується з даними, отриманими в ході попередніх досліджень [4, 5]. АР і БА мали тенденцію до більшого поширення в групі пробіотика, що потребує проведення подальших досліджень в іншій популяції і з іншими штамми пробіотика, розроблених з метою ретельного вивчення даного питання. Знову ж таки частота сенсibilізації не відрізнялась в обох групах, що свідчить про те, що превентивний ефект не є IgE-опосередкованим.

Роль сенсibilізації у розвитку екземи в дітей залишається нез'ясованою. Вона не є обов'язковою передумовою і єдиною причиною розвитку захворювання [6]. Тому для описання патології шкіри в ході дослідження застосовувався термін «екзема», а не «атопічний дерматит», згідно з рекомендаціями номенклатурного комітету ВООЗ, що доповнились новими даними [6]. Більше того ми пропонуємо ще раз переглянути теорію розвитку екземи внаслідок порушення бар'єрної функції шкіри, що призводить до сенсibilізації до алергенів нав-

колишнього середовища [7]. Дані нещодавно проведених досліджень продемонстрували, що 2 мутації з втратою функції епідермального бар'єрного білка філагрину є основними чинниками розвитку атопічного дерматиту, що свідчить про важливу роль бар'єрної функції шкіри в профілактиці як екземи так і сенсibilізації [8]. Це може бути справедливим і для бар'єрної функції кишечника. Раніше нами було продемонстровано, що у дітей з атопічним дерматитом збільшується проникність слизової оболонки кишків для алергенів [9]. Дані проведених нами попередніх досліджень демонструють, що порушення складу кишкової мікрофлори — основного компоненту кишкового мукозального бар'єру — передує розвитку алергічної сенсibilізації [3]. Натомість відновлення бар'єрної функції кишечника було метою призначення пробіотика, що можливо є механістичним поясненням отриманих нами результатів. Ми навели отримані нами дані впливу пробіотиків на зменшення ризику розвитку екземи в ранньому дитячому віці. Необхідно проведення подальших досліджень для встановлення механізмів дії пробіотиків, у тому числі з огляду на нову теорію бар'єрної дисфункції, а також їх придатність для застосування з метою профілактики АЗ.

Реферативний огляд статті  
«Probiotics during the first 7 years of life:  
a cumulative risk reduction of eczema  
in a randomized, placebo-controlled trial»  
підготувла Євгенія Канівець