

УДК 616.5-001/-002+616-056.3+616-002:615.37

**Mirva Viljanen¹, Emma Pohjavuori², Tari Haahtela¹, Riitta Korpela^{3,5},
Mikael Kuitunen¹, Annikki Sarnesto⁴, Outi Vaarala⁶, Erkki Savilahti²****Індукція запалення як можливий механізм впливу
пробіотиків при синдромі атопічної екземи/дерматиту**¹Клініка дерматології та алергології (The Skin and Allergy Hospital)²Дитячо-підліткова лікарня (The Hospital for Children and Adolescents)³Інститут біомедицини (Institute of Biomedicine), відділення фармакології⁴Дослідницька лабораторія Дитячо-підліткової лікарні, Гельсінський університет (University of Helsinki), Фінляндія⁵Valio Research and Development, м. Гельсінкі, Фінляндія⁶Відділення молекулярної медицини Національного інституту охорони здоров'я
(National Public Health Institute), м. Гельсінкі, Фінляндія

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.5(69):23-28

Імуномодулюючі механізми *Lactobacillus GG* (LGG) та інших пробіотиків вивчені недостатньо. **Мета** дослідження полягала у вивченні *in vivo* імунологічних ефектів пробіотиків у немовлят із синдромом атопічної екземи/дерматиту (САЕД) та алергією до коров'ячого молока.

Пацієнти і методи. Протягом чотирьох тижнів 230 немовлят із САЕД та підозрою на алергію до коров'ячого молока отримували LGG, суміш із чотирьох пробіотиків або плацебо на тлі елімінаційної дієти. У доступних парних (взятих до і після лікування) зразках плазми ($n=132$) вимірювали концентрацію L-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , розчинної молекули міжклітинної адгезії 1, розчинного E-селектину, TGF- β 1, TGF- β 2 і C-реактивного білка.

Результати. У дітей із IgE-асоційованим САЕД після лікування LGG рівень C-реактивного білка був вищим, ніж після вживання плацебо (середнє геометричне, 0,83 мкг/мл [95% довірчий інтервал (ДІ), 0,56–0,81] vs 0,42 мкг/мл [95% ДІ, 0,27–0,65]; $P=0,021$). Концентрація IL-6 також збільшилася у групі LGG ($P=0,023$), але не в групах суміші пробіотиків і плацебо. Рівень розчинного E-селектину був вищим після лікування пробіотиками порівняно з плацебо у дітей із IgE-опосередкованою алергією до коров'ячого молока (середні геометричні: група LGG – 86,7 нг/мл [95% ДІ, 75,2–100]; група суміші пробіотиків – 91,6 нг/мл [95% ДІ, 74,8–111,9]; група плацебо – 64,9 нг/мл [95% ДІ, 53–79,3]; коваріаційний аналіз, $P=0,035$; LGG vs плацебо, $P=0,023$; суміш пробіотиків vs плацебо, $P=0,020$). Вживання суміші пробіотиків призводило до підвищення концентрації IL-10 у плазмі ($P=0,016$).

Висновки. Пробіотики зумовлювали системне запалення низького ступеня, що може пояснити клінічний ефект пробіотичних бактерій при САЕД та алергії до коров'ячого молока.

Ключові слова: алергія, синдром атопічної екземи/дерматиту, цитокіни, людина, запалення, пробіотики, переносимість.

Вступ

Високогігієнічні умови життя, зі слабшим мікробним навантаженням і меншою кількістю інфекцій, які передаються фекально-оральним шляхом, можуть зумовлювати меншу стимуляцію імунної системи кишечника, сприяючи, таким чином, алергічно спрямованій імунній відповіді. У дітей із атопічними захворюваннями мікрофлора кишечника містить більше коліморфних бактерій і клостридій та менше біфідо- і лактобактерій, ніж мікрофлора дітей без атопії [1–3]. Припускають, що пробіотичні бактерії можуть запобігати алергії та лікувати її, позитивно впливаючи на співвідношення різних представників мікрофлори [4–5]. Найбільш вивченою пробіотичною бактерією є *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG). Здатність цього мікроорганізму виживати протягом пасажу через гастроінтестинальний тракт у немовлят підтверджена у дослідженнях. Так, наявність LGG показана у зразках випорожнень [6]. Крім того, LGG на епітеліальних клітинах товстого кишечника виявляли у зразках біопсії товстої кишки [7].

Дослідження на тваринних моделях свідчать, що колонізація кишечника бактеріями відіграє роль у регуляції пероральної толерантності [8,9]. Вплив колонізації позначається, зокрема, на кількості лімфоцитів Т у пейерових пляшках: у стерильних мишей кількість лімфоцитів Т була меншою, ніж у мишей, які перебували у середовищі без патогенів [8,9]. Збільшення кількості лімфоцитів Т спостерігалось внаслідок колонізації грампозитивними або грамотришніми бактеріями, наприклад біфідобакте-

ріями або *Escherichia coli*. Недостатня кількість або відсутність лімфоцитів Т у пейерових пляшках була пов'язана з неможливістю індукції пероральної толерантності у стерильних мишей. Ці дані вказують на те, що кишкова мікрофлора є важливою для розвитку імунної системи кишечника та індукції пероральної толерантності, порушення якої відбувається при харчовій алергії.

Пробіотики зменшують виразність симптомів синдрому атопічної екземи/дерматиту (САЕД) та запалення в кишечнику, проте у клінічних дослідженнях не продемонстровано, які механізми відповідають за цей ефект [4,10–12]. Показано, що пробіотична бактерія LGG зменшує виразність симптомів САЕД і збільшує вироблення інтерферону γ (IFN- γ) периферичними лімфоцитами у немовлят із IgE-асоційованим САЕД [13,14].

M. Viljanen et al. провели рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, **мета** якого полягала у вивченні прямого впливу пробіотиків на імунну систему кишечника немовлят, що здійснювали за допомогою вимірювання концентрації цитокінів і маркерів запалення. У цьому дослідженні немовлятам із САЕД, у яких підозрювали наявність алергії до коров'ячого молока (АКМ), давали пробіотик *Lactobacillus rhamnosus GG*, суміш чотирьох пробіотиків або плацебо. Після лікування в плазмі дітей вимірювали концентрацію C-реактивного білка (СРБ), розчинної молекули міжклітинної адгезії 1 (pICAM-1) та розчинного E-селектину (pE-селектину), а також концентрацію таких цитокінів: інтерлейкін 2 (IL-2), IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ , фактора

некрозу пухлин α (TNF- α), трансформуючого фактора росту β 1 (TGF- β 1) і TGF- β 2.

Матеріал і методи дослідження

Пацієнти

Для вивчення впливу пробіотиків на перебіг симптомів САЕД у дослідження було включено 230 немовлят, у яких підозрювали АКМ. Дослідження проводили з листопада 1999 року по березень 2002 року у Клініці дерматології та алергології при Центральній лікарні Гельсінського університету (Фінляндія) [13]. Парні зразки плазми для аналізу було отримано у 132 немовлят (середній вік 6,5 місяців, діапазон 1,4–11,5; 65% хлопчиків). Під час першого візиту всім немовлятам та матерям, які годували грудьми, було призначено елімінацію коров'ячого молока у харчовому раціоні. Усім дітям призначили високогідролізовану суміш на основі білка молочної сироватки (Peptidi-Tutteli®, Valio Ltd, Гельсінкі, Фінляндія). Під час цього самого візиту немовлят рандомізували на отримання подвійним сліпим методом одного з трьох препаратів протягом чотирьох тижнів:

- група LGG (n=52) отримувала капсули, що містили 5×10^9 колонієутворюючих одиниць (КУО) *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103);
- група суміші пробіотиків (n=42) отримувала капсули з:
 - 5×10^9 КУО LGG;
 - 5×10^9 КУО *L. rhamnosus* LC705 (LC705);
 - 2×10^8 КУО *Bifidobacterium breve* Bbi99;
 - 2×10^9 КУО *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS (*Propionibacterium* JS);
- група плацебо (n=38) отримувала лише інертний матеріал, мікрокристалічну целюлозу.

Усі три препарати (надані Valio Ltd) мали ідентичний вигляд, запах і смак. Батьків попереджали про те, щоб вони не давали дітям інших пробіотичних препаратів під час дослідження.

Клінічне поліпшення оцінювали за шкалою важкості перебігу атопічного дерматиту (SCORAD) під час другого візиту (через чотири тижні лікування) та під час третього візиту (через чотири тижні після закінчення терапії) [13]. Після ефективної елімінаційної дієти, яка тривала вісім тижнів, під час третього візиту у всіх пацієнтів спостерігалася задовільна ремісія САЕД, і дослідники провели подвійну сліпу плацебо-контрольовану провокаційну пробу на переносимість коров'ячого молока. Алгоритм проведення провокаційного дослідження докладніше описаний у попередній статті авторів [13]. Діагноз АКМ був підтверджений у 70 немовлят.

Під час першого візиту проводили прик-тест (шкірну алергопробу) з комерційними екстрактами алергенів яєчного білка (Alyostal prick test, Stallergenes SA, Антоні, Франція), шерсті котів і собак та пилку берези (Soluprick, ALK-Abello, Хьорсхольм, Данія) за стандартною методикою. Також проводили дубльовані проби, визначаючи алергічну відповідь на такі продукти: знежирене коров'яче молоко, комерційні суміші для немовлят на основі коров'ячого молока (адаптовані) та гіпоалергенні, злакові зерна та очищені гліадин. Папула, середній діаметр якої перевищував на ≥ 3 мм негативний контроль, вважалася позитивним результатом. Концентрацію антигенспецифічних IgE (до білка коров'ячого молока і пшениці) у сироватці крові вимірювали за допомогою системи Pharmacia CAP system RAST FEIA (Pharmacia Ltd, Упсала, Швеція) [13]. Діти, у яких виявлено позитивний прик-тест або концентрацію IgE до будь-якого тестованого антигену $\geq 0,7$ кОд/л (кілоодиниць на літр), вважалися такими, що

мають IgE-асоційований САЕД (n=82). Діти, у яких виявлено позитивну провокаційну пробу на коров'яче молоко і позитивний прик-тест або концентрацію IgE до будь-якого тестованого антигену $\geq 0,7$ кОд/л, вважалися такими, що мають IgE-опосередковану АКМ (n=32). Один із батьків кожної дитини дав письмову поінформовану згоду на участь дитини у дослідженні. Місцевий комітет із питань етики затвердив протокол дослідження.

Імуноферментний аналіз

Зразки крові брали під час першого візиту (до лікування) та під час другого візиту (після чотирьох тижнів лікування). За допомогою доступних на ринку спеціальних тестувальних наборів визначали концентрацію таких речовин:

- С-реактивний білок (Orion Diagnostica, Еспоо, Фінляндія). Межа виявлення становила 0,29 мкг/мл.
- rICAM-1 і rE-селектин (Parameter; R&D Systems, Абінгтон, Велика Британія). Межа виявлення – відповідно 37,2 нг/мл і 10,6 нг/мл.
- TGF- β 1 і TGF- β 2 (Quantikine, R&D Systems). Перед вимірюванням ці фактори були активовані в плазмі. Межа виявлення – відповідно 84 пг/мл і 54,6 пг/мл.

Кожен зразок аналізували в двох паралельних тестах. Інтенсивність забарвлення зразків оцінювали за допомогою аналізатора MS version 8.0 (Labsystems Oy, Гельсінкі, Фінляндія).

Проточна цитометрія

Зразки плазми отримували, центрифугуючи гепаринізовану кров. Для аналізу були доступні парні зразки плазми 121 дитини. У зразках оцінювали вміст наступних цитокінів: IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α та IFN- γ . Для цього спеціальні гранули з відповідним цитокіном інкубували з плазмою, а потім додавали антитіла, кон'юговані з фікоєритрином, відповідно до інструкції виробника (BD Biosciences Pharmingen, Сан Дієго, Каліфорнія). Концентрацію цитокінів вимірювали за допомогою проточного цитометра (CellQuest software, BD). Межа виявлення для IL-2 і IL-4 становила 2,6 пг/мл, для IL-6 – 3,0 пг/мл, для IL-10 і TNF- α – 2,8 пг/мл, для IFN- γ – 20 пг/мл. Результати аналізували за допомогою програмно-забезпечення BD CBA analysis (MAC OS version 9).

Статистичний аналіз

У всіх зразках плазми концентрація rE-селектину та rICAM-1 перевищувала межу виявлення. При вимірюванні рівня СРБ у 19% зразків він був меншим за межу виявлення. Оскільки розподіл значень СРБ, rE-селектину і rICAM-1 був асиметричним, їх порівняння проводилося після логарифмічного перетворення. Для множинних порівнянь застосували коваріаційний аналіз, під час якого групи порівнювали щодо значень, отриманих після лікування. Оскільки у вихідних (отриманих до лікування) даних між групами були відмінності, це було враховано як незалежну змінну під час аналізу. Для отримання початкових одиниць вимірювання було взято антилогарифм зі скоригованих (із поправкою на вихідні дані) геометричних середніх. Для порівняння показників між групами пробіотиків і групою плацебо використовували критерій Фішера (критерій найменшої значущої різниці). Дані наведені як середнє геометричне із 95% довірчим інтервалом (ДІ).

Оскільки у всіх зразках плазми концентрація IL-2 і TNF- α була нижчою за межу виявлення, то їх аналіз у подальшому не відбувся. Щодо IL-6, то концентрація у 79% зразків, взятих до лікування, і у 73% зразків, отри-

Таблиця 1

Концентрація СРБ і рЕ-селектину після 4-тижневого лікування у дітей із САЕД, зокрема ІgЕ-асоційованим САЕД та ІgЕ-асоційованою АКМ, залежно від отримуваної терапії

Показник	n	СРБ (мкг/мл)	n	рЕ-селектин (нг/мл)
САЕД				
LGG	52	0,63 (0,48-0,84)	52	86,3 (79,8-93,1)
Суміш	42	0,67 (0,49-0,91)	41	88,9 (81,5-96,8)
Плацебо	38	0,43 (0,31-0,60)	36	86,5 (78,7-94,8)
Значення Р, коваріаційний аналіз		0,130		0,865
ІgЕ-асоційований САЕД				
LGG	31	0,83 (0,56-0,81)*	31	92,9 (84,3-102,3)
Суміш	21	0,79 (0,49-1,27)	20	101,2 (89,7-114)
Плацебо	26	0,42 (0,27-0,65)	24	88,9 (79,6-99,3)
Значення Р, коваріаційний аналіз		0,047		0,288
ІgЕ-асоційована АКМ				
LGG	16	0,88 (0,46-1,68)	16	86,7 (75,2-100)**
Суміш	8	1,32 (0,52-3,36)	8	91,6 (74,8-111,9)**
Плацебо	8	0,46 (0,18-0,85)	8	64,9 (53-79,3)
Значення Р, коваріаційний аналіз		0,293		0,035

Примітки: 1. СРБ – С-реактивний білок; рЕ-селектин – розчинний Е-селектин; САЕД – синдром атопічної екземи/дерматиту; АКМ – алергія до коров'ячого молока. 2. Дані виражені як середнє геометричне (95% ДІ). Показники скориговані із поправкою на вихідні дані. 3. * Критерій Фішера: LGG vs плацебо, P=0,021. 4. ** Критерій Фішера: LGG vs плацебо, P=0,023; суміш vs плацебо, P=0,020.

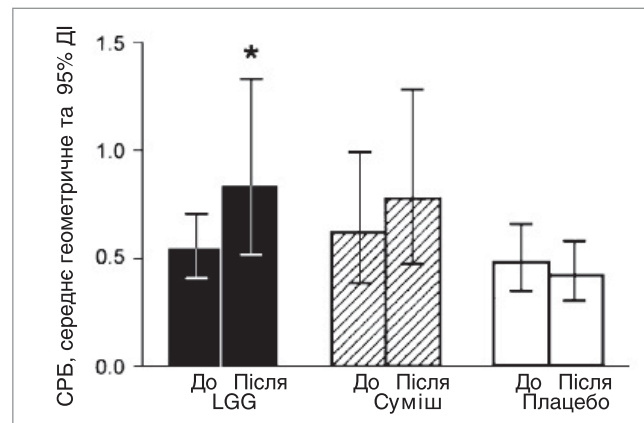
маних після лікування, була нижчою за межу виявлення. Концентрація ІL-10 і ІL-4 у 65% і 58% зразків, отриманих, відповідно, до і після лікування, а також ІFN-γ у 74% зразків була нижчою за межу виявлення. Щодо TGF-β2, то концентрація у 36% зразків, взятих до лікування, і у 37% зразків, отриманих після лікування, була нижчою за межу виявлення. Концентрація TGF-β1 у всіх зразках була вищою за межу виявлення. У зв'язку з наявністю великої кількості зразків, у яких концентрація досліджуваних речовин була поза межею виявлення, та розподілу даних, відмінного від нормального, для аналізу вмісту цитокінів були застосовані непараметричні критерії. За допомогою знакового рангового критерію Вілкоксона порівнювали значення до і після лікування у групі, а за допомогою критерію Краскела–Волліса й U-критерію Манна–Вітні порівнювали значення між групами терапії до і після лікування. Непараметричні критерії були двобічними. Дані представлені як середнє, діапазон і верхній кuartиль. Статистичний аналіз зроблено за допомогою пакета програм SPSS для Windows. Статистично значущими вважали відмінності при значенні P≤0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Після лікування у дітей із ІgЕ-асоційованим САЕД скоригований¹ сироватковий рівень СРБ був вищим у групі LGG, ніж у групі плацебо (табл. 1 і рис. 1). Проте у всій популяції дослідження та у немовлят із ІgЕ-опосередкованою АКМ після лікування не виявлено достовірної різниці між групами терапії.

У немовлят із ІgЕ-опосередкованою АКМ скоригована сироваткова концентрація рЕ-селектину була вищою в групах LGG і суміші пробіотиків, ніж у групі плацебо (табл. 1). У всій популяції дослідження та у дітей із ІgЕ-асоційованим САЕД після лікування не виявлено достовірної різниці між групами терапії (табл. 1). Скоригована концентрація рІСАМ-1 не відрізнялася між групами терапії, як у загальній популяції дослідження, так і в підгрупах із ІgЕ-чутливістю (дані не наведено).

Серед дітей із ІgЕ-асоційованим САЕД секреція ІL-6 під час лікування збільшилася в групі LGG (P=0,023; критерій Вілкоксона), чого не спостерігалось в групі су-



Примітки: 1. СРБ – С-реактивний білок. 2. Значення до лікування не скориговані. Значення після лікування скориговані з урахуванням значень до лікування. 3. *Критерій Фішера: LGG vs плацебо, P=0,021.

Рис. 1. Показник СРБ до та після лікування у дітей із ІgЕ-асоційованим САЕД у всіх групах терапії.

міші пробіотиків і групі плацебо (табл. 2 і рис. 2). Тому при порівнянні груп терапії за допомогою U-критерію Манна–Вітні концентрація ІL-6 після лікування була вищою в групі LGG, ніж у групі плацебо (P=0,036; табл. 2).

У загальній групі дітей із САЕД концентрація ІL-10 достовірно підвищилася в групі суміші пробіотиків (P=0,016), водночас зміни в групах LGG і плацебо не були значущими. Проте рівень ІL-10 після лікування був вищим у групі LGG (P=0,046) і групі суміші пробіотиків (P=0,039), ніж у групі плацебо (табл. 2). У дітей із ІgЕ-асоційованим САЕД у всіх групах терапії концентрація ІL-10 під час лікування достовірно не змінювалася (табл. 2).

Жоден із видів терапії не впливав на зміну концентрації ІL-4, TGF-β1 і TGF-β2, як у всій популяції дослідження, так і в немовлят із ІgЕ-асоційованим САЕД (дані не наведено). Рівень ІFN-γ був низьким у всіх підгрупах і не змінювався після лікування (дані не наведено).

Результати дослідження показали достовірне підвищення концентрації СРБ у дітей із ІgЕ-асоційованим

¹Тут і далі по тексту: скоригований показник – показник, скоригований із поправкою на вихідні дані (тобто з урахуванням значень до лікування або до провокаційної проби).

Таблиця 2

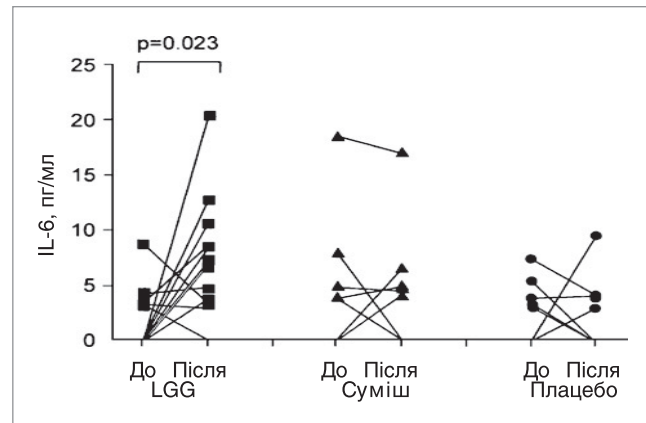
Концентрація ІЛ-6 та ІЛ-10 до і після 4-тижневого лікування у дітей із САЕД загалом та із ІgE-асоційованим САЕД, зокрема, залежно від отримуваної терапії

Показник	n	ІЛ-6 (пг/мл)			ІЛ-10 (пг/мл)		
		До лікування	Після лікування	Значення P*	До лікування	Після лікування	Значення P*
САЕД							
LGG	47	1,1 (0,0, 0-15,4)	2,4 (3,8, 0-20,3)	0,070	1,6 (3,0, 0-7,9)	2,4 (4,4, 0-11,3)***	0,158
Суміш	38	2,3 (3,9, 0-22,6)	2,6 (3,6, 0-35,8)	0,897	1,3 (3,4, 0-4,9)	2,5 (3,8, 0-16,8)***	0,016
Плацебо	36	0,7 (0,0, 0-7,4)	2,5 (0,0, 0-61,2)	0,610	1,2 (3,0, 0-6,7)	1,5 (2,5, 0-19,0)	0,877
ІgE-асоційований САЕД							
LGG	26	0,9 (0,0, 0-8,7)	3,4 (6,9, 0-20,3)**	0,023	1,5 (3,0, 0-5,0)	2,3 (4,4, 0-11,3)	0,338
Суміш	19	2,1 (3,9, 0-18,5)	2,0 (4,1, 0-17,0)	0,866	1,2 (3,3, 0-4,9)	2,1 (3,9, 0-5,5)	0,075
Плацебо	24	1,0 (0,0, 0-7,4)	0,9 (0,0, 0-9,5)	0,499	1,2 (3,2, 0-6,7)	2,0 (3,4, 0-19,0)	0,593

Примітки: 1. САЕД – синдром атопічної екзemi/дерматиту. 2. Дані виражені як середнє (верхній кuartиль, діапазон). 3. *Критерій Вiлкоксона. 4. **U-критерій Манна–Вітні: LGG vs плацебо після лікування, P=0,036. 5. *** U-критерій Манна–Вітні: LGG vs плацебо після лікування, P=0,046; суміш vs плацебо, P=0,039.

САЕД, які отримували LGG, порівняно з групою плацебо. СРБ – це маркер запалення, низькі рівні якого відображують субклінічне запалення, наприклад атеросклероз [15]. ІЛ-6 індукуює активацію гена СРБ у гепатоцитах і стимулює його секрецію [16]. У дослідженні М. Viljanen et al. продемонстроване паралельне підвищення ІЛ-6 і СРБ у дітей із ІgE-асоційованим САЕД, які отримували LGG. Відомо, що при гострих алергічних реакціях рівні СРБ та ІЛ-6 корелюють між собою [17,18], а ІЛ-6 корелює з площею еритеми [17]. Проте у раніше опублікованому дослідженні М. Viljanen et al. [13] серед дітей із ІgE-асоційованим САЕД виразність симптомів САЕД знижувалася більшою мірою у групі LGG, ніж у групі плацебо. На підставі цих результатів можна припустити наявність певного механізму лікування (наприклад, кишкового запалення, яке впливає на загоєння екзemi). Біологічні функції СРБ різноманітні. Він активує комплемент, за допомогою якого здійснюється фагоцитоз [19]. СРБ не сприяє утворенню конвертази С5, і тому активація комплементу, ініційована СРБ, не опосередковує прозапальні реакції та пошкодження мембран. У культурі клітин СРБ пригнічував продукцію різних запальних цитокінів (зокрема TNF- α і IFN- γ) і хемокінів, але підсилював вироблення ІЛ-10 [20].

Серед дітей із ІgE-асоційованим САЕД концентрація ІЛ-6 у плазмі під час лікування LGG підвищилася, і рівень цього інтерлейкіну після терапії був вищим у групі LGG, ніж у групі плацебо. Це свідчить про прямий вплив LGG на епітеліальні клітини і моноцити/макрофаги кишечника. Цікавим є той факт, що суміш пробіотиків, попри наявність у ній LGG у тій самій кількості, не впливала на концентрацію ІЛ-6. Поясненням цього може бути антагонізм між пробіотичними штамами. Так, наприклад, лактобактерії заміщували бактеріальні патогени на клітинній поверхні епітеліальних клітин лінії Сасо-2 [24]. Різні штами можуть конкурувати за місце або рецептори чи мати негативний адитивний вплив один на одного. Стимуляція мононуклеарних клітин периферичної крові штамом LGG призводила до продукції ІЛ-6, швидше за все, моноцитами [22]. У кишковій слизовій оболонці ІЛ-6 регулює синтез загального білка слизової, продукцію ІgА лімфоцитами В пейерових пляшок, а також збільшує кількість ІgА-продукуючих клітин у популяції лімфоцитів В апендикса [23,24]. Це може пояснити раніше отримані дані про збільшення рівня ІgА у випорожненнях внаслідок



Примітка. Значення P отримане за допомогою критерію Вiлкоксона. Рис. 2. Концентрація ІЛ-6 до та після лікування у дітей із ІgE-асоційованим САЕД у всіх групах терапії

док лікування LGG у дітей із ІgE-асоційованим САЕД [25]. ІЛ-6 також сприяє посиленню синтезу рІСАМ-1 і рЕ-селектину в ендотеліальних клітинах [26]. Крім того, цей інтерлейкін може реалізувати протизапальні ефекти у здорових людей, стимулюючи продукцію ІЛ-10, антагоніста рецептора ІЛ-1 і плазмового кортизолу [27]. Через свій розчинний рецептор ІЛ-6 може регулювати відновлення епідермального бар'єра після пошкодження шкіри [28], що може мати значення і в загоєнні шкіри при САЕД.

В описуваному дослідженні концентрація рЕ-селектину була вищою у немовлят із ІgE-опосередкованою АКМ, які вживали пробіотики, порівняно з тими, що отримували плацебо. Розчинний Е-селектин виявляється в плазмі як здорових дітей, так і дітей із атопією, він має достовірну кореляцію з важкістю САЕД [29]. Запальні цитокіни, такі як TNF- α , індукують посилення синтезу молекул адгезії, зокрема рЕ-селектину, на ендотеліальних клітинах органів-мішеней запального процесу. Після відокремлення від ендотеліальних клітин ці розчинні молекули адгезії можуть зберігати свою здатність зв'язувати рецептори, таким чином, можливо, обмежуючи процес запалення [30]. У дітей із АКМ пробіотики підвищували секрецію IFN- γ периферичними лімфоцитами *in vitro* [14].

У загальній популяції дослідження концентрація ІЛ-10 підвищилася після лікування сумішшю пробіотиків.



Клінічно
доведено^{1,2}

Якщо тільки дієта при алергії не допомагає, додай Према^{®3}

Лактобактерії, що входять до складу Према[®], – *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG[®])

- 🌀 підвищують ефективність терапії харчової алергії на 40%³
- 🌀 мають найбільшу в світі доказову базу ефективності та безпеки при atopічному дерматиті¹

ПРЕМА[®] саше



Якщо алергія супроводжується закрепами, – однократно 1 саше на добу

ПРЕМА[®] для дітей



Дітям від народження – однократно 10 крапель на добу

ПРЕМА[®] 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[®] – *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG[®]).
 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.

Після лікування рівень ІЛ-10 у обох групах пробіотиків був вищим, ніж у групі плацебо. У дітей із САЕД терапія LGG протягом чотирьох тижнів підвищувала здатність мононуклеарів периферичної крові секретувати ІЛ-10 [11]. У дітей, яких лікували комбінацією двох штамів лактобактерій, не спостерігалось жодних значущих змін у продукції ІЛ-10 мононуклеарними клітинами периферичної крові, стимульованими *in vitro* [12]. Стимуляція мононуклеарів периферичної крові пробіотичною бактерією LGG *in vitro* тільки незначно підвищувала вироблення ІЛ-10 [22]. Слід наголосити на тому, що в дослідженні М. Viljanen et al. було показано зміни концентрації ІЛ-10 *in vivo*, а інші дослідники вивчали секрецію ІЛ-10, індуковану *in vitro*. У попередньому своєму дослідженні автори не відзначили сприятливого клінічного ефекту суміші пробіотиків на зменшення виразності симптомів САЕД та АКМ [13], проте вона підвищувала продукцію ІЛ-10. Неістотний клінічний ефект суміші пробіотиків, яка містила не тільки LGG, але й інші пробіотичні штами, можна пояснити активацією ІЛ-10 - інтерлейкіну, який може відігравати роль у розвитку САЕД. У зразках шкіри, ураженої САЕД, була показана збільшена експресія мРНК ІЛ-10, а моноцити пацієнтів із САЕД спонтанно продукували ІЛ-10 у вищій кількості, ніж особи із групи контролю [31]. Досліди на мишачій моделі алергічного дерматиту показали, що ІЛ-10 сприяє Th2-відповіді, пригнічує Th1-відповідь та посилює акумуляцію еозинофілів у шкірі [32]. З іншого боку, підвищений рівень ІЛ-10 був асоційований із індукцією пероральної толерантності, як показали дослідники на тваринних моделях [33,34]. Крім того, ІЛ-10 пригнічував продукцію цитокінів Th1- та Th2-профілю у відповідь на інгаляційні алергени у осіб із нормальним імунітетом і пацієнтів з алергією, які отримували специфічну імунотерапію [35]. У мишей ІЛ-10 брав участь у контролі кишкового запалення регуляторними лімфоцитами Т [36]. Показано також взаємозв'язок індукції регуляторних лімфоцитів Т із «переростанням» дітьми АКМ [37]. Вплив ІЛ-10 як імуномодулювального цитокіну є, скоріше за все, суперечливим і може бути також специфічним для конкретного захворювання.

Концентрація ІЛ-4, ІFN- γ , TGF- β 1 і TGF- β 2 у плазмі під час лікування значуще не змінювалася. Ці цитокіни мають важливе значення для розвитку імунної відповіді та алергічних реакцій. Неспроможність показати зміни в їхній концентрації жодним чином не виключає того, що вони також зазнають впливу пробіотиків. За своєю природою цитокіни і хемокіни є місцевими медіаторами, і, можливо, лише при значних змінах вони виходять у кров'яне русло і можуть бути виявлені в плазмі пацієнтів. Крім того, період півжиття цих речовин варіює і може бути досить коротким.

Це перше дослідження, у якому було показано вплив пробіотичних бактерій *in vivo* на маркери запалення у пацієнтів із алергією. Дещо несподіваним результатом

виявилось підвищення рівня маркерів, пов'язаних з активацією вродженого імунітету. Це, на думку авторів, є одним із наслідків дії пробіотиків при САЕД. Після лікування LGG відбувалося підвищення концентрації ІЛ-6 і СРБ, але ці зміни спостерігалися лише у дітей із ІgE-асоційованим САЕД. Це може свідчити про те, що імунологічні ефекти LGG зазнають модифікуючого впливу факторів організму-господаря.

Проведене дослідження обмежувалося аналізом зразків периферичної крові немовлят, а оцінити зміни у клітинах кишечника, які є мішенню дії пробіотиків, не було можливості. Активація ІЛ-6 наводить на думку, що мішенями для впливу пробіотичних бактерій є клітини вродженого імунітету (наприклад, моноцити – макрофаги – дендритні клітини). Відомо, що дендритні клітини, отримані з персерових бляшок, особливо інтенсивно виробляють ІЛ-6 [38]. Цей інтерлейкін продукують також епітеліальні клітини, але дослідження *in vitro* показали, що лактобактерії, серед них і LGG, не здатні стимулювати продукцію ІЛ-6 у лінії епітеліальних клітин [39]. Наведені дані підтримують тезу про те, що у немовлят за активацію ІЛ-6, індуковану вживанням LGG, відповідальні клітини моноцитарного ряду. Результати М. Viljanen et al. непрямо доводять, що дисфункція кишкових антигенпрезентуючих клітин відіграє фундаментальну роль у розвитку ІgE-асоційованого САЕД, оскільки клінічні та імунологічні впливи LGG проявлялися в пацієнтів саме із цією патологією.

Цікавим є той факт [40], що в імунну відповідь кишечника на харчові алергени залучені механізми запалення. На моделі мишей із трансгенним рецептором лімфоцитів Т було показано, що активація ЦОГ-2-залежних метаболітів арахідонової кислоти, наприклад простагландину E2, є відповідальною за зменшення імунної відповіді кишечника на харчові антигени. Коли харчовий антиген вводився разом з інгібіторами ЦОГ-2 (що, як відомо, є ліками із протизапальними властивостями), то стимуляція цим антигеном антигенспецифічних лімфоцитів Т *lamina propria* призводила до запалення в кишечнику [40]. Експресія ЦОГ-2 є високою в макрофагах та індукується під дією компонентів бактеріальної клітини, наприклад ліпополісахариду. Можна припустити, що активація макрофагів пробіотиками [22,41] може індукувати ЦОГ-2-залежне зменшення відповіді на харчові антигени. Результати М. Viljanen et al. свідчать на користь того, що стимуляція кишкової імунної відповіді та індукція неінтенсивного запалення пробіотиками може, як це не парадоксально, зменшувати виразність алергічних симптомів [13,25].

Реферативний огляд підготовлено за матеріалами:

Viljanen M., Pohjavuori E., Haahntela T., Korpela R., Kuitunen M., Sarnesto A., Vaarala O., Savilahti E. **Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic eczema-dermatitis syndrome** // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 115 (6). – P. 1254–9.