

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

**M. Viljanen<sup>1</sup>, E. Savilahti<sup>2</sup>, T. Haahtela<sup>1</sup>, K. Juntunen-Backman<sup>1</sup>,  
R. Korpela<sup>3,4</sup>, T. Poussa<sup>5</sup>, T. Tuure<sup>3</sup>, M. Kuitunen<sup>1</sup>**

## **Пробіотики у лікуванні синдрому atopічної екземи/дерматиту в немовлят: подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження**

<sup>1</sup> Клініка дерматології та алергології (The Skin and Allergy Hospital), Гельсінський університет (University of Helsinki), Фінляндія

<sup>2</sup> Дитячо-підліткова лікарня (The Hospital for Children and Adolescents), Гельсінський університет, Фінляндія

<sup>3</sup> Valio Research and Development, м. Гельсінкі, Фінляндія

<sup>4</sup> Інститут біомедицини (Institute of Biomedicine), відділення фармакології, Гельсінський університет, Фінляндія

<sup>5</sup> Статистичне консультування (STAT-Consulting), м. Тампере, Фінляндія

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):14-21

*Пробіотичні бактерії зменшують виразність симптомів синдрому atopічної екземи/дерматиту (САЕД) у дітей із харчовою алергією. Метою дослідження було встановити, чи мають пробіотичні бактерії сприятливий вплив при САЕД.*

**Пацієнти і методи.** У дослідження включено 230 дітей із САЕД і підозрою на алергію до коров'ячого молока. Після рандомізації діти протягом чотирьох тижнів вживали подвійним сліпим методом *Lactobacillus GG* (LGG), суміш чотирьох пробіотичних штамів або плацебо. Одночасно вони дотримувалися елімінаційної дієти та одержували місцеву терапію. Тяжкість САЕД у ході дослідження оцінювали за шкалою SCORAD. Через чотири тижні після закінчення лікування у 120 дітей за допомогою подвійного сліпого плацебо-контрольованого провокаційного тесту діагностували алергію до коров'ячого молока.

**Результати.** У загальній групі дослідження середній показник SCORAD знизився на 65% (вихідний індекс становив 32,5), проте між групами терапії не відзначено різниці як одразу після лікування, так і через чотири тижні після його закінчення. У дітей із алергією до коров'ячого молока також не виявлено будь-яких достовірних змін після лікування. Проте у немовлят із IgE-чутливістю у групі LGG індекс SCORAD знижувався сильніше, ніж у групі плацебо (-26,1 vs -19,8 (P=0,036), при порівнянні показників на початку дослідження та через чотири тижні після закінчення терапії. Виключення з аналізу дітей, які вживали антибіотики, зробило різницю між групами лікування ще більшою у немовлят із IgE-чутливістю.

**Висновки.** Лікування LGG може зменшувати виразність симптомів САЕД у дітей із IgE-чутливістю, проте не у дітей без IgE-чутливості.

**Ключові слова:** atopічний дерматит, харчова алергія, немовлята, *Lactobacillus GG*, пробіотик, лікування.

### **Вступ**

Синдром atopічної екземи/дерматиту (САЕД) у немовлят часто є першим проявом алергічної патології та у багатьох випадках пов'язаний із гіперчутливістю до тих чи інших компонентів їжі [1–3]. Епідеміологічні дані наводять на думку, що збільшення захворюваності на алергічну патологію можуть зумовлювати такі фактори, як зміни у кишковій мікрофлорі, зниження частоти інфекцій, що передаються фекально-оральним шляхом, та зменшення вмісту мікроорганізмів у продуктах харчування [4–7]. Непрямим свідченням на користь цього є факт, що у дітей із atopією мікрофлора кишечника містить більше коліморфних бактерій і клостридій та менше біфідо- і лактобактерій, ніж мікрофлора дітей без atopічних захворювань [4,7]. Проте це питання не є однозначним, оскільки в одному дослідженні було показано високу частоту лактобацил серед дітей із алергією [5]. Пробіотичні бактерії позитивно впливають на організм господаря, коригуючи баланс мікроорганізмів [8]. Зокрема вони можуть мати протиалергічні ефекти, реалізуючи їх через стимуляцію продукції Th1-цитокінів [9,10], трансформуючого фактора росту β (TGF-β) [11,12] і кишкового IgA [13,14]. Пробіотичні бактерії можуть також зменшувати виразність симптомів САЕД і алергії до коров'ячого молока (АКМ) у немовлят, проте цьому питанню присвячено лише кілька досліджень [11,15,16].

М. Viljanen та співавт. провели рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, **мета** якого полягала у виявленні будь-яких позитивних впливів пробіотичних бактерій на перебіг САЕД. Дослідники вивчали

ефективність самої *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), її комбінації з трьома іншими пробіотиками та плацебо в немовлят із САЕД, у яких підозрювали алергію до коров'ячого молока (АКМ).

### **Матеріал і методи дослідження**

#### *Пацієнти*

Дослідження проводили з листопада 1999 р. по березень 2002 р. у Клініці дерматології та алергології при Центральній лікарні Гельсінського університету (Фінляндія). Критеріями включення в дослідження були:

- вік до 12 міс. на момент залучення у дослідження;
- симптоми, які дають змогу припустити наявність АКМ, постійні симптоми САЕД;
- відсутність постійного прийому пробіотичних препаратів (більше одного тижня протягом 6 тижнів перед включенням у дослідження).

Серед немовлят, скерованих із місцевих закладів охорони здоров'я (n=431), батьки 284 (66%) погодилися на участь у дослідженні. Із 252 немовлят, які відповідали критеріям включення, 230 (середній вік 6,4 місяця, діапазон 1,4–11,9; 62% хлопчиків) завершили дослідження. Один із батьків кожної дитини дав письмову поінформовану згоду на участь дитини в дослідженні. Місцевий комітет із питань етики затвердив протокол дослідження.

#### *Оцінка і лікування САЕД*

Під час кількох послідовних візитів (рис.) той самий лікар ретельно оцінював тяжкість САЕД за шкалою тяжкості перебігу atopічного дерматиту (SCORAD) [17].

1-й		2-й		3-й		4-й		5-й	Візити
	4 тижні		4 тижні		1-2 тижні		1-2 тижні		Інтервал
	----- -- ..... .. ----- --		..... .. ----- --		===.. ... ----- ..		===.. ... ----- ..		
	• Індекс SCORAD • Аналіз випорожнень • Прик-тест • Аналіз крові		• Індекс SCORAD • Аналіз випорожнень		Індекс SCORAD				Діагноз алергії на коров'яче молоко
-----	<i>Lactobacillus</i> GG, суміш пробіотиків або плацебо								
.....	Елімінація коров'ячого молока								
-----	Місцеве лікування; заповнення щоденника симптомів								
=====	Подвійна сліпа плацебо-контрольована провокаційна проба на переносимість коров'ячого молока, кожен суміш вживали протягом 5 днів								

Рис. Протокол дослідження

За цією шкалою визначають площу ураження шкіри (0–100%); інтенсивність ураження (яку оцінюють за допомогою референтних фотографій) як суму балів кожного з показників: еритема, набряк/утворення папул, мокнуття/кірки, екскоріація, ліхеніфікація і сухість шкіри (кожен показник оцінюють в 0–3 бали, максимальна сума – 18 балів); виразність суб'єктивних симптомів, зокрема свербіж і втрати сну (кожен показник оцінюють у 0–10 балів, максимальна сума – 20 балів). Суб'єктивні симптоми оцінювали батьки немовлят. Індекс SCORAD розраховували таким чином: площа ураження/5 + 3,5 x інтенсивність + виразність суб'єктивних симптомів (максимальний індекс – 103). Батьків інструктували про необхідність постійного змащування ділянок з atopічним дерматитом пом'якшувальними засобами та нанесення за потреби 1% гідрокортизону, але не довше ніж два тижні поспіль (кількість використаного препарату нотували під час кожного візиту).

#### Прик-тест і визначення концентрації IgE

Прик-тест (шкірна алергопроба) з комерційно виготовленими екстрактами алергенів яєчного білка (Alyostal prick test, Stallergenes SA, Антоні, Франція), шерсті котів і собак та пилку берези (Soluprick, ALK-Abello, Хьорсхольм, Данія) проводили відповідно до стандартної методики [18]. Також проводили дубльовані проби, визначаючи алергічну відповідь на такі продукти: знежирене коров'яче молоко; наявні у продажу суміші для немовлят (панель із 10 сумішей): на основі коров'ячого молока (адаптованих), високогідролізованого білка, амінокислот

та соєвого білка; злакові зерна та очищений гліадин [19]. Будь-яка папула, середній діаметр якої перевищував на  $\geq 3$  мм негативний контроль, вважалась позитивним результатом. Концентрацію антиген-специфічних IgE (до білка коров'ячого молока і пшениці) у сироватці крові вимірювали за допомогою системи Pharmacia CAP system RAST FEIA (Pharmacia Ltd, Уппсала, Швеція).

#### Елімінаційна дієта

На початку дослідження усі продукти, які містять коров'яче молоко, були еліміновані із харчування дітей та матерів, які годували грудьми (рис. 1). Усі діти отримували високогідролізовану суміш на основі білка молочної сироватки (Peptidi-Tutteli®, Valio Ltd, Гельсінкі, Фінляндія). Якщо будь-який інший продукт підозрювали в спричиненні симптомів, його також елімінували.

#### Лікування пробіотиками

Під час першого візиту немовлят рандомізували на отримання подвійним сліпим методом одного з трьох препаратів (рис. 1) протягом чотирьох тижнів:

- група LGG (n=80) отримувала капсули, що містили  $5 \times 10^9$  колоніютворюючих одиниць (КЮО) *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103);
- група суміші пробіотиків (n=76) отримувала капсули, що містили:
  - $5 \times 10^9$  КЮО LGG;
  - $5 \times 10^9$  КЮО *L. rhamnosus* LC705 (LC705);
  - $2 \times 10^8$  КЮО *Bifidobacterium breve* Bb199;

Таблиця 1

Характеристика немовлят із САЕД (уся популяція дослідження) і підтвердженою алергією на коров'яче молоко залежно від отримуваного лікування

Характеристика	САЕД			Алергія на коров'яче молоко		
	LGG (n=80)	Суміш (n=76)	Плацебо (n=74)	LGG (n=44)	Суміш (n=44)	Плацебо (n=32)
Вік (місяці)	6,1 (1,8-11,1)	6,3 (1,4-11,4)	6,8 (2,4-11,9)	5,9 (1,8-10,8)	5,8 (1,4-11,4)	6,1 (2,5-11,6)
Виключно грудне вигодовування (місяці)	1,8 (0-5)	1,7 (0-5)	1,8 (0-6)	2,1 (0-5)	2,0 (0-5)	2,3 (0-6)
Вік, у якому вводили суміш на основі коров'ячого молока (місяці)	2,0 (0-10)	1,9 (0-8)	1,8 (0-10)	2,5 (0-10)	2,3 (0-8)	2,4 (0-10)
Вік, у якому вводили тверду їжу (місяці)	3,8 (1,5-6,0)	3,7 (2-5,2)	3,8 (1,5-6)	4,0 (1,5-6)	3,8 (2,5-5,2)	4,0 (2,5-6)
Топічний гідрокортизон (г), 1-3-й візити	45 (0-500)	45 (0-300)	38 (0-300)	60 (0-230)	40 (1-300)	50 (5-300)
Антибіотикотерапія, 1-3-й візити, n (%)	20 (25)	28 (37)	20 (27)	12 (27)	18 (42)	7 (22)
Шлунково-кишкові інфекції, 1-3-й візити, n (%)	11 (14)	10 (13)	10 (14)	4 (9)	6 (14)	6 (19)

Таблиця 2

**Динаміка тяжкості перебігу САЕД (індексу SCORAD) у дітей із САЕД (уся популяція дослідження), алергією на коров'яче молоко та без неї залежно від групи лікування**

Показник		САЕД (n = 230)			АКМ+ (n=120)			АКМ- (n=110)		
		LGG (n=80)	Суміш (n=76)	Плацебо (n=74)	LGG (n=44)	Суміш (n=44)	Плацебо (n=32)	LGG (n=36)	Суміш (n=32)	Плацебо (n=42)
1-й візит	Середнє	34,3	33,3	29,9	33,9	33,4	32,9	34,7	33,1	27,6
	СВ	17,2	15	12,2	17,5	14,7	12,3	17,0	15,7	11,8
Різниця (1-й візит – 2-й візит)	Середнє	-16,6	-14,0	-14,2	-15,1	-14,5	-15,2	-18,3	-13,4	-13,4
	СВ	13,0	12,9	10,3	14,0	13,7	10,3	11,6	11,8	10,4
Різниця (1-й візит – 3-й візит)	Середнє	-22,9	-20,4	-20,3	-22,7	-19,4	-21,4	-23,2	-21,9	-19,4
	СВ	16,1	15,8	12,6	17,5	15,9	13,6	14,5	15,7	11,9

Примітки: САЕД – синдром атопічної екземи/дерматиту; АКМ+ – наявність алергії на коров'яче молоко; АКМ – відсутність алергії на коров'яче молоко; СВ – стандартне відхилення.

– 2x10<sup>9</sup> КУО *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS (*Propionibacterium* JS);

- група плацебо (n=74) отримувала лише інертний матеріал, мікросталічну целюлозу.

Уміст капсули змішували з їжею і вживали двічі на день. Усі три препарати (надані Valio Ltd) мали ідентичний вигляд, запах і смак. Коди капсул були розкриті після того, як усі дані були проаналізовані. Батьків попереджали про те, щоб вони не давали дітям інші пробіотичні препарати під час дослідження.

**Щоденник симптомів**

У щоденнику симптомів батьки щодня відзначали будь-які шкірні, гастроінтестинальні чи респіраторні симптоми, початок вживання дитиною нової твердої їжі та застосування антибіотиків.

**Діагностика алергії на коров'яче молоко**

Під час третього візиту, коли виразність симптомів зменшувалася, розпочинали подвійну сліпу плацебо-контрольовану провокаційну пробу на переносимість коров'ячого молока (рис. 1). Для цього суміш на основі коров'ячого молока (Tutteli®, Valio Ltd) змішували з високогідролізованою сумішшю (1:2), щоб смак такої суміші не відрізнявся від плацебо (для якого використовували тільки високогідролізовану суміш). Провокаційний тест починали із нанесення крапель на шкіру з подальшим пероральним вживанням суміші по 2, 10, 50 і 100 мл з інтервалом 30 хвилин. Якщо під час провокаційної проби і протягом періоду 2-годинного спостереження симптоми не проявлялися, дитині призначали вживання 400–600 мл такої суміші вдома протягом наступних чотирьох днів, за винятком випадків виникнення побічних реакцій. Під час четвертого візиту, після періоду «вимивання» 2–9 днів, суміш для проведення провокаційної проби змінювали і процедуру повторювали. Потім за щоденником симптомів порівнювали два періоди провокаційного дослідження й оцінювали, під час якого з них виникали симптоми. Після цього код прийому суміші розкривали. Алергію до коров'ячого молока діагностували у 120 немовлят, у яких спостерігалися кропив'янка, чітке погіршення перебігу САЕД, блювання, діарея, а також підтвержене лікарем утруднене свистяче дихання (візинг), алергічний риніт або кон'юнктивіт під час вживання суміші на основі коров'ячого молока. У 110 дітей результати провокаційної проби були негативні, на підставі чого у них був виключений діагноз АКМ. Переносимість інших складових їжі під час провокаційного тесту не вивчалася.

**Визначення IgE-асоційованого САЕД**

Будь-яка дитина, у якій виявлено позитивний прик-тест або концентрацію IgE до будь-якого тестованого антигену понад 0,7 кОд/л (кілоодиниць на літр), вважалася такою, що має IgE-асоційований САЕД.

**Дослідження зразків випорожнень**

Парні зразки випорожнень (1-й і 2-й візити) було отримано від 52 дітей. Усі зразки заморожували за температури -20°C протягом 15 хв. (якщо зразки брали вдома, то їх замороженими привозили в лікарню) і надалі зберігали за температури -70°C до проведення аналізу. В отриманих зразках визначали концентрацію анаеробних бактерій (агар із серцево-мозковою витяжкою, Lab M, Ланкашир, Велика Британія), молочнокислих бактерій (агар MRS (для культивування лактобактерій за Маном, Рогозою і Шарпом), Oxoid Ltd, Бесінгсток, Велика Британія) і біфідобактерій (рафінозний агар) [20]. Концентрацію двох штамів лактобактерій визначали, використовуючи агар MRS-ванкоміцин (Oxoid Ltd), а *Propionibacterium* JS – модифікований агар YEL [21]. Межа виявлення становила 10<sup>5</sup> КУО/г для біфідобактерій і 10<sup>3</sup> КУО/г для інших бактерій.

**Припинення участі в дослідженні**

Дослідження не завершили 22 немовлят з наступних причин: 2 дитини змінили місце проживання; 11 не почали елімінаційну дієту, а їхні шкірні симптоми послаблювалися під впливом місцевої терапії; у 4 була непереносимість високогідролізованої суміші; для батьків 3 дітей протокол дослідження був занадто складним; у 2 випадках немовлята були госпіталізовані з приводу тяжкого САЕД і припинили лікування, яке їм призначили у дослідженні.

Серед епізодів припинення участі в дослідженні 18 трапилося між 1-м і 2-м візитом, а чотири – між 2-м і 3-м. Щодо груп лікування, то п'ять епізодів припинення участі відбулося в групі LGG, 9 – у групі суміші пробіотиків і 8 – у групі плацебо.

**Статистичний аналіз**

Розмір вибірки обчислювали на основі індексу SCORAD. Було прийнято, що порівняно з плацебо активне лікування (LGG або суміш пробіотиків) має відрізнятися на 8 балів за SCORAD. Враховуючи значення звичайного стандартного відхилення 9,5, дослідники обчислили, що для усіх парних порівнянь вибірка розміром 40 дітей у кожній групі має силу 90% для визна-

Таблиця 3

**Динаміка тяжкості перебігу САЕД (індексу SCORAD)  
у дітей залежно від наявності зв'язку із IgE та отриманого лікування**

САЕД	Індекс SCORAD на початку дослідження	Показник	LGG	Суміш	Плацебо	Анова (значення P)	LGG vs плацебо (значення P)*
Асоційований із IgE **	<30	СП на початку дослідження	21,2	21,3	19,5	0,830	0,613
		СП під час 3-го візиту	9,5	11,0	9,1		
		Різниця	-11,7	-10,3	-10,4		
		СВ	8,1	6,1	8,3		
		n	18	22	23		
	≥30	СП на початку дослідження	48,1	41,2	40,4	0,037	0,075
		СП під час 3-го візиту	12,8	14,7	11,2		
		Різниця	-35,4	-26,6	-29,1		
		СВ	13,7	13,7	8,5		
		n	28	22	23		
	Будь-який (усі пацієнти)	СП на початку дослідження	37,6	31,3	29,9	0,027	0,036
		СП під час 3-го візиту	11,5	12,8	10,2		
Різниця		-26,1	-18,4	-19,8			
СВ		16,6	13,3				
	n	46	44				
Не асоційований із IgE	СП на початку дослідження	29,8	36,1		0,508	0,545	
	СП під час 3-го візиту	11,1	12,9	8,8			
	Різниця	-18,7	-23,2	-21,1			
	СВ	14,7	18,6	12,8			
	n	34	32	28			

Примітки: САЕД – синдром атопічної екземи/дерматиту; СП – середній показник; СВ – стандартне відхилення.  
\* Критерій Фішера; \*\* Позитивний прик-тест або концентрація антиген-специфічного IgE ≥ 0,7 кОд/л.

чення різниці, яка статистично значуща на рівні 0,05. Під спостереженням перебували майже 80 немовлят у кожній групі. Оскільки діагностику АКМ проводили після лікування, діагноз АКМ був встановлений тільки у половини учасників дослідження.

Індекс SCORAD був основною змінною, яка вивчалася в дослідженні. Оскільки невідомо, через який час після введення пробіотиків у організмі людини настає можливий ефект, M. Viljanen та співавт. ще до початку дослідження запланували оцінювати зміни показників на другому візиті (після чотирьох тижнів лікування) і третьому візиті (через чотири тижні після закінчення лікування) порівняно з вихідними. Для оцінки зміни індексу SCORAD у групах лікування використовували дисперсійний аналіз (ANOVA). Для порівняння показників між групами пробіотиків і групою плацебо використовували критерій Фішера (критерій найменшої значущої різниці). Різниця між показниками в ході лікування наведена як середнє з 95% довірчим інтервалом (ДІ).

Для оцінки впливу вихідних характеристик на показники лікування використовували ANOVA (зі змішаними ефектами). За допомогою цього аналізу було встановлено достовірний ( $p < 0,05$ ) зв'язок показників груп лікування з наявністю IgE-асоційованого перебігу, а також майже достовірний ( $p < 0,10$ ) зв'язок показників груп лікування з вихідним індексом SCORAD. Це свідчить про можливий вплив цих параметрів на результати терапії. У зв'язку з цим був проведений аналіз у підгрупах для визначення цих взаємозв'язків.

Для оцінки змін кількості бактерій у випорожненнях використовували критерій Краскела–Волліса й U-критерій Манна–Вітні.

**Результати дослідження та їх обговорення**

У таблиці 1 наведено основні клінічні характеристики різних груп лікування.

У всіх групах терапії симптоми САЕД поступово зникали, на що вказувало зменшення індексу SCORAD: від початку дослідження (1-й візит) до моменту одразу після закінчення терапії (2-й візит) цей показник у середньому знизився на 15,0, а через чотири тижні після закінчення лікування (3-й візит) цей показник знизився на 21,3 порівняно з початком дослідження. Щодо різниці індексів між 1-м і 2-м візитом, то цей показник не був відмінним між групами терапії, як серед дітей із САЕД, так і серед дітей із АКМ (табл. 2). Порівнюючи показники 1-го і 3-го візиту, автори дослідження показали, що у немовлят із САЕД, яких лікували LGG, було більш виразне (хоча і не достовірне) зниження балів, ніж у дітей групи плацебо (відмінність за середнім показником різниці балів -2,6; 95% ДІ: від -7,4 до 2,1;  $P=0,273$ ), а між групою, якій призначили суміш пробіотиків, і групою плацебо відмінностей не було (-0,1; 95% ДІ: від -5,0 до 4,7,  $P = 0,953$ ). Серед дітей із АКМ відмінність за середнім показником різниці балів між групами LGG і плацебо (середній показник зниження -1,3; 95% ДІ: від -8,6 до 6,1;  $P=0,730$ ) та між групами суміші пробіотиків і плацебо (2,0; 95% ДІ: від -5,3 до 9,4;  $P=0,582$ ) була також недостовірною (табл. 2).



Таблиця 4

**Динаміка тяжкості перебігу САЕД (індексу SCORAD) у дітей із САЕД, зокрема за наявності алергії на коров'яче молоко та зв'язку із ІgЕ, залежно від групи лікування після виключення немовлят, які приймали антибіотики**

Стан	Індекс SCORAD на початку дослідження	Показник	LGG	Суміш	Плацебо	Anova (значення P)	LGG vs плацебо (значення P)*
САЕД	Будь-який (усі пацієнти)	СП на початку дослідження	37,5	34,1	30,6	0,268	0,107
		СП під час 3-го візиту	12,1	11,3	9,8		
		Різниця	-25,4	-22,8	-20,9		
		СВ	16,8	14,5	13,2		
		n	60	47	54		
АКМ	Будь-який (усі пацієнти)	СП на початку дослідження	38,2	32,7	34,0	0,397	0,390
		СП під час 3-го візиту	12,4	12,4	11,8		
		Різниця	-25,9	-20,3	-22,2		
		СВ	18,5	12,5	14,5		
		n	32	25	25		
ІgЕ-асоційований САЕД	≥30	СП на початку дослідження	50,8	42,5	40,6	0,009	0,008
		СП під час 3-го візиту	12,4	13,9	12,1		
		Різниця	-38,4	-28,7	-28,5		
		СВ	13,0	11,7	8,9		
		n	23	17	18		
	Будь-який (усі пацієнти)	СП на початку дослідження	40,6	33,1	30,4	0,044	0,016
		СП під час 3-го візиту	12,1	11,0	10,7		
		Різниця	-28,5	-22,1	-19,7		
		СВ	17,5	12,8	13,3		
		n	36	28	33		

Примітки: САЕД – синдром атопічної екземи/дерматиту; СП – середній показник; СВ – стандартне відхилення; \* Критерій Фішера; \*\* Позитивний прик-тест або концентрація антиген-специфічного ІgЕ≥0,7 кОд/л.

При порівнянні результатів 1-го і 3-го візиту серед дітей із ІgЕ-асоційованим САЕД у групі LGG виявлено достовірно більше зниження індексу SCORAD, ніж у групі плацебо (P=0,036; табл. 3). Це зниження було переважно зумовлене впливом LGG на перебіг середньотяжкого і тяжкого САЕД (тобто САЕД із індексом SCORAD ≥30 на початку дослідження), хоча відмінність за середнім показником різниці балів між групами терапії у дітей із середньоважким і важким САЕД не досягла статистичної значущості (P=0,075). При порівнянні даних 1-го і 2-го візиту не було відзначено різниці між групами лікування у межах будь-якої із підгруп.

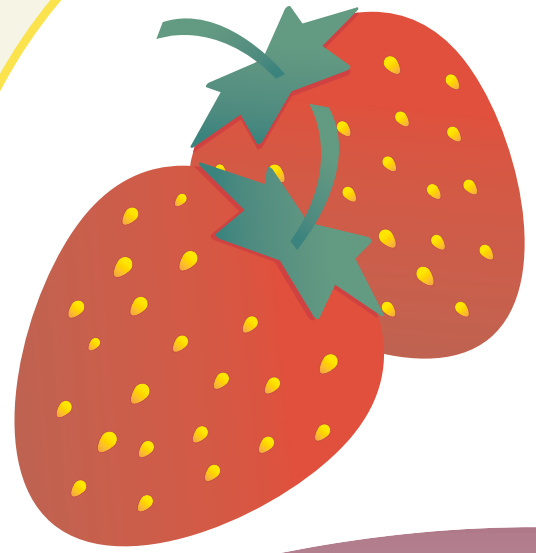
Оскільки антибіотики взаємодіють із кишковою мікробіотою, а кількість курсів антибіотикотерапії була високою і нерівномірно розподіленою між групами (табл. 1), дослідники провели вторинний аналіз, виключивши дітей, які отримували антибіотики між 1-м і 3-м візитом. Результати цього аналізу показали, що серед немовлят із ІgЕ-асоційованим САЕД індекс SCORAD знизився більшою мірою у групах LGG і суміші пробіотиків, ніж у групі плацебо, і різниця між групами пробіотиків і плацебо зросла порівняно з результатами первинного аналізу (табл. 4). Однак для загальної популяції дітей із САЕД різниця між групами лікування залишилася статистично незначущою (табл. 4).

Перед рандомізацією для отримання терапії штами LGG були виявлені у випорожненнях 6 із 18 немовлят у групі LGG, 2 із 17 у групі суміші пробіотиків та у 3 із 17

у групі плацебо. До лікування кількість пробіотичних бактерій у випорожненнях була низькою у всіх групах терапії (табл. 5). Одразу після лікування *Lactobacillus rhamnosus* GG кількість цих бактерій була високою, а кількість *Lactobacillus rhamnosus* LC705 і *Propionibacterium* JS – низькою. Після лікування сумішшю пробіотиків кількість усіх цих трьох бактерій була високою (табл. 5). У групі плацебо змін не спостерігалось. Внаслідок лікування відбулося збільшення загальної кількості лактобактерій у групі пробіотиків та їх зниження – у групі плацебо, і різниця між групами пробіотиків і групою плацебо була значущою (табл. 5). Загальна кількість біфідобактерій не зазнала суттєвих змін.

Аналіз даних дітей із САЕД загалом і зокрема тих, що також мали АКМ, не виявив сприятливого впливу пробіотичних бактерій на зниження індексу SCORAD. Проте результати аналізу у підгрупі немовлят із ІgЕ-асоційованим САЕД показали достовірне поліпшення перебігу атопічного дерматиту в групі LGG порівняно з групою плацебо, а в групі суміші такого ефекту не вивлено. Частка немовлят, яким давали антибіотики під час або незадовго після лікування пробіотиками, була значною, і після виключення таких дітей у пацієнтів із ІgЕ-асоційованим САЕД поліпшилися показники лікування, як у групі LGG, так і у групі суміші пробіотиків. Проте у групі плацебо виключення дітей, які вживали антибіотики, не вплинуло на індекс SCORAD.

У двох дослідженнях вживання LGG і біфідобактерій сприяло більшому (на 9–13 балів) зниженню індексу



# 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 // 1. 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 виводок ДСЕС №05.03.02-03/100841 від 17.07.2011. Према капс. виводок 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-вкладки та текст етикетки.

**Динаміка кількості і частоти виявлення пробіотичних бактерій, які отримували немовлята, у випорожненнях залежно від групи лікування**

Штам	Візит	LGG (n=18)		Суміш (n=17)		Плацебо (n=17)	
		Кількість	Частота	Кількість	Частота	Кількість	Частота
<i>Lactobacillus GG</i>	1-й	3 (3-8,1)	6 (33)	3 (3-7,8)	2 (12)	3 (3-8,4)	3 (18)
	2-й	6,4 (3-8,5)	13 (72)	6,6 (3-8,9)	15 (88)	3 (3-7,8)	2 (12)
<i>Lactobacillus rhamnosus LC705</i>	1-й	3 (3-3)	0 (0)	3 (3-3)	0 (0)	3 (3-3)	0 (0)
	2-й	3 (3-6,3)	2 (11)	5,8 (3-7,5)	9 (53)	3 (3-3)	0 (0)
<i>Propionibacterium JS</i>	1-й	3 (3-3)	0 (0)	3 (3-6,6)	2 (12)	3 (3-3)	0 (0)
	2-й	3 (3-3)	0 (0)	5,9 (3-7,2)	11 (65)	3 (3-3)	0 (0)
Біфідобактерії загалом	1-й	8,7 (5-10,9)	15 (83)	9,3 (5-11,3)	15 (88)	8,9 (5,3-11,3)	16 (94)
	2-й	8,3 (5-10,7)	14 (78)	8,9 (6-11,3)	17 (100)	9,1 (5-10,4)	14 (82)
Лактобактерії загалом	1-й	6,4* (3-8,4)	12 (67)	5,5* (3-8,7)	9 (53)	6,3 (3-9,5)	11 (65)
	2-й	6,9 (3-8,5)	14 (78)	6,8 (4,3-9)	17 (100)	4,3 (3-9,4)	9 (53)

*Примітки.* Показник кількості представлений як медіана (діапазон) кількості бактерій (log КУО/г), а показник частоти відображує кількість (відсоток) дітей, у яких виявляли відповідний штам; Різниця у кількості лактобактерій: критерій Краскела—Волліса (P=0,009), *Lactobacillus GG* (LGG) vs плацебо (P=0,029), суміш пробіотиків vs плацебо (P=0,002).

SCORAD, ніж у групі плацебо. Проте вибірка у цих дослідженнях була малою [11,15]. V. Rosenfeldt та співавт. (2003) оцінювали ефект комбінації двох штамів *Lactobacillus* у порівнянні з плацебо на перебіг симптомів САЕД, проте у загальній популяції пацієнтів не виявлено істотних змін індексу SCORAD [22]. У дослідженні, у якому вивчали вплив пробіотиків на первинну профілактику алергії, частота САЕД була нижчою у групі пробіотика, ніж у групі плацебо, проте вживання пробіотиків не впливало на тяжкість перебігу САЕД, кількість позитивних прик-тестів і підвищену концентрацію IgE [23].

На відміну від результатів раніше проведених досліджень [11,15], M. Viljanen та співавт. виявили зменшення виразності симптомів САЕД у групі плацебо. Елімінація алергенних протеїнів коров'ячого молока і перехід на високогідролізовану суміш у дітей із АКМ зазвичай має виразний ефект на симптоми САЕД: виявлено зниження індексу SCORAD на 8–12 балів (47–50%) під час 4- або 12-тижневого лікування [24–26]. M. Viljanen та співавт. спостерігали зниження цього індексу в середньому на 21,4 бала (65%), при цьому початкові показники у їхньому дослідженні були вищими. Неочікуваним було те, що ступінь зниження був однаковим у дітей з АКМ і без неї (65% і 70%). Також було продемонстровано, що ретельний догляд за ураженою atopічним дерматитом шкірою є високоєфективним підходом, про що свідчило зниження індексу SCORAD у дітей, які не мали АКМ і вживали плацебо. На відміну від цього дослідження, S. Reitamo та співавт. (2002) показали лише помірну ефективність гідрокортизону ацетату у дітей від двох років [27].

Високоєфективне місцеве лікування та елімінаційна дієта, можливо, не дали змоги оцінити ефекти пробіотиків повною мірою. На результати дослідження також міг вплинути короткий період лікування і спостереження. Діагностику АКМ здійснювали після терапії, і тривала елімінація високогідролізованої суміші могла спричинити деяким родинам стрес. З іншого боку, через вісім тижнів спостереження від початку дослідження індекс SCORAD знизився і був низьким. Рандомізація теж не була цілком задовільною, оскільки індекс SCORAD відрізнявся між групами терапії на початку дослідження, що могло вплинути на результати лікування.

Позитивний ефект LGG спостерігався тільки у підгрупі з IgE-асоційованою патологією. У дослідженні V. Rosenfeldt і співавт. (2003) також показано зниження індексу SCORAD під впливом двох штамів *Lactobacillus*

у дітей віком 1–13 років із IgE-опосередкованою чутливістю [22]. У двох вже згаданих дослідженнях [11, 15] IgE-відповідь спостерігалася на 4–37% антигенів (коров'яче молоко, яйце і пшениця), які тестувалися. При цьому було виявлено позитивний ефект пробіотиків у загальній популяції пацієнтів, яка включала немовлят із IgE-опосередкованою чутливістю та без неї. За даними T. Helin та співавт. (2002), *L. rhamnosus GG* не мала впливу на асоційовані з ринокон'юнктивітом пероральні симптоми, спричинені вживанням яблука, у дорослих із алергією на пилок берези [28]. У дослідженні M. Viljanen та співавт. динаміка індексу SCORAD у немовлят із IgE-опосередкованою АКМ була такою самою, що і в загальній підгрупі дітей із IgE-опосередкованою чутливістю, проте зміни не досягали статистичної значущості. Можливо, це пов'язано з малою вибіркою, оскільки тільки 45% немовлят із АКМ мали IgE-опосередковану відповідь на той чи інший антиген. Дані за те, що лікування пробіотиками має позитивний ефект не у всіх немовлят із САЕД, а тільки у дітей із IgE-чутливістю, узгоджуються з даними про зміщення балансу відповіді Th1/Th2 у бік Th1 на фоні лікування лактобактеріями [9,10]. Вплив LGG спостерігався через чотири тижні після лікування, а не одразу після закінчення терапії. За даними T. Pessi та співавт. (2000), у дітей із САЕД вживання LGG призводило до підвищення сироваткового IL-10 також не одразу, а через чотири тижні після закінчення лікування [29].

До початку дослідження автори припустили, що суміш кількох пробіотиків може підсилювати сприятливий ефект LGG, оскільки комбінація двох різних штамів *Lactobacillus* зменшувала виразність симптомів у дітей із IgE-асоційованим САЕД [22]. Крім того, суміш восьми різних пробіотичних штамів у дуже високій концентрації ефективно зменшувала частоту загострень хронічного паучиту після клубово-резервуарно-анальної реконструкції при виразковому коліті у дорослих, і було припущено, що комбінація багатьох штамів є найефективнішою [30]. Проте отримані результати показали, що комбінація штамів мала менший вплив, ніж лише сама LGG. Причина такого ефекту є незрозумілою. Можливо, різні штаматим мають імуносупресивний вплив один на одного [13].

Припускають, що антибіотики впливають на колонізацію шлункового тракту пробіотиками [31] і таким чином зменшують ефект лікування. Антибіотики самі по собі не впливали на шкірні симптоми, про що свідчить відсутність зміни індексу SCORAD у групі плацебо після виключення дітей, які отримували антибіотикотерапію.

Зразки випорожнень було проаналізовано тільки у частини дітей, і автори сподіваються, що ця вибірка є репрезентативною. Частота виявлення пробіотичних штамів у групах, які їх отримували, була високою, що свідчить про успішність лікування. Спостерігалось виразне збільшення загальної кількості лактобактерій у групах пробіотиків. Проте це не пояснює кращий вплив LGG на перебіг САЕД порівняно із сумішшю пробіотиків, оскільки кількість лактобактерій в обох групах збільшилася однаковою мірою. До проведення дослідження частота виявлення лакто- і біфідобактерій була високою, і в цьому немає нічого дивного, оскільки вони належать до нормальної кишкової флори немовлят [4,5]. Вживання пробіотиків не було заборонено в родинях до початку проведення дослідження, і це також могло вплинути на те, що у деяких дітей виявлялися LGG.

Вплив на кишкову мікрофлору за допомогою введення пробіотичних бактерій є новим альтернативним підходом у лікуванні алергічних захворювань. Згідно з отриманими даними, серед дітей, які страждали на IgE-асоційований САЕД, у групі споживання LGG (єдиного штаму пробіотиків) індекс SCORAD знижувався більшою мірою, ніж у групі плацебо. Для кращого розуміння штамоспецифічних впливів та механізмів дії пробіотичних бактерій у пацієнтів із алергією необхідні подальші дослідження.

*Реферативний огляд підготовано за матеріалами:*

Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. **Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial.** *Allergy.* 2005; 60(4): 494-500.

### Пробиотики в лечении синдрома атопической экземы/дерматита у младенцев:

#### двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

M. Viljanen<sup>1</sup>, E. Savilahti<sup>2</sup>, T. Haahtela<sup>1</sup>, K. Juntunen-Backman<sup>1</sup>, R. Korpela<sup>3,4</sup>, T. Poussa<sup>5</sup>, T. Tuure<sup>3</sup>, M. Kuitunen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Клиника дерматологии и аллергологии (The Skin and Allergy Hospital),

Хельсинкский университет (University of Helsinki), Финляндия

<sup>2</sup> Детско-подростковая больница (The Hospital for Children and Adolescents),

Хельсинкский университет, Финляндия

<sup>3</sup> Valio Research and Development, г. Хельсинки, Финляндия

<sup>4</sup> Институт биомедицины (Institute of Biomedicine), отделение фармакологии, Хельсинкский университет, Финляндия

<sup>5</sup> Статистическое консультирование (STAT-Consulting), г. Тампере, Финляндия

Пробиотические бактерии уменьшают выраженность симптомов синдрома атопической экземы/дерматита (САЭД) у детей с пищевой аллергией.

**Целью** исследования было установить возможное благоприятное воздействие пробиотических бактерий при САЭД.

**Пациенты и методы.** В исследование было включено 230 детей с САЭД и подозрением на аллергию к коровьему молоку. После рандомизации дети в течение четырех недель принимали двойным слепым методом *Lactobacillus GG* (LGG), смесь четырех пробиотических штаммов или плацебо. Одновременно они придерживались элиминационной диеты и получали местную терапию. Тяжесть САЭД в ходе исследования оценивали по шкале SCORAD. Через четыре недели после окончания лечения у 120 детей при помощи двойного слепого плацебо-контролируемого провокационного теста диагностировали аллергию к коровьему молоку.

**Результаты.** В общей группе исследования средний показатель SCORAD снизился на 65% (исходный индекс составил 32,5), но между группами терапии не отмечалось различий как сразу после лечения, так и через четыре недели после его окончания. У детей с аллергией к коровьему молоку также не обнаружено каких-либо достоверных изменений после лечения. Но у младенцев с IgE-чувствительностью в группе LGG индекс SCORAD снижался сильнее, чем в группе плацебо (-26,1 vs -19,8; P=0,036), при сравнении показателей в начале исследования и через четыре недели после окончания терапии. Исключение из анализа детей, принимавших антибиотики, еще сильнее увеличило разницу между группами лечения у младенцев с IgE-чувствительностью.

**Выводы.** Лечение LGG может уменьшать выразительность симптомов САЭД у детей с IgE-чувствительностью, но не у детей без IgE-чувствительности.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, пищевая аллергия, младенцы, *Lactobacillus GG*, пробиотик, лечение.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):14-21

### Probiotics in the treatment of the atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind, placebo-controlled trial

M. Viljanen<sup>1</sup>, E. Savilahti<sup>2</sup>, T. Haahtela<sup>1</sup>, K. Juntunen-Backman<sup>1</sup>, R. Korpela<sup>3,4</sup>, T. Poussa<sup>5</sup>, T. Tuure<sup>3</sup>, M. Kuitunen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The Skin and Allergy Hospital, University of Helsinki, Finland

<sup>2</sup> The Hospital for Children and Adolescents, University of Helsinki, Finland

<sup>3</sup> Valio Research and Development, Helsinki, Finland

<sup>4</sup> Institute of Biomedicine, Department of Pharmacology, University of Helsinki, Finland

<sup>5</sup> STAT-Consulting, Tampere, Finland

Probiotic bacteria reduce the severity of the symptoms of atopic eczema / dermatitis (AEDS) in children with food allergies.

The aim of the study was to establish the possible beneficial effects of probiotic bacteria during the AEDS.

**Patients and methods.** The study included 230 children with AEDS and suspected allergy to cow's milk. After randomization children over four weeks applied *Lactobacillus GG* (LGG) by the way of double-blind study and a mixture of four strains of probiotic or placebo. At the same time they had eliminated diet and received local therapy. The severity of the AEDS in the study was evaluated by a SCORAD scale. After four weeks from the end of the treatment in 120 children due to the used double-blind, placebo-controlled provocation test was diagnosed allergy to cow's milk.

**Results.** In the main study group the median SCORAD index decreased to 65% (source index was 32.5), but between the treatment groups was no difference, as after the main treatment period so after four weeks of its completion. In children with an allergy to cow's milk was not detected any significant changes after treatment. But in infants with IgE-sensitivity in the LGG group SCORAD index decreased more than in the placebo group (-26,1 vs -19,8; P = 0,036), in comparison with the figures at the beginning of the study and after four weeks after the end of therapy. Excluding from the analysis children, who had taken antibiotics, greatly increased the difference between the treatment groups in infants with IgE-sensitivity.

**Conclusions.** Treatment of LGG can reduce the expression of AEDS symptoms in children with IgE-sensitivity, but not in children without IgE-sensitivity.

**Key words:** atopic dermatitis, food allergy, infants, *Lactobacillus GG*, probiotic, treatment.