

УДК 616.34-008.7-06:616.516]-085.246-053.2

С. Н. Недельская, Е. Д. Кузнецова

Запорожский государственный медицинский университет

Состояние кишечной микрофлоры у детей с атопическим дерматитом и роль пробиотиков в ее коррекции

Ключевые слова: атопический дерматит, кишечная микрофлора, пробиотики, дети.

Атопический дерматит (АД) – хроническое аллергическое заболевание, которое развивается у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, имеет рецидивирующее течение, возрастные особенности клинических проявлений, характеризуется экссудативными и/или лихеноидными высыпаниями, повышением уровня сывороточного IgE и гиперчувствительностью к специфическим (аллергенным) и неспецифическим раздражителям.

АД – серьезная медицинская проблема, с которой сталкиваются в повседневной практике врачи различных специальностей. Это обусловлено его широкой распространенностью в детской популяции. В последние время во многих странах мира отмечается тенденция к увеличению числа детей с АД и более тяжелому его течению, приводящему к ограничению жизнедеятельности и социальной дезадаптации. Распространенность АД у жителей мегаполисов составляет около 15 % и более [3, 4, 17, 32].

Обязательные диагностические критерии АД:

- зуд кожных покровов;
- типичная морфология и локализация кожных высыпаний (у детей);
- экзематозные кожные высыпания, локализующиеся на лице и разгибательных поверхностях конечностей; у взрослых – лихенификация и экскориации на сгибательных поверхностях конечностей;
- хроническое рецидивирующее течение;
- атопия в анамнезе или наследственная предрасположенность к атопии [4, 12].

Дополнительные критерии:

- ксероз (сухость) кожи;
- ладонный ихтиоз;

- реакция немедленного типа при кожном тестировании с аллергенами;

- локализация кожного процесса на кистях и стопах;
- экзема сосков;
- восприимчивость к инфекционным поражениям кожи, связанная с нарушением клеточного иммунитета;

- начало заболевания в раннем детском возрасте;
- эритродермия;
- рецидивирующий конъюнктивит;
- складки Денье – Моргана (суборбитальные складки);

- кератоконус (коническое выпячивание роговицы);
- передние субкапсулярные катаракты;
- высокий уровень IgE в сыворотке крови [11, 12, 29].

Значительная роль в механизмах возникновения АД принадлежит функциональному состоянию пищеварительного тракта. Поверхность тонкого кишечника контактирует с поступающими извне чужеродными веществами в 10 раз больше, чем дыхательный эпителий, и в 300 раз больше, чем поверхность кожи. В физиологических условиях в системе пищеварения существует анатомический, физиологический и иммунологический барьеры, которые препятствуют проникновению пищевых антигенов во внутренние среды организма. Учитывая возрастные анатомо-физиологические особенности пищеварительного тракта, несостоятельность указанных барьеров чаще проявляется именно в детском возрасте. Повреждение барьера пищеварительного тракта вследствие воспалительных, инфекционных, паразитарных заболеваний потенцирует пищевую сенсибилизацию [5, 8, 22].

Одна из гипотез формирования АД — гигиеническая, или гипотеза депривации микроорганизмов, — остается предметом дискуссий с 1989 г., когда британский профессор-эпидемиолог Дэвид Страчан опубликовал в *British Medical Journal* статью «Сенная лихорадка, гигиена и величина семьи» [32]. Микроорганизмы, заселяющие кишечник в ранний постнатальный период, участвуют в активации врожденного и адаптивного иммунитета, бактерии необходимы для успешного созревания слизистой оболочки иммунной системы пищеварительного тракта (GALT — gut associated lymphoid tissue). Микробная экспозиция в ранний период жизни обеспечивает активацию Treg и дендритных клеток и коррелирует с меньшей аллергической заболеваемостью. Уменьшение контакта с бактериальными антигенами (в связи с уменьшением размера семьи, плановыми вакцинациями, широким использованием антибиотиков, улучшением санитарных условий) препятствует переключению сформировавшегося в антенатальный и неонатальный периоды поляризованного Th2-иммунного ответа на Th1-клеточный иммунный ответ [18, 19, 25].

Гигиеническую гипотезу дополняет гипотеза микробиоты. Концепция состоит в том, что качественные и количественные нарушения интестинальной микрофлоры в результате широкого использования антибиотиков, изменения стиля питания в целом привели к изменению качественного состава микрофлоры кишечника и расстройству механизмов формирования оральной иммунологической толерантности. Недостаточные или неадекватные микробные стимулы приводят к редукции площади кишечной поверхности, изменению ферментных паттернов слизистой оболочки кишечного барьера, снижению уровня IgA. В конечном итоге дисбаланс кишечной микрофлоры способствует персистированию Th2-ориентированного иммунного ответа.

Эпидемиологические и клинические данные, подтверждающие гипотезу микробиоты:

- положительная корреляционная взаимосвязь между риском возникновения астмы/аллергии и использованием антибиотиков в развитых европейских странах;
- достоверная связь между изменением состава фекальной микробиоты и атопией;
- эффект пробиотиков и диетических рекомендаций в профилактике и лечении аллергии [6, 23, 29].

Защитная микрофлора кишечника, представленная лактобактериями, бифидобактериями и кишечной палочкой с нормальными ферментативными свойствами, обеспечивает постоянство микробиоты за счет колонизальной резистентности. Так, бифидобактерии, лактобактерии выделяют молочную, уксусную кислоты, другие вещества, обладающие избирательным антимикробным действием. Кислая среда, обусловленная жизнедеятельностью этих микроорганизмов, препятствует проникновению и закреплению на слизистой оболочке патологических микробов, не свойственных данному биотопу. Помимо этого, бифидобактерии стимулируют клеточное звено иммунитета и участвуют

в синтезе иммуноглобулинов. Данные бактерии выполняют роль естественных биосорбентов и способны накапливать значительное количество соединений тяжелых металлов, фенолов, формальдегидов и других токсических веществ.

Лактобактерии в значительной степени снижают всасывание аллергенов в кишечнике и стимулируют синтез IgA, которые, особенно в раннем детском возрасте, препятствуют поступлению и всасыванию пищевых аллергенов [3, 8]. Субпопуляция регуляторных лимфоцитов, индуцируемая *Lactobacillus rhamnosus*, синтезирует фактор роста опухоли — TGF- β , препятствующий развитию атопии, и противовоспалительный IL-10, который переключает дифференцировку с Th2- на Th1-иммунный ответ [13, 19].

Учитывая вышесказанное, закономерно активное изучение количественного и качественного состава микрофлоры кишечника у детей с АД, взаимосвязи аллергии и дисбактериоза. Нарушение колонизационной резистентности кишечника, связанное с изменением состава постоянной микрофлоры, способствует колонизации патогенными и условно-патогенными бактериями, нарушению основных функций, что и приводит к формированию дисбиоза. При этом дисбактериоз кишечника может быть первичным и предшествовать возникновению аллергии или имеет вторичный характер и является результатом ее гастроинтестинальных проявлений [1, 25, 31].

Интересными представляются результаты экспериментального исследования о влиянии западного стиля питания с повышенным количеством углеводов и жиров на состав биоценоза кишечника. Мыши получали растительную пищу с низким содержанием жира. При подселении в их кишечник микрофлоры человека, находящегося на «западной» диете, отмечалось увеличение содержания *Clostridium innocuum*, *Eubacterium dolichum*, *Catenibacterium mitsuokai*, *Enterococcus* spp. и снижение концентрации *Bacteroides* spp. [13].

Дисбактериоз кишечника — это клинко-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций, характеризующийся симптомами поражения кишечника, изменением качественного и/или количественного состава нормальной микрофлоры, а также транслокацией ее различных видов в несвойственные биотопы и их избыточным ростом [2]. Основные причины дисбактериоза кишечника — это позднее прикладывание к груди, нерациональное питание ребенка, функциональные нарушения и заболевания пищеварительного тракта, особенно связанные с синдромом мальабсорбции (лактазная недостаточность, целиакия, муковисцидоз и др.), антибиотикотерапия (особенно в первые дни жизни) [3, 31].

М. Kalliomaki и соавт. (2001), К. Brown (2012) продемонстрировали, что у детей с АД уменьшено соотношение бифидобактерий к клостридиям в кишечнике за счет сниженной колонизации бифидобактериями и избыточного роста *Clostridium difficile* и *Escherichia coli* [14, 19]. Повышенное содержание последних в кишечнике снижает активацию Treg-клеток и увеличивает

Аерофілін

Відкриваючи ДИХАННЯ ...



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Аерофілін.

Склад: 1 таблетка містить доксофіліну 400 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Ксантини. Доксофілін. Код АТХ R03D A11. Клінічні характеристики. Показання. Бронхіальна астма, захворювання легень з бронхіальним спастичним компонентом (ХОЗЛ). Протипоказання. Підвищена чутливість до доксофіліну або до інших компонентів препарату, а також до інших похідних ксантину; гострий інфаркт міокарда; артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування та дози. Середня добова доза для дорослих та дітей віком від 12 років становить 800-1200 мг (1 таблетка 2-3 рази на добу). Дітям віком від 6 до 12 років – по ½ таблетки 2-3 рази на добу (12-18 мг/кг на добу). Побічні реакції. З боку травного тракту: нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці, шлунково-стравохідний рефлекс, можливо рідко – діарея,

диспепсія. З боку нервової системи: дратівливість, головний біль, безсоння, запаморочення, тремор. З боку серцево-судинної системи: екстрасистолія, відчуття серцебиття. З боку дихальної системи: тахипное. З боку системи крові: у поодиноких випадках – гіпергікемія, альбумінурія. Алергічні реакції: можливо рідко – анафілактичний шок (ангіоневротичний набряк). Передозування. Симптоми: серцеві аритмії, судими (тонічні, клонічні), ажитація, посилення діурезу, посилення проявів побічних реакцій. Лікування: оскільки специфічного антидоту немає, у разі передозування слід застосовувати симптоматичну терапію серцевої недостатності, протисудомну терапію. Після зникнення ознак інтоксикації терапію можна відновити.

P.n.:№UA/4391/01/01

**МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

ЛУКАСТ®

Дихайте глибше!



- ЛУКАСТ покращує довгостроковий контроль астми.*
- ЛУКАСТ - ефективний вибір для лікування алергічного риніту і загострення інтермітуючої бронхіальної астми.*
- ЛУКАСТ добре переноситься та володіє високим профілем безпеки.*

* Ю.І. Фещенко, Л.О. Яшина. Результати дослідження застосування модифікаторів лейкотриєнів у хворих на бронхіальну астму//Астма та алергія. - 2011, №4, с. 5-12.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Лукаст.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи лейкотриєнових рецепторів. Код АТХ R03D C03. Показання: профілактика та тривале лікування бронхіальної астми, включаючи запобігання денних та нічних симптомів захворювань; лікування бронхіальної астми у пацієнтів з підвищеною чутливістю до ацетилсаліцилової кислоти; попередження бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням; зняття симптомів сезонного алергічного риніту. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 15 років призначають 1 таблетку 10 мг на добу. Побічні реакції. Побічні ефекти зазвичай незначні і, як правило, не потребують відміни лікування, при цьому частота побічних ефектів препарату порівнянна з такою для плацебо. Алергічні реакції: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, висип, свербіж, кропивниця; рідко – еозинофільні інфільтрати печінки; з боку

центральної нервової системи: патологічні сновидіння, галюцинації, сонливість, дратівливість, збудження, агресивна поведінка, втомлюваність, безсоння, парестезія; рідко – судомні напади; з боку травної системи: нудота, блювання, диспепсія, діарея, сухість у роті, підвищення АЛТ і АСТ і, дуже рідко, холестатичний гепатит; з боку опорно-рухового апарату: артралгія, міалгія, м'язові судороги; інші: тенденція до посилення кровоточивості, утворення підшкірних кровоизливів; прискорення серцебиття; набряки. Передозування. Симптоми: біль в абдомінальній ділянці, сонливість, спрага, головний біль, блювання та гіперактивність. Лікування: симптоматична терапія.

Р.п.: №UA/10555/01/01

**МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

проницаемость кишечной стенки для аллергенов и токсинов. Содержание бифидобактерий у детей без клинической манифестации аллергии к двум годам достоверно выше, чем у пациентов с АД. В кишечнике детей с пищевой аллергией отмечается избыточный рост *Staphylococcus aureus*, *E. coli* с измененными свойствами, грибов рода *Candida*, которые вызывают ауто-сенситизацию организма с развитием иммуно-аллергических реакций в основном по IgE-зависимому типу [8, 13, 21].

Многочисленные экспериментальные данные об особенностях состава кишечного биоценоза у детей с АД и его влиянии на формирование иммунного ответа легли в основу изучения профилактической и лечебной эффективности пробиотиков у детей с аллергией [10, 30].

В 1908 г. русский иммунолог И. Мечников обнаружил, что молочнокислые бактерии в ферментированном молоке полезны для здоровья человека. Это открытие легло в основу дальнейших исследований потенциально положительных эффектов пробиотиков. The Food and Drug Organization of the United Nations (FAO) и World Health Organization (WHO) определили пробиотики как «живые микроорганизмы, которые при употреблении в соответствующих количествах оказывают благоприятное воздействие на организм» [1, 18, 25].

Современные пробиотики должны соответствовать следующим критериям:

- содержать микроорганизмы, пробиотический эффект которых доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях;
- обладать стабильной клинической эффективностью;
- быть фено- и генотипически классифицируемыми;
- сохраняться живыми;
- быть непатогенными и нетоксичными, не вызывать побочных эффектов при длительном применении;
- оказывать положительное влияние на организм хозяина (например, увеличивать резистентность к инфекциям);
- обладать колонизационным потенциалом, то есть сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта (быть устойчивыми к высокой кислотности, органическим и желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемым патогенной микрофлорой);
- быть стабильными и сохранять жизнеспособные бактерии при длительном сроке хранения [1, 2, 9, 18].

Пробиотики оказывают трехуровневое действие в пищеварительном тракте.

Неиммунологические эффекты пробиотиков включают:

- конкуренцию в отношении питательных веществ с патогенными бактериями;
- изменение локального pH и продукцию бактериоцинов, подавляющих развитие патогенных микроорганизмов;
- инактивацию супероксидных радикалов;

- стимуляцию продукции эпителиального муцина;
- усиление барьерной функции кишечника путем укрепления межклеточных соединений;
- конкурентное ингибирование адгезии патогенов;
- продукцию муцина;
- модификацию патогенных токсинов.

Так, *L. rhamnosus GG (LGG)* и *Lactobacillus casei* снижают концентрацию *Clostridia* и увеличивают содержание бифидобактерий в кишечнике у детей 1-го года жизни с пищевой аллергией. Таким образом, реализуются первые два уровня действия пробиотика: в просвете кишечника и пристеночно [9, 18].

Иммунологические эффекты пробиотиков заключаются в:

- модулировании функции макрофагов *lamina propria*;
- продукции секреторного IgA;
- модулировании цитокинового профиля (TNF- β , INF- γ , IL-12, -4, -10), которые реализуются на молекулярном уровне через Toll-like рецепторы (TLRs).

Эпителиальные клетки кишечника синтезируют множество паттерн-распознающих рецепторов для распознавания микробактерий – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs). Один из классов этих рецепторов – TLRs, стимуляция которых определенными PAMPs повышает продукцию Th1-цитокинов (в частности, IL-10, TGF- β), а также синтез IgA в слизистой оболочке кишечника. Поэтому пробиотики могут поддерживать баланс Th1/Th2 у новорожденных в отсутствие естественного микробного воздействия. В частности, анализ периферических мононуклеаров детей, получавших пробиотики (Niers L.E.M.), показал более высокое соотношение у них INF- γ /IL-4 [9, 10, 17, 30, 32].

Pillar Ingrid и соавт. в 2013 г. провели обзор 187 научных работ по результатам поиска с ключевыми словами «атопический дерматит», «пробиотики» в базах Medline, Lilacs, PubMed, отобрали 12 рандомизированных двойных плацебо-контролируемых исследований для анализа эффективности пробиотиков у детей с АД и аллергией на основные аллергены: белок коровьего молока, яйцо, пшеницу/глютен, треску, арахис [24]. Из пробиотических штаммов в исследованиях применялись *L. rhamnosus GG*, *L. rhamnosus*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus fermentum VRI-033 PCC*, *Lactobacillus acidophilus NCFM*, смеси *L. rhamnosus GG*, *Lactobacillus LC705 rhamnosus*, *Bifidobacterium breve Bbi99* и *Propionibacterium freudenreichii SSP JS*, а также *Bifidobacterium lactis Bb12* и *Bifidobacterium lactis Bi-07* [15, 16].

Длительность назначения пробиотиков варьировала от 4 до 12 нед. Первичной конечной точкой выступала клиническая эффективность препаратов и снижение индекса SCORAD. В целом, назначение пробиотиков дает положительный эффект почти в 80 %, при этом антенатальный прием пробиотиков более результативный, чем постнатальный. Замечено, что у детей с аллергией на белок коровьего молока эффект от пробиотических штаммов *Lactobacillus* обычно отсутствует, что связано

Таблица

Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности пробиотиков для профилактики и лечения аллергии у детей в возрасте до 1 года

Автор, год, количество пациентов	Пробиотические штаммы	Схема назначения	Эффективность
M. Kalliomaki et al. (2001, 2007, 2009). Мать – ребенок (n = 132)	<i>L. rhamnosus</i> (LGG)	Беременным в течение 2–4 нед перед родами, затем детям до 6 мес	↓ заболеваемости АД, не влияет на SCORAD
S. Weston et al. (2005). Дети 6–18 мес (n = 56)	<i>Lactobacillus fermentum</i>	В течение 8 нед	↓ SCORAD (интенсивность и распространенность проявлений)
M. L. Brower (2006). Дети до 5 мес (n = 34)	<i>L. rhamnosus</i>	В течение 3 мес	Отсутствует
M. V. Kopp et al. (2008). Мать – ребенок (n = 105)	LGG	Беременным в течение 4–6 нед перед родами, затем детям до 6 мес	Отсутствует как превентивный, так и лечебный эффект
T. L. Abrahamsson et al. (2008). Мать – ребенок (n = 232)	<i>Lactobacillus reuteri</i>	С 36-й недели гестации, затем детям до 6 мес	↓ IgE-ассоциированный АД, ↓ сенсibilизация у детей от матерей с атопией
A. Huurre (2008). Мать – ребенок (n = 171)	LGG + <i>Bifidobacterium lactis</i>	С I триместра беременности до окончания грудного вскармливания	↑ TGF-β2 у матерей, протективное действие на возникновение АД
S. E. Soh et al. (2008). Дети до 6 мес (n = 253)	LGG + <i>Bifidobacterium longum</i>	В течение 6 мес	Отсутствует
A. L. Taylor (2007). Дети до 6 мес (n = 231)	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	В течение 6 мес	Отсутствует
C. Gruber et al. (2007). Дети 3–12 мес (n = 102)	<i>L. rhamnosus</i>	В течение 9 мес	Отсутствует
Wickens (2008). New Zealand (n = 471)	<i>L. rhamnosus</i> (HN001) или <i>Bifidobacterium animalis</i> spp. <i>lactis</i> (HN019)	Беременным в течение 5 нед до родов, детям до 2 лет	↓ заболеваемости АД (<i>L. rhamnosus</i>). ↓ тяжести (SCORAD ≥ 10) (<i>L. rhamnosus</i>). Не влияет на заболеваемость АД (<i>B. lactis</i>). ↑ <i>Lactobacillus</i> и <i>Bifidobacterium</i> в кишечнике
N. P. West (2009). Дети 4–13 мес (n = 180)	<i>Lactobacillus F-19</i>	Пренатально и в течение 8 нед после родов	↓ заболеваемости АД. ↑ коэффициента Th1/Th2
С. В. Герасимов (2010). Дети 1–3 лет (n = 180)	<i>L. acidophilus</i> DDS-1, <i>B. lactis</i> UABLA-12 и фруктозоолигосахаров	В течение 8 нед	↓ SCORAD, CD4+, CD25-лимфоцитов, ↑ CD8-лимфоцитов

с тем, что этим бактериям для роста необходим белок молока. Кроме того, работа Kopp et al. (2008) и некоторые другие проспективные исследования установили взаимосвязь между приемом пробиотиков и возникновением астмаподобных симптомов за 2 года периода наблюдения. Поэтому подчеркивается, что выбор пробиотика должен быть видо- и штаммоспецифичным, включать длительный период мониторинга [10, 28, 29].

Сводные данные по исследованию пробиотиков при АД представлены в таблице [16, 25–27, 29].

Особого внимания заслуживает рандомизированное плацебо-контролируемое исследование PANDA, проведенное в Нидерландах, цель которого – изучение роли пре- и послеродового приема определенных пробиотических бактерий в первичной профилактике аллергических заболеваний. Комбинация пробиотических штаммов впервые была отобрана на основе продукции ими цитокинов *in vitro*. Смесь из пробиотических штаммов, включающую *B. bifidum* W23, *B. lactis* W52 и *Lactococcus lactis* W58 (*Ecologic PANDA*), получали

женщины в течение последних 6 нед беременности и их дети в течение первого года жизни.

Смесь указанных пробиотиков уменьшала риск возникновения симптомов АД у детей в возрасте 3 мес. У детей, получавших пробиотики, отмечалась ранняя колонизация кишечника *Lc. lactis* и *Bifidobacterium spp.*, а также достоверно более низкое содержание IL-5 ($p < 0,05$). Среди детей, не получавших пробиотики, у которых развились клинические проявления АД к 3 мес, наблюдалось достоверное повышение концентрации IL-13 в 2–3 раза [1, 20].

Достаточно недавно на фармакологическом рынке Украины появилась комбинация пробиотиков, специально разработанная для беременных и детей раннего возраста по результатам вышеописанного исследования Ecologic PANDA (производитель – Лаборатория Winclove Bio Industries, Голландия), содержащая в 1 саше *B. bifidum*, *B. lactis*, *Lc. lactis* не менее чем $1,0 \times 10^9$ КОЕ/г. Препарат Лактомун быстро восстанавливает микрофлору кишечника и устраняет дисбактериоз, достоверно снижает риск развития аллергии, укрепляет иммунитет. Установлено, что исследуемые штаммы активизируют выработку IL-10, подавляя синтез проаллергических цитокинов IL-5 и IL-13.

Список литературы

1. Андреева, И. В. Потенциальные возможности применения пробиотиков в клинической практике [Текст] / И. В. Андреева // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 152–172.
2. Бельмер, С. В. Дисбактериоз кишечника и роль пробиотиков в его коррекции / С. В. Бельмер, А. В. Малоч [Текст] // Лечащий врач. – 2006. – № 6. – С. 16–21.
3. Галлямова, Ю. А. Атопический дерматит и дисбактериоз [Текст] / Ю. А. Галлямова // Лечащий врач. – 2010. – № 10. – С. 28–33.
4. Зайков, С. В. Атопічний дерматит у дітей [Текст] / С. В. Зайков // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2010. – № 2. – С. 51–58.
5. Кафарская, Л. И. Особенности формирования микрофлоры у детей раннего возраста и пути ее коррекции с помощью пробиотиков [Текст] / Л. И. Кафарская, М. Л. Шуникова, Б. А. Ефимов // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8, № 2. – С. 94–98.
6. Копанев, Ю. А. Взаимосвязь функции местного иммунитета и микробиоценоза кишечника, возможности иммунокоррекции дисбактериоза [Электронный ресурс] / Ю. А. Копанев // Лечащий врач. – 2009. – № 9. – Режим доступа <http://www.lvrach.ru/2009/09/10638450/>
7. Корниенко, Е. А. Актуальные вопросы коррекции микрофлоры у детей [Текст] / Е. А. Корниенко. – М.: ГОУ ВУНМЦ, МЗ и СР РФ, 2006. – 48 с.
8. Круглова, Л. С. Атопический дерматит и нарушения колонизационной резистентности кишечника – взаимосвязь и методы коррекции [Текст] / Л. С. Круглова // Рос. мед. журн. – 2011. – № 28. – С. 17–23.
9. Маев, И. В. Пробиотики и пребиотики в клинической практике [Текст] / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Е. Ю. Плотникова // Фарматека. – 2015. – № 5. – С. 5–9.
10. Макарова, С. Г. Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. Что нового? [Текст] / С. Г. Макарова, Л. С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 12 (1). – С. 38–45.
11. Bershad, S. V. In the clinic. Atopic dermatitis (eczema) [Text] / S. V. Bershad // Ann. Intern. Med. – 2011. – Vol. 155. – P. 51–65.

Таким образом, несмотря на достаточно большое количество работ, посвященных вопросам превентивной эффективности пробиотиков у беременных женщин из группы риска и их клинической эффективности при кожных проявлениях пищевой аллергии у детей раннего возраста, необходимы дальнейшие исследования для уточнения оптимальных штаммов, дозы препаратов, длительности приема, а также валидации предыдущих исследований на основании длительного (минимум 2 года) проспективного наблюдения за детьми, получавшими пробиотики.

При проведении рандомизированного исследования Ecologic PANDA выбор пробиотических штаммов происходил на основании полученных *in vitro* данных об угнетении синтеза проаллергических цитокинов. Исследование продемонстрировало превентивный и лечебный эффект комбинации *B. bifidum*, *B. lactis*, *Lc. lactis*, что позволяет рекомендовать Лактомун детям раннего возраста с кожными проявлениями аллергии, детям из группы риска развития аллергии, а также беременным женщинам с отягощенным аллергологическим анамнезом.

References

1. Andreeva IV. Potentsial'nye vozmozhnosti primeneniya probiotikov v klinicheskoy praktike (Potential uses of probiotics in clinical practice). Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya. 2006;8(2):152–172.
2. Bel'mer SV, Malkoch AV. Disbakterioz kishechnika i rol' probiotikov v ego korrektsii (Role of probiotics for correcting intestinal dysbiosis). Lechashchiy vrach. 2006;6:16–21.
3. Gallyamova YuA. Atopicheskiy dermatit i disbakterioz (Atopic dermatitis and intestinal dysbiosis). Lechashchiy vrach. 2010;10:28–33.
4. Zaykov SV. Atopichniy dermatit u ditey (Atopic dermatitis in children). Klin Immunol Alergol Infectol. 2010;2:51–58.
5. Kafarskaya LI, Shunikova ML, Efimov BA. Osobennosti formirovaniya mikroflory u detey rannego vozrasta i puti ee korrektsii s pomoshch'yu probiotikov (Features of infants' microflora formation and ways of its correction). Pediatricheskaya farmakologiya. 2011;8(20):94–98.
6. Kopanev YuA. Vzaimosvyaz' funktsii mestnogo immuniteta i mikrobiotsenoza kishechnika, vozmozhnosti immunokorrektsii disbakterioza (Correlation of local immunity and intestinal microbiocenosis, opportunities of dysbiosis immunocorrection). Lechashchiy vrach. 2009;9:Available from: <http://www.lvrach.ru/2009/09/10638450/>.
7. Kornienko EA. Aktual'nye voprosy korrektsii mikroflory u detey (Topical issues of correcting microflora in children). Moscow: GOU VUNMTs, MZ i SR RF. 2006: 48 p.
8. Kruglova LS. Atopicheskiy dermatit i narusheniya kolonial'noy rezistentnosti kishechnika – vzaimosvyaz' i metody korrektsii (Atopic dermatitis and violations in resistance of intestine microflora – interrelation and methods of correction). Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2011;28:17–23.
9. Maev IV, Samsonov AA, Plotnikova EYu. Probiotiki i prebiotiki v klinicheskoy praktike (Probiotics and prebiotics in clinical practice). Farmateka. 2015;5:5–9.
10. Makarova SG, Namazova-Baranova LS. Kishechnaya mikrobiota i ispol'zovanie probiotikov v praktike pediatri. Chto novogo? (Intestinal microbiota and use of probiotics in pediatric practice: news). Pediatricheskaya farmakologiya. 2015;12(1):38–45.
11. Bershad SV. In the clinic. Atopic dermatitis (eczema). Ann Intern Med. 2011;155:51–65.

12. Boguniewicz, M. Atopic dermatitis: A disease of altered skin barrier and immune dysregulation [Text] / M. Boguniewicz, D. Y. Leung // *Immunol. Rev.* – 2011. – Vol. 24. – P. 233–246.
13. Brown, K. Diet-Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and the Effects on Immunity and Disease [Text] / Kirsty Brown // *Nutrients.* – 2012. – Vol. 4 (8). – P. 1095–1119.
14. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing [Text] / M. J. Kalliomäki [et al.] // *Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 107. – P. 129–134.
15. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial [Text] / J. Y. Kim [et al.] // *Pediatric Allergy Immunol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 386–393.
16. Effect of *Lactobacillus sakei* supplementation in children with atopic eczema-dermatitis syndrome [Text] / S. I. Woo [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2010. – Vol. 104. – P. 343–348.
17. Effect of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis [Text] / Y. Yeşilova [et al.] // *Ann. Dermatology.* – 2012. – Vol. 24. – P. 189–193.
18. Guidance for Substantiating the Evidence for Beneficial Effects of Probiotics: Current Status and Recommendations for Future Research [Text] / Ger T. Rijkers [et al.] // *Journal of Nutrition.* – 2010. – Vol. 7. – P. 584–598.
19. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period [Text] / T. R. Abrahamsson [et al.] // *Pediatric Research.* – 2015. – Vol. 77. – P. 214–219.
20. Long Term Development of Gut Microbiota Composition in Atopic Children: Impact of Probiotics [Electronic source] / N. B. Rutten [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (9). – e0137681. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378926>
21. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema / T. R. Abrahamsson [et al.] // *J. of Allergy and Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 129 (2). – P. 434–440.
22. Penders, J. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood [Text] / J. Penders, K. Gerhold, E. E. Stobberingh // *J. of Allergy and Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 12. – P. 601–615.
23. Penders, J. New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases [Text] / J. Penders, K. Gerhold, C. Thijs // *Gut Microbes.* – 2014. – Vol. 5 (2). – P. 239–244.
24. Pillar, I. N. Effect of the use of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis; a literature review [Text] / I. N. Pillar, E. Accioly // *Nutr Hosp.* – 2013. – Vol. 28 (1). – P. 16–26.
25. Probiotics and Atopic Dermatitis in Children [Text] / F. Meneghin [et al.] // *Pharmaceuticals.* – 2012. – Vol. 5. – P. 727–744.
26. Probiotics for allergic diseases: Realities and myths [Text] / T. C. Yao [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 900–919.
27. Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial [Text] / S. V. Gerasimov [et al.] // *Am J Clin Dermatol.* – 2010. – Vol. 11 (5). – P. 351–361.
28. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis. A meta-analysis [Text] / C. Pelucchi [et al.] // *Epidemiology.* – 2012. – Vol. 23. – P. 402–414.
29. Ritz, B. B. Probiotics for the Prevention of Childhood Eczema A review of the literature [Text] / By Barry W. Ritz // *Natural medicine journal.* – 2011. – Vol. 3, Issue 5. – P. 28–34.
30. Selection of probiotic bacteria for prevention of allergic diseases: immunomodulation of neonatal dendritic cells [Text] / L. E. Niers [et al.] // *Clin. and Experiment. Immunol.* – 2007. – Vol. 6. – P. 1–9.
31. Unbalance of intestinal microbiota in atopic children [Text] / Candela [et al.] // *BMC Microbiology.* – 2012. – Vol. 12. – P. 95.
32. Zheng, Q. T. Probiotic Therapy as a Novel Approach for Allergic Disease [Text] / Q. T. Zheng, A. Anzela // *Front Pharmacology.* – 2012. – Vol. 3. – P. 171.
12. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: A disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* 2011;24:233–246.
13. Brown K. Diet-Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and the Effects on Immunity and Disease. *Nutrients.* 2012;4(8):1095–1119.
14. Kalliomäki MJ. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *Allergy Clin Immunol.* 2001;107:129–134.
15. Kim JY, et al. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatric Allergy Immunology.* 2010;21:386–393.
16. Woo SI, et al. Effect of *Lactobacillus sakei* supplementation in children with atopic eczema-dermatitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:343–348.
17. Yeşilova Y, et al. Effect of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis *Ann Dermatology.* 2012;24:189–193.
18. Ger Rijkers T, et al. Guidance for Substantiating the Evidence for Beneficial Effects of Probiotics: Current Status and Recommendations for Future Research. *Journal of Nutrition.* 2010;7:584–598.
19. Abrahamsson TR, et al. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. *Pediatric Research.* 2015;77:214–219.
20. Rutten NB, et al. Long Term Development of Gut Microbiota Composition in Atopic Children: Impact of Probiotics. *PLoS One.* 2015;10(9):available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378926>.
21. Abrahamsson TR, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012;129 (2):434–440.
22. Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *Journal of allergy and clinical immunology.* 2013;12:601–615.
23. Penders J, Gerhold K, Thijs C. New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases. *Gut Microbes.* 2014;5(2):239–244.
24. Pillar IN, Accioly E. Effect of the use of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis; a literature review. *Nutr Hosp.* 2013;28 (1):16–26.
25. Meneghin F, et al. Probiotics and Atopic Dermatitis in Children. *Pharmaceuticals.* 2012;5:727–744.
26. Yao TC, et al. Probiotics for allergic diseases: Realities and myths. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:900–919.
27. Gerasimov SV, et al. Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Am J Clin Dermatology.* 2010;11(5):351–361.
28. Pelucchi C, et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis. A meta-analysis. *Epidemiology.* 2012;23:402–414.
29. Ritz BB. Probiotics for the Prevention of Childhood Eczema A review of the literature. *Natural medicine journal.* 2011;3(5):28–34.
30. Niers LE, et al. Selection of probiotic bacteria for prevention of allergic diseases: immunomodulation of neonatal dendritic cells. *Clinical and Experimental Immunology.* 2007;6:1–9.
31. Candela M, et al. Unbalance of intestinal microbiota in atopic children. *BMC Microbiology.* 2012;12:95.
32. Zheng, QT, Anzela A. Probiotic Therapy as a Novel Approach for Allergic Disease. *Front Pharmacology.* 2012;3:171.

Серетид™ Дискус™ 50/500 мкг знижує частоту загострень у хворих на ХОЗЛ 3-4 ступеня за GOLD (що відповідає групам C і D) vs плацебо^{*1,2}



Серетид™ Дискус™ 50/500 мкг – по одному
вдиху 2 рази на добу³

^{*}В результаті інтегральної оцінки за GOLD пацієнти груп C і D можуть мати ОФВ₁ $\geq$ 50%.
В дослідження TORCH включались пацієнти з ОФВ₁ < 60%.^{1,2}

Гіпотетичний випадок. Ця ілюстрація є художнім зображенням та не означає, що модель страждає будь-яким захворюванням або піддавалась медичному втручанню.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Серетид™ Дискус™

Склад: діючі речовини: сальметеролу ксинафат, флутиказону пропіонат. **Лікарська форма:** порошок для інгаляцій, дозований. **Показання:** Підтримуюча терапія ХОЗЛ у пацієнтів з ОФВ₁ < 60% від належних величин (до інгаляції бронходилататора) і повторними загостреннями в анамнезі, в яких виражені симптоми захворювання зберігаються, незважаючи на регулярну терапію бронходилататорами. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату. **Спосіб застосування та дози.** Серетид™ Дискус™ призначений лише для інгаляційного застосування. **Рекомендовані дози. ХОЗЛ: Дорослі:** 1 інгаляція (50 мкг сальметеролу/500 мкг флутиказону пропіонату) двічі на добу. **Побічні реакції:** кандидоз рота і горла, назофарингіт, подразнення горла, захриплість голосу/дисфонія, синусит, пневмонія, бронхіти, гіпокаліємія, головний біль, м'язові спазми, травматичні переломи, тремор, шкірні реакції гіперчутливості, посилене серцебиття, стенокардія, тахікардія, серцева аритмія (фібриляція передсердь, суправентрикулярна тахікардія та екстрасистолія), ангіоневротичний набряк (головним чином обличчя та ротоглотки), синці, респіраторні симптоми (задишка та/або бронхоспазм), анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок, синдром Кушинга, кушінгоїдні симптоми, пригнічення функції надниркових залоз, затримка росту у дітей і підлітків, зниження мінералізації кісток, пародоксальний бронхоспазм, артралгії, гіперглікемія, нервозність, неспокій, порушення сну та зміни поведінки, включаючи гіперактивність і збудження (переважно у дітей), депресії, агресія (переважно у дітей), катаракта, глаукома, міалгії. **Передозування.** Ознаками передозування сальметеролу є тремор, головний біль, тахікардія, підвищення систолічного артеріального тиску. Оптимальними антидотами є кардіоселективні β -блокатори, які слід застосовувати з обережністю пацієнтам з бронхоспазмом в анамнезі. Інгаляція флутиказону пропіонату у дозах, що перевищують рекомендовані, може спричиняти тимчасову супресію функції надниркових залоз, що не потребує невідкладних заходів. У період вагітності або годування груддю призначати препарат доцільно лише у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує будь-який можливий ризик для плоду та немовля. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Слід уникати одночасного призначення неселективних та селективних β 2-блокаторів, крім випадків, коли для цього є серйозні підстави. Сумісне застосування з лікарськими засобами, що містять інші β -адренергічні препарати, може мати потенційний адитивний ефект. **Флутиказону пропіонат.** Сумісного застосування з ритонавіром слід уникати. Очікується, що сумісне застосування з іншим сильним ЦРЗА інгібітором, таким як ітраконазол, збільшить системну експозицію флутиказону пропіонату та ризик виникнення системних побічних дій. **Сальметерол.** Сумісного застосування з кетоконазолом слід уникати, якщо лише користь від застосування не переважає потенційний ризик виникнення системних побічних дій при лікуванні сальметеролом. Існує схожий ризик взаємодії з іншими сильними ЦРЗА4 інгібіторами. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Глаксо Веллком Продакшн», Франція. Glaxo Wellcome Production, France. Р.п. № UA/8524/01(01/02/03) від 05.07.2013. ^{*}Перед застосуванням препарату Серетид™ Дискус™ ознайомтеся з повною Інструкцією для застосування, що додається до лікарського засобу. Серетид™ Дискус™ не є препаратом для зняття гострих симптомів, при яких потрібне застосування швидко- та короткодійних бронходилататорів. Враховуючи ризик виникнення загострення астми, лікування Серетидом не можна припиняти раптово, дозу слід зменшувати поступово під наглядом лікаря. Повні вказівки щодо використання препарату можна отримати за запитом. Повідомити про небажане явище Ви можете до ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або на e-mail oaх70065@gsk.com; повідомити про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за тел. (044) 585-51-85, або на e-mail ua.complaints@gsk.com. За додатковою інформацією звертайтеся в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна»: 02152, м. Київ, пр-т Павла Тичини, 1-В. Тел.: (044) 585-51-85, факс: (044) 585-51-92.



UA/SFC/0021/16.04.08

Література: 1. Jenkins CR et al. Respir Res. 2009; 10: 59-68. 2. GOLD Strategy Document 2016 (www.goldcopd.org).
3. Інструкція для медичного застосування препарату Серетид™ Дискус™.
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легенів.
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.



СТАН МІКРОФЛОРИ КИШКІВНИКА У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ ТА РІЛЬ ПРОБІОТИКІВ У ЇЇ КОРЕКЦІЇ

С. М. Недельська, О. Д. Кузнєцова

Резюме

Стаття присвячена значенню стану шлунково-кишкового тракту у дітей з atopічним дерматитом. Описані основні гіпотези формування шкірних проявів алергії в ранньому дитячому віці: «гіпотеза депривації мікроорганізмів» та «гіпотеза мікробіоти», а також роль зміни якісного і кількісного складу облигатної та факультативної мікрофлори в патогенезі atopічного дерматиту. Проаналізовані дані рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень про ефективність певних штамів пробіотичних бактерій у профілактиці та лікуванні atopічного дерматиту у дітей раннього віку. Призначення пробіотиків є ефективним майже в 80 % випадків, при цьому антенатальний їх прийом результативніший, ніж постнатальний.

Дослідження Ecologic PANDA проведене за всіма правилами доказової медицини, штами відібрані на основі *in vitro* результатів. Доведено, що суміш штамів *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactococcus lactis* стимулює вироблення ІЛ-10, пригнічуючи синтез проалергічних цитокінів ІЛ-5 і ІЛ-13. Тому прийом «Лактомуну» рекомендується дітям раннього віку зі шкірними проявами алергії, дітям з групи ризику розвитку алергії, а також вагітним жінкам з обтяженим алергологічним анамнезом.

Ключові слова: atopічний дерматит, кишкова мікрофлора, пробіотики, діти.

Научно-практичний журнал «Астма та алергія», 2016, № 2

С. М. Недельська

д-р мед. наук, професор

завідуюча кафедри факультетської педіатрії

Запорізького державного медичного університету,

завідуюча алергологічного відділення

КУ «Запорізька міська багатопрофільна клінічна лікарня № 5»,

головний позаштатний алерголог Запорізької Облдержадміністрації

вул. Новгородська, 28-А, Запоріжжя, 69076

тел.: +38 (061) 224-93-88

e-mail: snnedelskaya@rambler.ru

STATE OF INTESTINAL MICROFLORA FOR CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS AND ROLE OF PROBIOTICS IN ITS CORRECTION

S. N. Nedelskaya, E. D. Kuznietsova

Summary

The article is devoted to the role of the state gastrointestinal tract in children with atopic dermatitis. The basic hypotheses of forming of skin symptoms of allergy in early child's age are described: a «hypothesis of micro-organism deprivation» and «hypothesis of microbiota» in particular, and also role of change of qualitative and quantitative composition of obligatory and optional micro flora in pathogenesis of atopic dermatitis. Data of the randomized placebo-controlled trials about efficiency of certain strains of probiotic bacteria in the prevention and treatment of atopic dermatitis in children of early age are analyzed. Administration of probiotics is effective almost in 80 % cases, as that antenatal intake is more effective than postnatal.

Ecologic PANDA research is conducted due to all requests of evidential medicine, strains are selected on *in vitro* results. It is proved that mixture of *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactococcus lactis* stimulates secretion of IL-10, repressing the synthesis of proallergic cytokines IL-5 and IL-13. The intake of Lactomun is therefore recommended to the children of early age with skin symptoms of food allergy, to the children from the group of risk of allergy development, and also to the expectant mothers with burdened allergological anamnesis.

Key words: atopic dermatitis, intestinal microflora, probiotics, children.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2016, 2

S. M. Nedelska

Doctor of medical science, professor

Head of faculty pediatrics department

Zaporizhzhya State Medical University,

Head of allergological department of the Zaporizhzhya City Children

Multibranch Hospital № 5,

Main child's allergologist of Zaporizhzhya district

Novgorodskaya str., 28-A, Zaporizhzhya, 69076

tel.: + 38 (061) 224-93-88

e-mail: snnedelskaya@rambler.ru