

УДК: 616.516-085:[579.61:615.24]-053.2

**С.М. Недельська¹, О.Д. Кузнєцова¹,
О.О. Шевченко², І.А. Кізілова², О.Я. Колесник²**

Ефективність пробіотиків у комплексній терапії атопічного дерматиту у дітей

¹Запорізький державний медичний університет, Україна²КУ «Запорізька міська багатопрофільна клінічна лікарня №5», Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):77-80; doi 10.15574/SP.2017.84.77

Мета: вивчити ефективність терапії гострого періоду atopічного дерматиту (АД) з включенням у комплексне лікування пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG® — мікроенкапсульованих).

Пацієнти і методи. Під спостереження знаходилися 36 дітей, хворих на АД середнього та важкого ступеня, у періоді загострення. Хворі основної групи (26 дітей, середній вік 8,6±1,3 року) отримували у комплексній терапії Прему, групи порівняння (10 дітей 9,1±2,0 роки) — лише стандартну терапію. Оцінювали динаміку індексу SCORAD та симптоми свербіжжю та порушення сну.

Результати. Через два тижні лікування в основній групі дітей індекс SCORAD знизився до 18,52±3,9 бала, у групі порівняння — до 24,3±4,8 бала (р<0,05). Ці відмінності зберігалися і через місяць при контрольному огляді пацієнтів (13,9±3,1 в основній групі проти 19,1±4,5 бала у групі порівняння, р<0,05). Достовірне зменшення свербіжжю шкіри у пацієнтів основної групи порівняно з дітьми, які не отримували пробіотик, було відмічено на 7-й та 14-й дні лікування. Через 14 днів терапії в основній групі жодна дитина не відмічала порушень сну, у той час як у 20% хворих групи порівняння сон був порушений (близько 2 балів за суб'єктивною оціночною шкалою), р<0,05.

Висновки. Включення до комплексної терапії АД у дітей пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus GG* у мікроенкапсульованій формі курсом 3–4 тижні достовірно знижує прояви захворювання (оцінка за індексом SCORAD) та сприяє швидшій нормалізації суб'єктивних показників — покращанню сну та усуненню симптомів свербіжжю порівняно зі стандартною базисною терапією.

Ключові слова: atopічний дерматит, діти, пробіотики, Према.

Effectiveness of probiotics in combined therapy of atopic dermatitis

S.M. Nedelska¹, O.D. Kuznietsova¹, O.O. Shevchenko², I.A. Kizilova², O.Y. Kolesnik²

¹Zaporozhye State Medical University, Ukraine²Communal Healthcare Institution Zaporizhzhya City Multidisciplinary Clinical Hospital No.5, Ukraine

Objective — to study of therapeutic efficacy of acute period of atopic dermatitis with inclusion of probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG® in microencapsulated form) into the complex treatment.

Materials and methods. A total of 36 children with moderate-to-severe atopic dermatitis (SCORAD more than 20 points) in the exacerbation phase were examined. All patients were divided into 2 groups: the main group consisted of 26 children (average age 8.6±1.3 years old) and were administrated Preema® in complex therapy, the comparison group comprised 10 children (aged 9.1±2.0 years) treated with standard remedies.

Results. After 2-week treatment in the main group SCORAD index reduced to 18.52±3.9 points, which was significantly lower than in the comparison group that made up 24.3±4.8 points (p<0.05). These differences continued to persist in a month follow-up examination (13.9±3.1 in the main group opposite 19.1±4.5 points in comparison group, p<0.05). Statistically significant reduction of skin itching in the 1st group patients was observed on the 7th and the 14th days of treatment. After 2-week therapy none of the main group patients complained of sleep disturbance as opposed to 20% of the comparison group patients (approximately 2 points according to the subjective scale, p<0.05).

Conclusion. Addition of *Lactobacillus rhamnosus GG* strain in microencapsulated form to the 3-4 week complex therapy of atopic dermatitis in children causes the statistically significant symptom reduction according to SCORAD index evaluation. Besides, it normalizes sleep disorders and eliminates the itching more quickly as compared to the standard therapy.

Key words: atopic dermatitis, children, probiotics, Preema®

Эффективность пробиотиков в комплексной терапии атопического дерматита у детей

С.Н. Недельская¹, Е.Д. Кузнєцова¹, Е.А. Шевченко², И.А. Кизилова², О.Я. Колесник²

¹Запорожский государственный медицинский университет, Украина²КУ «Запорожская городская многопрофильная клиническая больница №5», Украина

Цель: изучить эффективность терапии острого периода atopического дерматита (АД) с включением в комплексное лечение пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG® — микроэнкапсулированных).

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 36 детей с АД среднетяжелой и тяжелой степени тяжести в периоде обострения. Больные основной группы (26 детей, средний возраст 8,6±1,3 года) получали в комплексной терапии Прему, группы сравнения (10 детей, 9,1±2,0 года) — только стандартную терапию. Оценивали динамику индекса SCORAD, симптомов зуда и нарушения сна.

Результаты. Через две недели лечения в основной группе детей индекс SCORAD снизился до 18,52±3,9 бала, в группе сравнения — до 24,3±4,8 бала (р<0,05). Эти отличия сохранялись и через месяц в ходе контрольного осмотра пациентов (13,9±3,1 в основной группе против 19,1±4,5 баллов в группе сравнения, р<0,05). Достоверное уменьшение зуда у пациентов основной группы отмечено на 7-й и 14-й дни лечения. Через 14 дней терапии ни один пациент основной группы не отмечал нарушений сна, в то время как во второй группе у 20% пациентов наблюдалось нарушение засыпания (около 2 баллов по шкале субъективной оценки), р<0,05.

Выводы. Включение в комплексную терапию АД у детей пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus GG* в микроэнкапсулированной форме курсом 3–4 недели достоверно уменьшает проявления АД (оценка по индексу SCORAD) и способствует более быстрой нормализации субъективных показателей — улучшения сна и устранения зуда по сравнению с базисной терапией.

Ключевые слова: atopический дерматит, дети, пробиотики, Према.

Вступ

Атопічний дерматит (АД) — одна з найпоширеніших шкірних хвороб дитячого віку, яка зазвичай маніфестує в перші роки життя та вражає 10–20% популяції. Лише у 10% дітей, хворих на АД, симптоми з'являються після п'яти років. У близько 30% пацієнтів з АД у майбутньому формується бронхіальна астма. Свербіж, хронічний рецидивний перебіг, типова морфологія шкірних елементів (переважно на згинальних поверхнях, обличчі, шиї), лихеніфікація, атопія в анамнезі — основні діагностичні критерії АД.

Значна роль у механізмах виникнення АД належить функціональному стану шлунково-кишкового тракту. Поверхня тонкого кишечника контактує з чужорідними речовинами, які потрапляють іззовні, у 10 разів більше, ніж епітелій дихальних шляхів, та в 300 разів більше, ніж поверхня шкіри. У фізіологічних умовах у системі травлення існують анатомічний, фізіологічний та імунологічний бар'єри, які перешкоджають проникненню харчових антигенів у внутрішнє середовище організму. Враховуючи вікові анатомо-фізіологічні особливості шлунково-кишкового тракту, неспроможність зазначених бар'єрів частіше проявляється саме в дитячому віці. Ушкодження бар'єру травного тракту внаслідок запальних, інфекційних, паразитарних захворювань потенціуює харчову сенсibiliзацію [3,4].

Мікроорганізми, що заселяють кишечник в ранньому постнатальному періоді, беруть участь в активації вродженого та адаптивного імунітету, вони необхідні для успішного дозрівання імунної системи слизової травного тракту (GALT — gut associated lymphoid tissue). Мікробна експозиція в ранньому періоді життя забезпечує активацію Treg (регуляторних T-клітин) і дендритних клітин і корелює з меншою захворюваністю на харчову алергію. Зменшення контакту з бактеріальними антигенами (у зв'язку зі зменшенням розміру сім'ї, плановими щепленнями, широким використанням антибіотиків, покращенням санітарних умов) перешкоджає переключенню сформованої в антенатальному та неонатальному періодах Th2 імунної відповіді на Th1-клітинну імунну відповідь [3,8]. Результатом цього є збільшення захворюваності на харчову алергію та АД.

До особливостей біоценозу кишечника дітей раннього віку належать: менший кількісний і видовий склад кишкової мікрофлори; низький рівень шлункової і панкреатичної секреції

(слабкий бар'єрний ефект); підвищена кишково-проникність; недостатня стійкість та більша вразливість мікрофлори до зовнішніх впливів; вплив порушення складу мікрофлори на становлення імунної системи [1].

K. Brown (2012) продемонстрував, що у дітей з АД зменшено співвідношення біфідобактерій до клостридій у кишечнику за рахунок зниженої колонізації біфідобактеріями і надлишкового росту *C. difficile* та *E coli* [6]. Підвищений уміст останніх у кишечнику знижує активацію Treg-клітин і збільшує проникність кишкової стінки для алергенів і токсинів. Вміст біфідобактерій у дітей без клінічної маніфестації алергії до двох років достовірно вищий, ніж у пацієнтів з АД. У кишечнику дітей із харчовою алергією відзначається надмірне зростання *Staphylococcus aureus*, *E. coli* зі зміненими властивостями, грибів роду *Candida*, які викликають аутосенсibiliзацію з розвитком імуно-алергічних реакцій, переважно за IgE-залежним типом [2,5,8].

Численні експериментальні дані щодо особливостей складу кишкового біоценозу у дітей з АД та його впливу на формування імунної відповіді лягли в основу вивчення профілактичної та лікувальної ефективності пробіотиків у дітей з алергією [7].

Ingrid Pillar і співавт. у 2013 р. провели огляд 187 наукових робіт за результатами пошуку за ключовими словами «атопічний дерматит», «пробіотики» в базах Medline, Lilacs PubMed, відібрали 12 рандомізованих подвійних плацебо-контрольованих досліджень для аналізу ефективності пробіотиків у дітей з АД та алергією на основні алергени: білок коров'ячого молока, яйце, пшеницю/гліадин, тріску, арахіс [10]. З пробіотичних штамів у дослідженнях застосовувалися *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus fermentum VRI-033 PCC*, *Lactobacillus acidophilus NCFM*, суміші *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus LC705 rhamnosus*, *Bifidobacterium breve Bbi99* і *Propionibacterium freudenreichii SSP JS*, а також *Bifidobacterium lactis Bb12* і *Bifidobacterium lactis Bi-07* [15,16]. Тривалість призначення пробіотиків варіювала від 4 до 12 тижнів. Первинною кінцевою точкою виступала клінічна ефективність препаратів і зниження індексу SCORAD. У цілому призначення пробіотиків дає позитивний ефект майже на 80%, при цьому антенатальний прийом пробіотиків більш результативний, ніж постнатальний.

З усіх пробіотичних штамів саме штам *L. rhamnosus GG* є найбільш вивченим та перспективним, він цілком відповідає поняттю «ідеальний штам»: він стійкий до дії кислот, жовчі, панкреатичних ферментів, проявляє високу авідність до епітеліоцитів кишечника та чинить виключно позитивну дію на імунну систему шлунково-кишкового тракту; збільшує кількість IgA та інших імуноглобулін-секретуючих клітин у слизовій оболонці кишечника, стимулює локальну продукцію інтерферонів [1,11].

Препарат «Према®» характеризується відсутністю навіть слідів алергенних часток, що забезпечується особливим процесом виробництва, де кожна партія перевіряється відділом контролю якості продукту на наявність алергену та крос-контамінації за допомогою ультрочутливих методів. Окрім того, бактерії знаходяться у мікроенкапсульованій формі (вкриті мукополісахаридною плівкою), що забезпечує їм виживаність та здатність приживатися у тонкому кишечнику, захист від факторів зовнішнього середовища при зберіганні, високу ступінь колонізації та біологічної активності.

Метою роботи було вивчити ефективність терапії гострого періоду АД з включенням у комплексне лікування пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG® – мікроенкапсульованих) у формі препарату «Према®».

Матеріал і методи дослідження

Для виконання поставленої мети на базі алергологічного відділення КУ «Запорізька міська багатопрофільна клінічна лікарня №5» нами було обстежено 36 дітей, хворих на АД. Середній вік пацієнтів становив $8,6 \pm 1,3$ року. Групу порівняння склали 10 дітей ($9,1 \pm 2,0$ роки) з АД.

Критеріями включення у дослідження були: вік пацієнтів 1–14 років; встановлений діагноз АД з індексом SCORAD більше 20, що відповідає середньоважкому та важкому перебігу захворювання; згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: діти із симптомами алергії, спричиненими іншими чинниками; діти, які протягом останнього місяця приймали пробіотичні препарати або отримали більше одного курсу пробіотиків; важкі супутні соматичні стани та вади розвитку.

Дизайн дослідження. Усі діти отримували базисну терапію загострення АД, насамперед догляд за шкірою – емолієнти у вигляді кремів, емульсії (Ойлатум, Емоліум), місцево глюкокортикостероїди середньої активності курсом

7–10 днів, сорбенти (атоксил) протягом 5 днів, антигістамінні препарати II покоління перорально 7 днів (фенкарол), протопік місцево 2 рази на день після гормональної терапії на 2 тижні. Пацієнти були розподілені на дві групи. Діти першої (основної) групи отримували у якості додаткового лікування препарат «Према®» у дозуванні 10 крапель 1 раз на добу протягом мінімум 14 діб, у середньому $28,8 \pm 4,6$ дня. Оцінка клінічних симптомів за шкалою SCORAD проводилась на початку лікування, на 7-й, 14-й день та через місяць. Також оцінювали переносимість препарату.

Діти групи порівняння отримували лише базисну терапію, без включення пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus GG*.

На початку лікування індекс SCORAD становив $34,7 \pm 4,8$ та $34,9 \pm 5,1$ бала в основній та групі порівняння відповідно. Пацієнти були рандомізовані за статтю та віком.

Статистична обробка результатів проводилася у програмі Statistica for Windows 6.0 з використанням описової статистики, достовірність відмінностей між незалежними групами оцінювалась за критерієм Манна–Вітні, а також критерієм χ^2 Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення

Спостереження за дітьми показало, що через 7 днів від початку терапії індекс SCORAD знизився, однак достовірних відмінностей нами не відмічено. Через два тижні лікування в основній групі дітей індекс SCORAD знизився до $18,52 \pm 3,9$ бала, у той час як у групі порівняння – до $24,3 \pm 4,8$ бала, що достовірно менше ($p < 0,05$). Ці відмінності зберігалися й через місяць під час контрольного огляду пацієнтів ($13,9 \pm 3,1$ в основній групі проти $19,1 \pm 4,5$ бала у групі порівняння, $p < 0,05$).

Як видно з рис. 1, призначення препарату «Према®» у комплексній терапії АД середнього та важкого перебігу (за індексом SCORAD

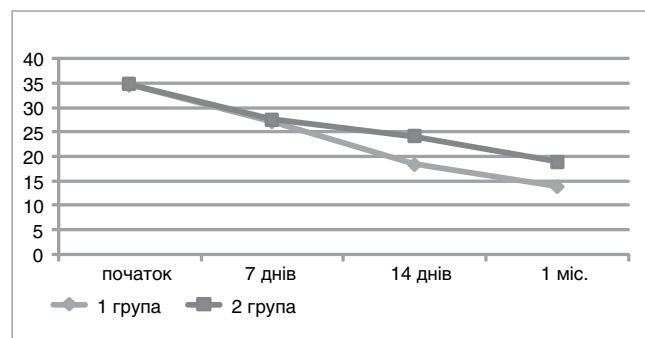


Рис. 1. Динаміка індексу SCORAD за 1 місяць лікування залежно від проведеної терапії

Таблиця 1

Оцінка свербіжів за 10-бальною суб'єктивною шкалою дітьми з АД в динаміці лікування

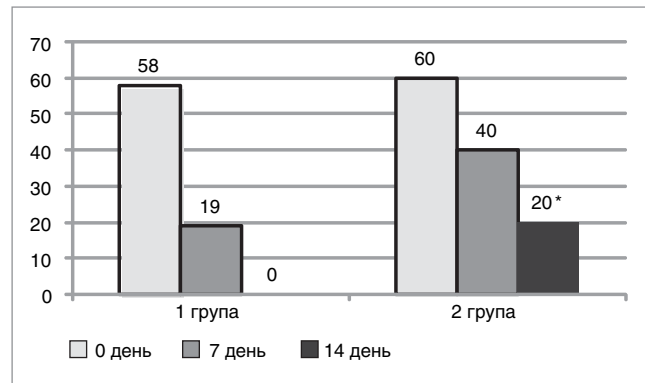
День лікування	1 група (n=26)	2 група (n=10)
До лікування	6,5±1,4	6,3±1,7
7	3,2±0,9*	5,9±1,1
14	2,4±0,75*	5,4±1,37
30	1,1±0,06	2,5±0,4

Примітка: * – достовірні відмінності ($p < 0,05$) у групах обстежених дітей залежно від терапії (додавання пробіотика).

більше 20) сприяє достовірному зменшенню проявів захворювання на 14-й день та через місяць від початку лікування.

Оцінюючи такий суб'єктивний симптом АД, як зменшення свербіжів шкіри, спостерігали достовірні відмінності на 7-й та 14-й дні у дітей, до терапії яких був включений пробіотик. Після третього тижня лікування різниця між групами нівелювалась (табл. 1).

На початку лікування 15 (58%) дітей основної групи та 60% дітей групи порівняння мали порушення сну внаслідок симптомів АД ($p > 0,05$). Через тиждень терапії частка пацієнтів з порушеннями сну зменшилась, з тенденцією до достовірних міжгрупових відмінностей (19% проти 40% відповідно, $p = 0,068$ за результатами аналізу таблиць спряженості 2*2). Через 14 днів терапії в основній групі у жодної дитини не відмічали порушень сну, у той час як



Примітка: * – достовірні відмінності ($p < 0,05$) у групах обстежених дітей.

Рис.2. Частота порушення сну залежно від терапії (додавання пробіотика), %

у другій групі двоє хворих мали порушення сну (близько 2 балів за суб'єктивною оціночною шкалою, $p < 0,05$) (рис. 2).

Висновки

Таким чином, включення до комплексної терапії АД у дітей пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus GG* (Према®) у мікроенкапсульованій формі курсом 3–4 тижні достовірно знижує прояви захворювання (оцінка за індексом SCORAD) та сприяє швидшій нормалізації суб'єктивних показників – покращанню сну та усуненню симптомів свербіжів порівняно зі стандартною базисною терапією.

ЛІТЕРАТУРА

- Кафарская Л.И. Особенности формирования микрофлоры у детей раннего возраста и пути ее коррекции с помощью пробиотиков / Л.И. Кафарская, М.Л. Шуникова, Б.А. Ефимов // Педиатрическая фармакология. — 2011. — Т.8, №2. — С.94–98.
- Макарова С.Г. Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. Что нового? / С.Г. Макарова, Л.С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. — 2015. — №12(1). — С.38–45.
- Atopic Dermatitis: An Overview / Rebecca Berke, Arshdeep Singh, M. Guralnick [et al.] // Am Fam Physician. — 2012. — Vol.86(1). — P.35–42.
- Atopic dermatitis: A practice parameter update 2012 / L. Schneider, S. Tilles, P. Lio [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2013. — Vol.131. — P.295–299.
- Atopic Dermatitis — Disease Etiology and Clinical Management / Jorge Esparza-Gordillo, Itaru Dekio, ISBN 978-953-51-0110-9, 414 pages, — 2012. — P.326–350.
- Brown K. Diet-Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and the Effects on Immunity and Disease / Kirsty Brown // Nutrients. — 2012. — Vol.4(8). — P.1095–1119.
- Effect of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis / Yesilova Y. [et al.] // Ann. Dermatology. — 2012. — Vol.24. — P.189–193.
- Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period / T. R. Abrahamsson [et al.] // Pediatric Research. — 2015. — Vol.77. — P.214–219.
- Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema / Abrahamsson T.R. [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2012. — Vol.129(2). — P.434–440.
- Pillar I.N. Effect of the use of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis; a literature review / I.N. Pillar, E. Accioly // Nutr Hosp. — 2013. — Vol.28(1). — P.16–26.
- Randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus rhamnosus GG as treatment of atopic dermatitis in infancy / C. Gruber, M. Wendt, C. Sulser [et al.] // Allergy. — Vol.62, Issue 11. — P.1270–1276.

Сведения об авторах:

Недельская Светлана Николаевна — д.мед.н., проф., зав. каф. факультетской педиатрии Запорожского государственного медицинского университета, главный внештатный детский аллерголог Запорожской области. Адрес: г. Запорожье, ул. Новгородская, 28-а; тел. (061) 224-94-07.

Кузнецова О.Д. — к.мед.н., ассистент каф. факультетской педиатрии Запорожского государственного медицинского университета. Адрес: г. Запорожье, ул. Новгородская, 28-а; тел. (061) 224-94-07.

Шевченко Елена Александровна — врач-аллерголог поликлинического отделения КУ «Запорожская городская многопрофильная клиническая больница №5». Адрес: г. Запорожье, ул. Новгородская, 28А; тел. (061) 224-94-03

Кизилова Инна Артемовна — зав. аллергологического отделения КУ «Запорожская городская многопрофильная клиническая больница №5». Адрес: г. Запорожье, ул. Новгородская, 28А; тел. (061) 224-94-19

Колесник О.Я. — КУ «Запорожская городская многопрофильная клиническая больница №5». Адрес: г. Запорожье, ул. Новгородская, 28А.

Статья поступила в редакцию 2.03.2017 г.