

О.А. ПРИТУЛО¹, д.м.н., профессор, Л.К. ЗНАМЕНСКАЯ¹, к.м.н., Марван Якин Нажи МАРАКАХ¹, к.м.н., И.В. РЫЧКОВА²

¹ Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь

² Клинический кожно-венерологический диспансер, Симферополь

ВЛИЯНИЕ СИНБИОТИКА, СОДЕРЖАЩЕГО LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG, НА КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ

В статье представлены результаты исследования влияния синбиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus GG*, на контроль симптомов атопического дерматита (АтД) среднетяжелого течения у детей. В исследование были включены дети (n = 20) с АтД среднетяжелого течения. Исследуемые пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (n = 10) получала синбиотик, содержащий *Lactobacillus rhamnosus GG*, в сочетании с топической противовоспалительной терапией и гипоаллергенной диетой, 2-я группа (n = 10) получала топическую противовоспалительную терапию и гипоаллергенную диету. При сравнении данных, полученных в группе детей с включенным в лечение синбиотиком, содержащим *Lactobacillus rhamnosus GG*, и контрольной группы получено достоверное снижение индекса SCORAD к концу 2-й недели ($p_1 < 0,01$) в 1-й группе. Достоверная клиническая положительная динамика у пациентов 2-й группы зафиксирована только к концу 3-й недели.

Ключевые слова: атопический дерматит, пробиотики.

OA PRITULO¹, MD, Prof., LK ZNAMENSKAYA¹, PhD in medicine, Yakin Marwan Naji MARAKAH¹, PhD in medicine, IV RYCHKOVA²

¹ V.I. Vernadsky Crimean Federal University

² GBUZ RK «KKVD» Russia, Simferopol

INFLUENCE OF SYNBIOTIC CONTAINING *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG* IN CONTROLLING THE SYMPTOMS OF ATOPIC DERMATITIS OF MODERATE SEVERITY IN CHILDREN

The article presents the results of research of influence of synbiotic containing *Lactobacillus rhamnosus GG* in controlling the symptoms of atopic dermatitis of moderate severity in children. The study included children (n = 20) with atoral dermatitis of moderate severity. The studied patients were divided into 2 groups: group 1 (n = 10) received synbiotic containing *Lactobacillus rhamnosus GG* in combination with topical anti-inflammatory therapy and the hypoallergenic diet group 2 (n = 10) received topical anti-inflammatory therapy and the hypoallergenic diet. When comparing the data obtained in the group of children treated with synbiotic containing *Lactobacillus rhamnosus GG* and the control group obtained a significant decrease of the SCORAD index by the end of 2 weeks ($p_1 < 0,01$) in group 1. Reliable clinical positive dynamics in patients of the 2nd group was mentioned only at the end of the 3rd week.

Keywords: atopic dermatitis, probiotics.

Атопический дерматит (АтД) – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения.

Атопический дерматит является распространенным заболеванием (до 40% в структуре кожных заболеваний), встречающимся во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах.

Заболеваемость АтД за последние 16 лет возросла в 2,1 раза. Распространенность АтД среди детского населения составляет около 20%, среди взрослого населения – 1–3%. Важным является то, что у 20–43% детей с АтД в последующем возможно развитие бронхиальной астмы и аллергического ринита [1, 2].

Рост распространенности атопических заболеваний связывают с западным стилем жизни, который подразумевает снижение частоты вирусных и бактериальных инфекций. Была сформулирована так называемая гигиеническая гипотеза, согласно которой повышение частоты аллергических заболеваний обусловлено недостаточной стимуляцией незрелой иммунной системы в детском воз-

расте оппортунистическими микроорганизмами, присутствующими прежде в кишечнике [3, 4].

В ряде исследований была доказана ассоциация между видовым составом кишечной микрофлоры и аллергическими заболеваниями. Наиболее убедительно это было продемонстрировано в исследовании KOALA Birth Cohort Study, в котором была проанализирована кишечная микрофлора в 1 176 образцах фекалий детей в 1-й месяц жизни. Было установлено, что колонизация *C. difficile* в течение 1-го месяца жизни ассоциируется с возрастанием вероятности развития экземы, приходящей бронхообструкции и атопического дерматита. Колонизация *E. coli* более часто сочеталась с развитием экземы. При этом не было взаимосвязи между аллергическими заболеваниями и колонизацией *Bifidobacteria*, *B. fragilis* или *lactobacilli* [5]. Важнейшим из факторов, который определяет темпы развития АтД, особенно у детей раннего возраста, является нарушение микробиоты кишечника. Считается, что у 80–95% больных АтД отмечается дисбиоз кишечника, при этом, наряду с дефицитом лактобактерий и бифидобактерий, наблюдается избыточный рост *Staphylococcus aureus*, *E. coli* с измененными свойствами, грибов рода *Candida* [6].

В наших исследованиях было показано, что тяжелое течение АД ассоциируется с достоверным снижением уровня бифидобактерий и повышением уровня золотистого стафилококка [7]. Композиция микробиоты кишечника при АД у детей характеризуется медленной колонизацией, уменьшением разнообразия симбиотной флоры и высокой частотой («высоким патогенным давлением») условно-патогенной и патогенной микрофлоры. На фоне снижения количества бифидобактерий повышается проницаемость эпителиального барьера кишечника для макромолекул пищи, усиливается пищевая сенсibilизация и возникает дефицит IgA, что способствует формированию atopических болезней. Замедление колонизации кишечника обуславливает также изменение ответа Т-хелперов и развитие их по Th2-пути, что приводит к развитию atopии и утяжеляет ее течение. Микробному фактору принадлежит важная роль в регулировании содержания свободного гистамина. Нарушение эубиоза кишечника сопровождается значительным повышением в кишечном содержимом гистамина, что приводит к увеличению свободного гистамина в биологических жидкостях и тканях человека [8]. Кроме прямого влияния нарушений микробиоты кишечника на сенсibilизацию организма, выявлено также ее влияние на состав микробиоты кожи у больных АД: снижение количества лактобактерий в толстом кишечнике приводит к повышению уровня *S. epidermidis*, и особенно *S. aureus*, на коже, которые являются дополнительным источником аллергизации организма, так как определенные штаммы *S. aureus* выделяют токсины, которые, действуя как суперантигены, усиливают сенсibilизацию, способствуя торпидности течения АД [9].

Клинические исследования демонстрируют, что пробиотики, введенные в организм, способны развивать иммунные эффекты, подобные тем, которые развиваются под влиянием нормальной микрофлоры. Пробиотики способны коррегировать ряд кишечных дисфункций, включая нормализацию состава измененной микрофлоры, стабилизацию проницаемости кишечника, контроль роста и размножения патогенных бактерий и их конкурентную элиминацию из кишечника, снижение продолжительности диареи, повышение иммунных функций организма хозяина и метаболической активности микрофлоры. Лечебные штаммы могут оказывать прямое влияние на проницаемость кишечного барьера и звенья врожденного и приобретенного иммунитета. Адгезия микробов к клеточной поверхности – важное, но необязательное условие действия пробиотика на лимфоидную ткань и эпителий. Доказано, что пробиотики могут оказывать влияние без плотного контакта со слизистой оболочкой и без проникновения внутрь клетки. Микроорганизмы, их структурные компоненты, в том числе ДНК, полисахариды стенки бактерий, метаболиты могут влиять на клеточные сигнальные молекулы (NF- κ B, PPAR γ) [10].

Показательной является работа P. Kallomaki с соавт., которые в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показали снижение риска развития atopической экземы в течение первых двух лет жизни у детей из группы высокого риска по atopии, мате-

ри которых получали ежедневно *Lactobacillus rhamnosus* штамм GG (ATCC53103) за 2–4 недели до ожидаемых родов и продолжали прием до 6-месячного возраста ребенка (в случае перехода на искусственное вскармливание ребенку назначался пробиотик) по сравнению с плацебо-группой. К 2-летнему возрасту у детей были выявлены существенные различия: atopическая экзема развивалась у каждого второго в группе плацебо и у каждого 4-го в группе получавших LGG [11]. Таким образом, *Lactobacillus GG* эффективны в предупреждении ранних проявлений аллергии у детей из группы риска по atopии.

Подобные результаты были получены у детей раннего возраста с atopической экземой, которым проводилось кормление высокогидролизованной смесью с пробиотиками *Bifidobacterium lactis Bb-12* или высокогидролизованной смесью с *Lactobacillus rhamnosus GG* (ATCC 53103). После 2 месяцев отмечено значительное улучшение состояния кожи, оцененное по SCORAD, у детей, получавших как *Bifidobacterium lactis Bb-12*, так и *Lactobacillus GG*, по сравнению с контрольной группой. Также в группе детей, получавших пробиотики, было выявлено снижение уровня CD4 в сыворотке и эозинофильного протеина X в моче [12].

Возможны следующие механизмы, посредством которых пробиотики модулируют аллергическое воспаление:

1. Изменение иммуногенности аллергенов путем протеолиза. Протеазы пробиотиков разрушают казеин коровьего молока, при этом изменяются иммуногенные свойства белка. Необходимо обратить внимание на тот факт, что казеин усиливает продукцию IL4 и снижает γ -INF у детей, сенсibilизированных к коровьему молоку, тогда как казеин, расщепленный *Lactobacillus GG*, снижает продукцию IL4 и не влияет на высвобождение γ -INF. Данная находка свидетельствует о возможности пробиотиков к подавлению синтеза IgE и активации эозинофилов [13].
2. Модуляция барьерной функции кишечника. В ряде исследований показано, что LGG значительно усиливают барьерную функцию кишечника, снижая транслокацию пищевых и инфекционных антигенов [14, 15].
3. Активация Toll-like-рецепторов, что приводит к стимуляции дендритных клеток и развитию иммунного ответа по Th1-типу [16]. Результаты исследований подтверждают, что пробиотические штаммы сдвигают иммунный ответ с Th2- к Th1-типу [17].

Lactobacillus rhamnosus GG подавляет опосредованную IgE-дегрануляцию тучных клеток, стимулируют T reg-клетки, повышают продукцию противовоспалительного ИЛ10, блокируя развитие аллергических реакций [18, 19].

Клинические исследования показывают, что пробиотические виды могут оказывать различный, подчас противоположный, эффект на здоровых людей и на людей с аллергией [20]. Дискутабельными являются вопросы относительно дозы и длительности применения пробиотиков. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, которые бы позволили уточнить клинические эффекты различных пробиотических штаммов при различных стадиях различных заболеваний в различных возрастных группах.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние препарата Нормобакт L (*Lactobacillus rhamnosus GG* + фруктоолигосахариды) на контроль симптомов АТД средней степени тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 20 пациентов с АТД в возрасте от 2 до 13 лет, средний возраст которых составил $4,2 \pm 2,08$. Среди обследованных было 11 девочек и 9 мальчиков. Для верификации диагноза использовали диагностические критерии J.M. Hanifin, G. Rajka (1980).

Критериями включения в исследование были:

- 1) возраст от 2 до 13 лет,
- 2) индекс SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) 20–40 баллов,
- 3) стадия обострения – фаза выраженных клинических проявлений,
- 4) нормальные показатели общего IgE.

Критерии исключения:

- 1) подтвержденная пищевая аллергия,
- 2) гельминтозы, лямблиоз.

Комплекс обследования детей включал:

- Анамнез.
- Клинический осмотр.
- Лабораторные исследования: определение общего IgE, специфических sIgE к пищевым аллергенам, антител IgG к лямблиям и гельминтам методом иммуноферментного анализа. Диагностика *in vitro* проводилась в начале исследования однократно для исключения пациентов с пищевой аллергией и паразитарными инвазиями.

Все больные были методом простой рандомизации разделены на 2 клинические группы в соотношении 1:1.

Всем пациентам в течение 21 дня проводилось комплексное лечение, включающее:

- 1) назначение неспецифической гипоаллергенной диеты. Из пищевого рациона исключались продукты с высоким содержанием гистамина, тирамина, фенилэтиламина, а также продукты с выраженными гистаминолиберирующими свойствами. Проводилась беседа с пациентами и их родителями и выдавалась листовка со списком запрещенных продуктов;
- 2) проведение наружной противовоспалительной терапии: мазь такролимус 0,03% 2 раза в день на пораженные участки кожи до исчезновения симптомов, затем 2 раза в неделю. А также базовый уход за кожей, включающий ежедневное увлажнение эмоленом 2 раза в сутки после гигиенического душа.

Пациенты 1-й группы, помимо комплексной терапии, получали синбиотик Нормобакт L по 1 саше в день во время еды.

Синбиотики представляют собой смесь пробиотиков и пребиотиков, которые оказывают полезный эффект на здоровье организма хозяина, улучшая выживаемость в кишечнике живых бактериальных добавок и избирательно стимулируя рост и активацию метаболизма индигенных лактобактерий и бифидобактерий. В состав синбиотика

Нормобакт L входит пробиотик *Lactobacillus rhamnosus GG* и пребиотик – фруктоолигосахариды. Нормобакт L не содержит белков коровьего молока, глютен, лактозу, поэтому может применяться у лиц, страдающих непереносимостью этих веществ.

Сравнительную оценку уровня контроля симптомов АТД проводили по индексу SCORAD на I, II и III неделе лечения. Шкала SCORAD объединяет объективные: распространенность кожного процесса (A), интенсивность клинических проявлений (B) – и субъективные критерии (C), включающие интенсивность кожного зуда и нарушение сна. Общую сумму баллов по шкале SCORAD рассчитывают по формуле $A/5+7B/2+C$.

Статистическая обработка данных проводилась стандартными методами оценки вариационных рядов с определением среднего арифметического (M) и его стандартной ошибки (m). Значимость различий между значениями определялась при помощи непараметрических методов. Критерием достоверности оценок служил уровень значимости с указанием вероятности ошибочной оценки (p). Оценка разности средних считалась значимой при $p < 0,05$. Статистическая обработка выполнена с помощью программы Microsoft Excel 2007 из пакета Microsoft Office 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из данных, приведенных в таблице, в начале исследования в наблюдаемых группах достоверных различий интенсивности симптомов по шкале SCORAD не выявлено ($p > 0,05$).

Однако при сопоставлении результатов лечения детей 1-й и 2-й группы были выявлены достоверные различия в отношении регрессии симптомов АТД на фоне проводимой терапии. Анализ результатов лечения показал статистически значимые различия снижения балльной оценки по шкале SCORAD в 1-й группе при использовании синбиотика Нормобакт L по сравнению со 2-й группой. К концу периода наблюдения в 1-й группе индекс SCORAD снизился с $28,6 \pm 5,02$ до $4,7 \pm 4,08$ балла ($p < 0,001$), во 2-й группе – с $29,3 \pm 4,71$ до $12,9 \pm 2,81$ балла. Также важным

Таблица. Динамика индекса SCORAD на фоне лечения АТД

Период	Группа 1 (n = 10) SCORAD, баллы	Группа 2 (n = 10) SCORAD, баллы
Начало лечения	$28,6 \pm 5,02$	$29,3 \pm 4,71$ $p_2 > 0,05$
Через 1 неделю	$25,0 \pm 4,99$	$27,4 \pm 4,35$
Через 2 недели	$12,3 \pm 4,08$ $p_1 < 0,01$	$20,6 \pm 3,24$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
Окончание лечения (через 3 недели)	$4,7 \pm 4,08$ $p_1 < 0,001$	$12,9 \pm 2,81$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$

p_1 – достоверность различий показателей в начале и в процессе лечения.
 p_2 – достоверность различий показателей между 1 и 2 группой.

является факт, что интенсивность симптомов у пациентов 1-й группы уменьшалась гораздо быстрее. Уже к концу 2-й недели лечения состояние пациентов улучшилось, о чем свидетельствует достоверное снижение индекса SCORAD с $28,6 \pm 5,02$ до $12,3 \pm 4,08$ ($p_1 < 0,01$). У пациентов 2-й группы такой выраженной динамики не отмечалось. У пациентов 1-й группы индекс SCORAD достоверно ниже, чем у пациентов 2-й группы, к концу 2-й недели лечения ($p_2 < 0,01$).

Таким образом, достоверная клиническая положительная динамика у пациентов 1-й группы зафиксирована уже к концу 2-й недели лечения, в то время как у пациентов 2-й группы – только к концу 3-й недели.

Современная стратегия лечения АТД, предложенная Международным консенсусом Европейских научных ассоциаций, рекомендует ступенчатый подход к терапии. В терапии АТД должны применяться только препараты и методики, соответствующие I и II уровням доказательности [21]. Согласно принципам доказательной медицины не доказана эффективность длительных (более 8 недель) курсов антигистаминных препаратов, энтеросорбентов, гепатопротекторов, витаминов, ПНЖК, гомеопатических препаратов. Также на сегодняшний день недостаточно данных для обоснования применения пробиотиков в комплексной терапии АТД. Группа исследователей из Национального университета Ян Мин в Тайбэе (Тайвань) провела метаанализ 6 исследований пробиотиков и пребиотиков в лечении АТД (в общей сложности 369 детей). Исследования свидетельствуют, что применение синбиотиков приводит к повышению эффективности лечения АТД. Несмотря на то что в метаанализе были получены обнадеживающие результаты, малое число вошедших в него исследований, неоднородность этих исследований снижает качество информации и уверенность в этих результатах [22]. Необходимы дальнейшие исследования для идентификации оптимальных бактериальных и пребиотических компонентов для лечения АТД в зависимости от степени тяжести. Наши проведенные ранее исследования выявили различия в состо-

янии микробиоценоза в зависимости от степени тяжести АТД. Так, при АТД среднетяжелого течения было выявлено снижение количества бифидобактерий и тенденция к снижению лактобацилл, при этом частота высеваемости грибов рода *Candida* и золотистого стафилококка достигла 52,6%, кишечная палочка с гемолитическими свойствами обнаружена у 26,3% больных [7].

Целью настоящей работы явилась оценка на основе объективных клинических критериев влияния синбиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus GG*, на контроль симптомов АТД среднетяжелого течения у детей. Судя по динамике индекса SCORAD, в группе больных, леченных синбиотиком, содержащим *Lactobacillus rhamnosus GG*, происходило более раннее и более выраженное улучшение состояния по сравнению с больными детьми, которым проводилось только топическое противовоспалительное лечение и диетотерапия. Судя по всему, лечение с помощью синбиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus GG*, способствует более быстрому купированию симптомов АТД. Для более детального изучения этого вопроса желательно провести дополнительные исследования, включающие бактериологическое исследование фекалий и более длительное наблюдение за состоянием больных.

Также в исследовании показана хорошая клиническая эффективность проведенного курса лечения синбиотиком Нормобакт L. Нежелательных явлений ни у одного пациента не зарегистрировано. Родители и дети положительно оценили удобный режим приема синбиотика.

ВЫВОДЫ

1. Введение в комплекс лечения детей с АТД среднетяжелого течения синбиотика Нормобакт L приводит к значительной положительной динамике симптомов АТД.
2. Применение синбиотика Нормобакт L позволяет в более короткие сроки привести к уменьшению симптомов АТД среднетяжелого течения у детей.



ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015 г. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
2. Кубанова А.А. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки населения Российской Федерации по данным официальной государственной статистики. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2008, 5: 8-18.
3. Langhendries JP. Allergy prevention: is the game over early at birth. *Arch. Pediatr*, 2001, 8: 1037-1041.
4. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ*, 1989, 299: 1259-1260.
5. Kummeling I, Thijs C, Penders J et al. Etiology of atopy in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatr Allergy Immunol*, 2005, 16: 679-684.
6. Legatzki A, Rösler B, von Mutius E. Microbiome diversity and asthma and allergy risk. *Curr. Allergy Asthma Rep*, 2014, 14(10): 466.
7. Знаменская Л.К. Состояние микробиоценоза кишечника у пациентов с atopическим дерматитом в зависимости от степени тяжести заболевания. *Таврический медико-биологический вестник*, 2013, 1: 80-82.
8. Алешкин А.А., Афанасьев С.С., Караулов А.В. Микробиоценозы человека и здоровье человека. М., 2015, 547 с.
9. Zeeuwen PL, Kleerebezem M, Timmerman HM, Schalkwijk J. Microbiome and skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013, 13(5): 514-520.
10. Delcenaire V, Martel D, Lamoureux M, et al. Immunomodulatory effect of probiotics in the intestinal tract. *Curr Issues Mol Biol*, 2008, 10: 37-54.
11. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotic and prevention of atopic disease: 4-years follow-up of randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1869-1871.
12. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in management of atopic eczema. *Clinical and Experimental Allergy*, 2000, 30: 1604-1610.
13. Хавкин А.И. Микробиология кишечника и аллергия. *Лечащий врач*, 2003, 2: 14-16.
14. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 99: 179-185.
15. Johnson-Henry KC, Donato KA, Shen-Tu G, et al. *Lactobacillus rhamnosus strein GG prevents enterohemorrhagic Esherichia Coli O157:H7-induced changes in epithelial barrier function. Infect. immune.*, 2008, 76: 1340-1348.
16. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Estami-Yarzaneh F, et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*, 2004, 118: 229-241.
17. Oksaharji A, Kankainen M, Kekkonen RA et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* downregulates FCER1 and HRH4 expression in human mast cell. *World J. Gastroenterol.*, 2011, 17: 750-759.
18. Oksaharji A, Kankainen M, Kekkonen RA et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* downregulates FCER1 and HRH4 expression in human mast cell. *World J. Gastroenterol.*, 2011, 17: 750-759.
19. Pessi T, Sutas Y, Hurme M, Isolauri E. Interleukin-10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus GG*. *Clin. Exp. Allergy*, 2000, 30: 1804-1808.
20. Pelto L, Isolauri E, Lilius EM et al. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk hypersensitive subject but have an immunostimulatory effect in healthy subject. *Clin. Exp. Allergy*, 1998, 28: 1474-1479.
21. Федеральные клинические рекомендации. *Аллергология*. М., 2014. 124 с.
22. http://medspecial.ru/for_dopctors/149/27847/