

# Роль і місце пробіотиків у профілактиці й лікуванні алергії у дітей

**С.Л. Няньковський**, д.м.н., професор, завідувач кафедри,  
**О.С. Івахненко**,  
кафедра педіатрії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького



Д.м.н., професор  
С.Л. Няньковський

**Х**арчова гіперчутливість і алергічні хвороби значно поширені як серед дорослих, так і серед дітей різного віку, особливо у промислово розвинутих країнах, де спостерігається невинне і стрімке зростання частоти цих захворювань [1, 2]. За даними епідеміологічних досліджень, близько 20-25% населення усього світу страждає на різні форми алергії.

**Поширеність алергічних захворювань у дітей, за різними даними, становить 15-20% і продовжує збільшуватися, незважаючи на суттєве поліпшення методів діагностики, лікування і профілактики [3]. Таку загрозливу поширеність алергічних захворювань у дітей пов'язують зі змінами характеристик навколишнього середовища, забрудненням хімічними сполуками, змінами способу життя і харчування, збільшенням алергенного навантаження на дитячий організм. Значну роль у розвитку алергічних захворювань відіграє генетична схильність, хоча цей фактор не слід перебільшувати.**

Приблизно у третини дітей, у яких розвинулися алергічні захворювання, можна знайти прямих родичів із алергічними захворюваннями. Водночас прогностичний ризик розвитку алергічних захворювань істотно збільшується за наявності алергії у членів родини.

За даними наукової літератури, алергічні хвороби діагностують:

- майже у 10% дітей, батьки яких не мають проявів алергії;
- у 20-30% дітей, один з членів родини яких (батьки, брати або сестри) страждає на алергічні захворювання;
- у 40-50% дітей, у яких батько й матір мають алергічну патологію.

Маніфестація алергічних захворювань у дітей має чітку залежність від віку. У дітей раннього віку переважно спостерігають симптоми атопічної екземи, різноманітні гастроінтестинальні симптоми, обструктивні симптоми, що супроводжуються свистячим видихом. У старшому віці частіше спо-

стерігається астма та ринокон'юнктивіт [4, 5]. Сенсibiliзація до алергенів у дітей теж має свою особливість. Як правило, на початку, протягом перших двох-трьох років життя, це сенсibiliзація до харчових алергенів; пізніше — до алергенів помешкання (домашній пил, кліщі, домашні тварини), з подальшим розвитком гіперчутливості до алергенів зовнішнього середовища (наприклад, різноманітних алергенів рослин) [4]. У 6-8% дітей на першому році життя є ознаки харчової гіперчутливості або харчової алергії [6,7].

Етіологія алергічних захворювань до кінця не вивчена, проте змінам навколишнього середовища надають великої ваги. У 1989 році D. Strachan сформулював основи гігієнічної теорії, згідно з якою збільшення частоти алергічних захворювань відбувається внаслідок зменшення чисельності родин і частоти дитячих захворювань, кращих гігієнічних умов проживання населення, що зумовлює менше мікробне навантаження на організм дитини раннього віку, внаслідок чого порушуються природні механізми дозрівання імунної системи дитини [8].

Зростання кількості алергічних захворювань у дітей деякі вчені пов'язують не тільки зі зміною мікробного впливу на шлунково-кишковий тракт унаслідок так званої «вестернізації» способу життя населення [9], але й із прогресом медичних технологій, унаслідок якого:

- збільшилася кількість дітей, які народилися за допомогою кесарева розтину (такі діти мають інші показники біоценозу кишків);
- поширилося штучне вигодовування, при якому порушується колонізація кишків дитини раннього віку біфідобактеріями і лактобактеріями;
- широко застосовуються антибіотики.

При природному вигодовуванні складний біологічно-активний комплекс грудного молока, зокрема олігосахариди, сприяють колонізації кишків дитини біфідо- і лактобактеріями, регулюють розвиток імунних реакцій, харчової толерантності. Нормальна мікрофлора кишків забезпечує оптимальні умови місцевого метаболізму, стану кишківного

бар'єра, слизових оболонок, функціонування імунних клітин, які пов'язані з травленням. Антибіотикотерапія, особливо повторна, у дітей раннього віку грубо порушує основи біоценозу кишок, що може мати прогностично небезпечні наслідки. Зміна мікробіоценозу кишок призводить до змін фізіологічних механізмів регуляції слизових оболонок, бар'єрних функцій, системних імунних і запальних реакцій [10, 11]. Харчову алергію часто розглядають як варіант аномальної імунної відповіді слизових оболонок травної системи на різноманітні харчові алергени, переважно внаслідок порушення бар'єрних функцій слизових оболонок [12]. Перинатальні фактори ризику, порушення мікробіоценозу кишок з сучасних позицій можна вважати чинниками, які змінюють бар'єрні функції травної системи, нормальну модель фізіологічного розвитку імунної системи, тим самим сприяючи більшому ризику розвитку алергічних реакцій і захворювань.

**Адекватне заселення травної системи мікроорганізмами розглядають як надзвичайно важливий і сильний сигнал для нормального дозрівання постнатальної імунної системи, антигенпрезентуючих і Т-регуляторних клітин, які програмують і зумовлюють особливості Т-клітинної відповіді. Порушення цих механізмів надалі може призводити до розвитку імунологічно-опосередкованих захворювань, включаючи Th2-зумовлену алергічну відповідь і Th1-зумовлені аутоімунні захворювання, наприклад такі, як цукровий діабет I типу [11].**

Біфідо- і лактофлора, яка домінує у випорожненнях дітей, вкрай необхідна для забезпечення адекватного розвитку численних процесів в організмі дитини, тому протягом останніх десятиріч розроблялися методи корекції її кількості в дитячому організмі. Проте якщо раніше йшлося про необхідність збереження певного рівня лакто- і біфідофлори у кишківнику дітей і, відповідно, про зменшення кількості умовно патогенної флори, то на сьогодні висувається припущення, що при різноманітних захворюваннях і патологічних станах можуть переважати певні штами бактерій однієї групи. Це суттєво ускладнює діагностику порушень мікробіоценозу та його корекцію. Так, у більш ранніх роботах було показано, що нестача лакто- та біфідобактерій з одночасним збільшенням кількості *Staphylococcus aureus*, *Clostridium* може призводити до зменшення харчової толерантності, розвитку алергічних реакцій і atopічного дерматиту. Було визначено зменшення кількості біфідобактерій у випорожненнях дітей з екземою [13, 14], atopічною сенсibilізацією [15], тоді як у дітей із симптомами астми таких змін не було виявлено [14]. В інших дослідженнях було доведено, що у бактеріальному профілі дітей з алергією і у здорових спостерігаються різні штами біфідобактерій (*B. adolescentis* і *B. bifidum* відповідно). Різні штами лактобактерій виявляють у здорових дітей і дітей з ожирінням, аутоімунними захворюваннями, гіперліпідемією [16, 17]. У декількох роботах було показано, що ін-

тестинальна мікробіота різниться у дітей-алергіків і тих, хто не має алергічних проблем; у дітей з індустриальних країн і країн, які розвиваються [18, 19]. Водночас в інших роботах заперечується наявність зв'язку між сенсibilізацією [20], atopічним дерматитом і особливостями мікробіоценозу кишок; стверджується відсутність різниці у бактеріальних профілях здорових дітей раннього віку і дітей з алергією [21].

Визнання важливості ролі кишкової мікрофлори у різноманітних фізіологічних, імунних і алергічних реакціях зумовило інтенсивне вивчення можливості регуляції бактеріальної колонізації з використанням пребіотиків і пробіотиків [5]. Незважаючи на неоднозначні дані, більшість досліджень свідчать, що склад мікробіоти може значно впливати на розвиток/гальмування алергічних реакцій.

За даними S. Prescott, B. Bjorksten (2007), використання пробіотиків при алергічних захворюваннях базується на таких теоріях і спостереженнях [22]:

- досвід використання пробіотиків з метою гальмування алергічних реакцій у ранньому дитинстві;
- наявність епідеміологічних зв'язків між меншим мікробним навантаженням у ранньому дитинстві і зростанням кількості алергічних захворювань у дітей; протективний ефект більшого мікробного навантаження;
- здатність кишкової мікробіоти стимулювати ранню імунну відповідь;
- важливість ролі кишкової мікробіоти у формуванні харчової толерантності;
- зв'язок змін структури кишкової мікробіоти через прогресуючу «вестернізацію» способу життя зі збільшенням кількості алергічних захворювань;
- відмінність кишкової мікробіоти здорових дітей і дітей з алергічними захворюваннями;
- досвід перинатального призначення пробіотиків, що асоціюється з протизапальним і імунорегуляторним ефектом;
- ефекти превентивних заходів у новонароджених і дітей раннього віку з групи високого ризику розвитку алергічних захворювань;
- результати клінічних досліджень, які доводять ефективність профілактичного і раннього лікувального призначення пробіотиків при алергічних захворюваннях.

Вчені з різних країн розробляють амбіційні програми щодо зменшення поширеності алергічних реакцій і алергічних захворювань. Так, у Фінляндії прийнято програму на 2008-2018 роки, головною метою якої є посилення і відновлення імунної толерантності [23]. Цікаві проекти щодо вивчення і зменшення харчової алергії, алергічних захворювань прийняті в інших країнах Європи [24, 25].

**З урахуванням збільшення поширеності алергічних реакцій серед дітей надзвичайно важливими стають питання формування харчової толерантності і первинної профілактики алергічних захворювань у дітей раннього**

**віку. В цьому огляді нашим завданням було розглянути світовий досвід використання пробіотиків у профілактиці й лікуванні харчової гіперчутливості і алергічних захворювань, безпеку застосування живих бактерій у дітей.**

Вперше термін пробіотик запропонували у 1965 році D. Lilly та R. Stillwell [26] для назви фармакологічних препаратів або біологічно активних добавок, що містять культуру нормальної мікрофлори людини, яка позитивно впливає на мікробний склад кишок та організм господаря. Надалі сенс цього визначення неодноразово змінювався. Вчені зауважили, що пробіотичний ефект спостерігається і при застосуванні неживих бактерій або їхньої ДНК. Певний час термін пробіотик у західній медичній літературі означав «препарат мікробних клітин або їхніх компонентів із корисним впливом на здоров'я та самопочуття господаря» або «препарат на основі кишкових коменсалів, який здатний здійснювати біологічний контроль в організмі і має регуляторні, тригерні (пускові) властивості». Проте у 2008 році Всесвітня гастроентерологічна організація (WGO) у своїх рекомендаціях визначила поняття *пробіотик* як «живі мікроорганізми, при введенні яких у адекватних кількостях спостерігається корисний ефект для здоров'я господаря» [27]. Раніше, у висновках Комітету з харчування Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (ESPGHAN) було визначено, що основні штами пробіотиків первинно належать до двох родів: *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, мають бути виділені з організму здорової людини, мати здатність вижити при проходженні через травну систему і розмножитися в товстих кишках [28]. Було визначено, що всі штами пробіотиків мають бути названі згідно з міжнародним кодом, внесені до міжнародної колекції штамів і що ідентифікація штамів має здійснюватися за допомогою фенотипічних тестів та генетичних методів визначення ДНК і 16sРНК. Культури штамів рекомендовано зберігати у відповідних умовах, періодично проводити ідентифікацію штамів та їх пробіотичних властивостей. Було зазначено, що жодний тест *in vitro* не може прогнозувати пробіотичну активність штамів в організмі людини; її слід визначати в клінічних дослідженнях згідно з прийнятими стандартами. Позитивний ефект має бути співвіднесений з дозуванням, тривалістю використання кожного продукту або штаму. Аналіз безпечності має включати визначення можливості передачі антибактеріальної або медикаментозної резистентності, властивої деяким пробіотичним мікроорганізмам. Твердження щодо корисних властивостей мають бути підтверджені науковим досвідом. У «Керівництві з оцінки пробіотиків» додатково підкреслили необхідність оцінки їхньої безпеки, ризику інфікування у людей зі скомпрометованою імунною системою, ризику розвитку ендокардитів. У свою чергу, Французька агенція з безпеки харчових продуктів (AFFSA) визначила основні принципи безпечного застосування пробіотиків у маленьких дітей, ви-

ключивши генетично модифіковані і нежиттєздатні мікроорганізми з формулювання пробіотик [29].

**Доведено, що пробіотики мають певні протизапальні і протиалергічні властивості, пов'язані із впливом на експресію цитокінів, посиленням Т1-хелперної імунної відповіді (Th1) і потенційною можливістю зменшення проалергічної Т2-хелперної імунної відповіді (Th2) та продукції алергічних антитіл (IgE) [30]. Відомо, що алергічні захворювання частково пов'язані з порушенням Th1/Th2 цитокінового балансу в бік активації Th2-клітин, що приводить до збільшення продукції Th2-цитокінів, таких як інтерлейкін 4 (IL-4), IL-5 та IL-13, що, у свою чергу, зумовлює індукцію синтезу IgE та IgA, активацію опасистих клітин і еозинофілів, які пов'язані з більшістю алергічних симптомів. Пробиотичні бактерії здатні інгібувати Th2-і активувати Th1-відповідь, продукцію Th1-цитокінів, таких як інтерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-2 і IL-12 [31].**

Механізм дії пробіотиків інтенсивно вивчається. На сьогодні чітко доведено, що певні штами лактої бифідобактерій можуть впливати на імунні функції різними шляхами, включаючи дію на ентероцити, антигенпрезентуючі клітини, локальні дендритні клітини, регуляторні Т-клітини, ефекторні Т-і В-клітини. Водночас взаємозв'язок різноманітних впливів на певні імунні клітини й реакції та клінічний ефект лікування вивчені недостатньо [32]. На сьогодні залишаються невивченими питання ефективності кількох пробіотичних штамів, їхньої взаємодії. Є небагато штамів мікроорганізмів, переважно лактобактерій, ефективність яких доведено у проведених належним чином сліпих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях (переважно при інфекційних гастроентероколітах і непереносимості лактози). Науково доведено, що бактерії-коменсали зменшують місцевий запальний процес [33], і як мінімум один пробіотичний штам здатен сприяти зміцненню кишкового бар'єра [34], потенційно зменшуючи можливість антигенного навантаження [30]. Принаймні декілька протизапальних ефектів пробіотиків здійснюються опосередковано через Toll-подібні рецептори (TLR), зокрема TLR9 і, можливо, TLR2, TLR3 та TLR4 ентероцитів [35]. Інтестинальна мікробіота також сприяє синтезу ентероцитами фактора некрозу пухлин  $\beta$  (TNF- $\beta$ ) і простагландину E2, які задіяні в розвитку імунологічної толерантності за участю дендритних клітин [30, 36]. У дослідженнях було показано, що призначення пробіотичних бактерій дітям з atopічними захворюваннями або харчовою алергією приводить до збільшення синтезу IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-10, TNF- $\alpha$  [32]. Інші дослідники показали, що пробіотики збільшують активність дендритних клітин, посилюють, як уже було зазначено вище, активність і диференціацію Т1-хелперів, підвищують імунорегуляторну активність у травній системі [37], посилюють синтез імунорегуляторних цитокінів (IL-10) [38]. Проте це характерно для дії таких штамів, як *L. reuteri* і *L. casei*, але не *L. plantarum* [39]. Цікавою є здатність певних пробіотичних шта-

мів впливати на С-тип лектинів і дендритно-специфічну міжмолекулярну адгезію, Т-регуляторні клітини, активність моноцитів, синтез секреторного IgA, Th1-системну імунну відповідь. Багато питань залишаються недостатньо вивченими, проте без їх подальшого уточнення неможливо зрозуміти системний ефект дії кишкової мікробіоти, профілактичний і лікувальний потенціал пробіотиків [30].

При аналізі літератури трапляються різні дані щодо ефективності застосування пробіотиків з метою імуномодуляції та профілактики/лікування алергічних захворювань у дітей. При цьому більш категоричні висновки можна знайти у вітчизняних і російськомовних медичних статтях, де позитивний ефект застосування живих бактерій чітко спостерігається при дослідженні невеликих груп дітей і підтверджується достовірними змінами з боку імунологічних показників. Проте організація цих досліджень дає підстави аргументовано сумніватися у результатах проведених досліджень навіть без застосування критеріїв якості Джадада (Jadad scoring) [40].

На сьогодні є велика кількість фармакологічних препаратів та біологічно активних добавок, які містять представників нормальної мікрофлори людини. Найчастіше використовують різні штами лакто- та біфідобактерій, непатогенні штами кишкової палички і ентерококів. Крім використання вже відомих штамів, провідні компанії створюють власні штами бактерій, які пізніше патентують і виробляють за ліцензіями. Провідну позицію в світі посідає *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103), яку виділили та запатентували два бостонських дослідники – Шервуд Горбач (Sherwood Gorbach) та Баррі Голдін (Barry Goldin) і яка називається за першими буквами їх прізвищ (LGG) [41].

Більшість клінічних досліджень застосування пробіотиків для лікування алергічних захворювань стосувалися ранньої маніфестації харчової алергії та atopічного дерматиту. Дослідження не довели значного ефекту пробіотиків при лікуванні дітей старшого віку з астмою або алергічним ринітом, хоча в одному дослідженні стверджується поліпшення якості життя при застосуванні пробіотиків у хворих з алергічним ринітом [42]. Це узгоджується з даними наукових експериментів на тваринах, у яких доведено, що кращий ефект пробіотиків спостерігається саме при формуванні імунної системи й імунної відповіді, а не у тварин із повністю сформованою системою, у яких явища atopії спостерігаються вже тривалий час.

Важливим кроком профілактики алергічних захворювань є зменшення сенсibilізації. На сьогодні ефект від використання пробіотиків у дітей раннього віку для профілактики алергічних захворювань і лікування atopічного дерматиту підтверджений у кількох дослідженнях [22].

Чіткий зв'язок між позитивним впливом пробіотиків і частотою екземи у дітей доведено в дослідженні M. Kalliomaki et al. (2001), які показали, що призначення пробіотиків матерям під час вагітності

і дітям після їх народження зменшує поширеність atopічного дерматиту у дітей з групи ризику [43]. Підґрунтям призначення пробіотика в цьому дослідженні була гігієнічна теорія, що пояснювала зростання частоти atopічних захворювань зменшенням мікробного навантаження в ранньому віці дитини у розвинутих країнах. У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні *Lactobacillus* GG призначали вагітним матерям з групи високого ризику (як мінімум у одного прямого родича/партнера були atopічна екзема, алергічний риніт або астма) і їхнім дітям у постнатальному періоді протягом перших 6 місяців життя. Було показано, що екзема розвинулася у 46 дітей з 132 (35%) у віці до 2 років, астма – у 6 дітей, алергічний риніт – у 1 дитини. Частота екземи виявилася вдвічі меншою в групі дітей, які отримували *Lactobacillus* GG, порівняно з плацебо (15/64 [23%] проти 31/68 [46%]; відносний ризик 0,51 [95% довірчий інтервал (ДІ) 0,32-0,84]). Результати дослідження довели, що корекція мікрофлори кишок може супроводжуватися імуномодельювальним ефектом і зменшенням кількості алергічних захворювань у дітей з групи високого ризику.

У наступному дослідженні, результати якого були опубліковані у 2003 році, M. Kalliomaki et al. показали, що профілактичний ефект призначення *Lactobacillus* GG утримується і в більш старшому віці. Ознаки екземи спостерігали у 14 з 53 4-річних дітей, які отримували *Lactobacillus* GG, тоді як в групі плацебо – у 25 з 54 (відносний ризик 0,57; 95% ДІ 0,33-0,97) [44].

Доволі цікавими є результати контрольованого дослідження, до якого було залучено 158 немовлят, рандомізованих на 3 групи: I група – 56 дітей від матерів з високим ризиком алергії, яким як пробіотик призначався штам *E. coli* через 48 годин після народження, протягом 4 тижнів; II група (контрольна) – 57 дітей від матерів з високим ризиком алергії; III група (контрольна) – 47 немовлят від здорових матерів. Клінічний ефект відстежували у віці 4 днів, 3 і 6 місяців, 2, 3 і 5 років. Крім алергічних симптомів, у дітей моніторували рівень низки цитокінів і специфічних антитіл до *E. coli*. У висновках дослідження було зазначено, що симптоми алергії було діагностовано у 2 дітей I групи, які отримували пробіотик, у 14 дітей з контрольної групи від матерів з високим ризиком алергії ( $p < 0,05$ ) і у 7 дітей, які народилися від здорових матерів. На підставі отриманих даних автори стверджували, що використання пробіотика у немовлят від матерів з високим ризиком алергії може бути ефективним профілактичним методом і достовірно зменшує кількість алергічних захворювань не тільки в ранньому віці, але й у більш старшому [45, 46].

Було проаналізовано результати двох менш масштабних досліджень у дітей з atopічним дерматитом і алергією до коров'ячого молока при штучному і грудному вигодовуванні [47]. У першому дослідженні ( $n = 27$ ) було визначено, що застосування суттєво гідролізованих сумішей, які збагачені *Lactobacillus* GG ( $5 \times 10^8$  КУО/г суміші) протягом

місяця достовірно зменшує інтенсивність клінічних симптомів дерматиту за шкалою SCORAD (> 50%) протягом першого місяця спостережень на тлі значного зменшення рівня еозинофільного протеїну в сечі (як порівняти з плацебо – групою, що застосовувала подібні суміші, але не збагачені пробіотиками).

У другому дослідженні (n = 27) у дітей з atopічним дерматитом, які до початку дослідження перебували на виключно грудному вигодовуванні, було доведено клінічну ефективність застосування суттєво гідролізованих сумішей, збагачених *Lactobacillus GG* ( $3 \times 10^8$  КУО/г) або *B. lactis Bb 12* ( $1 \times 10^9$  КУО/г), порівняно з такими самими сумішами без пробіотиків. Після 2 місяців використання сумішей було відзначено достовірне зменшення симптомів за шкалою SCORAD (як порівняти з плацебо) у 9 з 9 пацієнтів, які отримували суміші, збагачені *Lactobacillus GG*, у 9 з 9 пацієнтів, які отримували суміші збагачені *Bifidobacterium lactis Bb*, і у 4 з 9 пацієнтів, які отримували суміші без пробіотиків [48]. Слід зазначити, що симптоми алергії у цих дітей були на низькому рівні за шкалою SCORAD.

Інші дослідження підтвердили зменшення вираженості симптомів алергії у дітей за шкалою SCORAD після використання пробіотиків *Lactobacillus GG* [49], *L. rhamnosus*, *B. lactis* [50].

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, в якому взяли участь 62 пари мати-дитина з високим ризиком розвитку atopічного захворювання у дітей, також було показано, що призначення пробіотиків *Lactobacillus GG* і *B. lactis Bb12* вагітним і матерям, які годують грудьми, значно знижує такий ризик протягом перших 2 років життя. При цьому у жінок, які отримували пробіотики під час вагітності і лактації, зазначено збільшення рівня протизапального цитокіну TGF- $\beta$  в молоці [51].

У наступному дослідженні, яке було проведено із залученням більшої кількості дітей, було показано більш достовірне зменшення вираженості симптомів за шкалою SCORAD після 4 тижнів застосування *Lactobacillus GG* у дітей першого року життя (середній вік близько 6 міс.) з IgE-залежним atopічним дерматитом (-26,1 проти -19,8;  $p = 0,036$ ). Автор підкреслив, що клінічний ефект спостерігався саме у дітей з atopічною сенсibilізацією, тоді як при нормальному рівні IgE клінічного ефекту від уживання пробіотиків не спостерігалось. Це дало змогу стверджувати, що atopічний дерматит є гетерогенним захворюванням і ефект від лікування пробіотиками залежить від його особливостей [52].

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному V. Rosenfeldt et al. (2007), було зазначено, що у 56% дітей з екземою, яким призначали *L. rhamnosus GG* і *L. reuteri*, спостерігали істотне поліпшення клінічної картини, тоді як у контрольній групі, де пацієнти отримували плацебо, – лише у 15% ( $p = 0,001$ ) [53].

Дослідження, проведене T. Pessi et al. (2000), показало, що призначення *Lactobacillus GG* протягом

місяця дітям з atopічним дерматитом приводило до поліпшення клінічної картини і збільшення рівня протизапального цитокіну IL-10 у сироватці крові хворих [54].

Заслуговує на увагу мета-аналіз 21 клінічного дослідження, результати яких були опубліковані у період з лютого 1997 р. по травень 2007 р. (пошук проводився у базах даних PubMed, Cochrane database) і мета яких полягала в застосуванні пробіотиків для профілактики і лікування дитячого atopічного дерматиту. Загалом мета-аналіз охопив 1898 дітей віком 0-13 років (M.V. Kopp et al., 2008). Його результати засвідчили ефективність використання пре- і постнатального застосування пробіотиків у вагітних жінок із високим ризиком atopічних захворювань як профілактики дитячого atopічного дерматиту у їхніх дітей [55].

Зробивши огляд літератури, ми звернули увагу і на наявність поодиноких досліджень, у яких було показано, що зниження симптомів atopічного дерматиту за шкалою SCORAD спостерігали при вживанні як пробіотика, так і плацебо [56, 57].

Під час подвійного сліпого дослідження, проведеного з участю здорових дорослих добровольців і хворих із незасвоєністю молока, було доведено, що після вживання молока, яке містило культуру *Lactobacillus GG* ATCC53103, спостерігалось зниження надлишкової експресії рецепторів до CR1, Fc- $\gamma$  R1, Fc- $\alpha$  R на нейтрофілах і CR1, CR3 і Fc- $\alpha$  R – на моноцитах хворих. У здорових добровольців споживання молока, яке містило *Lactobacillus GG*, приводило до активації експресії цих рецепторів. Таким чином, було визначено, що *Lactobacillus GG* має імуномодулювальний вплив на функціональну активність фагоцитів як у здорових людей, так і у пацієнтів із незасвоєністю молока [58].

У Кокранівському огляді «Пробіотики у дітей для профілактики алергічних захворювань і харчової гіперчутливості» (2009) зазначено, що у двох дослідженнях доведено ефект суттєвого зменшення проявів дитячої екземи у дітей, які отримували пробіотики [15, 51]. Мета-аналіз 5 досліджень (T.R. Abrahamsson et al., 2007; M. Kalliomaki et al., 2001; K. Kukkonen et al., 2006; S. Rautava et al., 2002; A.L. Taylor et al., 2007) [15, 51, 52, 59-61] визначив достовірне зменшення частоти екземи у дітей, які отримували пробіотики (0,82; 95% ДІ 0,70-0,95). Водночас, аналізуючи результати зазначених робіт, можна побачити, що ефект у групі дітей, які отримували пробіотики, був частковим. Так, у роботі T.R. Abrahamsson et al. (2007) було зазначено відсутність достовірної різниці за частотою екземи у групах, проте відзначено достовірне зменшення кількості випадків IgE-асоційованого дерматиту у дітей, які отримували пробіотичний штам *L. reuteri* протягом другого року життя (8 проти 20%,  $p = 0,02$ ) та зменшення частоти сенсibilізації за даними шкірного тесту (14 проти 31%,  $p = 0,02$ ), що дало підстави авторам припустити наявність корисного ефекту призначення пробіотичного препарату [59].

Однак у рандомізованому подвійно-сліпому дослідженні A.L. Taylor et al. (2007) показали, що вживання *L. acidophilus* не зменшує ризик розвитку atopічного дерматиту. Слід зауважити, що автори використовували пробіотик тільки у постнатальному періоді, тоді як більшість інших дослідників комбінували пренатальне і постнатальне призначення пробіотиків, що могло мати вирішальне значення [61, 62].

До дослідження, проведеного в Гельсінкі, результати якого були опубліковані у 2007 і 2008 роках, було залучено 1223 матері з високим ризиком алергічних захворювань, які протягом 4 тижнів перед вагітністю двічі на добу отримували капсули з сумішшю пробіотичних штамів (*L. rhamnosus* GG LC705, *B. breve* Bb99, *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii*) або плацебо. Після народження діти отримували такі самі штами бактерій і 0,8 г олігосахаридів у рідкому вигляді або плацебо протягом 6 міс. після народження. За 925 дітьми (461 дитина в основній групі і 464 дитини в групі контролю) спостерігали до досягнення ними 2-річного віку. Результати дослідження довели безпеку застосування пробіотиків у вагітних матерів та синбіотика у дітей раннього віку, ефективність щодо посилення імунних реакцій захисту від інфекційних чинників (зменшення кількості захворювань і частоти використання антибіотиків у дітей основної групи у віці до 2 років). Застосування пробіотиків/синбіотиків достовірно не вплинуло на загальну частоту алергічних захворювань, хоча дослідники відзначили тенденцію до зниження IgE-асоційованих (атопічних) захворювань (співвідношення шансів [OR] 0,71; 95% ДІ 0,50-1,00;  $p = 0,052$ ). Лікування синбіотиками зменшило частоту екземи (OR 0,74; 95% ДІ 0,55-0,98;  $p = 0,035$ ) і atopічної екземи (OR 0,66; 95% ДІ 0,46-0,95;  $p = 0,025$ ) у дітей основної групи [63, 64]. У висновках було зазначено, що лактобацили і біфідобактерії краще колонізували ( $p < 0,001$ ) кишківник дітей, які отримували пре-і пробіотики. Слід зазначити, що у цьому дослідженні вчені зробили значний акцент на вивченні інфекційної захворюваності дітей. Вони не розглядали впливу такої терапії на поширеність астми (ймовірно через те, що у віці 2 років вона була тільки у 2,3% дітей з груп дослідження). Теоретично різниця могла збільшитися у більш старшому віці.

До іншого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження було залучено 105 вагітних жінок із високим ризиком atopічних захворювань, які були рандомізовані на 2 групи: основну (отримували *Lactobacillus* GG двічі на добу протягом 4-6 тижнів перед пологамі; діти отримували *Lactobacillus* GG у постнатальному періоді протягом 6 міс.) і контрольну (отримували плацебо). У висновках було зазначено відсутність достовірної різниці за частотою atopічного дерматиту, обструктивних бронхітів, рівнем загального IgE у дітей основної і контрольної груп у віці 2 років [65].

Подібні результати наводить у своєму дослідженні M. Kuitunen (2009), проте він зазначає достовірне зменшення кількості IgE-асоційованих захворювань

у дітей, які народилися від матерів із високим ризиком алергічних захворювань за допомогою кесаревого розтину і отримували пробіотики у постнатальному періоді, як порівняти з групою контролю (24,3 проти 40,5%; OR 0,47; 95% ДІ 0,23-0,96%;  $p = 0,035$ ) у віці 5 років [66].

Можливі пояснення різниці в результатах, отриманих дослідниками при вивченні ефективності пробіотиків для профілактики й лікування алергічних захворювань у дітей, на думку S. Prescott і B. Bjorksten (2007), полягають у використанні різних бактеріальних штамів, доз і часу призначення, особливостях фонового стану здоров'я пацієнтів, наявності/відсутності алергічної схильності, особливостях навколишнього середовища і дієти, що зумовлюють різний вплив на колонізацію кишківника, розвиток імунних реакцій та інші імуномодельовальні впливи.

---

**Слід зауважити, що автори, які підтвердили протективний ефект пробіотиків, почали призначати їх матерям у період вагітності з подальшим призначенням новонародженим дітям. Це може свідчити про вирішальне значення, критичну важливість і доцільність саме такого методу застосування пробіотиків [22].**

---

У цьому плані значний інтерес викликає повідомлення F. Bottcher et al. (2008), які зазначили, що імунологічні характеристики грудного молока матерів, що отримували пробіотик *L. reuteri*, відрізнялися від характеристик молока матерів, які його не отримували [67]. Так, автори визначили, що у матерів, які отримували з 36-го тижня вагітності *L. reuteri* ( $n = 54$ ), у молозиві був вищим рівень IL-10 та нижчим – рівень TGF- $\beta_2$  порівняно з показниками молозива матерів, які отримували плацебо ( $n = 55$ ). Надалі автори вивчали сенсibilізацію цих дітей до 2-річного віку за допомогою шкірних тестів і/або визначення циркулюючої антиген-специфічних антитіл (IgE). Автори дійшли висновку, що знижений рівень цитокіну TGF- $\beta_2$  у грудному молоці матерів зумовлює меншу сенсibilізацію цих дітей і, можливо, пояснює меншу кількість дітей із IgE-асоційованими екজেмами на грудному вигодовуванні [67].

Цікавими слід вважати і повідомлення, у яких зазначено, що використання *B. longum* знижує очні і назальні симптоми алергічного риніту і кон'юнктивіту при полінозі у мешканців Японії [68]; при використанні у дітей і дорослих пробіотиків *L. acidophilus* і *L. paracasei* для лікування алергії (риніту) на домашній пил, кліщів зменшується частота й інтенсивність симптомів захворювання [69, 70]. У добре організованому і документованому дослідженні було доведено, що використання *L. casei* достовірно знизило кількість епізодів алергічного риніту у 64 дітей дошкільного віку, які мали це захворювання [71]. Водночас інші дослідники не відзначили суттєвого клінічного ефекту від призначення пробіотиків при сенсibilізації до деяких алергенів (арахісу, курячих яєць, сої, пшениці, шерсті котів і собак) [57, 72].

Надзвичайно цікавим є питання щодо використання пробіотиків для лікування і профілактики астми як одного з важливих atopічних захворювань. Низка досліджень демонструють важливість мікробної колонізації кишок для реалізації «поза-кишкових» проявів захворювання, частина з них заслуговують на увагу. У багатьох дослідженнях рання колонізація біфідобактеріями і зменшення колонізації клостридіями має протективний ефект щодо розвитку atopічних захворювань, переважно atopічного дерматиту, проте зв'язок мікробіоценозу кишок з розвитком астми вивчений значно менше через обмежену кількість досліджень у цьому напрямку [16]. Дослідження на тваринах показали, що лікування з використанням *L. reuteri* зменшує алергічну гіперактивність дихальних шляхів, концентрацію еозинофілів у слизовій оболонці дихальних шляхів, впливає на цитокінову відповідь, зменшуючи рівень TNF, IL-5, і IL-13 [73].

Застосування пробіотиків при лікуванні астми є не таким успішним, а результати клінічних досліджень – суперечливі. У невеликому подвійно-сліпому дослідженні 15 пацієнтів із клінічно стабільною астмою, яка потребувала щоденного застосування медикаментів, протягом місяця отримували по 250 г йогурту, який містив *L. acidophilus* ( $7,6 \times 10^8$  бактерій/г), *L. bulgaricus* ( $3,4 \times 10^8$  бактерій/г) і *Streptococcus thermophilus* ( $3,7 \times 10^8$  бактерій/г), або йогурт без вмісту *L. acidophilus*; не було визначено різниці в групах за параметрами легеневої функції, рівнями IgE, IL-2 та IL-4 [74].

У наступному рандомізованому подвійно-сліпому дослідженні вивчали ефект сумісного впливу пробіотика *Enterococcus faecalis* і акупунктури на легеневі функції дітей із астмою (7 дітей – основна група, 9 дітей – група порівняння, курс лікування – 10 тижнів). При фінальному обстеженні в групах не було виявлено різниці за показниками форсованого видиху (FEV<sub>1</sub>) і якості життя [75].

У більш масштабному дослідженні, до якого було залучено 187 дітей з астмою і алергічним ринітом (вік від 2 до 5 років), із тривалим призначенням кисломолочного продукту, який містив *L. casei* ( $10^8$  КУО/мл), *L. bulgaricus* ( $10^7$  КУО/мл) і *S. thermophilus* ( $10^8$  КУО/мл), вивчали частоту епізодів астми і алергічного риніту. Кисломолочний продукт діти отримували щоденно протягом 12 місяців. У групі контролю діти отримували неферментований молочний продукт. Через 12 місяців не було визначено достовірної різниці у тривалості періодів ремісії і частоті епізодів астми між групами [76].

Аналізуючи результати цих досліджень, слід звернути увагу на невеликі вибірки дітей і відсутність використання штамів пробіотичних бактерій, ефективність застосування яких було доведено у дітей із харчовою гіперчутливістю й atopічним дерматитом. Це істотно обмежує можливість вивчення ефектів використання пробіотиків при таких захворюваннях.

Є й інші дослідження використання пробіотиків для лікування астми у дітей, проте через певні недо-

ліки у проведенні їх результати важко вважати достовірними. Це потребує проведення подальших досліджень, які дадуть змогу вивчити потенційні наслідки застосування пробіотиків для профілактики і лікування астми (у різних ситуаціях і за різними аспектами астми). Така робота зараз проводиться у Національному інституті здоров'я США (HL080074) і Клінічному науковому інституті при Каліфорнійському університеті у Сан-Франциско (UL1RR024131), проте її результати ще не опубліковані [16]. У США в рамках програми Trial of Infant Probiotic Supplementation (TIPS) продовжують вивчати вплив щоденного додавання пробіотиків у харчування дітей протягом перших 6 міс. життя на розвиток ранніх симптомів астми. Автори зазначають, що результати цього дослідження мають бути достатньо цікавими [77].

На сьогодні є як мінімум 52 добре організованих і проведених клінічних дослідження, у яких вивчається механізм дії пробіотиків у плані профілактики і лікування алергій, 10 ґрунтовних досліджень щодо профілактики і 23 дослідження щодо лікувальної ефективності пробіотиків при алергічних захворюваннях у дітей, і їхня кількість стрімко збільшується [16].

---

**У більшості досліджень визначений позитивний профілактичний і лікувальний ефект пробіотичних препаратів при використанні у дітей. Кращий профілактичний ефект спостерігається при пренатальному і постнатальному використанні пробіотиків. Клінічний ефект при лікувальному застосуванні залежить від штаму пробіотика, дозування, тривалості використання, особливостей алергічних захворювань. Відсутність клінічного ефекту у частині досліджень може бути пов'язана з особливостями організації дослідження, використанням мало-ефективного штаму бактерій, недостатньою дозою, значною тривалістю захворювання.**

---

Очевидно, що для уточнення відповіді щодо ефективності пробіотиків при профілактиці і лікуванні алергічних захворювань у дітей необхідне продовження клінічних досліджень, зокрема міжнародних багатоцентрових досліджень зі стандартизованими параметрами їх проведення.

Важливим питанням використання пробіотиків є їхня безпека. Доволі часто виникають питання, які пробіотичні штами бактерій можна використовувати у дітей на фоні імунодефіцитних станів, тривалих тяжких захворювань. Питання ускладнюється і тим, що більшість пробіотиків існують у вигляді біологічно активних добавок, йогуртів, кисломолочних продуктів, через що вони не завжди підпадають під ретельний контроль відповідних органів. Так, у США їх застосування не регулюється FDA (Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів), тому що вони класифікуються радше як продукти харчування, ніж як фармацевтичний продукт, що дає можливість купувати їх без рецептів. Очевидно, що це потребує наявності певних знань у пацієнтів. Є аргументована

думка, що пробіотики в основній масі цілком безпечні при їх тривалому застосуванні. Проте поодинокі повідомлення говорять про можливість розвитку грибкового сепсису при застосуванні сахароміцетів (*Saccharomyces boulardii*) у дітей з імунодефіцитами або в умовах інтенсивної терапії [78, 79]. Хоча пробіотики, які використовувалися в клінічних дослідженнях, описані як безпечні й такі, що мали добру переносимість (толерантність), але є думки, що ці твердження потребують додаткової оцінки. У літературі є поодинокі повідомлення, що певні пробіотичні штами були виділені від пацієнтів з ендокардитами, бактеріємією або локальною інфекцією [80]. Майже всі пацієнти в цих випадках мали причини, які зумовлювали розвиток інфекції, наприклад, структурний дефект серця у випадку ендокардиту або постійний катетер у випадку сепсису. У більшості випадків інфекції мікроорганізм був представником власної мікрофлори пацієнта. В доповіді фінських дослідників було зазначено, що збільшене використання *Lactobacillus GG* із їжею не викликало збільшення частоти лактобацилярної бактеріємії серед усіх випадків бактеріємії [81]. Не було описано випадків бактеріємії, пов'язаних з ентеральним призначенням пробіотиків у новонароджених і дітей раннього віку, хоча теоретичний ризик їх виникнення є. Це дає можливість зробити висновок, що пробіотики, які вивчалися в клінічних дослідженнях, можуть вважатися безпечними. Однак спостереження можливих побічних ефектів, таких як розвиток інфекції у групах високого ризику, при пошкодженні слизових оболонок шлунково-кишкового тракту є необхідним [10]. Нові штами пробіотичних бактерій, генетично

модифіковані пробіотики мають бути під постійним моніторингом, а рекомендації щодо їх застосування, особливо у дітей раннього віку, імунокомпromетованих дітей мають ґрунтуватися на ретельних клінічних дослідженнях.

Підсумовуючи літературний огляд застосування пробіотиків для профілактики й лікування алергічних захворювань у дітей, незважаючи на наявність дещо суперечливих даних, можна зробити висновок про доцільність й ефективність їх використання при цій патології. Слід пам'ятати, що порівняно з традиційними методами лікування алергічних захворювань пробіотики використовуються протягом відносно короткого часу, і є потреба в більшому клінічному і науковому досвіді щодо ефективності їх застосування при цій патології. Значне посилення цікавості до такого методу профілактики й лікування віддзеркалюється у великій кількості публікацій, що з'являються у світовій медичній пресі. Подальше проведення клінічних досліджень дасть змогу уточнити підходи до раціонального призначення пробіотиків для профілактики й лікування алергічних захворювань у дітей, визначити найбільш ефективні штами бактерій та їх комбінації, дозування пробіотиків і тривалість їх застосування. Тільки за наявності достатньої доказової бази ретельно протестовані пробіотики зможуть посісти належне місце у педіатричній практиці. На думку вчених, у майбутньому застосування пре- і пробіотиків, мікроорганізмів і молекул, отриманих за допомогою генної інженерії, може привести до появи нового напрямку медицини – настання епохи фармакобіотики [16].