

С.В. Зайков, д.м.н., профессор, **А.Е. Богомолов**, к.м.н., Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Противоаллергические свойства пробиотиков: исследования необходимо продолжить



С.В. Зайков

В последние годы публикуется все больше исследований, посвященных роли микрофлоры в развитии аллергических заболеваний (АЗ), однако эффективность применения пробиотиков с целью профилактики и лечения аллергопатологии до сих пор является дискуссионной, поскольку полученные результаты довольно противоречивы, что, возможно, связано с различиями в составе микрофлоры пациентов разных возрастных групп и особенностями влияния различных пробиотических препаратов на иммунную систему пациентов. Например, у детей первых 3-6 месяцев жизни в кишечной микрофлоре доминируют бифидобактерии, а у взрослых доминирующей флорой в кишечнике являются лакто- и бифидобактерии, непатогенные штаммы кишечной палочки. При этом также установлено, что виды бифидо- и лактофлоры у детей первых месяцев жизни отличаются от бифидо- и лактобактерий детей старшего возраста, подростков и взрослых. Так, у детей первого месяца жизни среди бифидобактерий доминируют *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, у детей 8-11 месяцев преобладают *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, у подростков и взрослых чаще выявляются *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium catenulatum*, *Bifidobacterium longum*. Как указывалось выше, у детей первого месяца жизни в структуре нормальной кишечной микрофлоры частота обнаружения лактобактерий уступает этому показателю для бифидобактерий. Так, по данным Кафарской Л.И. и соавт., лактобактерии обнаруживались только у 30% здоровых новорожденных. Также установлено, что у детей первых месяцев жизни в кишечной микрофлоре встречаются всего лишь представители 1-2 видов лактобактерий, преимущественно *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus gasseri*. При изучении влияния лактобактерий на продукцию дендритными клетками провоспалительного цитокина ИЛ-12 обнаружено, что *Lactobacillus casei* в наибольшей, а *Lactobacillus reuteri* в наименьшей степени способны к стимуляции ИЛ-12, а инкубация клеток кишечного эпителия с лакто- и бифидобактериями, столь характерными для раннего детского возраста, снижают продукцию провоспалительного цитокина ИЛ-8. Следовательно, бифидо- и лактобактерии, типичные для раннего детского возраста, в меньшей степени способны к продукции провоспалительных цитокинов, чем бифидо- и лактобактерии, характерные для детей старшего возраста, что, вероятно, и формирует механизмы иммунологической толерантности, являющиеся одной из важнейших функций нормальной микрофлоры детей раннего возраста. Таким образом, согласно данным ряда экспериментальных и клинических исследований именно микрофлора оказывает влияние на дифференцировку Т-лимфоцитов-хелперов (Th), регулируя соотношение Th-1/Th-2, Th-17/Treg-лимфоцитов. Взаимодействие между антигенпрезентирующими клетками и микрофлорой обеспечивает баланс про- и противовоспалительных цитокинов на слизистых оболочках. При этом избыточный рост условно-патогенных микроорганизмов может приводить к дисбалансу Th, усилению синтеза провоспалительных цитокинов и персистенции воспалительного процесса, что характерно для пациентов, страдающих АЗ.

В целом ряде работ изучение кишечной микрофлоры детей с АЗ и без них продемонстрировало существенные отличия в ее видовом составе. Сравнительный анализ состава бифидобактерий новорожденных из стран с высокой и низкой распространенностью АЗ также был различен. Так, у новорожденных детей из Ганы, в которой АЗ диагностируется редко, в структуре

бифидобактерий доминировала *Bifidobacterium infantis*, которая не входила в состав микрофлоры новорожденных из стран с высокой частотой аллергопатологии. Следует отметить, что именно *Bifidobacterium infantis* способна оказывать ингибирующее действие на продукцию спленоцитами мыши мощного провоспалительного цитокина ИЛ-17, а бифидобактерии, встречающиеся в раннем детском возрасте, в значительно меньшей степени способны к стимуляции продукции провоспалительных цитокинов макрофагами мыши, а также ключевого противовоспалительного цитокина ИЛ-10, чем виды бифидобактерий (в частности, (*Bifidobacterium adolescentis*), более характерных для взрослых. Особенно показательны различия в составе микрофлоры у детей с atopическим дерматитом (АД) и без него. Так, у детей с АД отмечалось преобладание в микрофлоре эшерихий, лактобацилл, бактериоидов, снижение уровня бифидобактерий и их адгезионных свойств, а в структуре бифидобактерий у детей раннего возраста с АД преобладали виды, характерные для детей старших возрастных групп. В работах японских авторов показано, что у детей раннего возраста с АД преобладали *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, в подобной ситуации остался нерешенным вопрос о времени изменения видового состава микрофлоры у детей, поскольку это могло произойти как до начала заболевания, так и после его развития. Ответ на этот вопрос был получен после публикации результатов проспективного исследования, включившего 957 детей, которых наблюдали от момента рождения до двух лет. Авторами было установлено, что изменения микрофлоры кишечника предшествовали клиническим проявлениям аллергопатологии. Эти изменения характеризовались в основном снижением количества бифидобактерий и увеличением уровня клостридий и бактериоидов. Аналогичные результаты были получены и другими авторами. Вероятно, бифидобактерии, достигая определенного количественного уровня, оказывают регуляторное действие на параметры иммунитета слизистых оболочек. При снижении их уровня вследствие различных причин (генетическая предрасположенность, незрелость иммунной системы, прием антибиотиков и пр.) регуляторные процессы в организме нарушаются, что приводит к дисбалансу дифференцировки Т-лимфоцитов в сторону увеличения доли Th 2 типа и развитию персистирующего аллергического воспаления, что позволяет предположить целесообразность профилактического назначения пробиотиков с целью благоприятного воздействия на состояние местного иммунитета слизистых и снижения вероятности развития АЗ.

Количество двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (РКИ), посвященных изучению эффективности пробиотиков для профилактики и лечения АЗ, в последние годы существенно возросло. Однако при этом они также продемонстрировали и достаточно противоречивые результаты. Так, в исследовании Taylor A.L. et al. было показано, что использование *Lactobacillus acidophilus* у детей до 6 месяцев приводило даже к негативным результатам, поскольку в группе детей, получавшей пробиотик, число пациентов с АЗ оказалось выше, чем в контрольной группе. Однако при применении лактобактерий вместе с бифидобактериями были получены положительные результаты. В других же исследованиях, в которых в комплексе с *Lactobacillus rhamnosus* использовались *Bifidobacterium longum*, при оценке результатов не отмечены заметные положительные эффекты пробиотической терапии. В экспериментальном исследовании также были получены данные о том, что

назначение *Lactobacillus casei* в раннем постнатальном периоде усиливало воспалительные процессы в легких мышей. Вместе с тем применение лактобактерий (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus casei*) с лечебной целью у детей с АЗ (АД, аллергический ринит) старше одного года приводило к положительным результатам терапии.

Значительное количество РКИ посвящено оценке результатов эффективности использования пробиотиков для профилактики развития АД у детей. Так, в РКИ, включившем 132 ребенка сотягощенным семейным анамнезом по АД, *Lactobacillus rhamnosus* или плацебо назначали сначала матерям на срок 2–4 недели до родов, а потом новорожденным в течение последующих 6 месяцев. По достижении детьми 2-летнего возраста частота диагностированного АД снизилась в 2 раза (23% в группе детей, получавших пробиотики, по сравнению с 46% в группе принимавших плацебо; ОР 0,51; 95% ДИ 0,32–0,84). При повторных осмотрах детей в возрасте 4 и 7 лет не было выявлено снижения частоты случаев возникновения бронхиальной астмы, пищевой аллергии, аллергического ринита, что позволило предположить, что профилактический прием пробиотиков, к сожалению, не предотвратил развитие других проявлений атопии. В более крупном исследовании, включившем 925 детей, авторы использовали *Lactobacillus rhamnosus* GG в сочетании с *Lactobacillus rhamnosus* LC 705, *Bifidobacterium breve* Bb99, *Propionibacterium freudenreichii*, подвид *shermanii* JS, и 0,8 г галактоолигосахаридов (только у новорожденных). Ко времени достижения детьми 2-летнего возраста авторами получены сходные с предыдущим исследованием результаты в отношении профилактики АД.

Данные одного из последних исследований PANDA подтвердили снижение риска развития этого заболевания на 58% у младенцев 3-месячного возраста. Остальные исследования продемонстрировали перспективные, хотя и неоднородные результаты, что можно объяснить различиями в применяющихся пробиотических препаратах, отличиями в их дозировке, а также планированием и дизайном исследований. Так, группой исследователей из Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии (ACAAI) было установлено, что назначение лактобактерий матерям или детям в раннем возрасте предотвращает последующее развитие АД. Однако в другом РКИ у 232 новорожденных с высоким риском развития АД применение *Lactobacillus acidophilus* LAVRI-A1 не привело к положительным результатам, что, вероятно, было связано с применением другого штамма или дозы пробиотика. По мнению авторов работы, пробиотики при их профилактическом применении способны предотвращать развитие АД на трех различных уровнях: 1) с помощью микробиотической модуляции в результате микроб-микробного взаимодействия; 2) укрепления функции эпителиального барьера; 3) модулирования иммунной системы, основанной на способности пробиотиков снижать реактивность Th 2 типа при одновременном повышении реактивности Th 1 типа и Т-супрессоров.

Поскольку эффект применения пробиотиков традиционно является штаммоспецифическим, то, естественно, не все пробиотические штаммы могут быть эффективны для профилактики АД. В частности, полученные данные о различной эффективности не только видов, но и отдельных штаммов одного и того же вида пробиотического микроорганизма. Важное значение имеет и период назначения пробиотических препаратов, поскольку профилактический эффект от их применения был получен в ходе тех исследований, которые предусматривали прием пробиотиков в период

беременности. В этом случае пробиотики способны влиять на развитие кишечного микробиоценоза ребенка, а также оказывать модулирующее воздействие на иммунологические факторы грудного молока и пуповинной крови, хотя данные выводы пока что детально не исследованы.

Таким образом, следует констатировать, что концепция, согласно которой ранняя профилактика АД, являющегося первым этапом формирования атопического марша, с помощью пробиотиков может предотвратить развитие других АЗ (бронхиальная астма, аллергический ринит), до сих пор нуждается в серьезной доказательной базе. К сожалению, практически ни в одном исследовании не показано благоприятное воздействие пробиотиков на уровень чувствительности к причиннозначимым аллергенам при проведении кожного тестирования. Лишь в недавнем исследовании Kuitunen M. et al. был показан протекторный эффект смеси пробиотика и пребиотика на развитие IgE-ассоциированных АЗ у детей 5-летнего возраста, родившихся в результате кесарева сечения.

В нескольких менее масштабных РКИ у детей с АД был показан положительный терапевтический эффект применения пробиотиков. Weston S. et al. включили в РКИ 56 детей в возрасте 6-18 месяцев со среднетяжелым или тяжелым течением АД. Дети получали пробиотик *Lactobacillus fermentum* VRI-033 или равный объем плацебо дважды в день на протяжении 8 недель. По истечении 16 недель авторами было установлено значительное снижение индекса тяжести АД (SCORAD) у детей, получавших пробиотик ($p=0,03$), в отличие от группы плацебо. Улучшение индекса SCORAD по прошествии 16 недель по сравнению с исходным было зарегистрировано у существенно большего числа детей, принимавших пробиотики (92%), нежели в группе плацебо (63%, $p=0,01$).

Однако не все попытки применения пробиотиков для лечения пациентов АЗ были такими успешными. Так, отрицательный вывод о целесообразности применения пробиотиков для лечения АД сделали авторы Кокрановского сотрудничества. В систематический обзор было включено 12 РКИ, охвативших 781 ребенка с АД. По оценке результатов их лечения было отмечено, что пробиотики не уменьшали выраженность проявлений заболевания (в частности, зуда кожи) и не снижали степень его тяжести как по мнению пациентов, так и по суждениям врачей. При анализе отдельных подгрупп детей, сформированных в зависимости от возраста пациентов, тяжести заболевания, наличия атопии или пищевой аллергии не удалось выделить какую-либо популяцию больных, результаты лечения в которой отличались бы от результатов лечения во всей популяции. Однако, поскольку результаты отдельных исследований различались между собой, это указывает на целесообразность продолжения работы в данной области, так как другие виды пробиотиков могут быть более эффективными в терапии АД, чем уже изученные. Авторы Кокрановского сотрудничества также отметили, что лечение пробиотиками ассоциировалось с низким риском развития нежелательных побочных явлений, что указывает на безопасность пробиотической терапии.

Авторы другого Кокрановского сотрудничества, проанализировав результаты 12 РКИ, предположили, что в настоящее время нет достаточных оснований, чтобы рекомендовать применение пробиотиков у детей раннего возраста для профилактики АЗ и пищевой аллергии. Однако сформулировали они это заключение с существенной оговоркой: к результатам анализа следует относиться с осторожностью из-за большого количества пациентов, не завершивших исследования (17-61%). Кроме того, в метаанализе 5 РКИ, в которых были представлены данные об исходах применения пробиотиков у 1477 детей, было установлено статистически значимое снижение заболеваемости АД у обследованных (ОР 0,82; 95% ДИ 0,70–0,95). Однако в случае ограничения анализа исследованиями, в которых изучался АД, при котором гиперчувствительность к аллергенам была подтверждена результатами кожного прик-теста или определения специфического иммуноглобулина Е, различия утрачивали статистическую значимость. Во всех исследованиях с положительными результатами применения пробиотиков использовали *Lactobacillus rhamnosus*, а в исследования включали детей с высоким риском АЗ. При этом польза применения пробиотиков для предупреждения других АЗ или пищевой аллергии не была установлена.

Таблица 1. Результаты РКИ профилактической эффективности пробиотиков при АД

Авторы исследования	Число пациентов	Вид пробиотика	Результаты
Kalliomaki M. et al.	159	<i>L. rhamnosus</i> GG	↓ заболеваемости АД
Kukonen K. et al.	1223	<i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. rhamnosus</i> LC705 <i>B. breve</i> Bd99 <i>P. freudenreichii</i>	↓ заболеваемости АД
Abrahamsson T.R. et al.	232	<i>L. reuteri</i>	↓ заболеваемости IgE-ассоциированным АД
Taylor A.L. et al.	226	<i>L. achidophilus</i>	Влияние на заболеваемость АД отсутствовало
Kopp M.V. et al.	105	<i>L. rhamnosus</i> GG	Влияние на заболеваемость АД отсутствовало
Wickens K. et al.	474	<i>L. rhamnosus</i> HN <i>B. animalis</i> lacis HN	↓ заболеваемости АД
Niers L. et al.	156	<i>B. bifidum</i> W23 <i>B. lactis</i> W52 <i>Lc. lactis</i> W58	↓ заболеваемости АД
Soh S.E. et al.	253	<i>B. longum</i> BL999 <i>L. rhamnosus</i> LPR	Влияние на заболеваемость АД отсутствовало
Kim J.Y. et al.	112	<i>B. bifidum</i> BGN4 <i>B. lactis</i> AD011 <i>L. achidophilus</i> AD031	↓ заболеваемости АД

Таблица 2. Результаты РКИ терапевтической эффективности пробиотиков при АЗ

Авторы исследования	Число пациентов	Вид пробиотика	Результаты
Rosenfeldt V. et al.	41	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. reuteri</i>	Положительное влияние на течение АД у детей 1-13 лет
Passeron T. et al.	48	<i>L. rhamnosus</i>	Положительное влияние на течение АД у детей старше 2 лет
Giovannini M. et al.	187	<i>L. casei</i>	Положительное влияние на течение аллергического ринита у детей 2-5 лет
Gromert N., Axelsson I.	50	<i>L. reuteri</i>	Уменьшение площади поражения кожи при АД, выраженности зуда, нарушения сна, снижение кожной чувствительности к аллергену арахиса, уровня общего IgE крови
Abrahamsson T.R. et al.	188	<i>L. reuteri</i>	Снижение кожной чувствительности к пищевым аллергенам
Miniello V.L. et al.	51	<i>L. reuteri</i>	Увеличение продукции гамма-интерферона, снижение уровня ИЛ-4, позитивные изменения соотношения Th2/Th1
Weston S. et al.	56	<i>L. fermentum</i> VRI-033	Значительное снижение индекса тяжести АД (SCORAD)

Особый интерес в настоящее время для клиницистов представляет пробиотик *Lactobacillus reuteri*, впервые описанный Gerhard Reuter в 1980 году. В Украине зарегистрированы пробиотики, содержащие *Lactobacillus reuteri*, в частности штамм ATCC 55730, который относится к типичным представителями нормальной кишечной флоры. Данный штамм был обнаружен у здоровых лиц в ротовой полости, желудке, тонком, толстом кишечнике, влагалище, грудном молоке. Эффективные колонизационные, иммуностропные и противоаллергические свойства препаратов, содержащих *Lactobacillus reuteri*, подтверждены результатами многочисленных клинко-лабораторных исследований в странах Европы, США и Японии, в которых приняли участие свыше 4 тыс. человек, в том числе беременные женщины и новорожденные дети. Так, было доказано, что применение препаратов *Lactobacillus reuteri* привело к снижению заболеваемости IgE-ассоциированным АД, положительно влияло на его течение у детей 1-13 лет, что выразилось в уменьшении площади поражения кожи при АД, выраженности зуда, нарушения сна, снижении кожной чувствительности к аллергену арахиса и уровня общего IgE крови, а также, по другим данным, приводило к снижению кожной чувствительности пациентов к пищевым аллергенам, увеличению продукции гамма-интерферона, снижению уровня ИЛ-4, позитивным изменениям соотношения Th2/Th1.

В обобщенном виде доступные результаты РКИ эффективности применения пробиотиков, в том числе содержащих *Lactobacillus reuteri*, для профилактики развития АД, а также их терапевтической эффективности при АЗ приведены в таблицах 1, 2.

Как уже указывалось выше, факторами, объясняющими такие неоднородные результаты применения пробиотиков с целью профилактики и лечения АЗ, являются видовые и штаммовые различия между пробиотическими бактериями. К благоприятным штаммоспецифическим факторам пробиотических штаммов, влияющих на предупреждение развития АЗ, относятся модуляция микробиоценоза, укрепление эпителиального барьера, увеличение Т-супрессоров и угнетение

активации Т-хелперов 2 типа. Вероятно, наиболее эффективными как для профилактики, так и для лечения АЗ, могут стать те пробиотики, которые в меньшей степени способны стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов. К таким пробиотическим культурам относятся *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*. Возможно также, что бифидобактерии, характерные для раннего детского возраста, способны подавлять продукцию гистамина и экспрессию H₁-рецепторов к гистамину, как это было показано в экспериментальной работе японских исследователей. Другими факторами, способствующими успешности клинических результатов применения пробиотиков с профилактической и терапевтической целью, являются высокие уровни колонизации пробиотических бактерий и начало назначения пробиотических препаратов на последнем этапе беременности.

Резюмируя результаты вышеприведенных исследований, посвященных анализу профилактической и терапевтической эффективности пробиотиков при АЗ, можно прийти к выводу, что их использование с целью профилактики и лечения аллергопатологии требует дальнейших исследований. Кроме того, очевидно, что при выборе пробиотика предпочтение следует отдавать препаратам, содержащим те виды бактерий, которые соответствуют нормальной флоре в данной возрастной группе, что особенно актуально для детей. Сроки назначения пробиотиков также достаточно дискуссионны, поскольку длительность их применения требует дальнейшего уточнения и обоснования. Однако при этом лучший профилактический эффект от применения пробиотиков у детей был получен в ходе тех исследований, которые предусматривали их прием матерями в дородовом, а новорожденными в послеродовом периоде. Таким образом, необходимо проведение дополнительных испытаний для формирования достаточной доказательной базы и оформления рекомендаций для более широкого использования пробиотиков при АЗ. В целом же данное направление в аллергологии следует считать перспективным.

Список литературы находится в редакции

