

С.Л. Няньковський, О.С. Няньковська, М.І. Городиловська, А.В. Возняк, Г.М. Троцький, А.Є. Лісний, З.В. Томків, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького; Я.В. Томків, Г.З. Вівчарівська, В.Д. Шайдич, О.М. Горайська, Л.В. Заставна, комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова»

Оцінка ефективності застосування пробіотиків при гастроінтестинальних розладах на тлі atopічного дерматиту в дітей



С.Л. Няньковський

О.С. Няньковська



Останніми десятиліттями спостерігається зростання алергологічних захворювань у всьому світі, особливо в західних країнах [1]. Серед них atopічний дерматит (АД) є найпоширенішим хронічним запальним захворюванням шкіри, що з'являється в ранньому дитячому віці й уражає близько 20% дітей, а також значно впливає на якість життя як маленького пацієнта, так і всіх членів його сім'ї [2].

Останніми роками спостерігається неабиякий інтерес до визначення ролі мікробіоти кишечника в етіопатогенезі АД. Відомо, що нормальна мікрофлора травного каналу створює мікробну плівку на поверхні кишків, перешкоджаючи так надходженню алергенів і токсинів до внутрішнього середовища організму. Крім того, сьогодні доведено, що мікробний фактор визначає також кількість вільного гістаміну в біологічних середовищах і тканинах організму. Отже, стан кишкової мікрофлори є одним із факторів, що визначають патогенез алергічних проявів. Незважаючи на вищезазначені дані, слід визнати, що сьогодні не існує єдиних поглядів на роль мікрофлори у формуванні здоров'я і розвитку різноманітної, зокрема алергічної, патології [3].

Мікробіота кишечника урізноманітнюється весь час, але найбільше – протягом перших 5 років життя. Кишковий бактеріальний склад є унікальним для кожного індивіда [4]. У шлунково-кишковому тракті дорослої людини міститься кілька трильйонів мікробних клітин. Дослідження виявили загалом 9,9 млн мікробних генів у кишечнику дорослої людини [5].

Мікробіота кишечника бере участь у регуляції широкого спектра фізіологічних процесів, як-от кишкова ендокринна функція, проліферація клітин, васкуляризація, біосинтез різних сполук та елімінація токсинів [4]. Клітинно-опосередковані імунні реакції та розвиток і підтримка слизової оболонки кишечника також здійснюються під впливом мікробіоти кишечника [6]. Дисбаланс або дисбактеріоз мікробіоти кишечника людини на ранніх етапах дитинства може бути фактором ризику для широкого спектра захворювань, пов'язаних зі способом життя й імунітетом, як-от бронхіальна астма, метаболічні захворювання та запальні захворювання кишечника [7-9]. Дослідження на мишах, які не містять мікробів, свідчать про те, що відсутність кишкових бактерій може спричинити імунну дисфункцію, а це збільшує ризик захворювання в подальшому житті [10-12].

Відповідно до гігієнічної гіпотези, наслідки сучасної медичної практики, які знижують стимуляцію імунної системи різними мікробами, роблять дітей чутливішими до алергічних захворювань [13, 14]. Малодітні сім'ї, відмова від щеплень та широке застосування

антибіотиків – усе це сприяло зменшенню контакту дітей з патогенами, здатними стимулювати саме Th1, тому активно залишається лише ланка активації Th2-лімфоцитів, що може зумовити розвиток алергічних захворювань. Задля розширення гігієнічної гіпотези було запропоновано «гіпотезу про мікрофлору алергічного захворювання», аби підкреслити роль мікробіоти кишечника у формуванні імунної системи дитячого організму в ранньому віці [15]. Фактично рання мікробна колонізація кишечника зміщує баланс Th1 і Th2 до фенотипу Th1 [16, 17]. І навпаки, відсутність нормальної кишкової бактеріальної колонізації при atopічних захворюваннях, особливо під час розвитку імунної системи слизової оболонки, зміщує баланс Th1/Th2 до фенотипу Th2 [18, 19]. Цитокіни Th2, як-от IL-4, IL-5 та IL-13, індукують синтез імунноглобулінів класу Ig E. Модуляція цієї відповіді через збільшення Th2 або регуляторних Т-клітин є новою стратегією профілактики та лікування АД шляхом призначення пробіотиків [20]. Пробиотики визначаються як живі мікроорганізми, які після прийому всередину приносять користь здоров'ю господаря [21]. При atopічних захворюваннях вони можуть діяти як імуномодулятори, що стимулюють Th1-опосередковані реакції [22].

Якщо незбалансований склад кишкової мікрофлори має змогу сприяти розвитку atopічних захворювань, то пробіотики можуть бути корисними завдяки їхній здатності поліпшувати імунологічні функції кишечника шляхом зменшення вироблення прозапальних цитокінів і відновлення нормальної проникності кишечника [3].

Крім того, було висловлене припущення, що позитивні ефекти пробіотиків у запобіганні запуску atopічних захворювань пов'язані зі стимуляцією ними Toll-подібних рецепторів (TLRs) [3, 23]. У відповідь на стимуляцію цих рецепторів кишкові епітеліальні клітини виробляють різні рецептори розпізнавання структур; вони є клітинно-специфічними, які, своєю чергою, розпізнають певні мікробні антигени (патоген-асоційовані молекулярні структури – PAMPs). Стимуляція TLRs різними PAMPs індукує диференціювання Т-клітин у клітини Th1, що опосередковують клітинні та запальні реакції, і Th2-клітини, які опосередковують гуморальну відповідь, антипаразитарний захист й алергічні реакції. Взаємодія



Рис. 1. Дизайн дослідження

мікрофлори дитини із TLRs може відігравати певну роль у реалізації схильності до харчової алергії [3].

Лактіале® – сучасний синбіотик (пробиотик + пребіотик), який містить комплекс 7 корисних бактерій (біфідобактерій, лактобактерій та стрептокока), що в нормі присутні в мікрофлорі кишечника здорової людини, і пребіотик – фруктоолігосахариди. Кожен пакетик містить 7 корисних штамів пробіотичних мікроорганізмів: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus* (сумарно

$5,0 \times 10^8$ КУО на 1 пакет у Лактіале® Малюк формула і $1,00 \times 10^9$ КУО на 1 пакет у Лактіале® для дітей) та фруктоолігосахариди.

Мета роботи – вивчити ефективність пробіотичних продуктів Лактіале® Малюк формула та Лактіале® для дітей щодо дітей віком від 6 міс до 9 років з гастроінтестинальними розладами на тлі АД.

Матеріали та методи Пацієнти

До клінічного дослідження, яке проводилося у 2018-2019 рр., було залучено 100 дітей віком від 6 міс до 9 років з діагнозом АД (рис. 1).

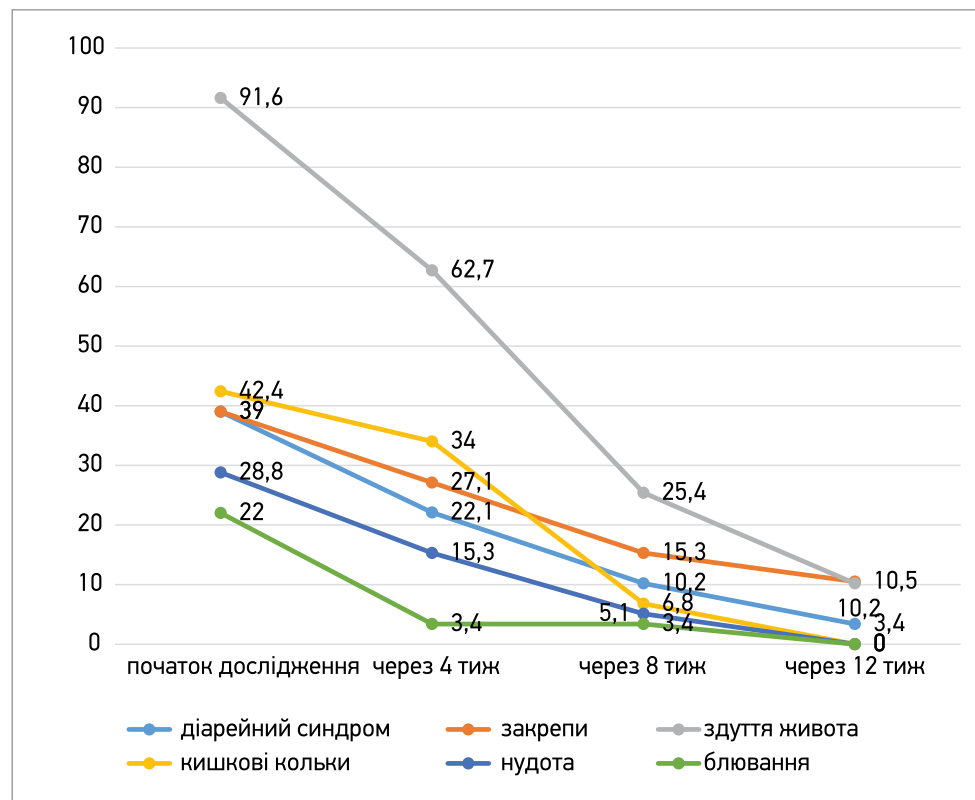


Рис. 2. Динаміка частоти гастроінтестинальних симптомів у дітей основної групи

Таблиця. Динаміка частоти гастроінтестинальних симптомів у дітей в досліджуваних групах		
Показник	Основна група (n=59), %	Контрольна група (n=38), %
Діарейний синдром на початку дослідження		
0 (відсутній)	61,0	68,4
1 (до 3 рідких випорожнень на добу)	27,1	31,6
2 (більше 3 рідких випорожнень на добу)	11,9	0
Діарейний синдром через 4 тиж		
0 (відсутній)	77,9	100
1 (до 3 рідких випорожнень на добу)	17,0	0*
2 (більше 3 рідких випорожнень на добу)	5,1	0
Діарейний синдром через 8 тиж		
0 (відсутній)	86,4	100
1 (до 3 рідких випорожнень на добу)	10,2	0*
2 (більше 3 рідких випорожнень на добу)	3,4	0
Діарейний синдром через 12 тиж		
0 (відсутній)	96,6	100
1 (до 3 рідких випорожнень на добу)	3,4*	0*
2 (більше 3 рідких випорожнень на добу)	0	0
Закрепи на початку дослідження		
0 (відсутні)	61,0	52,6
1 (тверді випорожнення до 1 р/2 дні)	27,1**	47,4
2 (тверді випорожнення рідше 1 р/2 дні)	11,9	0
Закрепи через 4 тиж		
0 (відсутні)	72,9	60,5
1 (тверді випорожнення до 1 р/2 дні)	27,1	39,5
2 (тверді випорожнення рідше 1 р/2 дні)	0	0
Закрепи через 8 тиж		
0 (відсутні)	84,7	89,5
1 (тверді випорожнення до 1 р/2 дні)	15,3	10,5*
2 (тверді випорожнення рідше 1 р/2 дні)	0	0
Закрепи через 12 тиж		
0 (відсутні)	96,6	89,5
1 (тверді випорожнення до 1 р/2 дні)	3,4*	10,5*
2 (тверді випорожнення рідше 1 р/2 дні)	0	0
Здуття живота на початку дослідження		
0 (відсутнє)	8,4	50,0
1 (через день та рідше)	57,6	50,0
2 (через день та рідше)	34,0**	0
Здуття живота через 4 тиж		
0 (відсутнє)	37,3	71,0
1 (через день та рідше)	57,6**	29,0
2 (через день та рідше)	5,1*	0
Здуття живота через 8 тиж		
0 (відсутнє)	74,6	100
1 (через день та рідше)	25,4**	0*
2 (через день та рідше)	0*	0
Здуття живота через 12 тиж		
0 (відсутнє)	89,8	100
1 (через день та рідше)	10,2*	0*
2 (через день та рідше)	0*	0
Синдром кишкових кольок на початку дослідження		
0 (відсутній)	57,6	79,0
1 (до 3 год/добу)	27,1	21,0
2 (більше 3 год/добу та вночі)	15,3**	0
Синдром кишкових кольок через 4 тиж		
0 (відсутній)	66,0	100
1 (до 3 год/добу)	34,0	0
2 (більше 3 год/добу та вночі)	0*	0*
Синдром кишкових кольок через 8 тиж		
0 (відсутній)	93,2	100
1 (до 3 год/добу)	6,8*	0*
2 (більше 3 год/добу та вночі)	0*	0
Синдром кишкових кольок через 12 тиж		
0 (відсутній)	100	100
1 (до 3 год/добу)	0*	0*
2 (більше 3 год/добу та вночі)	0*	0
Нудота на початку дослідження		
0 (відсутня)	71,2	50,0
1 (рідше 1 р/тиж)	23,7**	50,0
2 (1 р/тиж і частіше)	5,1	0
Нудота через 4 тиж		
0 (відсутня)	84,7	89,5
1 (рідше 1 р/тиж)	0	0
2 (1 р/тиж і частіше)	15,3	10,5*
Нудота через 8 тиж		
0 (відсутня)	94,9	100
1 (рідше 1 р/тиж)	5,1	0*
2 (1 р/тиж і частіше)	0	0
Нудота через 12 тиж		
0 (відсутня)	100	100
1 (рідше 1 р/тиж)	0*	0*
2 (1 р/тиж і частіше)	0	0
Блювання на початку дослідження		
0 (відсутнє)	78,0	92,1
1 (рідше 1 р/тиж)	18,6	7,9
2 (1 р/тиж і частіше)	3,4	0
Блювання через 4 тиж		
0 (відсутнє)	96,6	100
1 (рідше 1 р/тиж)	3,4	0
2 (1 р/тиж і частіше)	0	0
Блювання через 8 тиж		
0 (відсутнє)	96,6	100
1 (рідше 1 р/тиж)	3,4	0
2 (1 р/тиж і частіше)	0	0
Блювання через 12 тиж		
0 (відсутнє)	100	100
1 (рідше 1 р/тиж)	0	0
2 (1 р/тиж і частіше)	0	0
Примітки: * – достовірно (p<0,05) щодо даних на початку дослідження; ** – достовірно (p<0,05) щодо даних контрольної групи.		

Критерії включення до випробування: вік – від 6 міс до 9 років; діагноз – АД; доношена дитина (термін гестації – 37-42 тиж); маса при народженні – понад 2500 г; згода батьків на отримання пробіотичного продукту та повторний огляд й обстеження під час і після завершення терапії.

Критерії виключення з дослідження: непереносимість пробіотичних продуктів або їхніх компонентів; недотримання протоколу призначеної терапії; наявність тяжких супутніх захворювань, вроджених вад розвитку; гостра кишкова інфекція.

Отже, під спостереженням перебувало 97 дітей віком від 6 міс до 9 років (середній вік – 4,5±2,2 року) з діагнозом АД; серед них 36% хлопчиків і 64% дівчаток, які лікувалися на базі міської дитячої клінічної лікарні м. Львова.

Дітей було розподілено на 2 групи. Основна група – 59 дітей (42% хлопчиків і 58% дівчаток, середній вік – 3,62±2,1 року, діти до 2 років – 30,5%), які отримували пробіотичний продукт Лактіале® чи Лактіале® Малюк формула (залежно від віку дитини: діти від 6 міс до 2 років – Лактіале® Малюк формула, діти віком понад 2 роки – Лактіале®) протягом 12 тиж по 1 пакетику 1 р/день (після основного прийому їжі, розчинивши у воді). Група контролю – 38 дітей (26% хлопчиків і 74% дівчаток, середній вік – 5,9±1,7 року), котрі не отримували пробіотичного продукту; їм було надано лише загальні рекомендації щодо режиму, дієти та догляду за шкірою.

Статистичні розрахунки проведені з використанням електронних таблиць

Excel 2009 (Microsoft, USA), статистичного пакета прикладних програм STATISTICA For Windows v.6.0 (StatSoft, USA). При проведенні розрахунків обчислювали відносні (інтенсивні й екстенсивні показники) величини. Насамперед оцінювали характер змінних (кількісні, якісні) та нормальність розподілу варіаційного ряду. За умови непараметричного (неправильного) розподілу змінних для порівняння двох груп застосовували метод кутового перетворення Фішера (розрахунок критерію ф). Різницю двох середніх величин вважали достовірною при значеннях p≤0,05 (ймовірність помилки <5%). Отже, ці дані можна перенести на генеральну сукупність з достовірністю 95%.

Продовження на стор. 22.

ЛАКТІАЛЕ

МІКРОФЛОРА В ПОРЯДКУ, МІЦНИЙ ІМУНІТЕТ!

Для зміцнення імунітету після перенесених захворювань*

Під час та після застосування антибіотиків*

У комплексному лікуванні кишкових розладів*

Застосовується 1 раз на добу*

Детальніше на **laktiale.ua**

Перед споживанням рекомендована консультація з лікарем

* згідно лістингу владарів до ДД. Лактіале малюк: 300 мг, Лактіале: 1 г, Лактіале малюк формула: 0,5 г. Для отримання детальної інформації про дієтну добавку зверніться з листям владарів. Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції «Лактіале» вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від «26» квітня 2019 р., Декларація про відповідність продукції «Лактіале» малюк формула» вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від «26» квітня 2019 р., Декларація про відповідність продукції «Лактіале ББ» вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від «24» травня 2019 р., Виробник: АТ «Фармакс», 04080, м. Київ, вул. Микитівська, 63, тел.: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86 / e-mail: info@farmak.ua / веб-сайт: www.farmak.ua, унр/ПРОМО/02/2020/БАД/ЛАН/ДМ/001

Оцінка ефективності застосування пробіотиків при гастроінтестинальних розладах на тлі atopічного дерматиту в дітей

Продовження. Початок на стор.20.

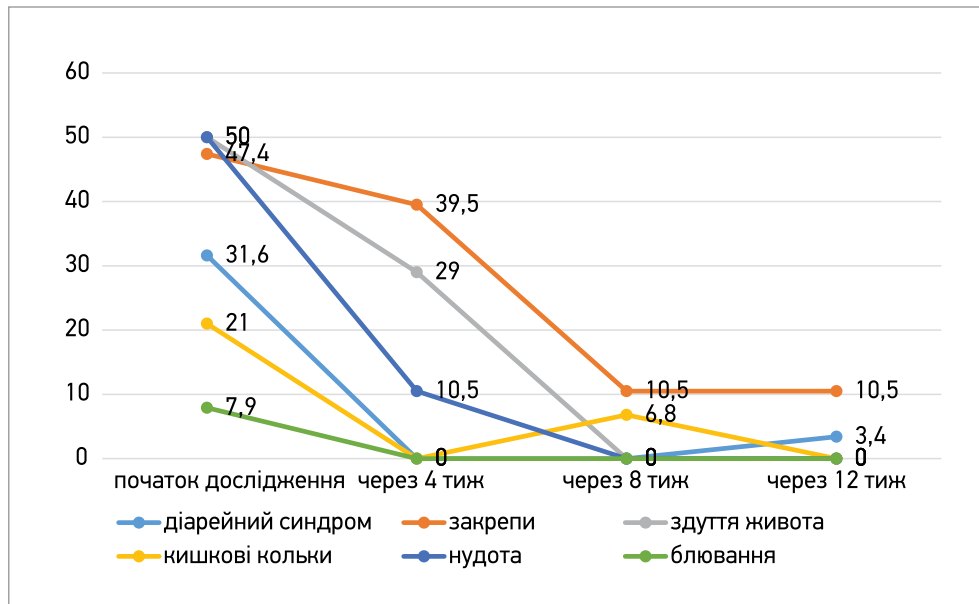


Рис. 3. Динаміка частоти гастроінтестинальних симптомів у дітей контрольної групи

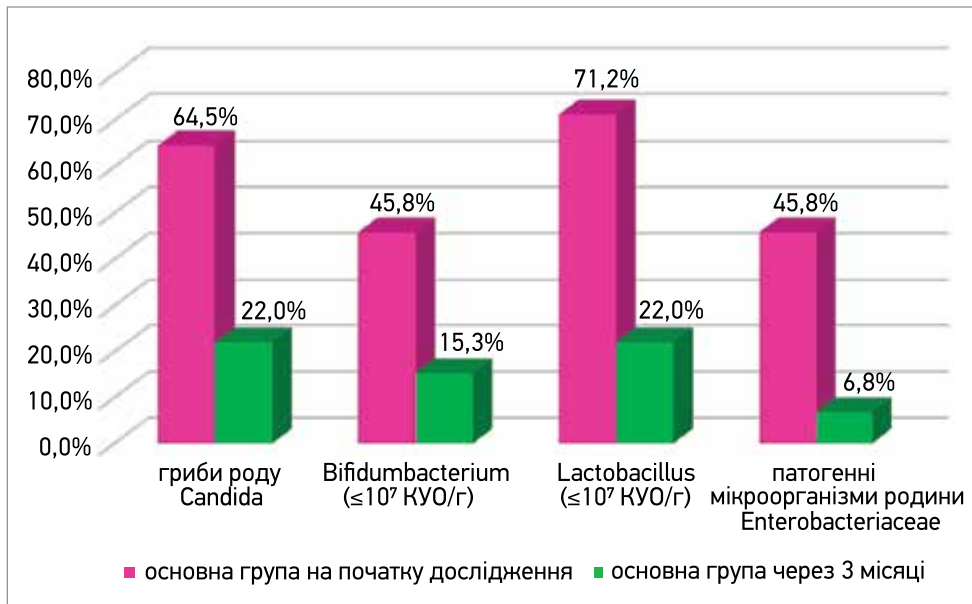


Рис. 5. Динаміка патологічних змін у складі кишкової мікрофлори в дітей основної групи

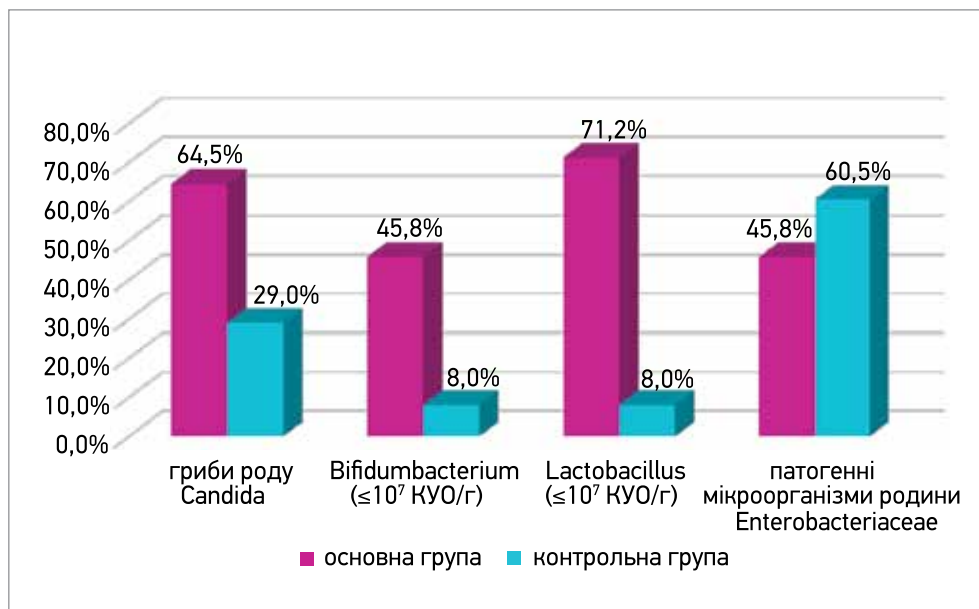


Рис. 4. Патологічні зміни у складі кишкової мікрофлори в дітей досліджуваних груп

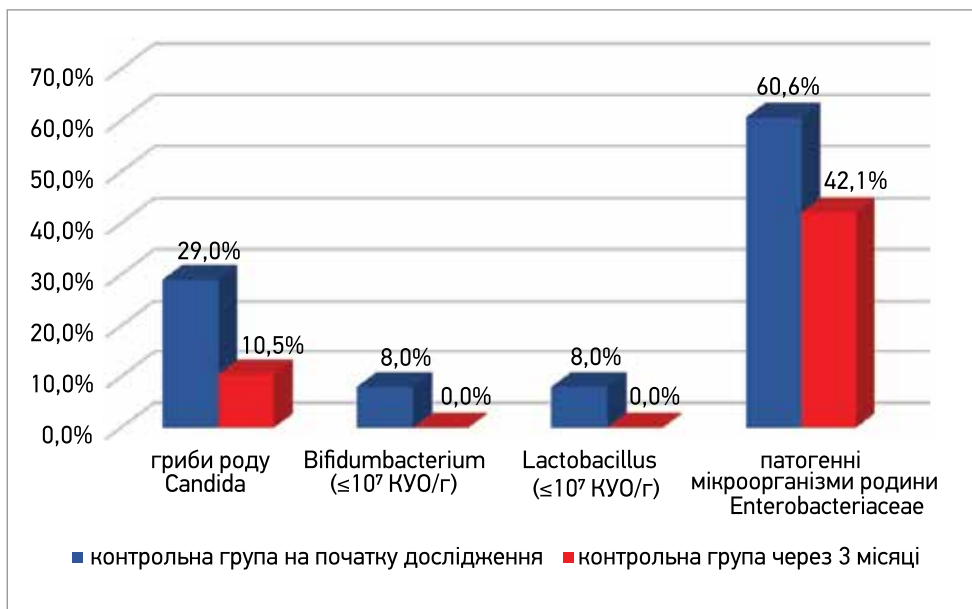


Рис. 6. Динаміка патологічних змін у складі кишкової мікрофлори в дітей контрольної групи

Результати та обговорення

Гастроінтестинальні прояви харчової алергії не є рідкістю в немовлят і дітей. До них належать блювання, гастроезофагеальний рефлюкс, болі в животі, діарея, метеоризм і закрепки. Клінічний діагноз вимагає виключення неімунологічних захворювань, які мають схожу гастроінтестинальну симптоматику [24].

Діти з АД часто скаржаться на шлунково-кишкові розлади [25]. Було встановлено, що діарейний синдром без температури на початку дослідження спостерігався у 39% дітей основної групи та 31,6% дітей контрольної проти 3,4% дітей основної групи та 47,4% дітей контрольної проти 3,4% і 10,5% дітей відповідно через 12 тиж, здуття живота на початку дослідження – в 91,6% дітей основної групи та 50% дітей контрольної проти 10,2% дітей основної групи через 12 тиж, кишкові кольки на початку випробування – в 42,4% дітей основної групи та 21% дітей контрольної, а через 12 тиж не спостерігалися в жодній із груп, нудота на початку дослідження – у 28,8% дітей основної групи та 50% дітей контрольної, блювання – у 22% і 7,9% дітей відповідно, а через 12 тиж не спостерігалося в жодній із груп (табл., рис. 2, 3).

Можна зробити висновок, що після проведеного лікування відсоток дітей з діарейним синдромом без температури, закрепками, синдромом кишкових кольок, здуття живота та нудотою достовірно зменшився в обох групах, хоча тяжкість прояву деяких симптомів (синдром кишкових кольок, здуття живота) була достовірно вищою в дітей основної групи на початку дослідження.

При дослідженні калу на мікробіоценоз на початку дослідження було виявлено патологічні зміни у складі кишкової мікрофлори в значній кількості дітей.

Так, дріжджоподібні гриби роду *Candida* виявлено в 64,5% дітей основної групи та 29% дітей контрольної ($p < 0,01$), недостатня кількість *Bifidumbacterium* ($\leq 10^7$ КУО/г) – у 45,8%

і 8% дітей відповідно ($p < 0,01$), дефіцит *Lactobacillus* ($\leq 10^7$ КУО/г) – у 71,2% і 8% дітей відповідно ($p < 0,01$). Патогенні мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* на початку дослідження було виявлено в 45,8% дітей основної групи та 60,5% дітей контрольної (рис. 4).

Отже, в дітей основної групи були достовірно гірші результати при дослідженні калу на мікробіоценоз.

Через 12 тиж після випробування спостерігалася позитивна динаміка в дітей обох груп, проте в дітей основної групи вона була достовірно кращою.

Так, дріжджоподібні гриби роду *Candida* виявлено у 22% ($p < 0,05$) дітей основної групи та 10,5% дітей контрольної проти 64,5% і 29% дітей відповідно на початку дослідження, недостатня кількість

Bifidumbacterium ($\leq 10^7$ КУО/г) – у 15,3% ($p < 0,05$) дітей основної групи проти 45,8% дітей основної та 8% дітей контрольної групи ($p < 0,01$) на початку випробування, дефіцит *Lactobacillus* ($\leq 10^7$ КУО/г) – у 22% ($p < 0,05$) дітей основної групи проти 71,2% дітей основної та 8% дітей контрольної групи ($p < 0,01$) на початку дослідження, патогенні мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* – в 6,8% ($p < 0,05$) дітей основної групи та 42,1% дітей контрольної проти 45,8% і 60,5% дітей відповідно на початку випробування (рис. 5, 6).

Отже, в більшості дітей основної групи на початку дослідження основні показники мікробіоценозу випорожнень були достовірно незадовільнішими, проте через 12 тиж після лікування вони стали достовірно кращими.

Висновки

Гастроінтестинальні розлади на тлі АД залишаються однією з актуальних проблем сучасної педіатрії, оскільки зустрічаються доволі часто, можуть мати тяжкий перебіг і не завжди піддаються звичайним методам корекції. В етіопатогенезі АД, зокрема й гастроінтестинальних розладів на його тлі, має значення кількісний та якісний склад мікробіому кишечника.

Тривале застосування (протягом 12 тиж) пробіотичного продукту Лактіале® для дітей / Лактіале® Малюк формула (відповідно до віку дітей) по 1 пакетику 1 р/день істотно покращує ефективність комплексної терапії АД, що супроводжується достовірним зменшенням функціональних розладів травної системи та покращенням мікробіоценозу кишків, а це свідчить про його ефективність й доцільність включення до схем лікування.

В дослідженні не визначено ознак непереносимості чи побічних дій цього пробіотичного препарату.

Список літератури знаходиться в редакції.