

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.3.009>
УДК 616-039.73



Титова Н.Д.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск,
Беларусь

Пробиотики в лечении и профилактике аллергических заболеваний

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 24.08.2023

Принята: 11.09.2023

Контакты: nadytitova@mail.ru

Резюме

Пробиотики являются многообещающим средством борьбы с эпидемией аллергии, основная концепция их применения основана на модуляции кишечной микробиоты и развитии детского иммунитета. В статье рассмотрены основные биологические механизмы, с помощью которых пробиотики оказывают благоприятное воздействие на организм человека, включая усиление барьерной функции, подавление патогенов и модуляцию иммунной системы. Обсуждена эффективность использования пробиотиков для профилактики развития аллергии у детей с позиций доказательной медицины, проанализированы данные последних систематических обзоров и метаанализов. Приведены данные рандомизированных клинических исследований по лечению атопического дерматита, астмы, аллергического ринита с использованием пробиотиков. Проведена оценка безопасности использования пробиотических микроорганизмов с учетом опубликованных в литературе сведений о возможных побочных реакциях. Учитывая неуклонный рост аллергических заболеваний, перспективным для лечения и профилактики аллергии (особенно в группах детей с высоким риском развития аллергии) является использование современных и высококачественных пробиотиков, имеющих доказанную клиническую эффективность и безопасность применения.

Ключевые слова: пробиотики, *Lactobacillus rhamnosus*, аллергические заболевания, профилактика, атопический дерматит

Titova N.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Probiotics in the Treatment and Prevention of Allergic Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 24.08.2023

Accepted: 11.09.2023

Contacts: nadytitova@mail.ru

Abstract

Probiotics are a promising tool in the fight against the allergy epidemic, the main concept of their use is based on the modulation of the intestinal microbiota and the development of children's immunity. This article discusses the main biological mechanisms by which probiotics have a beneficial effect on the human organism, including the enhancement of barrier function, suppression of pathogens, and modulation of the immune system. The effectiveness of the use of probiotics to prevent the development of allergies in children is discussed from the standpoint of evidence-based medicine, the data of recent systematic reviews and meta-analyses are analyzed. The data of randomized clinical trials on the treatment of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis using probiotics are presented. The safety of the use of probiotic microorganisms was assessed, taking into account the information published in the literature on possible adverse reactions. Considering the steady growth of allergic diseases, it is promising for the treatment and prevention of allergies (especially in groups of children with a high risk of developing allergies) to use modern and high-quality probiotics with proven clinical efficacy and safety of use.

Keywords: probiotics, *Lactobacillus rhamnosus*, allergic diseases, prevention, atopic dermatitis

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние годы появляется все больше доказательств, что микробный состав кишечника играет ключевую роль в раннем развитии и формировании как локального, так и системного иммунного ответа и участвует в патофизиологии многих иммуноопосредованных заболеваний [1]. Эффекты полезных бактерий (пробиотиков) оценивались в исследованиях по профилактике аллергических заболеваний. Оказалось, что определенный состав микробиоты кишечника может влиять на риск развития аллергических заболеваний [2]. Пробиотики являются многообещающим средством борьбы с эпидемией аллергии, основная концепция их применения основана на модуляции кишечной микробиоты и развитии детского иммунитета.

■ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОБИОТИКОВ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Биологические механизмы, с помощью которых пробиотики оказывают благоприятное воздействие на организм человека, включают усиление барьерной функции, подавление патогенов и модуляцию иммунной системы [3, 4]. Пробиотики конкурируют с патогенами или комменсалами за места связывания на муцинах или эпителиальных клетках и предотвращают разрастание потенциально патогенных микроорганизмов, занимая свободные функциональные ниши, модифицируют местную окружающую среду за счет производства короткоцепочечных жирных кислот, молочной кислоты, бактериоцинов, антимикробных пептидов, активных форм кислорода [5].

Колонизация кишечника младенцев микробами начинается еще до рождения и продолжается под воздействием факторов окружающей среды. В настоящее время известно, что мать передает микроорганизмы новорожденному через плаценту, кишечник, меконий и влагалище [1].

На микробиоту кишечника младенцев влияют различные перинатальные факторы, включая способ родоразрешения, питание, использование антибиотиков. Новорожденные при родах через естественные родовые пути имеют большее разнообразие бактериальной флоры и большее количество видов бифидобактерий, бактероидов и лактобацилл по сравнению с новорожденными, рожденными путем кесарева сечения [6].

Механизмы действия пробиотиков включают стимуляцию выработки эпителиального муцина, повышение продукции секреторного IgA, уменьшение воспаления кишечника путем стимуляции противовоспалительных цитокинов [4, 7]. Пробиотики могут ингибировать ответ по Т-хелпер 2-го типа (Th2), особенно в раннем возрасте, одновременно стимулируя выработку цитокинов Т-хелпер 1-го типа (Th1), таких как гамма-интерферон. Микробиота кишечника оказывает защитное иммунное действие, включающее индукцию толерогенных дендритных клеток и популяций регуляторных Т-клеток с продукцией иммуномодулирующих цитокинов (интерлейкин-10, трансформирующий фактор роста-бета), что в совокупности ингибирует местное воспаление, улучшает барьерные механизмы кишечника и, следовательно, снижает риск неблагоприятных системных иммунных реакций [8]. Пробиотики уравнивают иммунный ответ Th1/Th2, стимулируя Th1 и снижая ответ Th2 за счет секреции различных цитокинов, и индуцируют полезные Treg-клетки для повышения иммунной толерантности. Пробиотики активируют локальные макрофаги, увеличивая презентацию антигена В-клеткам и стимулируя секрецию IgA [9]. Некоторые штаммы считают иммуностимулирующими благодаря способности индуцировать иммунитет, опосредованный естественными клетками-киллерами [10].

Пробиотики способствуют синтезу витамина К, витамина В12, пиридоксина, биотина, фолиевой кислоты, никотиновой кислоты и тиамина.

На примере *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) продемонстрировано, что полисахариды и пили на поверхности позволяют прилипать и временно колонизировать слизистую оболочку кишечника, образуя биопленку, которая может механически защищать слизистую оболочку и образует различные растворимые факторы, благотворно влияющие на кишечник, укрепляя кишечную крипту, выживаемость, снижает

апоптоз клеток эпителия кишечника, способствуя сохранению целостности цитоскелета. Благодаря лектиноподобному белку 1 и 2 LGG ингибируют некоторые патогены, такие как сальмонелла. LGG стимулируют неспецифический иммунный ответ, опосредованный IgA, IgG и IgM, и CD4+ Т-клеточно-зависимый иммунный ответ, способствуют иммунному ответу Th1 за счет снижения экспрессии активационных маркеров воспаления на моноцитах и увеличения продукции интерлейкина-10, интерлейкина-12 и фактора некроза опухоли- α [11].

Взаимосвязь между снижением микробного воздействия и аллергическими заболеваниями подтверждалась моделями на животных, которые продемонстрировали, что раннее воздействие пробиотических микроорганизмов модифицировало аллергические реакции [12].

Ряд исследований показал, что низкий уровень бифидобактерий и ранняя колонизация кишечника потенциально патогенными бактериями, такими как *Clostridioides difficile* и *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), были более распространены у детей, у которых впоследствии развилась аллергия [13], и последующие исследования пытались проследить связь определенных видов бактерий с развитием аллергии, однако результаты были неоднозначными.

В исследовании [14] отмечалось снижение микробного разнообразия кишечника в раннем возрасте у детей, у которых позже развились аллергические заболевания, что, вероятно, может быть более важным, чем отсутствие или наличие определенных видов бактерий в процессе созревания иммунной системы.

Доказано, что качество и разнообразие рациона матери могут влиять на развитие аллергии у младенцев: назначение гипоаллергенной диеты беременным не снижает риска развития аллергических заболеваний у ребенка [15], более того, назначение подобной диеты может негативно сказываться как на нутритивном статусе, так и на разнообразии микробиоты матери и плода. Йогурт в питании матери предотвращал риск любой аллергии, в то время как красное мясо, жареный картофель, рис/злаки и фруктовый сок были связаны с увеличением заболеваемости [16].

Известно, что лактобациллы показывают наиболее сильную ингибирующую активность в отношении роста золотистого стафилококка, который, как установлено, является одной из частых причин обострения атопического дерматита. Таким образом, пробиотики могут играть полезную роль в лечении экземы из-за ингибирующего действия на *S. aureus* [17].

Метаанализ 2012 г., включивший 13 рандомизированных клинических исследований, продемонстрировал, что лечение пробиотиками снижает заболеваемость экземой на 21% (отношение рисков (ОР) 0,79, 95% ДИ 0,71–0,88) [18]. Метаанализ 2015 г. также подтвердил, что добавки с пробиотиками предотвращают детскую экзему, что указывает на новое потенциальное показание для использования пробиотиков во время беременности и в младенчестве [19].

Всемирная организация по аллергии (WAO) с 2015 г. рекомендует использовать пробиотики у беременных и кормящих женщин, а также у младенцев при высоком риске аллергии у детей (определяемом как наличие биологического родителя, или брата, или сестры с астмой, аллергическим ринитом, экземой или пищевой аллергией). Рекомендация по пробиотикам была основана на анализе данных исследований, которые выявили пользу предотвращения экземы (но не других аллергических

заболеваний) [20]. Время, продолжительность и выбор пробиотика (штамм и доза) в рекомендациях WAO не указаны, пробиотики назначались в последние 4–6 недель беременности в большинстве из рассмотренных исследований, продолжительность послеродовой терапии у младенцев и/или кормящих матерей, штаммы, дозы значительно варьировались.

На сегодняшний день опубликованы результаты многих метаанализов и систематических обзоров, оценивающих эффективность пробиотических штаммов с позиций доказательной медицины в лечении или профилактике аллергических заболеваний [21–24].

В недавнем обзоре Boggio Marzet C. и соавт. [21] пришли к выводу, что раннее введение *Lactobacillus rhamnosus* во время беременности снижает развитие атопического дерматита (АтД) у младенцев. Jiang W. и соавт. в обновленном метаанализе рандомизированных клинических исследований [22] подчеркнули, что вмешательство с пробиотиками потенциально снижает заболеваемость АтД и облегчает его симптомы у детей, особенно при лечении детей до 1 года, причем как пробиотики с одним штаммом, так и пробиотики со смешанными штаммами значительно влияли на значения индекса SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis).

Метаанализ 2022 г. [24] также показал, что пробиотики оказались эффективными в профилактике атопической экземы у детей в возрасте до 2 лет. С другой стороны, метаанализы 2020 г. и 2017 г. [24, 25] отмечают, что эффекты введения пробиотиков для профилактики/лечения аллергических заболеваний все еще противоречивы и нельзя дать окончательных рекомендаций. Эти выводы, возможно, связаны с оценкой всех многочисленных видов и штаммов пробиотиков как одной группы. Эффективность пробиотиков может быть штаммоспецифичной, как это установлено в одном из последних (2023 г.) опубликованных метаанализов по изучению эффективности лактобактерий отдельных штаммов для лечения АтД у детей [26]. В метаанализе Huang R. и соавт. [25] также отмечена высокая гетерогенность исследований и необходимость проведения рандомизированных контролируемых испытаний с крупными выборками для определения оптимальных видов, дозы и продолжительности лечения детей с АтД.

В большинстве рандомизированных исследований рассматривались ранние исходы аллергических заболеваний – экзема и пищевая аллергия, но в некоторых оценили долгосрочные последствия респираторно-аллергических заболеваний (аллергический ринит, астма) у детей старше 4–5 лет, и результаты были противоречивыми [27, 28].

■ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ШТАММОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Пробиотические свойства обнаружены у многих родов бактерий и грибов, но наиболее часто используемые пробиотики принадлежат видам *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, используются также дрожжи *Saccharomyces Boulardii*, некоторые виды *E. coli* и *Bacillus*, но единственным пробиотическим штаммом с воспроизводимыми данными считается LGG [4].

В некоторых исследованиях сообщалось о значительном уменьшении экземы при применении комбинации смесей пробиотиков *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactococcus lactis* [29], *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* и *Lactobacillus acidophilus* [30].

Штаммы *L. rhamnosus* были эффективны в профилактике АТД во многих исследованиях (см. таблицу) [28, 31–37]. Одно исследование показало различия в эффективности между двумя видами [32], в этом исследовании штамм *L. rhamnosus* значительно снижал распространенность экземы в возрасте 2, 4 и 6 лет, в то время как штамм *Bifidobacterium lactis* этого не делал.

Клинические исследования лактобацилл для профилактики и лечения АТД у детей Clinical studies of lactobacilli for the prevention and treatment of atopic dermatitis in children

Авторы, год	Описание исследования, результаты
Kalliomäki M. et al., 2003 [31]	4-летнее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, что перинатальное введение пробиотика <i>Lactobacillus rhamnosus</i> штамма GG снижает заболеваемость атопической экземой у детей из групп риска в течение первых 2 лет жизни, также оценили сохранение потенциала предотвращения атопической экземы через 4 года. У 14 из 53 детей, получавших лактобациллы, развилась атопическая экзема по сравнению с 25 из 54 детей, получавших плацебо (относительный риск 0,57, 95% ДИ 0,33–0,97). Реактивность кожных прик-тестов была одинаковой в обеих группах
Viljanen M. et al., 2005 [38]	230 детей грудного возраста с подозрением на аллергию на коровье молоко, получавших одновременно с элиминационной диетой и лечением кожи пробиотик <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG или плацебо в течение 4 недель: у младенцев, сенситизированных IgE, группа с пробиотиком показала большее снижение SCORAD, чем группа плацебо, –26,1 против –19,8 ($P=0,036$) от исходного уровня до 4 недель после лечения
Kuitunen M. et al., 2010 [28]	ДСРКИ*: 1223 матери младенцев с высоким риском аллергии получали пробиотическую смесь (2 лактобациллы, бифидобактерии и пропионибактерии) или плацебо в течение последнего месяца беременности, младенцы – с рождения до 6 мес. или плацебо. Не было выявлено существенных различий в частоте атопической экземы (24,0% против 25,1%), аллергического ринита (20,7% против 19,1%) или астмы (13,0% против 14,1%) между группами. Однако у детей, родившихся с помощью кесарева сечения, получавших пробиотики, снижался риск развития IgE-опосредованной аллергии в 2 раза (с 40% до 23%)
Dotterud C.K. et al., 2010 [34]	В ДСРКИ женщины получали пробиотическое молоко (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>Lactobacillus acidophilus</i> и <i>Bifidobacterium animalis</i>) или плацебо с 36 недель беременности до 3 месяцев после рождения во время грудного вскармливания. Через 2 года были обследованы 138 и 140 детей в группах пробиотиков и плацебо соответственно. Пробиотики снижали кумулятивную заболеваемость атопическим дерматитом (отношение шансов (ОШ) для кумулятивной заболеваемости АТД составило 0,51 в группе пробиотиков по сравнению с плацебо), но не влияли на атопическую сенситизацию
Wickens K. et al., 2012 [32]	425 новорожденных с высоким риском развития аллергии включили в ДСРКИ: материнское питание с 35 недель беременности до 6 месяцев при грудном вскармливании и питание младенцев до 2 лет с <i>Lactobacillus rhamnosus</i> вдвое снижали кумулятивную распространенность экземы к возрасту 2 лет
Wang I.J. et al., 2015 [36]	ДСРКИ: 220 детей в возрасте от 1 года до 18 лет со среднетяжелой или тяжелой формой АТД получали смесь <i>Lactobacillus paracasei</i> и <i>Lactobacillus fermentum</i> : у детей, получавших пробиотики, были более низкие баллы SCORAD, чем в группе плацебо ($P<0,001$), эта разница сохранялась через 4 месяца после прекращения приема пробиотиков. Уровни IgE, TNF- α , эозинофильного белка, показатели SCORAD снизились в группе пробиотиков, особенно у детей младше 12 лет, и при наличии сенситизации к клещам ($P<0,001$)

Окончание таблицы

Cabana M.D. et al., 2017 [39]	ДСРКИ: оценивали влияние <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG на заболеваемость экземой, астмой и ринитом у младенцев из группы высокого риска. У 92 детей из группы высокого риска раннее введение LGG в первые 6 месяцев жизни, по-видимому, не предотвращает развитие экземы или астмы в возрасте 2 лет
Wu Y.J. et al., 2017 [37]	67 детей в возрасте 4–48 месяцев с атопическим дерматитом получали <i>Lactobacillus rhamnosus</i> : снижение SCORAD после 8-недельного лечения путем сравнения среднего изменения SCORAD по сравнению с исходным уровнем и с группой плацебо
Berni Canani R. et al., 2017 [33]	Трехлетнее рандомизированное контролируемое исследование с участием 220 детей в возрасте от 1 до 12 месяцев с аллергией на коровье молоко (детям проводилась двойная слепая плацебо-контролируемая пищевая проба), которые получали высокогидролизованную смесь с LGG или без LGG, выявило снижение риска любых аллергических проявлений, включая экзему, крапивницу, астму и риноконъюнктивит в группе LGG в течение 36 месяцев (абсолютная разница риска –0,23; 95% ДИ от –0,36 до –0,10) и ускорило развитие оральной толерантности у детей с IgE-опосредованной аллергией на белки коровьего молока
Schmidt R.M. et al., 2019 [35]	ДСРКИ: 290 детей получали ежедневно смесь <i>Lactobacillus rhamnosus</i> и <i>Bifidobacterium animalis</i> или плацебо: 144 в группе пробиотиков и 146 в группе плацебо. При последующем наблюдении (средний возраст 16,1 месяца) частота экземы составила 4,2% в группе пробиотиков и 11,5% в группе плацебо ($P=0,036$). Заболеваемость астмой и конъюнктивитом не отличалась между группами, ни у одного ребенка не было ринита

Примечание: * ДСРКИ – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

Систематический обзор и метаанализ 375 статей, 7 исследований, 609 детей, подтвердил эффективность *Lactobacillus* в лечении и профилактике АтД тяжелой и средней степени тяжести при приеме длительностью 8 недель, лечение было более эффективно у детей в возрасте до 12 месяцев [40].

■ ПРОБИОТИКИ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

На сегодняшний день наиболее широко изученным штаммом для лечения АтД является *L. rhamnosus* как с положительными, так и отрицательными результатами. В небольшом исследовании 54 ребенка в возрасте от 1 до 55 месяцев с АтД средней и тяжелой степени получали LGG, в конце 8-недельного курса не было выявлено существенных различий между группами в отношении клинических симптомов (SCORAD, кожный зуд, потеря сна), применения топических кортикостероидов и антигистаминных препаратов, отмечено, что лечение LGG переносилось хорошо [41].

В другом исследовании [42] комбинация *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacteria lactis* также улучшала течение АтД, но только у детей с пищевой сенсibilизацией.

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включившем 151 ребенка в возрасте до 2 лет с АтД и аллергией на белок коровьего молока, получавших *L. rhamnosus* и *Lactobacillus casei* или плацебо, процент детей, у которых наблюдалось улучшение, был значительно выше в группе пробиотиков, чем в группе плацебо (отношение шансов (ОШ) 2,56; 95% ДИ 1,13–5,8; $p=0,012$) через три месяца. Пробиотики индуцировали улучшение по шкале SCORAD в основном у сенсibilизированных к аллергенам пациентов (ОШ 6,03; 95% ДИ 1,85–19,67, $p=0,001$) [43].

В небольшом исследовании сообщалось о снижении SCORAD и улучшении показателей качества жизни у взрослых с экземой после 16 недель лечения штаммом *Lactobacillus salivarius* по сравнению с плацебо [44].

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании показано, что пробиотическая комбинация одного штамма *Lactobacillus* и двух штаммов *Bifidobacterium* улучшала качество жизни у 171 взрослого с аллергическим ринитом по сравнению с плацебо, однако не было никакого влияния на концентрацию IgE или процентное содержание регуляторных Т-клеток (Treg) [45].

В исследовании 118 детей от 6 до 12 лет с персистирующей астмой легкой и средней степени тяжести и персистирующим аллергическим ринитом были рандомизированы для ежедневного приема *Lactobacillus gasseri* или плацебо в течение 8 недель [46]. Обе группы сообщили об уменьшении клинической тяжести астмы и аллергического ринита после лечения, но число пациентов с улучшенным баллом было выше в группе пробиотиков. После пяти недель лечения у детей, получавших пробиотики, по сравнению с группой плацебо наблюдалось увеличение объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ 1), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), ОФВ 1 / ФЖЕЛ и постбронхолитического ОФВ 1 после 5 недель лечения. Кроме того, после лечения пробиотиками наблюдалось значительное снижение продукции TNF- α , IFN- γ , IL-12 и IL-13.

В исследование [47] включили 131 ребенка с не менее чем двумя эпизодами свистящего дыхания и атопическим заболеванием в семейном анамнезе первой степени, в течение 6 месяцев дети получал *L. rhamnosus*. Обнаружено меньше сенсibilизации к аэроаллергенам через 6 месяцев наблюдения ($P=0,03$), пробиотик хорошо переносился, побочных эффектов не возникало. Другие рандомизированные плацебо-контролируемые исследования также продемонстрировали улучшения SCORAD у детей с АТД при лечении различными штаммами лактобацилл [25, 26, 36, 37].

В большинстве исследований с использованием пробиотиков для лечения респираторных аллергических заболеваний получены противоречивые результаты, однако метаанализ с участием 1919 пациентов показал, что пробиотики могут быть полезны для улучшения симптомов и улучшения качества жизни у пациентов с аллергическим ринитом [48]. Метаанализ 2022 г. также подтвердил, что добавки с пробиотиками эффективны для облегчения симптомов аллергического ринита и улучшения качества жизни, однако отмечено, что существенных изменений общего или специфического уровня IgE между субъектами, получавшими пробиотики, и субъектами, получавшими плацебо, не наблюдалось [49].

Пробиотики были предложены для лечения аллергии к белкам коровьего молока, причем использование *L. rhamnosus* является одним из подходящих вариантов, систематический обзор и метаанализ 2021 г. показали, что LGG (доказательства среднего качества) может способствовать повышению оральной толерантности и выздоровлению от кишечных симптомов у детей с аллергией к белкам коровьего молока [50].

■ БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОБИОТИКОВ

Большинство клинических исследований свидетельствует об отсутствии побочных эффектов при применении пробиотиков, их назначение представляется безопасным вмешательством в пренатальный и послеродовой периоды беременным, кормящим матерям и их детям. Профиль безопасности пробиотиков является

высоким, в проведенных клинических исследованиях наблюдалось мало побочных эффектов. Безопасность пробиотиков во время беременности оценивалась в мета-анализе [51], прием лактобактерий и бифидобактерий во время беременности не влиял на частоту кесарева сечения, массу тела при рождении или гестационный возраст.

Следует отметить, что данные, указанные на упаковках пробиотиков, зачастую не соответствуют действительности: так, ряд исследований показали, что 17% пробиотиков содержали нежизнеспособные бактерии, а 8% были загрязнены *Enterococcus faecium* [14], пробиотики могли иметь следы белка коровьего молока или грибковые загрязнения [52].

Пробиотики, содержащие *L. rhamnosus*, считаются безопасными, согласно данным Европейского агентства по безопасности продуктов питания, штаммы *L. rhamnosus* имеют статус QPS (Qualified Presumption of Safety) и разрешены к использованию в качестве ингредиента детских смесей. Все штаммы *L. rhamnosus*, включая LGG, чувствительны к большинству клинических антибиотиков, но устойчивы к ванкомицину. Необходимо соблюдать осторожность при использовании пробиотиков у пациентов со значительно ослабленным иммунитетом из-за риска инфекции, и использовать пробиотики, безопасность которых подтверждена – статус GRAS (Generally Recognized As Safe – признаны безопасными) или статус QPS.

Учитывая неуклонный рост аллергических заболеваний, перспективным, особенно в детской практике для лечения и профилактики аллергии (особенно в группах детей с высоким риском развития аллергии), является использование современных и высококачественных пробиотиков, таких как, например, пробиотик Probacto Baby, содержащий 1 миллиард жизнеспособных лактобактерий *Lactobacillus rhamnosus*, обладающих доказанной клинической эффективностью. Пробиотик Probacto Baby выпускается в удобной для детей форме (капли), не содержит аллергенов и имеет паспорта безопасности, зарегистрированные в NCIMB (National Collection of Industrial Food and Marine Bacteria) – в Национальной коллекции промышленных, пищевых и морских бактерий Великобритании.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С позиций доказательной медицины на сегодняшний день оправдано применение пробиотиков в лечении и профилактике аллергических заболеваний. Группа более высокого по сравнению с общей популяцией риска по развитию аллергических заболеваний – дети, рожденные путем кесарева сечения. Профилактическое применение пробиотиков у таких детей уменьшает риск развития аллергических заболеваний [31].

Пробиотики могут снижать заболеваемость аллергическими заболеваниями, облегчать симптомы аллергических заболеваний у детей, однако большая неоднородность исследований затрудняет рекомендации по конкретным аспектам терапии (например, по штаммам, дозе, времени и продолжительности лечения), также важен дифференцированный подбор пробиотика в зависимости от нозологии. Оптимально работающий микробиом поддерживает защитные, метаболические и иммунные функции организма человека, но при его нарушениях пробиотики, а в будущем, возможно, и постбиотики (инактивированные микробные клетки или клеточные компоненты, приносящие пользу для здоровья хозяина) могут помочь справиться с этим состоянием.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- West C.E., Renz H., Jenmalm M.C., et al. (2015) The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol*, vol. 135, no 1, pp. 3–13.
- Lynch S.V., Boushey H.A. (2016) The microbiome and development of allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, vol. 16, no 2, pp. 165–171.
- Anania C., Brindisi G., Martinelli I., et al. (2022) Probiotics Function in Preventing Atopic Dermatitis in Children. *Int J Mol Sci*, vol. 23, no 10, pp. 5409–5420.
- Boggio Marzet C., Burgos F., Del Compare M., et al. (2022) Approach to probiotics in pediatrics: the role of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Archivos argentinos de pediatria*, vol. 120, no 1, pp. e1–e7.
- Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., et al. (2019) Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr*, vol. 10, pp. 49–66.
- Francino M.P. (2018) Birth Mode-Related Differences in Gut Microbiota Colonization and Immune System Development. *Ann. Nutr. Metab.* vol. 73, no 1, pp. 12–16.
- Mack D.R., Ahrné S., Hyde L., Wei S., Hollingsworth M.A. (2003). Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut*, vol. 52, no 6, pp. 827–833.
- Prescott S.L., Björkstén B. (2007) Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *The Journal of allergy and clinical immunology*, vol. 120, no 2, pp. 255–262.
- Ohland C.L., Macnaughton W.K. (2010) Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, vol. 298, no 6, pp. G807–G819.
- Aziz N., Bonavida B. (2016) Activation of natural killer cells by probiotics. *For Immunopathol Dis Therap*, vol. 7, no 1–2, pp. 41–55.
- Capurso L. (2019) Thirty Years of *Lactobacillus rhamnosus* GG A Review. *J Clin Gastroenterol*. vol. 53, no 1, pp. 1–41.
- Hill D.A., Siracusa M.C., Abt M.C. et al. (2012) Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. *Nature medicine*, vol. 18, no 4, pp. 538–546.
- Kalliomäki M., Kirjavainen P., Eerola E., et al. (2001) Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *The Journal of allergy and clinical immunology*, vol. 107, no 1, pp. 129–134.
- Bisgaard H., Li N., Bonnellykke K., et al. (2011) Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *The Journal of allergy and clinical immunology*, vol. 128, no 3, pp. 646–652.
- Kramer M.S., Kakuma R. (2012) Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2012(9), CD000133. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000133.pub3>
- Venter C., Palumbo M.P., Glueck D.H., et al. (2022) The maternal diet index in pregnancy is associated with offspring allergic diseases: the Healthy Start study. *Allergy*, vol. 77, no 1, pp. 162–172.
- Iemoli E., Trabattini D., Parisotto S., et al. (2012) Probiotics reduce gut microbial translocation and improve adult atopic dermatitis. *Journal of clinical gastroenterology*, no 46 Suppl, pp. S33–S40.
- Pelucchi C., Chatenoud L., Turati F., et al. (2012) Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, vol. 23, no 3, pp. 402–414.
- Zuccotti G., Meneghin F., Aceti A., Italian Society of Neonatology (2015) Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy*, vol. 70, no 11, pp. 1356–1371.
- Fiocchi A., Pawankar R., Cuello-García C., et al. (2015) World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *The World Allergy Organization journal*, vol. 8, no 1, pp. 4.
- Boggio Marzet C., Burgos F., Del Compare M., et al. (2022) Approach to probiotics in pediatrics: the role of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Abordaje de los probióticos en pediatria: el rol de Lactobacillus rhamnosus GG. Archivos argentinos de pediatria*, vol. 120, no 1, pp. e1–e7.
- Jiang W., Ni B., Liu Z., et al. (2020) The Role of Probiotics in the Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis in Children: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Paediatr. Drugs*, vol. 22, pp. 535–549.
- Sun S., Chang G., Zhang L. (2022) The prevention effect of probiotics against eczema in children: An update systematic review and meta-analysis. *J. Dermatol. Treat.* vol. 33, pp. 1844–1854.
- D'Elíos S., Trambusti I., Verduci E. et al. (2020) Probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.*, vol. 31, no 26, pp. 43–45.
- Huang R., Ning H., Shen M., et al. (2017) Probiotics for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front. Cell Infect. Microbiol.*, vol. 7, pp. 392–410.
- Fijan S., Kolč N., Hrašovec M., et al. (2023) Single-Strain Probiotic *Lactobacilli* for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceutics*, vol. 15, no 4, pp. 1256.
- Abrahamsson T.R., Jakobsson T., Björkstén B., et al. (2013) No effect of probiotics on respiratory allergies: a seven-year follow-up of a randomized controlled trial in infancy. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, vol. 24, no 6, pp. 556–561.
- Kuitunen M., Kukkonen K., Juntunen-Backman K., et al. (2009) Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *The Journal of allergy and clinical immunology*, vol. 123, no 2, pp. 335–341.
- Niers L., Martin R., Rijkers G., et al. (2009) The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). *Allergy*, vol. 64, no 9, pp. 1349–1358.
- Kim J.Y., Kwon J.H., Ahn S.H., et al. (2010). Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, vol. 21, no 2, pp. e386–e393.
- Kalliomäki M., Salminen S., Poussa T., et al. (2003) Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, vol. 361, pp. 1869–1871.
- Wickens K., Black P., Stanley T.V., et al. (2012) A protective effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 against eczema in the first 2 years of life persists to age 4 years. *Clin. Exp. Allergy*, vol. 42, pp. 1071–1079.
- Berni Canani R., Di Costanzo M., Bedogni G., et al. (2017) Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*, vol. 139, no 6, pp. 1906–1913.
- Dotterud C.K., Storø O., Johnsen R. (2010) Probiotics in pregnant woman to prevent allergic disease: A randomized, double-blind trial. *Br. J. Dermatol.* vol. 163, pp. 616–623.

35. Schmidt R.M., Laursen R.P., Bruun S. et al. (2019) Probiotics in late infancy reduce the incidence of eczema: A randomized controlled trial. *Pediatr. Allergy Immunol.*, vol. 30, pp. 335–340.
36. Wang I.J., Wang J.Y. (2015) Children with atopic dermatitis show clinical improvement after *Lactobacillus* exposure. *Clin Exp Allergy*, vol. 45, no 4, pp. 779–87.
37. Wu Y.J., Wu W.F., Hung C.W., et al. (2017) Evaluation of efficacy and safety of *Lactobacillus rhamnosus* in children aged 4–48 months with atopic dermatitis: An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Microbiol Immunol Infect.*, vol. 50, no 5, pp. 684–692.
38. Viljanen M., Savilahti E., Haahtela T. et al. (2005) Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy*, vol. 60, no 4, pp. 494–500.
39. Cabana M.D., McKean M., Caughey A.B., Fong L., Lynch S., Wong A., Leong R., Boushey H.A., Hilton J.F. (2017) Early Probiotic Supplementation for Eczema and Asthma Prevention: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*, vol. 140(3), e20163000.
40. Zhao M., Shen C., Ma L. (2018) Treatment efficacy of probiotics on atopic dermatitis, zooming in on infants: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol.*, vol. 57, no 6, pp. 635–641.
41. Fölster-Holst R., Müller F., Schnopp N., et al. (2006) Prospective, randomized controlled trial on *Lactobacillus rhamnosus* in infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.*, vol. 155, no 6, pp. 1256–61.
42. Sistek D., Kelly R., Wickens K., et al. (2006) Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clin Exp Allergy*, vol. 36 no 5, pp. 629–33.
43. Cukrowska B., Ceregra A., Maciorkowska E., et al. (2021) The Effectiveness of Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* Strains in Children with Atopic Dermatitis and Cow's Milk Protein Allergy: A Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study. *Nutrients*, vol. 13, no 4, pp. 1169.
44. Drago L., Iemoli E., Rodighiero V., et al. (2011) Effects of *Lactobacillus salivarius* LS01 (DSM 22775) treatment on adult atopic dermatitis: a randomized placebo-controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011 Oct-Dec; vol. 24, no 4, pp. 1037–48.
45. Dennis-Wall J.C., Culpepper T., Nieves C. Jr. et al. (2017) Probiotics (*Lactobacillus gasseri* KS-13, *Bifidobacterium bifidum* G9-1, and *Bifidobacterium longum* MM-2) improve rhinoconjunctivitis-specific quality of life in individuals with seasonal allergies: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Am J Clin Nutr.*, vol. 105, no 3, pp. 758–767.
46. Chen Y.S., Jan R.L., Lin Y.L., et al. (2010) Randomized placebo-controlled trial of *Lactobacillus* on asthmatic children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol.* vol. 45, no 11, pp. 1111–20.
47. Rose M.A., Stieglitz F., Köksal A., et al. (2010) Efficacy of probiotic *Lactobacillus GG* on allergic sensitization and asthma in infants at risk. *Clin Exp Allergy*, vol. 40, no 9, pp. 1398–405.
48. Zajac A.E., Adams A.S., Turner J.H. (2015) A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* vol. 5, no 6, pp. 524–32.
49. Luo C., Peng S., Li M. et al. (2022) The Efficacy and Safety of Probiotics for Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in immunology*, 13, 848279. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.848279>
50. Tan W., Zhou Z., Li W., et al. (2021) *Lactobacillus rhamnosus GG* for Cow's Milk Allergy in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in pediatrics*, 9, 727127. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.727127>
51. Dugoua J.J., Machado M., Zhu X., et al. (2009) Probiotic safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Saccharomyces* spp. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC*, vol. 31, no 6, pp. 542–552.
52. Bruni F.M., Piacentini G.L., Peroni D.G. et al. (2009). Cow's milk allergic children can present sensitisation to probiotics. *Acta paediatrica (Oslo, Norway)*, vol. 98, no 2, pp. 321–323.