УДК 616.34-008.87-085-092+615.1/.4+579.864.1+615.331+57.083.32+616-056.3

ПРОБИОТИКИ И ПРОФИЛАКТИКА АЛЛЕРГИИ

© Михаил Александрович Шевяков[1], Юлия Александровна Фоминых[2, 3], Заурбек Хазбиевич Гулунов[3]

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова.
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47
[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8
[3] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Заурбек Хазбиевич Гулунов — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: zaurito@list.ru

Поступила: 01.10.2021 ***Одобрена: 24.10.2021*** ***Принята к печати: 17.11.2021***

РЕЗЮМЕ. Широкое применение антибиотиков, вакцинация и улучшение санитарных условий существенно снизили инфекционную заболеваемость в промышленно развитых странах, и в то же время в этих же странах стал отмечаться интенсивный рост заболеваемости детей аллергическими болезнями. В зависимости от штамма и дозы пробиотики взаимодействуют с иммунными и эпителиальными клетками кишечного эпителия, в результате чего происходит модулирование физиологических и иммунных функций. При нарушении микрофлоры кишечника в условиях достаточно длительного дефицита нормальной микробиоты в кишечной биопленке может наблюдаться доминирование оппортунистических микроорганизмов, что повышает вероятность атопического заболевания. Применение современных кишечных пробиотиков представляется перспективным путем решения задачи профилактики аллергических болезней у детей из групп риска.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аллергия; нарушение микробиоты кишечника; пребиотики; пробиотики.

PROBIOTICS AND PREVENTION OF ALLERGIES

© Mikhail A. Shevyakov[1], Yulia A. Fominykh[2, 3], Zaurbek K. Gulunov[3]

[1] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41. 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., 47
[2] First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov.
197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8
[3] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Zaurbek K. Gulunov — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after prof. V.A. Waldman. E-mail: zaurito@list.ru

Received: 01.10.2021 ***Revised: 24.10.2021*** ***Accepted: 17.11.2021***

SUMMARY. The widespread use of antibiotics, vaccination and improvement of sanitary conditions have significantly reduced the incidence of infectious diseases in industrialized countries, and at the same time, in these countries, an intensive increase in the incidence of allergic diseases in children began to be noted. Depending on the strain and dose, probiotics interact with immune and epithelial cells of the intestinal epithelium, resulting in modulation of physiological and immune functions. In intestinal dysbiosis in conditions of a sufficiently long-term deficiency of normal microbiota in the intestinal biofilm, the dominance of opportunistic microorganisms can be observed, which increases the likelihood of atopic disease. The use of modern intestinal probiotics seems to be a promising way to solve the problem of preventing allergic diseases in children from risk groups.

KEY WORDS: allergy; intestinal dysbiosis; prebiotics; probiotics.

В XX веке достижения медицинской науки (санитария, вакцинация, широкое применение антибиотикотерапии) существенно снизили инфекционную заболеваемость в промышленно развитых странах, особенно у детей [1]. В то же время в середине 50-х годов прошлого века в этих же странах отметили интенсивный рост заболеваемости детей аллергическими болезнями. Интересно, что в развивающихся странах, с традиционно высоким уровнем инфекционной заболеваемости, такой тенденции не отмечали.

В поисках объяснений этим явлениям в 1989 г. D.P. Strachan выдвинул «гигиеническую гипотезу». Основное положение этой гипотезы можно передать следующим образом: широкое применение детергентов и антимикробных средств лишили иммунную систему «цивилизованного» человека «привычной» инфекционной нагрузки и кардинально изменили микробиологический характер биопленок открытых систем человека (кожи и слизистых оболочек). Это привело, прежде всего, к сдвигам в системе «дендритные клетки — прайминг — дифференцировка Т-клеток» и драматическому увеличению заболеваемости аллергическими и аутоиммунными болезнями. В частности, антиген-презентирующие клетки кожи и слизистых оболочек (прежде всего дендритные) и антиген-презентирующие клетки «закрытых», тканевых пространств (макрофаги) стали представлять Т-клеткам массу «непривычных» микробных антигенов. Это нарушает гармоничную дифференцировку Т-клеток — Th1, Th2, Th17 и Treg, что в итоге влияет на характер воспаления в макроорганизме.

К заболеваниям, ассоциированным с «гигиенической гипотезой» традиционно относят бронхиальную астму, сенную лихорадку, пищевую аллергию, атопический дерматит, болезнь Крона и язвенный колит.

Подтверждения «гигиенической гипотезы» стали получать и в результате тщательно спланированных эпидемиологических исследований. Так, группа французских эпидемиологов под руководством G. Pulverer выявила, что использование пероральных антибиотиков по различным показаниям в первые 2 года жизни независимо от действия других факторов (этнических, жилищно-бытовых, наследственных и проч.) повышало частоту астмы, поллиноза и экземы в 4–6 раз! Было высказано предположение, что антибиотикоассоциированное нарушение микробиоты кишечника в детском возрасте приводит к формированию так называемого Th2 — типа иммунного ответа, доминированию сывороточных интерлейкинов IL-4, IL-5, IL-13, гиперстимуляции В-клеток и наработке чрезмерно высоких уровней иммуноглобулина класса Е [2].

В 1990-х годах в мировом медицинском сообществе пробиотики стали рассматривать как средства коррекции кишечной микрофлоры и потенциальные иммуномодуляторы. Согласно традиционному определению, пробиотики — это живые микроорганизмы, при применении в достаточном количестве приносящие пользу макроорганизму. Первая в полной мере «доказательная» работа по клиническому эффекту коррекции нарушений микробиоты, опубликованная M. Kalliomaki и соавт. в 2003 г. в журнале Lancet, показала, что назначение пробиотиков беременным и новорожденным достоверно уменьшает риск «ранних» атопических заболеваний — астмы и атопического дерматита [3].

Согласно данным В.И. Пилипенко [4], модулирование иммунного ответа хозяина пробиотическими микроорганизмами кишечника включает:

1) стимуляцию продукции антител;
2) стимуляцию активности натуральных киллеров;
3) модулирование функциональной активности дендритных клеток;
4) модулирование регуляторов экспрессии генов ядерного фактора каппа В и активирующего белка АР-1;
5) изменение продукции цитокинов;
6) индукцию регуляторных Т-клеток;
7) создание рецепторов, активируемых индукторами пероксисом;
8) модуляцию апоптоза;
9) ингибирование активности протеосом.

Действительно, в зависимости от штамма и дозы пробиотики взаимодействуют с иммунными и эпителиальными клетками кишечного эпителия, в результате чего происходит модулирование физиологических и иммунных функций. Активные сигнальные компоненты пробиотиков включают энзимы, секретируемые факторы, протеины поверхностного слоя, изолированную ДНК, продукты ферментации, и пептидогликаны клеточной стенки. Сигнальные молекулы пробиотиков взаимодействуют с антиген-распознающими рецепторами (TLRs — Toll-like receptors; NLRs — The NOD-like receptors или Nucleotide Oligomerization Domain receptors) и другими поверхностными рецепторами, в итоге вызывая дифференцировку Т-клеток

(Th1, Th2, Th17, Treg) в пейеровых бляшках и других скоплениях лимфоидной ткани, а затем синтез ими различных хемокинов и цитокинов. С позиций интереса к профилактике аллергических заболеваний наиболее любопытен такой эффект пробиотиков, как индукция регуляторных Т-клеток.

Известно, что кишечник новорожденного в первые минуты после рождения «пуст» в микробиологическом смысле слова. Однако уже через 9–10 дней жизни микробная биопленка человека практически сформирована. Таким образом, контакт с микробиотой и формирование кишечного микробиоценоза начинается с первых минут жизни человека, а его формирование стремительно в сравнении со средней продолжительностью жизни. Микробиологический состав биопленки кишечника взрослого человека характеризуется наличием 7000 видов бактерий, преимущественно анаэробных, и около 1200 вирусов. Основным условием формирования нормального микробиоценоза нужно считать контакт с микробиотой матери: аэробами — лактобациллами (в основном при прохождении родовых путей), и с анаэробами — бифидобактериями протоков молочной железы (в основном при контакте с грудью). При отклонениях от этих условий высока вероятность формирования у ребенка нарушений микрофлоры кишечника. Известно, что дети, родившиеся путем кесарева сечения и/или находящиеся на искусственном вскармливании, чаще страдают аллергическими заболеваниями.

Согласно определению отраслевого стандарта (2003) термин «дисбиоз кишечника» нам представляется как клинико-микробиологический синдром, характеризующийся устойчивым дефицитом нормальной микробиоты и избыточным ростом оппортунистической микробиоты кишечника, детерминирующий симптомы раздражения кишечника и иммунологические нарушения.

При нарушении микробиоты кишечника в условиях достаточно длительного дефицита нормальной микробиоты в кишечной биопленке может наблюдаться доминирование оппортунистических микроорганизмов, например родов *Clostridium, Candida, Staphylococcus*. Последнее приводит к смещению вектора дифференцировки Т-клеток в сторону преобладания Th2-клеток, что повышает вероятность атопического заболевания.

Эти теоретические данные легли в основу клинических испытаний пробиотиков как иммуномодуляторов. Например, в США и Канаде основные работы проводятся с мультипробиотиком «VSL # 3». Этот препарат включает 4 штамма лактобацилл — *L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus,* 3 штамма бифидобактерий — *B. longum*, *B. breve, B. infantis* и один штамм *Streptococcus thermophilus* (итого 8 пробиотических культур!), причем каждая доза содержит 450 биллионов (10×12) КОЕ пробиотических микроорганизмов. Было показано, что мультипробиотик может быть эффективным для достижения ремиссии атопического дерматита у детей, особенно до 2-летнего возраста, и при этом без побочных эффектов. Вместе с тем исследования кала методом ПЦР показали, что бактерии, входящие в состав мультипробиотика, достигли толстой кишки [5].

В 2009 г. получены также обнадеживающие результаты применения пробиотиков при атопическом дерматите у детей в ходе мультицентрового двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования PANDA. Беременным женщинам, имеющим анамнез аллергического заболевания, предлагали мультипробиотик — смесь *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* и *Lactococcus lactis*. Матери получали мультипробиотик 6 недель последнего триместра беременности, а затем в течение 12 месяцев этот же препарат — их новорожденные. Первый результат клинической оценки мультипробиотика у 3-месячных детей показал существенно более низкую частоту экземы, а в дальнейшем установили, что этот «антиаллергический» эффект держится по крайней мере до двухлетнего возраста [6–8]!

«Становление» иммунной системы человека в основном происходит в первый год его жизни. Поскольку влияние кишечной микрофлоры на развитие иммунной системы наиболее значимо в ранний постнатальный период, можно предполагать, что целевое назначение пробиотика как лечебная стратегия у взрослых слишком запаздывает, чтобы быть достаточно эффективной.

В то же время можно предположить, что с возрастом человек «накапливает груз» оппортунистической кишечной микробиоты, препятствующей реализации клинических эффектов пробиотиков. С этих позиций будет интересен эффект комбинации пробиотиков и энтеросептических средств, подавляющих оппортунистическую микробиоту. Однако и научные исследования, и клиническое применение энтеросептических средств может быть оправдано только при наличии показа-

ний, полученных при корректной диагностике оппортунистических микробных ассоциаций кишечника пациента.

Традиционный микробиологический анализ кала («кал на дисбиоз») по ряду причин не может полностью удовлетворить запросы ни клинициста, ни исследователя. Назовем только основные недостатки рутинного микробиологического тестирования кала — «ускользание» от диагностики анаэробов, изучение собственно фекалий (но не биопленки), микробиологическая разнородность изучаемых фрагментов каловой массы. Определенный оптимизм связан с постепенным внедрением в практику других лабораторных методов изучения кишечного микробиоценоза, в частности масс-спектрометрии микробных маркеров крови (МСММ). Основа метода МСММ — это идентификация микроорганизмов по их молекулярным признакам: маркерам из числа липидов, высших жирных кислот, альдегидов и спиртов клеточной стенки. Их детекция осуществляется высокочувствительным и селективным методом газовой хроматографии — масс-спектрометрии, позволяющим одновременно измерять более сотни микробных маркеров в анализируемом материале. Так, по анализу крови можно определить доминирующий микробный спектр кишечной биопленки. По-видимому, когда метод МСММ станет рутинным для большинства клиник и научных центров Российской Федерации, в целом улучшится диагностика и лечение оппортунистических инфекций кишечника. Последнее, возможно, увеличит эффективность применения пробиотиков.

Тем не менее интерес к пробиотикам как иммуномодуляторам увеличивается. Разночтения при получении клинических результатов могут быть объяснены как штаммовой разнородностью самих пробиотиков, так и особенностями их клинического применения. По-видимому, эффективность пробиотика в различных группах пациентов связана не только с возрастом, но и с генетическими особенностями популяции, в которой они применены. Известно, что эффективность пробиотиков у пациентов старше 5–6 лет может существенно редуцироваться из-за высокой активности желудочно-кишечного микробицидного барьера [9]. Определенные сложности в практической работе вызывает низкое качество некоторых пробиотических средств.

Опираясь на вышесказанное, можно рекомендовать пробиотики как средство профилактики и комплексной терапии аллергических заболеваний у детей. Возможными показаниями к ранней профилактике аллергических заболеваний пробиотиками нужно считать следующие клинические особенности ребенка:

1) отягощенная аллергологическая наследственность;
2) кесарево сечение;
3) бактериальный вагиноз у матери;
4) кандидозный вульвовагинит у матери;
5) искусственное вскармливание;
6) планируемый или проводимый курс антибактериальной терапии.

Применение пробиотиков у новорожденных и детей раннего возраста сдерживается по ряду причин. Это, во-первых, настороженность большинства педиатров, связанная с проблемами клинической и юридической безопасности, и, во-вторых, дефицит сведений по доказанной эффективности различных пробиотиков. Предъявляя сегодня требования к эффективному пробиотику для применения в педиатрии, нужно отметить его важнейшие черты:

1) «защищенность» от воздействия желудочных ферментов и желчи;
2) эффективность пробиотических штаммов, доказанная в результате клинических исследований;
3) стабильность и безопасность пробиотических штаммов, гарантированная соблюдением требований Организации по контролю за пищевыми и сельскохозяйственными продуктами ВОЗ (FAO/WHO);
4) мультипробиотический состав препарата;
5) штаммовые характеристики, ассоциированные с получением пробиотического штамма со слизистой оболочки человека, а не из кисломолочных продуктов;
6) гарантированное и постоянно контролируемое на производстве качество;
7) разрешение на применение пробиотика в педиатрии, неоспоримое при возможном рассмотрении в этических комитетах и судебных инстанциях.

Принято подразделение пробиотических продуктов на три типа: одноштаммовые, содержащие один штамм; мультиштаммовые, в состав которых входят несколько штаммов одного вида микроорганизмов; мультивидовые, включающие в состав штаммы различных видов, принадлежащих к одному или, что более предпочтительно, к разным семействам бактерий.

Таблица 1

Микроорганизмы в составе пробиотиков, зарегистрированных на территории Российской Федерации в качестве биологически активных добавок

Род	Вид	Штамм
Lactobacillus	*acidophilus*	La-5; La-14; НА-122; N.V. Ep 317/402; SD-5864; IK;100 АШ; 38, 10; LMG 8151; B- 1660; DSM-11378; 100 АШ [ВКПМ B-2900], NK-1; n.v. Ep. 317/402; K3III24; PXN35
	bulgaricus	б/у, Selur 6; Selur 19; PXN 39
	breve	б/у
	brevis	б/у; LMG 27275
	casei	б/у; НА-108; 431™; Сб; С1; С-1 [ВКПМ B-3960]; PXN 37
	crispatus	LMG 9479
	delbrueckii subsp. bulgaricus	LbY-27
	fermentum	б/у; 90ТС-4; 57А; PXN44; AGAL № NM02/31704
	gasseri	Selur 20; 57C; KS-13; LAC-343
	helveticus	б/у; LaftiL10; B-842; PXN 45
	paracasei	DSM 11358; L. CASEI 431; Lpc-37 [ATCC SD 5275]
	plantarum	б/у; НА-119, 8P-A3; TENSIA; 57B; CETC7484, CETC7485; PXN47; 299v [DSM 9843]
	reuteri	б/у; DSM 17938; NCIMB30351
	rhamnosus	б/у; НА-111; СТ-2-05; GG; LA 801 [ATCC 53 103]; PXN 54; LCS-742; LGG; Lr-32
	salivarius	б/у, DSM 11361;PXN 57
Bifidobacterium	*adolescentis*	б/у
	animalis	Bb-12
	animalis ssp. lactis	Bb-12; PXN63
	bifidum	б/у; НА-132; Bb-06; Я3; SDM 16781; К1 [ВКПМ АС-1579]; PXN23; G9-1; BB-12
	breve	НА-129; PXN 25; YA-129; M16V Тип Т
	infantis	б/у; PXN 27; M-63; BB-02™
	longum [ssp. longum]	б/у; НА-135, Bl-05; Я3 [ВКПМ АС-1252]; PXN30; ММ-2; BB536; 35624
	lactis	б/у; Bi-07; DSM 11360, DSM 16782
Lactococcus	*lactis*	БА-1;В1-04
	delbrueckii subsp. bulgaricus	б/у
Bacillus	*amyloliquefaciens*	ВКПМ B-10642[DSM 24614]; ВКПМ B10643 [DSM 24615]
Propionibacterium	*freudenreichii ssp. shermanii*	БА-1; БА-2
Streptococcus	*thermophilus*	б/у; НА-110; Selur 12; StY-31; МБ 1; PXN66; ТН-4
	salivarius	К12
Pediococcus	*acidilactici*	CETC7483
Saccharomyces	*cerevisiae*	б/у

Примечание: б/у — без указания штамма.

Таблица 2

Микроорганизмы в составе пробиотиков, зарегистрированных на территории Российской Федерации в качестве лекарственных средств

Род	Вид	Штамм
Lactobacillus	*acidophilus*	б/у; К3Ш24; 100АШ; NK1; LaCH-2; NK1; NK2; NK5; NK12
	casei	б/у
	doderleini	б/у
	fermentum	90Т-С4
	plantarum	б/у; 8Р-А3
	rhamnosus	б/у
Bifidobacterium	*bifidum*	б/у; № 1;1; 791
	infantis	б/у
	longum	б/у
Escherichia	*coli*	М-17
Enterococcus	*fecium*	б/у
Saccharomyces	*boulardii*	CNCM I-745

Примечание: б/у — без указания штамма.

Пробиотический штамм идентифицируется на уровне рода, вида и имеет буквенное, цифровое или буквенно-цифровое обозначение, например, *Lactobacillus casei DN-114 001* или *Lactobacillus rhamnosus GG*. Определенный штамм пробиотика должен обладать заявленными эффектами при его применении, подтвержденными клиническими исследованиями.

Рекомендуемая минимальная эффективная суточная доза пробиотиков составляет 10^8–10^9 КОЕ. Эффективная суточная доза может различаться в зависимости от пробиотического штамма и формы выпуска. Перечень пробиотических штаммов, зарегистрированных в РФ в качестве билогически активных добавок, представлен в таблице 1.

Пробиотики, зарегистрированные на территории РФ в качестве лекарственных средств, представлены бактериями рода *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia* и *Enterococcus*, а также грибками рода *Saccharomyces* (табл. 2).

Итак, тревожная статистика увеличения заболеваемости аллергическими заболеваниями у детей — актуальная проблема педиатрии. В этой связи применение современных кишечных пробиотиков представляется перспективным путем решения задачи профилактики аллергических болезней у детей из групп риска. Подтверждающие результаты контролируемых научных исследований в этой области послужат основанием для включения пробиотиков в национальные стандарты помощи пациентам с аллергическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Institute of medicine. Approaching death: Improving Care at the end of life. Washington, DC, National Academy Press. 1997.
2. Pulverer G., Ko H.L., Beuth J. Immunomodulating effects of antibiotics influencing digestive flora. Pathol. Biol. [Paris]. 1993; 41: 753–8.
3. Kalliomaki M et al. Proboitics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2001; 357: 1076–9.
4. Пилипенко В.И. Пробиотики как сигнальные молекулы: Saccharomyces boulardii. Клиническая гастроэнтерология и гепатология, русское издание. 2008; 1(6): 456–62.
5. Madsen R.L. Mechanisms of action of probiotic bacteria in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease — theory and evidence. Abstracts of ISCPP Kosice Slovakia. 2011: 51.
6. Niers L.E., Martin R. et al. Panda study, Allergy. 2009; 64: 1341–58.
7. Хавкин А.И. Пробиотическая терапия при комплексном лечении хронического хеликобактер-ассоциированного гастрита у детей. Consilium Medicum. Приложение. Педиатрия. 2008; 3.
8. Щербаков П.Л. и др. Антибиотик-ассоциированная диарея у детей — особенности коррекции микрофлоры. Вопросы практической педиатрии. 2010; 5.
9. Balfuor R. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases Gasroenterology. 2008; 134: 577–94.

REFERENCES

1. Institute of medicine. Approaching death: Improving Care at the end of life. Washington, DC, National Academy Press. 1997.
2. Pulverer G., Ko H.L., Beuth J. Immunomodulating effects of antibiotics influencing digestive flora. Pathol. Biol. [Paris]. 1993; 41: 753–8.
3. Kalliomaki M et al. Proboitics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2001; 357: 1076–9.
4. Pilipenko V.I. Probiotiki kak signal'nyye molekuly: Saccharomyces boulardii. [Probiotics as signaling molecules: Saccharomyces boulardii]. Klinicheskaya gastroenterologiya i gepatologiya, russkoye izdaniye. 2008; 1(6): 456–62. (in Russian).
5. Madsen R.L. Mechanisms of action of probiotic bacteria in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease — theory and evidence. Abstracts of ISCPP Kosice Slovakia. 2011: 51.
6. Niers L.E., Martin R. et al. Panda study, Allergy. 2009; 64: 1341–58.
7. Khavkin A.I. Probioticheskaya terapiya pri kompleksnom lechenii khronicheskogo khelikobakter-assotsiirovannogo gastrita u detey. [Probiotic therapy in the complex treatment of chronic Helicobacter-associated gastritis in children]. Consilium Medicum. Prilozheniye. Pediatriya. 2008; 3. (in Russian).
8. Shcherbakov P.L. i dr. Antibiotik-assotsiirovannaya diareya u detey — osobennosti korrektsii mikroflory. [Antibiotic associated diarrhea in children — features of microflora correction]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2010; 5. (in Russian).
9. Balfuor R. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases Gasroenterology. 2008; 134: 577–94.