

# РОЛЯТА НА ПРОБИОТИЦИТЕ В ЛЕЧЕНИЕТО НА АЛЕРГИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ



д-р Полина  
Костова,  
проф. д-р Гергана  
Петрова

Клиника по  
педиатрия, УМБАЛ  
„Александровска“,  
Катедра по  
педиатрия, МУ-София

Микробиомът представлява съвкупност от бактерии, гъбички и вируси, които живеят във и върху тялото, и може да се счита за компонент на вродената имунна система, тъй като влияе върху механизмите на защита на организма<sup>[1]</sup>. Микробният състав пряко влияе върху имунния отговор и неговата ефективност, предпазва от свръхрастеж на патогени и модулира баланса между възпалението и имунната хомеостаза. Например микробите върху кожата взаимодействат с имунната система и насърчат заздравяването на раните. Непатогенните коагулазоотрицателни стафилококи върху кожата произвеждат антимикробен пептид, който може да инхибира растежа на патогенния *Staphylococcus aureus*. Тези защитни щамове са дефицитни при atopичен дерматит<sup>[2]</sup>. Оралната микробиота може да образува симбиотични биофилми, които балансират нивата на рН и потискат растежа на патогените в устата<sup>[3]</sup>. Вече има убедителни данни, че чревният микробиом влияе и върху нервната система<sup>[4]</sup>.

Терминът "дисбиоза" се дефинира като промяна в състава, разнообразието или метаболитите на микро-

биома, изразяващо се в нарушаване на чревната хомеостаза и преградоположение към различни заболявания. Употребата на антибиотици е най-честата причина за това. Смята се, че дисбиозата играе роля при затлъстяването, диабет тип 2, коронарна артериална болест, хранителна алергия, астма и atopичен дерматит. Поради ролята си на оркестратор на биологични процеси, микробиомът е мишена за терапевтични интервенции. Въздействието върху чревния микробиом чрез промяна на диетата се използва с известен успех за лечение на диабет тип 2, рефрактерен на имуноterapia меланом, а полученият от микробиома метаболит (триметиламин N-оксид – ТМАО) насърчава имунната активация при рак на панкреаса<sup>[5]</sup>. Има все повече доказателства, че смущенията в чревния микробен състав играят роля в патофизиологията на имуномедицирани нарушения, като алергичните заболявания например<sup>[6]</sup>. Чревната микробиота е ключов играч в ранното развитие както на локалното имунно съзряване, така и на системното имунно програмиране.

Разпространението на алергичния ринит, астмата и хранителните

алергии бележи забележително увеличение през последните десетилетия. Най-вероятно промените в околната среда имат важно значение за тази алергична епидемия, но останалите фактори не са напълно идентифицирани. Според хигиенната хипотеза намаляването на общата микробна експозиция през ранното детство, със съответните промени в коменсалната микробиота, играе важна роля. Нормалната имунна хомеостаза зависи от чревната микробиота и може да бъде повлияна от разликите в моделите на колонизация. Епидемиологичните асоциации между намаляващата експозиция на микроби и алергичните заболявания се подкрепят от редица проучвания с животински модели, демонстриращи, че ранното излагане на патогенни или непатогенни микробни продукти може или да предотврати, или да промени алергичните реакции<sup>[7]</sup>. Чревната микробиота предоставя специфични имунопротективни ефекти, които вероятно се медиатират чрез сложни пътища в свързаната с червата лимфоидна тъкан (GALT), която е най-големият имуноген „орган“ при хората. Тези ефекти включват променено локално производство

на имуноглобулин А (IgA) и индуциране на толерогенни дендритни клетки и регулаторни Т-клетъчни популации, с производство на имуномодулаторни цитокини, като интерлевкин (IL) 10 и трансформиращ растежен фактор (TGF) бета. Тези механизми колективно инхибират локалното възпаление, подобряват механизмите на чревната бариера и следователно намаляват риска от неподходящи системни имунни отговори. През първите месеци от живота има огромна промяна от "стерилната" среда в утробата към микробна колонизация с повече от 1014 организма, превъзхождащи общия брой човешки клетки с повече от 10:1. През същия период функционално незрялата неонатална имунна система също трябва да се развие, за да постигне сложен и фино настроен баланс между защитата на гостоприемника и имунната толерантност. Проучвания при животни без микроби показват, че оралната толерантност не може да бъде предизвикана при липса на чревна микробиота. Въпреки че пълната имунна функция и оралната толерантност могат да бъдат възстановени чрез въвеждане на нормална чревна микробиота, това зависи от възрастта и не може да се постигне при зрели животни. Тези наблюдения подчертават съществената роля на чревната микробиота в развитието на имунната система и илюстрират значението на времето на първоначалната колонизация. Редица проучвания при хора показват разлики в ранните модели на колонизация на бебета, които развиват алергично заболяване<sup>[8]</sup>. Проучванията съобщават, че ниските нива на бифидобактерии и ранната колонизация с потенциално патогенни бактерии, като *Clostridioides difficile*

и *Staphylococcus aureus*, са по-разпространени при деца, които впоследствие са развили алергия. Следователно се предполага, че високото чревно микробно разнообразие може да бъде по-важно от отсъствието или присъствието на специфични родове или видове в контекста на съзряването на имунната система и последващото развитие на имуномедицирани разстройства. Проспективни проучвания демонстрират, че се наблюдава намалено чревно микробно разнообразие в началото на живота при кърмачета, които по-късно развиват алергични прояви.

Рандомизирани, контролирани проучвания, оценяващи ефектите на пребиотиците за лечение на алергични заболявания, са оскъдни и са необходими допълнителни проучвания преди да могат да се направят каквито и да било заключения. Първоначалните мета-анализи не предполагат полза от пероралните пребиотици при лечението на екзема или астма. Един мета-анализ съобщава за благоприятен ефект на пребиотиците при лечението на алергичен ринит, но той не е убедителен и са необходими допълнителни проучвания. Препоръчва се повишено внимание, когато се използват пребиотици при имунокомпрометирани пациенти, включително недоносени бебета, поради повишен риск от неблагоприятни ефекти и в редки случаи инфекция, причинена от гъбично замърсяване. Има редица мета-анализи за използването на пребиотици за лечение на екзема, но повечето са стигнали до заключението, че няма последователни доказателства, че живите перорални пребиотици са полезни за лечение на установена екзема. Допълнителни анализи на подгрупи според доказателства за алергенна

сенсibiliзация или тежест на екзема не потвърждават това заключение. В допълнение, високата степен на хетерогенност, която включва изразени разлики в пробиотичните препарати, изследваните популации и измерванията на резултатите, възпрепятства директното сравнение на проучванията. *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) е най-широко проучваният щам до момента при лечението на atopичен дерматит както с положителни, така и с отрицателни резултати. Три други пробиотични щама (*Lactobacillus fermentum VR1-003PCC*, *Lactobacillus sakei KCTC 10755BP* и *Lactobacillus plantarum CJLP133*) също показват умерени положителни резултати. Предварителните данни показват, че мъртвите пробиотични микроорганизми, приложени орално или локално, могат да бъдат ефективни при лечението на екзема, но са необходими допълнителни проучвания. Ефектът на пребиотиците при лечението на алергични заболявания е проучен за първи път при бебета с екзема, със или без свързана хранителна алергия. В едно ранно проучване бебета, хранени с eHF с добавен LGG или *Bifidobacterium lactis*, имат по-бързо подобрене на екземата в сравнение с плацебо (само eHF). За разлика от това, няма ефект от приложението на LGG върху екзема в проучване със сравним дизайн. Резултатите от по-голямо проучване предполагат, че чувствителните към имуноглобулин Е (IgE) индивиди може да са по-склонни да се възползват от пробиотично лечение. Дефиницията за пребиотици показва, че микроорганизмите трябва да са живи, за да проявят своите ефекти. Въпреки това има някои доказателства, че мъртвите пробиотични микроорганизми също могат да ока-

жат благоприятен ефект. В едно проучване 60 деца (на възраст от 1 до 12 години) с екзема са рандомизирани на инактивиран с топлина *Lactobacillus acidophilus* L-92 или плацебо в продължение на осем седмици. И двете групи показват подобрение в тежестта на екземата (както е оценено чрез индекса на зоната и тежестта на atopичния дерматит), но подобрението е по-голямо в групата, назначена на *L. acidophilus* L-92. В проучване на 50 участници на възраст >16 години с atopичен дерматит, приемът на убит от топлина *L. acidophilus* L-92 довел до намалена тежест на екземата, използвайки както обективни, така и субективни оценки в сравнение с плацебо групата. Много по-ранно проучване също е предназначено да сравни ефекта на жизнеспособен или топлинно инактивиран LGG с плацебо при лечението на екзема и алергия към краве мляко. Въпреки това изпитването е преждевременно прекратено поради неблагоприятни ефекти (стомашно-чревни симптоми) в групата на кърмачетата, които са получили топлинно инактивиран LGG. Следователно не могат да се направят категорични заключения. Необходими са още изследвания, за да се установи дали инактивираните микроорганизми са ефективни при лечението на екзема. Повечето проучвания са използвали перорално поглъщане на пробиотици, но има ограничени проучвания за локално приложение. В едно рандомизирано проучване локалното приложение на лизат от *Vitreoscilla filiformis* (непатогенна грам-отрицателна бактерия) доведе до значително клинично подобрение и намаляване на кожната колонизация на *Staphylococcus aureus* в сравнение с плацебо. Тези предварителни резултати се нуждаят от

допълнително валидиране.

Повечето проучвания, използващи пробиотици при лечението на респираторни алергични заболявания, са оценили ефектите на пробиотичите при лечението на алергичен ринит при юноши и възрастни с противоречиви резултати. Няколко проучвания съобщават, че някои пробиотични щамове като *Bifidobacterium longum* (BB536), *Lactobacillus paracasei* Lp33 и *L. acidophilus* L-92 намаляват симптомите на алергичен ринит и подобряват качеството на живот, докато има няма полза от LGG или *Lactobacillus casei* щам Shirota. Мета-анализи установяват, че изразената хетерогенност сред проучванията затруднява директното сравнение. Въпреки че пробиотичите могат да подобрят симптомите и качеството на живот при пациенти с алергичен ринит, доказателствата все още са ограничени поради хетерогенността в дизайна на проучването и измерванията на резултатите. Проучване, публикувано след този мета-анализ, съобщава, че пробиотична комбинация от един *Lactobacillus* и два щамове *Bifidobacterium* подобрява качеството на живот при възрастни с алергичен ринит в сравнение с плацебо; въпреки това няма ефект върху концентрациите на IgE или процентите на регулаторните Т-клетки (Treg). В допълнение, проучване при 63 деца на възраст от 7 до 12 години, с потвърдена алергия към домашни акари и умерен до тежък алергичен ринит, публикувано след първия мета-анализ, показва, че левоцетиризин плюс щам на *Lactobacillus johnsonii* е по-добър от левоцетиризин самостоятелно за подобряване на носовия пиков експираторен дебит. Не се наблюдава полза от пробиотичите в мета-ана-

лиза на четири проучвания на пробиотици при лечението на астма. Този мета-анализ не включва впоследствие публикувано проучване, което показва ползата от *Lactobacillus gasseri* върху обективните измервания на дихателните пътища. Алергичният ринит често съществува едновременно с астма. Поради това няколко проучвания включват пациенти с астма и алергичен ринит. Едно рандомизирано проучване на 187 деца в предучилищна възраст с респираторни алергични заболявания (астма и/или алергичен ринит) оценява ефектите от дългосрочната консумация на ферментирало мляко с добавяне на щам *L. casei* в сравнение с неферментирало мляко (плацебо). Епизодите на ринит са били по-малко в пробиотичната група по време на 12-месечната интервенция, но не е имало намаляване на епизодите на астма. Въпреки това не е потвърдено дали епизодите на ринит са от алергичен или вирусен произход. Друго проучване рандомизира 118 деца на възраст от 6 до 12 години с лека до умерена персистираща астма и персистиращ алергичен ринит на ежедневен прием на *L. gasseri* или плацебо в продължение на осем седмици. И двете групи съобщават за намаляване на клиничната тежест на астмата и алергичния ринит след лечение, но броят на пациентите с подобрен резултат е по-висок в групата на пробиотичите. Установено е увеличение на форсирания експираторен обем за една секунда (FEV1), форсирания витален капацитет (FVC), FEV1/FVC и постбронходилататорния FEV1 след пет седмици лечение при деца, получаващи пробиотици в сравнение с плацебо, което демонстрира ефект върху обективните измервания на дихателните пътища.

## Странични ефекти и безопасност

Като цяло профилът на безопасност както на пребиотиците, така и на пробиотиците е добър, с малко странични ефекти, наблюдавани в докладваните по-рано клинични проучвания. Два мета-анализа, които анализират безопасността на пребиотиците в ранна детска възраст, заключават, че формулата с гобавени пребиотици се понася добре при доносни и недоносни бебета. Пребиотиците са предназначени селективно да стимулират полезната микробиота. Въпреки това недоносените бебета може да нямат установена микробиота, която да използва пребиотици за насърчаване на здравето. Съществува поне теоретична загриженост, че субстратът може да насърчи растежа на потенциални патогени или коменсални луминални организми, които биха могли да преминат през незрялата чревна епителна бариера и да причинят системно заболяване. Животински модели демонстрират повишена бактериална транслокация в червата на незрели малки, хранени с млечна формула, съдържаща GOS и инулин. Не са наблюдавани неблагоприятни ефекти в едно рандомизирано проучване с пребиотици. Друго рандомизирано проучване с пребиотици съобщава за нормален и подобен растеж както в групата на лечение, така и в групата на плацебо. Резултатите от проучване за първична превенция, използващо комбинация от пребиотици и пробиотици, не показват разлики в страничните ефекти или растежа между деца, получаващи синбиотик спрямо плацебо до петгодишна възраст. Приложението на пробиотици изглежда безопасна интервенция в пренаталния

и постнаталния период при здрави индивиди. Най-често използваните пробиотици в профилактиката на алергиите са бифидобактериите и лактобацилите, нормални коменсали на микробиотата на бозайниците. Те са налични в различни видове храни от много години и са „общопризнати като безопасни“. Теоретично, пробиотиците могат да причинят системни инфекции, вредна метаболитна активност, прекомерна имунна стимулация и генен трансфер<sup>[9]</sup>. Съобщава се за *Lactobacillus centumcemia* при деца със синдром на късо черво, получаващи гобавки с LGG. Освен това се препоръчва повишено внимание при използване на пробиотици при имунокомпрометирани пациенти, включително недоносни бебета, поради повишен риск от неблагоприятни ефекти и в редки случаи инфекция, причинена от еъбично замърсяване. Безопасността на пробиотиците по време на бременност е оценена в мета-анализ<sup>[10]</sup>. Приемът на лактобацили и бифидобактерии по време на бременност не оказва влияние върху честотата на цезарово сечение, теглото при раждане или гестационната възраст. Няколко проучвания за първична превенция съобщават за парадоксално увеличение на възможните резултати от алергия с пробиотици, включително сенсибилизация, бронхиална обструкция и тенденции към повече ринити и астма. Действителна причинно-следствена връзка не е потвърдена и последващи проучвания, които оценяват показателите на белодробната функция и издишвания азотен оксид (eNO) не показват вреда по отношение на лечението с пробиотици. Продуктите, използвани в клиничните изпитвания, са внимателно проверени за замърсяващи алергени. Въпреки това не е

необичайно наличието в търговската мрежа пробиотици да бъдат замърсени с протеини от краве мляко. Има съобщения за сенсибилизация към замърсяващи млечни протеини и за анафилаксия към пробиотици при деца с алергия към краве мляко поради замърсяване с протеини от краве мляко<sup>[11]</sup>. Клиницистите трябва да насърчават осъзнаването на тези рискове. ■

### Книгопис:

1. Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature*. 2016 Jul 7;535(7610):65-74. doi: 10.1038/nature18847. PMID: 27383981.
2. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017 Feb 22;9(378):eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680. PMID: 28228596; PMCID: PMC5600545.
3. Tuganbaev T, Yoshida K, Honda K. The effects of oral microbiota on health. *Science*. 2022 May 27;376(6596):934-936. doi: 10.1126/science.abn1890. Epub 2022 May 26. PMID: 35617380.
4. Gershon MD, Margolis KG. The gut, its microbiome, and the brain: connections and communications. *J Clin Invest*. 2021 Sep 15;131(18):e143768. doi: 10.1172/JCI143768. PMID: 34523615; PMCID: PMC8439601.
5. Mirji G, Worth A, Bhat SA, El Sayed M et al. The microbiome-derived metabolite TMAO drives immune activation and boosts responses to immune checkpoint blockade in pancreatic cancer. *Sci Immunol*. 2022 Sep 9;7(75):eabn0704. doi: 10.1126/scimmunol.abn0704. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36083892; PMCID: PMC9925043.
6. Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M, Hedlin G et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Mar;135(3):616-25. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.026. Epub 2014 Oct 3. PMID: 25282018.
7. Hill DA, Siracusa MC, Abt MC, Kim BS et al. Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. *Nat Med*. 2012 Mar 25;18(4):538-46. doi: 10.1038/nm.2657. PMID: 22447074; PMCID: PMC3321082.
8. Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy*. 2007 Nov;62(11):1223-36. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01462.x. Epub 2007 Aug 17. PMID: 17711557.
9. Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W, Marteau P, Schrezenmeir J, Vaara M, Valtonen V. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. *Clin Infect Dis*. 2003 Mar 15;36(6):775-80. doi: 10.1086/368080. Epub 2003 Mar 5. PMID: 12627362.
10. Dugoua JJ, Machado M, Zhu X, Chen X et al. Probiotic safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Saccharomyces* spp. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009 Jun;31(6):542-552. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34218-9. PMID: 19646321.
11. Lee TT, Morisset M, Astier C, Moneret-Vautrin DA, et al. Contamination of probiotic preparations with milk allergens can cause anaphylaxis in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Mar;119(3):746-7. doi: 10.1016/j.jaci.2006.11.011. Epub 2007 Jan 30. PMID: 17270264.