



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **110979**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 35/74 (2015.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 04327**

(22) Дата подання заявки: **19.04.2016**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.10.2016**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.10.2016, Бюл.№ 20**

(72) Винахідник(и):

**Шевченко Ігор Михайлович (UA),
Тіткова Олена Василівна (UA)**

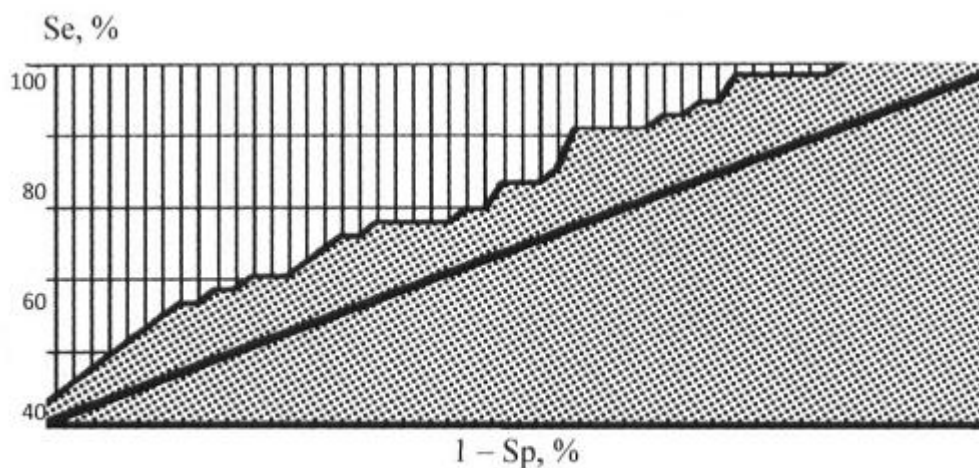
(73) Власник(и):

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
провулок Валіховський, 2, м. Одеса, 65082
(UA)**

(54) СПОСІБ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ В ДІТЕЙ З ОБТЯЖЕНИМ СІМЕЙНИМ АЛЕРГІЧНИМ АНАМНЕЗОМ

(57) Реферат:

Спосіб перинатальної профілактики atopічного дерматиту в дітей з обтяженим сімейним алергічним анамнезом шляхом застосування пробіотика. Призначають пробіотик *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) спочатку вагітній в терміні 34-36 тижнів у дозі $1,5 \cdot 10^9$ живих бактерій перорально один раз на добу протягом 14-16 діб, потім новонародженій дитині також вводять LGG перорально по $1,0 \cdot 10^9$ живих бактерій щодня, один раз на добу двотижневим курсом.



Фиг. 1

UA 110979 U

Корисна модель належить до медицини, а саме педіатрії, і може бути використана для перинатальної профілактики atopічного дерматиту в дітей з обтяженим сімейним алергічним анамнезом.

За даними епідеміологічних досліджень, виконаних в Україні та в інших країнах, на алергічні хвороби страждає від 25 до 30 % дитячого населення. За останні 10 років відбулося подвоєння показників поширеності алергічних захворювань у дітей (1). У практиці дитячих дерматологів і педіатрів atopічний дерматит (АД) діагностується в 1/3 пацієнтів амбулаторного прийому. Починаючись у ранньому віці, АД у дітей швидко набуває хронічного перебігу і призводить до серйозного психологічного навантаження у сім'ї.

У значної частини хворих недуга може тривати все життя. Дані про повне клінічне одужання, хворих на АД, різні й коливаються від 17 до 30 %. Atopічний дерматит є першою клінічною маніфестацією "atopічного маршу" й істотним фактором ризику формування алергічного риніту та бронхіальної астми у дітей. Лікування АД - серйозна фінансова проблема для сім'ї та охорони здоров'я в цілому. Більшість дослідників прогнозують подальше зростання алергії, що диктує пошук нових сучасних методів профілактики. Оскільки імунна система починає формуватися внутрішньоутробно, сенсibilізація можлива ще в періоді вагітності, превентивних заходів варто вживати вже в антенатальному періоді. Тому своєчасна діагностика та контроль алергічної патології у жінки необхідні для поліпшення перебігу вагітності та мінімізації ризику розвитку алергічних захворювань у дитини.

Найбільш близьким до заявленого технічного рішення є розробка, в якій призначають пробіотичний препарат LGG у дозі $(1,8 \times 10^{10})$ КОЕ/день) лише вагітній після 36 тижнів до пологів (2).

Однак, у вказаній роботі новонародженим дітям не призначали пробіотичний препарат LGG, що не дозволяло досягти бажаного профілактичного ефекту, а саме - попередження atopічного дерматиту.

В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалення способу первинної профілактики та терапії atopічного дерматиту (АД) в дітей на основі вивчення перинатальних факторів ризику і стану здоров'я новонароджених та включення пробіотика *Lactobacillus rhamnsus* GG (LGG) у комплексну терапію АД у немовлят, що дозволить досягти вираженої позитивної динаміки клінічних проявів захворювання.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з корисною моделлю, призначають пробіотик *Lactobacillus rhamnsus* GG (LGG) спочатку вагітній в терміні 34-36 тижнів у дозі $1,5 \cdot 10^9$ живих бактерій перорально один раз на добу протягом 14-16 діб, потім новонародженій дитині також вводять LGG перорально по $1,0 \cdot 10^9$ живих бактерій щодня, один раз на добу двотижневим курсом.

Спосіб виконується наступним чином.

Для визначення клінічної ролі сімейного алергічного анамнезу як фактора ризику АД у дітей був проведений порівняльний аналіз груп. До першої групи (1А) увійшла 31 дитина з обтяженим алергічним анамнезом за лінією матері, до другої групи (1Б) - 14 дітей із обтяженим сімейним алергічним анамнезом (поєднання алергічних проявів у обох батьків), до групи контролю (1К) - 50 дітей без обтяженого алергічного анамнезу. Відношення шансів для групи 1А становило 4,86 (ДІ 95 % 1,59-15,19; $p=0,003$), для групи 1Б - 8,20 (ДІ 95 % 1,86-37,98; $z=0,002$).

Для вивчення ролі грудного вигодовування у запобіганні АД проведено порівняльне контрольоване дослідження в паралельних групах, відібраних методом стратифікованої рандомізації за 66 дітей з несприятливим алергічним анамнезом (наявність алергічних проявів у матерів, батьків). За характером вигодовування всі пацієнти були розділені, на три групи. Зважаючи на гіпогалактію у матері, 23 дитини одержували стандартні адаптовані молочні суміші (АМС) й увійшли до першої групи (2 АМС). Частково гідролізовані суміші (ЧГС) через гіпогалактію матері одержували 18 дітей, які утворили другу групу (2 ЧГС). Виключно на грудному вигодовуванні (ГВ) перебували 25 дітей, що увійшли у контрольну групу (2 ГВ.) Усі діти спостерігалися в динаміці, до шестимісячного віку фіксувалися шкірні алергічні прояви. Серед обстежених групи 2 АМС було 10 (43,475) хлопчиків (955 ДІ 22,76-63,23) і 13 (56,53 %) дівчаток (95 % ДІ 36,76-77,23). У групі 2 ЧГС було 7 (38,88 %) хлопчиків (95 % ДІ 16,46-61,53), 11 (61,12 %) дівчаток (95 % ДІ 38,46-83,53). У групі 2 ГВ було 12 (48,00 %) хлопчиків (95 % ДІ 28,41-67,58) і 13 (52,00 %) дівчаток (95 % ДІ 32,41-71,58). Різні прояви АД до шестимісячного віку були зафіксовані у групі 2 АМС у 39,13 % дітей, у групі 2 ЧГС - у 22,22 %. У групі 2 ГВ, що одержувала грудне молоко, АД розвинувся у 20 % дітей. Відповідно до показників шкали SKORAD (табл.), у групі 2 АМС у 3 (33,33 %) дітей (95 % ДІ 2,27-63,72) відзначався середньотяжкий перебіг шкірних алергічних реакцій, у 6 (66,67 %) дітей (95 % ДІ 36,27-97,72) зафіксовано легкий перебіг АД, у групах 2 ЧГС і 2 ГВ у всіх хворих діагностовано легкий перебіг АД. За результатами

дерматологічної шкали індексу якості життя немовлят IDLQI, у групі 2 АМС виражене погіршення якості життя зафіксовано також у 3 пацієнтів. У всіх інших дітей, включаючи спостережуваних груп 2 ЧГС і 2 ГВ, відзначалося тільки помірне погіршення якості життя (табл.).

Таблиця

Показник	Стандартна суміш		ЧГС		Грудне вигодовування	
	N	M (95 % ДІ)	N	M (95 % ДІ)	N	M (95 % ДІ)
SKORAD	9	20,66 (16,88-24,44)	4	13,50 (12,24-14,76)	5	12,60 (10,24-14,96)
IDLQI	9	12,00 (8,95-15,05)	4	5,75 (4,81-6,69)	5	5,40 (4,62-6,18)

Примітка: - статистична значущість відмінностей з показниками групи "грудне вигодовування" $p < 0,05$.

5

Найтяжчий перебіг АД у дітей першого півріччя життя зазначався у групі, що одержувала стандартні адаптовані молочні суміші (2 АМС), порівняно з дітьми, що перебували на грудному вигодовуванні (2 ГВ), і порівняно з дітьми, які одержували частково гідролізовану суміш (2 ЧГС) ($p < 0,05$). Шанси появи АД у дітей, що знаходяться на вигодовуванні АМС, у 2,5 рази вищі (ВШ=2,57; 95 % ДІ 0,60-11,41) порівняно з дітьми, які перебувають виключно на грудному вигодовуванні. Застосування ЧГС знижує шанси розвитку АД у першому півріччі життя більш ніж удвічі порівняно зі звичайною молочною сумішшю (ВШ=2,25; 95 % ДІ 0,46-11,42).

10

Для оцінки ефективності бактерій LGG у профілактиці АД були сформовані три групи. До групи перинатальної профілактики увійшли 33 дитини від жінок, які одержували під час вагітності у терміні гестації 35-36 тижнів перорально 1,5 млрд життєздатних бактерій LGG протягом 14 днів. Усі новонароджені цієї групи одержали двотижневий курс 1 млрд життєздатних бактерій LGG перорально. Групу перинатальної профілактики утворили 14 (42,42 %) хлопчиків (95 % ДІ 25,55-59,28) і 19 (57,58 %) дівчаток (95 % ДІ 40,71-74,44). Усі діти були доношеними, середній термін гестації становив (39,18±0,59) тиж. Середня маса тіла новонароджених дорівнювала (3101,81±166,00) г, довжина тіла - (50,18±1,09) см, окружність голови - (33,15±0,87) см, грудної клітки (32,81±0,73) см. У 3 (9,09 %) новонароджених (95 % ДІ 0,71-18,89) діагностовано затримку внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР). Усі діти прикладені до грудей у пологовій залі. Кон'югаційна жовтяниця трапилася у 10 (30,30 %) спостережуваних (95 % ДІ 14,62-45,97). Диспептичний синдром у вигляді зригування, кишкових кольок і розрідженого випорожнення відзначався у 5 (15,155) дітей (95 % ДІ - 2,91-27,38). Токсична еритема діагностована у 5 (15,15 %) новонароджених (95 % ДІ 2,91-27,38), сухість шкіри - у 4 (12,125) дітей (95 % ДІ 2,91-23,25). Пелюшковий дерматит і гнейс траплялися у новонароджених в 1 (3,03 %) випадку (95 % ДІ 2,87-8,87). Еозинофілія була виявлена у 4 (12,12 %) новонароджених (95 % ДІ 2,91-23,25): Також у 12,12 % дітей (95 % ДІ 2,91-23,25) зафіксовано підвищення показників IgE. Середнє значення IgE зазначалося на рівні (0,85±0,28) МО/л, рівень еозинофілів - (2,30±0,49) %.

20

25

30

Група постнатальної профілактики представлена 34 новонародженими, які відразу після народження одержали перорально двотижневий курс 1 млрд життєздатних бактерій LGG. Їх матері не одержували препарат під час вагітності. Група постнатальної профілактики за статтю була представлена 18 (52,95 %) хлопчиками (95 ДІ 36,17-69,72) і 16 (47,05 %) дівчатками (95 % ДІ 30,27-63,82). Усі діти були доношеними, середній термін гестації становив (39,35±0,39) тиж. Середня маса тіла новонароджених сягала (3163,82±154,50) г, довжина тіла - (50,85±0,69) см, окружність голови - (33,38±0,76) см, грудної клітки - (33,11±0,59) см. У 4 (11,76 %) новонароджених (95 % ДІ 0,93-22,58) зафіксовано ЗВУР. Кон'югаційна жовтяниця трапилася у 10 (29,41 %) спостережуваних (95 % ДІ 14,09-44,72). Диспептичний синдром проявлявся відрижками, кишковими коліками і розрідженим випорожненням у 8 (23,52 %) дітей (95 % ДІ 9,26-37,77). Токсична еритема була зафіксована у 14 (41,17 %) новонароджених (95 % ДІ 24,62-57,71), сухість шкіри - у 13 (38,23 %) дітей (95 % ДІ 21,89-54,56). Пелюшковий дерматит діагностовано у 9 (26,47 %) новонароджених (95 % ДІ 11,64-41,29), гнейс - у 7 (20,58 %) дітей (95 % ДІ 6,99-34,16). Еозинофілія і підвищення рівня загального IgE були виявлені у 14 (41,17 %) дітей (95 % ДІ 24,62-57,71). Середнє значення IgE зазначалося на рівні (1,51±0,31) МО/л, еозинофілів - (3,38±0,59) %.

35

40

45

Контрольну групу утворили 35 дітей від жінок, які не одержували пробіотики під час вагітності. Усі новонароджені цієї групи не одержували пробіотики відразу після народження. Контрольна група представлена 18 (51,43 %) хлопчиками (95 % ДІ 34,87-67,98) і 17 (48,57 %) дівчатками (95 % ДІ 32,01-65,12). Усі діти були доношеними, середній термін гестації становив (39,60±0,41) тиж. Середня маса тіла новонароджених сягала (3131,14±156,02) г, довжина тіла - (51,00±0,62) см, окружність голови - (33,15±0,87) см, грудної клітки - (33,05±0,59) см. У 5 (14,28 %) новонароджених (95 % ДІ 2,68-25,87) відзначалася ЗВУР. Фізіологічна кон'югаційна жовтяниця трапилася у 12 (34,28 %) спостережуваних (95 % ДІ 18,55-50,00). Диспептичний синдром спостерігався у 10 (28,57 %) дітей (95 % ДІ 13,60-43,53). Токсична еритема і сухість шкірних покривів були зафіксовані у 14 (40,00 %) новонароджених (95 % ДІ 23,76-56,23). Пелюшковий дерматит діагностовано у 9 (25,71 %) дітей (95 % ДІ 11,23-40,18), гнейс - у 6 (17,14 %) новонароджених (95 % ДІ 4,65-29,62). Підвищений рівень загального IgE відзначений у 17 (48,57 %) новонароджених (95 % ДІ 32,01-65,12). Еозинофілія і підвищення рівня загального IgE були зафіксовані у 13 (37,14 %) дітей (95 % ДІ 21,13-53,14). Середнє значення IgE зазначалося на рівні (1,59±0,16) МО/л, рівень еозинофілів - (3,51±0,55) %.

Статистично значущі відмінності між групою перинатальної профілактики і групою постнатальної профілактики виявлено при аналізі таких клініко-лабораторних показників: пелюшковий дерматит ($\chi^2=5,51$; $p=0,01$; ВШ=11,52; 95 % ДІ 1,32-263,30), підвищення рівня IgE ($\chi^2=5,79$; $p=0,01$; ВШ=5,07; 95 % ДІ 1,28-21,61), сухість шкіри ($\chi^2=4,73$; $p=0,02$; ВШ=4,48; 95 % ДІ 1,13-19,21), еозинофілія ($\chi^2=4,73$; $p=0,02$; ВШ=4,48; 95 % ДІ 1,13-19,21), токсична еритема ($\chi^2=4,37$; $p=0,03$; ВШ=3,92; 95 % ДІ 1,07-15,03). Як і при порівнянні показників з групою постнатальної профілактики, відзначено статистично значущі відмінності між групою перинатальної профілактики та контрольною групою за такими предикторами: підвищення рівня IgE ($\chi^2=8,93$; $p=0,003$; ВШ=6,84; 95 % ДІ 1,76-28,88), сухість шкіри ($\chi^2=5,42$; $p=0,02$; ВШ=4,83; 95 % ДІ 1,23-20,51), пелюшковий дерматит ($\chi^2=5,27$; $p=0,02$; ВШ=11,07; 95 % ДІ 1,27-252,79), еозинофілія ($\chi^2=4,41$; $p=0,03$; ВШ=4,28; 95 % ДІ 1,02-14,24). При порівнянні клініко-лабораторних даних новонароджених групи постнатальної профілактики та контрольної групи відзначено відсутність статистично значущих відмінностей серед усіх досліджуваних показників: ЗВУР ($\chi^2=0,0005$; $p=1,0005$; ВШ=1,25; 95 % ДІ 0,25-6,27), жовтяниця ($\chi^2=0,03$; $p=0,863$; ВШ=1,25; 95 % ДІ 0,40-3,90), диспептичний синдром ($\chi^2=0,04$; $p=0,84$; ВШ=1,30; 95 % ДІ 0,38-4,37) тощо.

Результат проведеного дискримінантного аналізу (фіг. 1) показав статистично значущу різноманітність груп перинатальної та постнатальної профілактики ($p=0,036$) і групи контролю ($p=0,032$). Разом із тим, за результатами порівняння групи постнатальної профілактики і контрольної групи не виявлено статистично значущих відмінностей ($p=0,94$). Як дискримінуючий фактор був вибраний показник "група".

Для виявлення значущості предикторів АД у новонароджених різних груп спостереження був використаний метод "Feature Selection and Variable Filtering" модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining) пакета Statistica 7.0. Як оцінковий коефіцієнт дихотомічних ознак застосовувався χ^2 з коефіцієнтом значущості p .

В результаті проведеного дослідження найбільш значущим предиктором алергії у новонароджених слід відзначити підвищення рівня IgE ($\chi^2=11,07$; $p=0,003$), на другому місці - пелюшковий дерматит ($\chi^2=8,83$; $p=0,015$). На третьому місці зафіксована сухість шкірних покривів ($\chi^2=7,72$; $p=0,021$), потім слідують еозинофілія ($\chi^2=7,41$; $p=0,024$), токсична еритема ($\chi^2=6,60$; $p=0,036$). Такі показники, як гнейс ($\chi^2=4,88$; $p=0,086$), диспептичні розлади ($\chi^2=1,77$; $p=1,77$; $p=0,41$), ЗВУР ($\chi^2=0,52$; $p=0,76$), жовтяниця ($\chi^2=0,21$; $p=0,89$), не увійшли до статистично значущих предикторів алергії у новонароджених дітей (фіг. 2).

Серед дітей групи перинатальної профілактики у шестимісячному віці шкірні прояви АД зафіксовані у 5 (15,15 %) хворих (95 % ДІ 2,91-27,38), у другій групі (2П) - у 15 (44,11 %) дітей (95 % ДІ 27,42-60,79), у контрольній групі (К2) - у 20 (57,14 %) немовлят (95 % ДІ 40,74-73,53). За результатами представлених даних, у групі постнатальної профілактики кількість дітей зі шкірними проявами АД наближається до 50 %, а в контрольній групі - перевищує 50 % захворюваності на АД. Шанси наявності шкірних проявів АД у групі постнатальної профілактики щодо групи перинатальної профілактики дорівнюють 4,42 (95 % ДІ 1,21-16,90), а в контрольній групі щодо групи перинатальної профілактики - 8,00 (95 % ДІ 2,19-30,98). Відношення шансів контрольної групи щодо групи постнатальної профілактики значно нижче - 1,81, відмінності статистично незначущі (95 % ДІ 0,62-5,31). Первинна перинатальна профілактика АД з використанням LGG показала значущу клінічну ефективність. За результатами оцінки шкали SCORAD слід зазначити, що в групі перинатальної профілактики шкірні прояви АД траплялися виключно в легкій формі у 5 хворих. У групі постнатальної профілактики у 13 (86,66 %) дітей (95 % ДІ 69,45-103,86) зазначався легкий перебіг, у 2 (13,34 %) дітей - середньо-тяжкий перебіг

АД (95 % ДІ -3,86-30,54). У контрольній групі легкий перебіг АД відзначався у 14 (70,00 %) хворих (95 % ДІ 49,91-90,09), середньо-тяжкий перебіг - у 4 (20,00 %) дітей (95 % ДІ 2,46-37,53), тяжкий - у 2 (10,00 %) немовлят (95 % ДІ - 3,14-23,14).

За даними аналізу шкали IDLQI, помірне погіршення якості життя зафіксовано у 100 % хворих групи перинатальної профілактики. У групі постнатальної профілактики у 13 (86,66 %) дітей (95 % ДІ 69,45-103,86) відзначалося помірне погіршення якості життя, у 2 (13,34 %) дітей - виражене ($\chi^2=12,60$; $p=0,001$), погіршення якості життя (95 % ДІ - 3,86-30,54), що повністю відповідає даним шкали SCORAD. У контрольній групі помірне погіршення якості життя відзначалося у 13 (65,00 %) хворих (95 % ДІ 44,09-85,90), виражене погіршення - у 4 (20,00 %) дітей (95 % ДІ 2,46-37,53), сильно виражене погіршення - у 3 (15,00 %) немовлят (95 % ДІ -0,64-30,64).

Для оцінки значущості клінічних симптомів і лабораторних показників АД у дітей різних груп спостереження також був використаний метод "Feature Selection and Variable Filtering" модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining) пакета Statistica 7.0. У результаті проведеного дослідження найбільш значущим проявом АД у дітей у віці 4 міс. слід зазначити папульозно-везикулярні висипання ($\chi^2=12,60$; $p=0,001$), на другому місці - гнейс ($\chi^2=12,0$; $p=0,002$), на третьому місці - інтестинальна алергія у прояві кишкових кольок ($\chi^2=11,93$; $p=0,002$). Далі за списком розташувалися: блідість обличчя з яскравим рум'янцем ($\chi^2=11,18$; $p=0,003$), ураження ділянки промежини при достатньому догляді ($\chi^2=8,56$; $p=0,01$), еозинофілія ($\chi^2=8,55$; $p=0,01$), підвищення рівня IgE ($\chi^2=7,85$; $p=0,01$), шкірний свербіж ($\chi^2=6,27$; $p=0,04$), запори і себорейний дерматит ($\chi^2=6,04$; $p=0,04$). Статистично значущих відмінностей не виявлено серед симптомів відрижка ($\chi^2=5,19$; $p=0,07$) і пост-катаральна гіперпігментація шкіри ($\chi^2=4,21$; $p=0,12$). Група перинатальної профілактики досліджуваних дітей проявила себе як найбільш ефективна статистична модель. Для зниження рівня еозинофілів і рівня IgE в групі перинатальної профілактики в одного пацієнта необхідно було провести профілактичне лікування у 3 осіб: КХПР=3 (95 % ДІ 2-8), ЗАР=0,33 (95 % ДІ 0,12-0,54), ЗВР=69 (95 % ДІ 26-87), ВШ=0,18 (95 % ДІ 0,05-0,59). У групі постнатальної профілактики для досягнення подібного ефекту необхідно було пролікувати 4 осіб: КХПР=4 (95 % ДІ 2-15), ЗАР=0,27 (95 % ДІ 0,06-0,49), ЗВР=58 (95 % ДІ 11-80), ВШ=0,27 (95 % ДІ 0,09-0,79). Для редукування папульозно-везикулярних висипань необхідно в групі перинатальної профілактики провести профілактичний курс пробіотиками 3 пацієнтам: КХПР=3 (95 % ДІ 2-5), ЗАР=0,39 (95 % ДІ 0,19-0,59), ЗВР=ДІ 43-94), ВШ=0,10 (95 % ДІ 0,02-0,40). У групі постнатальної профілактики необхідно пролікувати 6 осіб: КХПР=6 (95 % ДІ 3- ∞), ЗАР=0,16 (95 % ДІ -0,06-0,39), ЗВР=33 (95 % ДІ -20-63), ВШ=0,50 (95 % ДІ 0,19-1,34). Найбільшу кількість хворих необхідно було пролікувати для редукування симптому "мокнуття й кірки" на обличчі, для групи перинатальної профілактики даний показник становив 7 осіб: КХПР=7 (95 % ДІ 3- ∞), ЗАР=0,13 (95 % ДІ 0,03-0,30), ЗВР=60 (95 % ДІ -35-88), ВШ=0,33 (95 % ДІ 0,08-1,38). Для групи постнатальної профілактики аналогічний показник становив 19 осіб: КХПР=19 (95 % ДІ 4- ∞), ЗВР=0,05 (95 % ДІ -0,13-0,24), ЗВР=23 (95 % ДІ -99-70), ВШ=0,72 (95 % ДІ 0,22-2,35).

Із сказаного вище випливає, що найменше шкірних проявів АД зареєстровано в групі перинатальної профілактики, у якій відзначався виключно легкий перебіг АД з помірним погіршенням якості життя немовлят. При аналізі ROC-кривих, ЗАР, ЗВР, ВШ і КХПР група перинатальної профілактики зарекомендувала себе як краща статистична модель щодо оцінки ефективності проведених заходів з перинатальної профілактики АД у дітей.

Результати дослідження свідчать про ефективність проведення перинатальної профілактики АД у дітей з використанням LGG.

З метою вивчення ефективності застосування LGG у комплексній терапії АД у дітей проведено порівняльне контрольоване дослідження в паралельних групах. Використано метод стратифікованої рандомізації серед дітей з АД, що знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні раннього віку ООДКЛ. Пацієнти були розділені на дві групи. Протягом місяця щодня 27 дітей одержували перорально 1 млрд бактерій LGG (після виписування продовжували одержувати препарат амбулаторно). Дані пацієнти утворили основну групу (Л1). До контрольної групи (К3) увійшли 30 дітей, які одержували стандартну терапію АД без пробіотиків. Серед обстежених основної групи було 14 (51,85 %) хлопчиків (95 % ДІ 34,12-69,87) і 13 (48,15 %) дівчаток (95 % ДІ 30,12-65,87). У контрольній групі було 14 (46,66 %) хлопчиків (95 % ДІ 29,14-64,85) і 16 (53,34 %) дівчаток (95 % ДІ 35,14-70,85). Вік досліджуваних коливався в межах 2,5-18 міс. ($8,4 \pm 1,1$). Найбільш виражена позитивна клінічна динаміка відзначалася в основній групі (Л1), де до базової терапії АД були додані бактерії LGG. Середня тривалість АД в основній групі (Л1) становила ($5,95 \pm 0,58$) дня, у контрольній (К№) - ($6,74 \pm 0,46$) дня. Шкірний свербіж в основній групі (Л1) тривав ($6,79 \pm 0,73$) дня, у контрольній групі (К3) - ($7,52 \pm 0,62$) дня. Триваліше

утримувалися симптоми посткатаральної гіперпігментації - $(8,85 \pm 0,75)$ дня в основній (Л1) і $(9,98 \pm 0,63)$ дня - у контрольній групі (К3). Через 14 днів після надходження до стаціонару оцінювалася ефективність проведеної терапії. Динаміка змін шкали SCORAD оцінювалася за результатами ROC-аналізу (фіг. 3 і 4). Як "порог відсікання" був вибраний інтервал 7 днів.

Найбільш ефективною статистичною моделлю слід визнати основну групу (Л1) досліджуваних хворих, які одержували бактерії LGG. В основній групі (Л1) площа під кривою (ППК) дорівнювала 0,76 (95 % ДІ 0,63-0,89), чутливість - 81,48 %, специфічність - 59,25 % ($p=0,006$). У контрольній групі (К3) ППК становила 0,68 (95 % ДІ 0,55-0,82), чутливість - 36,67 %, специфічність - 90,00 % ($p=0,03$).

На підставі аналізу співвідношення тривалості перебігу основних проявів АД, оцінки динаміки показників шкал SCORAD і IDLQI, ROC-аналізу, ВШ і оцінки показника КХПР можна констатувати більш значну ефективність комплексної терапії АД у дітей раннього віку з включенням LGG, а саме:

- поширеність atopічного дерматиту у дітей, за різними оцінками, приблизно становить 15-30 %, у дітей, хворих на atopічний дерматит, поширеність алергічного риніту - 15 %, бронхіальної астми - близько 30 %, що обґрунтовує медико-соціальну значущість проблеми;

- незважаючи на значні досягнення досліджень з імунології та генетики, патогенетично обґрунтована концепція atopічного дерматиту стосується лише окремих аспектів розвитку захворювання. Отже, поглиблене вивчення імунних і неспецифічних механізмів формування та розвитку atopічного дерматиту, визначення інформативних клініко-лабораторних критеріїв і показників, розробка та застосування нових схем первинної профілактики і диференційованої терапії atopічного дерматиту є актуальною проблемою сучасної педіатрії;

- встановлена висока частота маніфестації atopічного дерматиту на першому році життя у дітей, народжених від матерів з алергічними захворюваннями в анамнезі - 57,14 % (95 % ДІ 40,74-73,53), ВШ=4,86 (995 % ДІ 1,59-15,19; $p=0,003$). Імовірність виникнення atopічного дерматиту значно зростає, якщо обидва батьки мають обтяжений алергічний анамнез - 64,28 %; ВШ=8,20 (95 % ДІ 1,86-37,98; $p=0,002$);

- найбільш значущими предикторами atopічного дерматиту у періоді новонародженості виявилися: пелюшковий дерматит (χ^2 =сухість шкірних покривів ($\chi^2=7,72$; $p=0,021$) і токсична еритема ($\chi^2=6,60$; $p=0,036$). Маркерами сенсibiliзації у новонароджених є підвищення рівня загального IgE - $(1,59 \pm 0,16)$ МО/л ($\chi^2=11,07$; $p=0,003$), еозинофілія ($\chi^2=7,41$; $p=0,024$);

- особливістю клінічної картини atopічного дерматиту у малюків є переважання папульозно-везикулярних висипань ($\chi^2=12,60$; $p=0,001$), гнейсу ($\chi^2=12,00$; $p=0,002$), блідості обличчя з яскравим рум'янцем ($\chi^2=11,18$; $p=0,003$), ураження шкіри в ділянці промежини ($\chi^2=8,56$; $p=0,01$). У більшості дітей, хворих на atopічний дерматит, виявлені еозинофілія ($\chi^2=8,55$; $p=0,01$), підвищення рівня загального IgE ($\chi^2=7,85$; $p=0,01$);

- схема первинної перинатальної профілактики atopічного дерматиту у дітей із застосуванням пробіотиків у матері перед пологами (LGG) й у новонароджених є високоефективною і безпечною. Відзначається тенденція до більш рідкісної зустрічальності алергічних висипань на першому році життя, рідше діагностується atopічний дерматит - 15,15 % (95 % ДІ 2,91-27,38), частіше формується локалізований алергічний процес, не виявляється алергічного ураження слизових оболонок, реєструється легкий перебіг atopічного дерматиту, більш сприятливою є морфологічна картина. Проведена перинатальна профілактика позитивно впливає на імунно-алергологічні показники: спостерігається тенденція до більш низького середнього рівня еозинофілів і загального IgE. Група постнатальної профілактики atopічного дерматиту (IgE у дітей) показала себе як менш ефективна статистична модель. Однак захворювання на atopічний дерматит у даній групі діагностується рідше - 44,11 % (95 % ДІ 27,42-60,79) проти 57,14 % (95 % ДІ 40,74-73,53) у контрольній групі, не відзначено тяжких за шкалами SCORAD і IDLQI. У дітей контрольної групи, які не одержували первинної профілактики atopічного дерматиту. За даними шкал SCORAD і IDLQI зафіксовано найбільш тяжкий перебіг хвороби;

- грудне вигодовування сприяє профілактиці atopічного дерматиту у дітей раннього віку. Частота atopічного дерматиту у дітей, які знаходилися на штучному вигодовуванні стандартними сумішами, у 2,5 рази вища порівняно з дітьми, які перебувають виключно на грудному вигодовуванні (ВШ=2,57; 95 % ДІ 0,60-11,41). За ефективністю профілактики atopічного дерматиту часткові сироваткові гідролізати наближаються до грудного молока (ВШ=2,25; 95 % ДІ 0,46-11,42);

- використання LGG в комплексній терапії atopічного дерматиту у дітей раннього віку сприяє вираженій позитивній динаміці клінічних проявів захворювання.

Таким чином, у порівнянні з найближчим аналогом, у заявленому способі досліджені предиктори алергії у новонароджених від матерів і батьків, які страждають на різні форми алергічних захворювань. Уперше уточнено частоту та доведено статистичну значущість предикторів алергії у періоді новонародженості, розроблена спеціальна схема первинної профілактики алергії у дітей з використанням *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) та доведена її клінічна ефективність, уточнені та статистично доведені наукові дані щодо впливу обтяженого алергічного анамнезу в батьків як фактора ризику АД у дітей, а також дані про особливості розвитку АД у дітей першого півріччя життя та статистично доведено значущість грудного вигодовування, що є ефективним засобом профілактики АД у дітей, а частково гідролізовані суміші - надійним способом профілактики АД у дітей з обтяженим алергічним анамнезом у батьків у разі гіпогалактії у матері, розроблена схема включення в комплексну терапію АД у дітей LGG та доведена її ефективність статистичними методами.

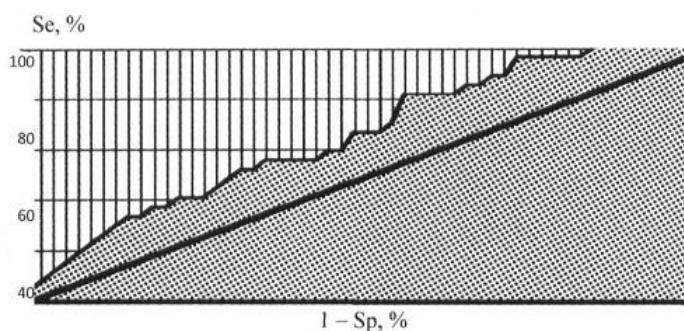
Джерела інформації:

1. Балаболкин И.И., 2005; Locksley R.M., 2010.

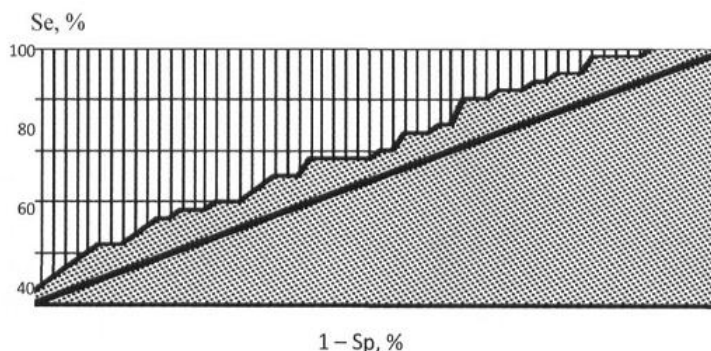
2. Boyle RJ¹, Ismail IH, Kivivuori S, Licciardi PV, Robins-Browne RM, Mah LJ, Axelrad C, Moore S, Donath S, Carlin JB, Lahtinen SJ, Tang ML. *Lactobacillus* GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial (Назначение *Lactobacillus* GG во время беременности для профилактики экземы: рандомизированное контролируемое исследование). *Allergy*, 2011; 66: 509-516.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб перинатальної профілактики atopічного дерматиту в дітей з обтяженим сімейним алергічним анамнезом шляхом застосування пробіотика, який **відрізняється** тим, що призначають пробіотик *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) спочатку вагітній в терміні 34-36 тижнів у дозі $1,5 \cdot 10^9$ живих бактерій перорально один раз на добу протягом 14-16 діб, потім новонародженій дитині також вводять LGG перорально по $1,0 \cdot 10^9$ живих бактерій щодня, один раз на добу двотижневим курсом.



Фиг. 1



Фиг. 2

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601