



## Probiotikumok hatékonysága gyermekkori ekzéma kezelésében

Jelen összefoglalónkban áttekintjük az utóbbi évek tanulmányait, amelyek bizonyítékokkal szolgáltak a probiotikumok sikeres alkalmazásának lehetőségeiről a gyermekkori atópiás ekzéma megelőzésében és kezelésében.

Az atópiás ekzéma a betegek 60%-ánál fél éves, 85%-uknál 5 éves kor előtt kezdődik. A betegség megjelenésében a genetikai hajlam, a bőrbarrier károsodása, immunregulációs zavar és környezeti provokáló tényezők együttesen játszanak szerepet. A lefolyás krónikus, illetve krónikusan recidiváló (1). Ezek fényében érthető, hogy a klasszikus terápiákon kívül meg kell ragadnunk minden lehetőséget, amely mellékhatásmentes, kíméletes és hatásos kezelés. Az elmúlt években kimutatták, hogy a probiotikumok módosíthatják a test immunállapotát, javíthatják a bél funkcióit, így hozzájárulnak az atópiás ekzéma megelőzéséhez és sikeres gyógykezeléséhez, különösen társult ételallergia esetében – ez az esetek 35-50%-ában játszik szerepet (2). Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos tanulmány (3) bizonyos specifikus probiotikumokkal való kiegészítést javasolt. A probiotikumok enyhíthetik az ekzéma bizonyos tüneteit (pl. viszketés, álmatlanság, erythema, bőrszárazság), képesek csökkenteni a bakteriális fertőzés lehetősé-

gét, azonban nem mindegyik probiotikum hatékony az ekzéma kezelésében. A sikeres kúra függ többek között a probiotikum fajtájától, a gyomor-bél traktusbeli kolonizáció helyétől (4). A kiegészítő probiotikumok adagja/mennyisége szintén befolyásoló tényező lehet. A Rong-Jun Lin és munkatársai által elvégzett kutatás-sorozat a *Bifidobacterium bifidum*-ot tanulmányozta (2). 2015-ben közzétették értekezésükben 40 ekzémás csecsemő vizsgálati eredményeit: monitorozták a *B. bifidum* szintjét a bélrendszerben, valamint az atópiás SCORAD-index alakulását négyhetes *B. bifidum*-kapszulás terápia előtt és után. A 40 páciensből 19 lány-, 21 fiúgyermek, kormegoszlásuk: 26 fő egy évnél fiatalabb, 14 fő egy és három év közötti volt. Valamennyi beteg megfelelt az ekzéma diagnosztizálási kritériumainak (5). A 40 csecsemőből véletlenszerűen választották ki a kontrollcsoportba kerülőket, ők nem kaptak placebokapszulát sem. A kezelt **gyermekeknek** 4 héten keresztül adagoltak napi 3x1, *B. bifidum*-ot tartalmazó kapszulát. Minden részt vevő **páciens** antiallergiás étrenden volt. Standardizált körülmények között történtek a vizsgálatok és az értékelések (2). Ezek alapján a *B. bifidum* pótlása **erőteljesen** növelte a bélben a *B. bifidum* szintjét (székletből a baktérium DNS-ének kimutatásával igazolták), és ez az eltérés szignifikáns volt a kontrollcsoport tagjaiéhoz képest ( $P < 0,05$ ).

Table I. *Bifidobacterium bifidum* content in the stool samples from the two groups of children with eczema.

Group	Pretreatment (copies/g stool)	Post-treatment (copies/g stool)	t-value	P-value
Treatment	6.50±0.34	9.19±0.28	27.13	<0.001
Control	6.49±0.31	6.52±0.28	0.34	0.74
t-value	0.15	30.18	-	-
P-value	0.88	<0.001	-	-

Data are presented as the mean ± standard deviation.

Table II. SCORAD index of the two groups of children with eczema.

Group	Pretreatment	Post-treatment	t-value	P-value
Treatment	24.90±13.36	15.95±7.58	2.61	0.01
Control	25.20±11.76	22.90±12.51	0.60	0.55
t-value	0.08	2.13	-	-
P-value	0.94	0.04	-	-

Data are presented as the mean ± standard deviation. SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

A SCORAD-index a 4 hetes kúra után jelentősen csökkent, és **szignifikánsan** alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoporté ( $P < 0,05$ ). A SCORAD-index a következőképpen állt össze: az ekcéma területe (A), az ekcéma súlyossága (B – orvos általi értékelés, 6 lehetséges szintből választva) és a beteg állapota (viszketés, álmatlanság – szülők általi értékelés):  $A/5 + 7B/2 + C$ . Köztudott, hogy a visszatérő bőrtünetek, a viszketés és a másodlagos fertőzések súlyosan károsíthatják a csecsemők-kisgyermek egészségét, valamint jelentős pszichológiai és gazdasági terhet is jelentenek a családnak, ezért mind egyéni, mind népgazdasági érdek a tünetmentes állapot elérése és fenntartása. A normál bélflóra fontos szerepet játszik az egészség megőrzésében, és elősegíti a test betegségekkel szembeni ellenálló képességét. A *B. bifidum* és a tejsav a szervezet számára fontos probiotikumnak tekinthető (6, 7). Ezek a baktériumok a béltraktusban kolonizálódnak, és fokozzák a szervezet immunitását az exogén kórokozókkal szemben. Ismeretes, hogy a *B. bifidum* mennyisége jellemzően alacsonyabb az ekcémás csecsemők székletében (8). Moro és munkatársai megállapították, hogy a probiotikumok szedése megakadályozhatja az ekcéma előfordulását (9), míg Toh és munkatársai arról számoltak be, hogy a probiotikumok megelőző és terápiás szerepet játszottak az ekcéma és más allergiás betegségek esetében (10). Ezen tanulmányok szerint az ekcémás gyermekek bélflórája rendezetlen, és a probiotikumok bizonyos hatással vannak az ekcéma megelőzésére és kezelésére. Kimutatták, hogy a probiotikumok immunmoduláló funkcióval rendelkeznek, képesek javítani a bél barrier-funkcióját és csökkenteni a gyulladásos választ (11). Ezenkívül egy korábbi tanulmány arról számolt be, hogy nincs káros hatása a csecsemők és kisgyermek normál populációjában használt probiotikumoknak (12).

A szerzők összegzőképpen megállapítják, hogy a probiotikumok rövid távú alkalmazása a gyermekkori ekcéma hatékony kezelésének tekinthető, a hosszú távú **adagolás** előtt azonban további klinikai vizsgálatok és a probiotikumok esetleges mellékhatásainak felderítése szükséges. (2).

Ehhez kapcsolódva egy másik áttekintő, összegző tanulmány szerint a legtöbb randomizált, kontrollált vizsgálat és metaanalízis konklúziója javasolja a probiotikumok legalább 8 hétig történő alkalmazását annak érdekében, hogy jótékony hatásokat érjenek el atópiás ekcémában (13). 8 közlemény metaanalízisének (összesen 741 csecsemő esetében történt klinikai vizsgálat) végkövetkeztetése alapján igazolni tudták a *Lactobacillus* tartalmazó probiotikumok előnyös hatását az atópiás ekcéma súlyosságának csökkentésére (14). A korábban közzétett adatok szerint az atópiás ekcémás gyermekek székletében kisebb számú *Bifidobacterium* törzs mutatható ki (15, 16), valamint a probiotikumok védőhatását demonstrálták a mérsékelt és súlyos atópiás ekcémás csecsemőket illetően (17).

A probiotikumok legfontosabb hatása az immunmoduláció és a metabolikus hatás. A probiotikumok csökkenthetik az atópiás ekcéma súlyosságát a 2-es típusú T-helper sejtek gátlása és az **T-helper 1 / T-helper 2 (Th1/Th2)** arány javítása által (18). Egyes citokinek (pl. IL-4, IL-5, IL-6, IL-13) nem szabadulnak fel, a fagocitózis fokozódik, a szérumban IgA megemelkedik (19). Mérsékelhetik a gyulladást a pro-inflammatorikus citokinek (IL-4, IL-6), a tumornekrozisfaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), az INF- $\gamma$  és a magas érzékenységű C-reaktív protein (hsCRP) csökkentésével (20), valamint az IL-10 és a szabályozó T-reg-kapcsolt citokinek csökkenésével a mesenterialis nyirokcsomókban. Újszülötteknél a különböző *Bifidobacterium*-fajok eloszlása befolyásolja az allergiás betegségek előfordulását (székletvizsgálatok alapján). Egy tanulmányban a különböző *Bifidobacterium*-fajok szintjei közötti különbségeket hasonlították össze allergiás és egészséges gyermekek székletében. Azt tapasztalták, hogy lényegesen magasabb ***Bifidobacterium longum***-mennyiséget lehetett kimutatni egészséges gyermekeknél, ez pedig ennek a törzsnek a bronchialis **asthma** és allergiás dermatitis előfordulásának megelőzésében betöltött szerepére utal (21). A prebiotikumok, probiotikumok, természetes antioxidánsok használata kedvező metabolikus hatásokkal jár (például az étel- és táplálék-összetevők, ásványi anyagok emésztésének/felszívódásának és a vitaminszintézis javítása által), ennek következtében regenerálódott a tápláltsági és egészségi állapot (22, 23). A probiotikum-fogyasztással összefüggésbe hozható a vércukorszint, az insulinaemia és az inzulinrezisztencia csökkenése (24).

Emilia Rusu és munkatársai szerteágazó és alapos elemzéseik során arra a következtetésre jutottak (13), hogy a pre- és probiotikumok alkalmazásának jótékony hatásai vannak atópiás ekcémában szenvedő betegeknek: a táplálkozási állapot javításával javult a tápanyagok emésztése, a specifikus és nem specifikus immunválasz, a gyomor-bél traktus és a bőr állapota. Még mindig nincs elegendő adat az irodalomban olyan kérdések megválaszolásához, mint az optimális adagolás, a kezelés megkezdésének ideális ideje és a szükséges időtartam. Feltételezik, hogy vastagbél-dysbiosis szerinti, személyre szabott probiotikum-alkalmazás járhat a legkedvezőbb eredménnyel. Mindezekkel együtt a legtöbb randomizált, kontrollált kísérlet és metaanalízis eredménye alapján a legalább 8 hétig tartó probiotikum-adagolás ajánlott, hogy **mérséklődjék** az atópiás ekcéma súlyossága.

Tekintettel az ekzema tartós fennállására, törekednünk kell minden olyan kezelési mód igénybevételére, mely biztonságos, eredményes, mellékhatás-mentes és könnyen alkalmazható. Feltétlenül ebbe a kategóriába tartoznak egyes probiotikumok, melyek a bőr állapotának javítása mellett a szervezet működésére is kedvező hatást gyakorolnak.

# BIOFORAN

## Szakirodalom

1. Bőrgyógyászat és Venerológia (Szerkesztette: Kárpáti Sarolta. Medicina, 2019.).
2. Rong-Jun Lin, Li-Hua Qiu, Ren-Zheng Guan, Su-Juan Ha, Ying-Ying and Guang-Jun Wang: Protective effect of probiotics in the treatment of infantile eczema (Experimental and Therapeutic Medicine 9: 1593-1596, 2015.).
3. Guéniche A, Hennino A, Goujon C, et al: Improvement of atopic dermatitis skin symptoms by *Vitreoscilla filiformis* bacterial extract. (Eur J Dermatol 16: 380-384, 2006.).
4. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al: Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. (J Allergy Clin Immunol 129: 434-440, 2012.).
5. Fritsch PO and Reider N: Other eczematous eruptions. (In: Dermatology. Bologna JL, Jorizzo JL and Rapini RP (eds). 2nd edition. Elsevier, Philadelphia, PA, pp201-202, 2008.).
6. Ouwehand AC: Antiallergic effects of probiotics. (J Nutr 137 (3 Suppl 2): 794S-797S, 2007.).
7. Hwang JS, Im CR and Im SH: Immune disorders and its correlation with gut microbiome. (Immune Netw 12: 129-138, 2012.).
8. Young SL, Simon MA, Baird MA, et al: Bifidobacterial species differentially affect expression of cell surface markers and cytokines of dendritic cells harvested from cord blood. (Clin Diagn Lab Immunol 11: 686-690, 2004.).
9. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, et al: A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. (Arch Dis Child 91: 814-819, 2006.).
10. Toh ZQ, Anzela A, Tang ML and Licciardi PV: Probiotic therapy as a novel approach for allergic disease. (Front Pharmacol 3: 171, 2012.).
11. Gore C, Custovic A, Tannock GW, et al: Treatment and secondary prevention effects of the probiotics *Lactobacillus paracasei* or *Bifidobacterium lactis* on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. (Clin Exp Allergy 42: 112-122, 2012.).
12. Agarwal R, Sharma N, Chaudhry R, et al: Effects of oral *Lactobacillus GG* on enteric microflora in low-birth-weight neonates. (J Pediatr Gastroenterol Nutr 36: 39-402, 2003.).
13. Emilia Rusu, Georgiana Enache, Raluca Cursaru, Alexandra Alexescu, Raluca Radu, Oana Onila, Teodora Cavallioti, Florin Rusu, Mihaela Posea, Mariana Jinga and Gabriela Radulian: Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis (Review). (Experimental and Therapeutic Medicine 18: 926-931, 2019.).
14. Zhao M, Shen C and Ma L: Treatment efficacy of probiotics on atopic dermatitis, zooming in on infants: A systematic review and meta-analysis. (Int J Dermatol 57: 635-641, 2018.).
15. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T and Mikelsaar M: Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. (J Allergy Clin Immunol 108: 516-520, 2001.).
16. Murray CS, Tannock GW, Simon MA, Harmsen HJ, Welling GW, Custovic A and Woodcock A: Fecal microbiota in sensitized wheezy and non-sensitized non-wheezy children: A nested case-control study. (Clin Exp Allergy 35: 741-745, 2005.).
17. Doege K, Grajecki D, Zyriax BC, Detinkina E, Zu Eulenburg C and Buhling KJ: Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood - a meta-analysis. (Br J Nutr 107: 1-6, 2012.).
18. Enomoto T, Sowa M, Nishimori K, Shimazu S, Yoshida A, Yamada K, Furukawa F, Nakagawa T, Yanagisawa N, Iwabuchi N, et al: Effects of bifidobacterial supplementation to pregnant women and infants in the prevention of allergy development in infants and on fecal microbiota. (Allergol Int 63: 575-585, 2014.).
19. Radulian G: Alimentele si sanatatea. In: Nutritie si Sanatate Dentara. (Editura Universitara Carol Davila, Bucuresti, pp276, 2008., In Romanian).
20. Zheng J, Feng Q, Zheng S and Xiao X: The effects of probiotics supplementation on metabolic health in pregnant women: An evidence based meta-analysis. (PLoS One 13: e0197771, 2018.).
21. Akay HK, Bahar Tokman H, Hatipoglu N, Hatipoglu H, Siraneci R, Demirci M, Bors BA, Yuksel P, Karakullukcu A, Kangaba AA, et al: The relationship between bifidobacteria and allergic asthma and/or allergic dermatitis: A prospective study of 0-3 years-old children in Turkey. (Anaerobe 28: 98-103, 2014. ).
22. Margină D, Olaru OT, Ilie M, Grădinaru D, Guțu C, Voicu S, Dinischiotu A, Spandidos DA and Tsatsakis AM: Assessment of the potential health benefits of certain total extracts from *Vitis vinifera*, *Aesculus hippocastanum* and *Curcuma longa*. (Exp Ther Med 10: 1681-1688, 2015.).
23. Margina D, Ilie M, Manda G, Neagoe I, Danculescu-Miulescu R, Purdel CN and Grădinaru D: In vitro effects of prolonged exposure to quercetin and epigallocatechin gallate of the peripheral blood mononuclear cell membrane. (Cell Mol Biol Lett 19: 542-560, 2014.).
24. Ruan Y, Sun J, He J, Chen F, Chen R and Chen H: Effect of probiotics on glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. (PLoS One 10: e0132121, 2015.).