

Znaczenie mikrobioty jelitowej w przebiegu atopowego zapalenia skóry (AZS) — nowoczesne metody profilaktyki i leczenia

The importance of gut microbiota in the course of atopic dermatitis (AD): innovative methods of prevention and treatment

Mirosława Gałęcka,
Anna M. Basińska,
Anna Bartnicka

Instytut Mikrobiologii w Poznaniu

STRESZCZENIE

W ciągu ostatnich trzech dekad w krajach rozwiniętych znacznie wzrosła liczba osób cierpiących na atopowe zapalenie skóry (AZS), według niektórych autorów nawet trzykrotnie. Oszacowano, że w krajach uprzemysłowionych na atopowe zapalenie skóry choruje nawet 15–30% dzieci oraz 2–10% dorosłych. Zmiany skórne w przebiegu AZS mają zwykle charakterystyczne umiejscowienie i wygląd zmienionych obszarów, często towarzyszy im uporczywy świąd. U części pacjentów choroba jest wstępem do marszu alergicznego i prowadzi do innych chorób alergicznych, na przykład alergicznego nieżytu nosa i zapalenia zatok.

W najnowszych badaniach postuluje się związek między kształtowaniem mikrobioty jelitowej a niektórymi chorobami o podłożu alergicznym i zapalnym. W związku z tym prowadzone są badania nad probiotykami użytecznymi w profilaktyce i wspomaganiu leczenia AZS. Wyniki wielu z nich potwierdzają profilaktyczne działanie szczepu *Lactobacillus rhamnosus* GG u kobiet w ciąży na wystąpienie objawów u dziecka obciążonego w wywiadzie ryzykiem wystąpienia AZS. Na temat samego leczenia atopowego zapalenia skóry za pomocą zróżnicowanych szczepów probiotycznych również powstaje wiele badań, jednak większą skuteczność wykazują preparaty wieloszczepowe i połączenie probiotyków z prebiotykami (substancjami stymulującymi wzrost ochronnych i odżywiających nabłonek bakterii w jelitach). Zdecydowanie indywidualne podejście do probiotykoterapii oraz diety u pacjenta z atopowym zapaleniem skóry jest najbardziej efektywne w profilaktyce i leczeniu choroby. Polega ono na doborze przebadanego i bezpiecznego probiotyku na podstawie wyniku badania mikrobioty jelitowej pacjenta oraz ustaleniu indywidualnej diety na podstawie analizy nadwrażliwości pokarmowych.

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, tom 13, nr 5, 195–206

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, mikrobiota jelitowa, dysbioza, probiotyki, dieta

Adres do korespondencji:

Anna M. Basińska
Instytut Mikrobiologii
ul. Sielska 10
60–129 Poznań
tel. +48 61 862 63 15
e-mail: biuro@instytut-mikroekologii.pl

Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 1897–3590

ABSTRACT

Through last three decades, in developed countries, the number of people suffering from atopic dermatitis (atopic eczema, AD) increased, according to some authors even three times. It has been estimated that up to 15–30% of children and 2 to 10% of adults from an industrial countries population suffers from atopic dermatitis. Cutaneous lesions in the course of AD are usually characterized by the location and appearance of altered areas, often accompanied by persistent pruritus. In some patients the disease is a prelude to an allergic march and leads to other allergic diseases, e.g. allergic rhinitis and sinusitis.

Recent research has postulated a relationship between the intestinal microbiota development, and some allergy and inflammatory diseases. Therefore, research are focused on probiotics useful in the prevention and support of AD. Many of them confirmed the prophylactic effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation in pregnant women in the case of a high risk of atopy in childhood. On the other hand, a lot of research is also carried out on the treatment of atopic dermatitis, however, in this case the multi-strain probiotics and combination of probiotic with prebiotics (substances that stimulate the growth of protective bacteria in the gut) seems to be more effective. A definitely individual approach to probiotics and diet in a patient therapy of atopic dermatitis is the most effective in the prophylaxis as well as treatment of the disease. It involves the selection of a tested and safe probiotic based on the result of the intestinal microbiota examination of the patient and the determination of an individual diet based on the analysis of food hypersensitivity.

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, tom 13, nr 5, 195–206

Key words: atopic dermatitis, intestinal microbiota, dysbiosis, probiotics, diet



AZS jest przewlekłą i nawrotową dermatozą zapalną, której często towarzyszą uporczywy świąd, charakterystyczne umiejscowienie i wygląd zmienionych obszarów

WSTĘP

Atopowe zapalenie skóry (AZS, *atopic dermatitis*) jest przewlekłą i nawrotową dermatozą zapalną, której często towarzyszą uporczywy świąd, charakterystyczne umiejscowienie i wygląd zmienionych obszarów. Często choroba ujawnia się w niemowlęctwie i w tym okresie zmiany dotyczą najczęściej policzków i owłosionej skóry głowy. W dzieciństwie natomiast wyprysk pojawia się w zgięciach stawowych, na karku i powierzchni kończyn. W okresie dojrzewania i dorosłości zmiany mogą ulegać lichenifikacji (pogrubieniu ze ściemnieniem naskórka i skóry oraz bruzdowaniu), pojawiają się w zgięciach stawowych, ale także na szyi i głowie, a w okresach zaostrzeń mogą pokrywać całe ciało i twarz [1, 2]. Niezależnie od czasu wystąpienia zmian w przebiegu AZS zmiany skórne wiążą się z dużym dyskomfortem leczonego i zdecydowanie wpływają na jakość życia pacjenta oraz

jego rodziny. Często świąd nasila się w nocy, powodując bezsenność, a drapanie sprzyja powstawaniu pęknięć i wtórnych nadkażeń bakteryjnych, na przykład przez *Staphylococcus aureus* [2].

W ciągu ostatnich trzydziestu lat w krajach rozwiniętych liczba osób cierpiących na AZS znacznie wzrosła. Niektórzy autorzy raportują, że nawet trzykrotnie. Częściej chorują dziewczynki niż chłopcy. Szacuje się, że w populacji krajów uprzemysłowionych na atopowe zapalenie skóry cierpi 15–30% dzieci oraz od 2–10% dorosłych [2–4]. W krajach rozwiniętych gospodarczo, gdzie notuje się najwięcej przypadków AZS, procent chorych osiągnął *plateau*, natomiast w krajach Ameryki Łacińskiej i Azji Południowo-Wschodniej wzrasta [4].

Nawet 85% przypadków niemowląt z AZS wykazuje także inne objawy alergiczne przed

piątym rokiem życia. U tych pacjentów przed okresem dojrzewania często następuje spontaniczna remisja wyprysku, jednak u części choroba jest wstępem do marszu alergicznego i prowadzi do innych chorób alergicznych, na przykład alergicznego nieżytu nosa i zapalenia zatok [2, 4, 5]. W rozwoju objawów stanu zapalnego skóry podkreśla się rolę alergenów, w tym powietrzno pochodnych i pokarmowych, substancji drażniących oraz mikroorganizmów, takich jak *Staphylococcus aureus* lub *Malassezia species* [1, 2, 6–8].

Ponadto u chorych z ciężką postacią i dodatkowo z wczesnym uczuleniem na alergeny objawy utrzymują się przez długi okres, nawet do końca życia. Interesujący jest fakt, że prawie 50% dzieci z atopią przez pierwsze dwa lata nie wykazuje reakcji IgE-zależnych, jednak ulega to zmianie podczas trwania choroby [2]. U znacznej liczby pacjentów dorosłych postać późna atopowego zapalenia skóry (rozpoczynająca się po okresie dojrzewania) nie wykazuje syntetyzacji wywoływanej przeciwciałami IgE [2, 9].

Obecność alergii pokarmowych we wczesnym okresie życia często prognozuje ciężką postać atopowego zapalenia skóry. Około 50–70% dzieci z wczesną fazą AZS jest uczulonych na jeden lub więcej alergenów, głównie pokarmowych, najczęściej białka mleka krowiego, jaja kurze i orzeszki ziemne, ale także roztocza kurzu domowego, pyłki i zwierzęta domowe.

Alergia pokarmowa jest w rzeczywistości znacznie bardziej powszechna u dzieci z AZS, a częstość występowania waha się od 20 do 80%, najczęściej raportowana jest wartość około 30% [3, 4]. Często wyprysk atopowy u niemowląt wiąże się z alergią na białka mleka krowiego. Standardowym postępowaniem poza leczeniem objawowym są testy prowokacyjne i dieta eliminacyjna, również u matki karmiącej [10].

Powstało wiele opracowań dotyczących czynników predysponujących do wystąpienia atopowego zapalenia skóry. Dominują

uwarunkowana genetycznie, jednak nasilenie objawów często bywa związane z wieloma czynnikami środowiskowymi, w tym zaburzeniami mikrobioty jelitowej i stresem [11, 12]. Nie ustalono jednoznacznej etiologii samej choroby, a standardowe leczenie objawowe związane z pielęgnacją skóry (nawilżanie i natłuszczenie środkiem z dodatkami antyseptycznymi) oraz leczenie miejscowe (kortykosteroidami lub inhibitorami kalcyneuryny) nie zawsze są skuteczne. W przypadku zaobserwowania reakcji na czynniki środowiskowe lub pokarmy zaleca się unikanie i eliminację tych czynników.

Ze względu na trudności w leczeniu atopii niniejszy artykuł podsumowuje aktualne informacje dotyczące tej jednostki chorobowej, jak również opisuje nowoczesne metody wsparcia, profilaktyki i leczenia AZS. Prezentowane tezy są związane z nowymi danymi naukowymi dotyczącymi interakcji między kształtowaniem się mikrobioty jelitowej i jej wpływem na odpowiedź immunologiczną.

PATOGENEZA ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY I JEJ ZWIĄZKI Z MIKROBIOTĄ JELITOWĄ

W patogenezie AZS wykazano, że dochodzi do zaburzenia struktury i funkcji bariery naskórkowej, najprawdopodobniej na skutek nieprawidłowych procesów wrodzonej i adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej [1, 2]. W późniejszych fazach choroby reakcje zapalne skóry mogą być nasilane przez działanie czynników infekcyjnych oraz środowiskowych (kurz, pyłki i pokarmy). Wiele uwagi poświęca się zatem mechanizmom immunologicznym oraz zapalnym w rozwoju tego schorzenia i poszukiwaniu środowiskowych czynników wyzwalających (*triggers*).

Ponieważ stwierdzono różnice w występowaniu atopii w krajach bardziej i mniej uprzemysłowionych, rozpoczęto definiowanie czynników predysponujących i ochronnych w występowaniu tego schorzenia. Poza predyspozycją genetyczną czynnikami zwiększającymi ryzyko atopii są: wychowanie się w krajach uprzemysłowionych, zanieczyszczenia,



Ze względu na trudności w leczeniu atopii w niniejszym artykule podsumowano aktualne informacje dotyczące tej jednostki chorobowej. Opisano też nowoczesne metody wsparcia, profilaktyki i leczenia AZS

**”
Dysbioza jelitowa,
czyli zaburzenia
jakościowe i ilościowe
mikrobioty jelitowej,
a w konsekwencji
zwiększenie
prześlakliwości
jelitowej, może
prowadzić do
przenikania
niecałkowicie
strawionych białek
pokarmowych, bakterii
i innych cząsteczek do
krwioobiegu**

przetworzona żywność, otyłość, palenie tytoniu i chłodny klimat. Natomiast czynnikami chroniącymi przed AZS są dieta bogata w świeże owoce, ryby (w trakcie ciąży), promieniowanie UV i karmienie piersią. Ponadto stwierdzono, że zróżnicowana mikrobiota jelitowa, brak antybiotyków do pierwszego roku życia, uczęszczanie do żłobka, życie na wsi i kontakt ze zwierzętami zmniejszają ryzyko wystąpienia atopowego zapalenia skóry [4]. Analiza wymienionych czynników oraz wnioski płynące z prac dotyczących roli autochtonicznych bakterii w kształtowaniu układu immunologicznego oraz mikrobioty jelitowej u dzieci chorujących na AZS doprowadziły do zapoczątkowania nowej gałęzi badań związanych z określeniem roli zaburzeń mikrobioty jelitowej w rozwoju atopii, ale także łagodzenia objawów choroby przy użyciu bezpiecznych i przebadanych szczepów probiotycznych [4, 13].

W związku z powyższym w literaturze spotkać można odniesienia do tak zwanej „hipotezy higienicznej” oraz mikrobiotycznej teorii rozwoju chorób alergicznych, w tym atopii [4, 13, 14]. Zakładają one, że podstawą procesów modulujących odporność — w tym aktywacji limfocytów T regulatorowych (Treg) — i zachowanie równowagi cytokinowej Th1/Th2/Th17, a tym samym tolerancji immunologicznej antygenów egzo- i endogennych, są bakterie wchodzące w skład mikrobioty jelitowej [13, 15].

Wyniki badań prowadzonych w populacjach krajów rozwiniętych wykazały istotne statystycznie różnice w składzie mikrobioty u dzieci zdrowych oraz tych, u których w ciągu pierwszych dwóch lat życia wystąpiły objawy AZS [16].

Zarówno w szwedzkiej, jak i estońskiej populacji, dzieci z atopią miały obniżoną liczebność bakterii z rodzajów *Bifidobacterium* i *Bacteroides* oraz zwiększoną liczbę *Staphylococcus aureus* w porównaniu z dziećmi zdrowymi [16]. W kolejnych badaniach porównywano mikrobiotę jelitową trzytygodniowych

noworodków z Finlandii, u których w ciągu pierwszego roku życia stwierdzono atopowe zapalenie skóry. U niemowląt z objawami atopii odnotowano wzrost liczebności bakterii z rodzaju *Clostridium* oraz obniżenie liczby bakterii ochronnych z rodzaju *Bifidobacterium* [17]. Badania Cukrowskiej i wsp. [15, 18] w populacji polskiej pokazały, że niemowlęta z alergią pokarmową na białka mleka i z objawami AZS mają niższą liczbę bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* oraz *Enterobacteriaceae* niż zdrowe niemowlęta. Zaburzenia mikrobioty jelitowej mogą prowadzić do nasilenia objawów AZS, nie tylko poprzez nieprawidłową modulację układu immunologicznego, ale także przez zaburzenia działania bariery jelitowej.

Jak wiadomo, barierę jelitową tworzy tylko jednowarstwowy nabłonek jelitowy — warstwa śluzu wraz z autochtonicznymi bakteriami. Stanowi ona wyspecjalizowany filtr przepuszczający niezbędne substancje odżywcze, witaminy, składniki mineralne, a jednocześnie zatrzymuje bakterie patogene, toksyczne substancje oraz zbyt duże cząsteczki związków chemicznych pochodzących z przyjmowanych pokarmów. Część bakterii, mianowicie te ochronne (np. *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.) i odżywiające nabłonek jelitowy (*Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*), ma wpływ na funkcjonowanie bariery jelitowej. Jest ona zależna również od stanu połączeń ścisłych (*tight junctions*) między enterocytami [19], których marker stanowi poziom zonuliny w kale.

Dysbioza jelitowa, czyli zaburzenia jakościowe i ilościowe mikrobioty jelitowej, a w konsekwencji zwiększenie prześlakliwości jelitowej, może prowadzić do przenikania niecałkowicie strawionych białek pokarmowych, bakterii i innych cząsteczek do krwioobiegu. Duża ilość tych białek może generować wytwarzanie zwiększonej ilości swoistych przeciwciał IgG i rozwoju nadwrażliwości pokarmowych IgG-zależnych. Zwiększona prześlakliwość jelitowa prowadzi do rozwoju

stanu zapalnego o niskim nasileniu, który może prowadzić do zaburzeń metabolicznych i nasilać objawy chorób o podłożu autoimmunizacyjnym. Nadwrażliwość IgG-zależna na białka pokarmowe może również objawiać się w postaci zmian skórnych: wyprysku, wysypki, pokrzywki, łuskowatej suchej skóry [20]. Dzieci z atopowym zapaleniem skóry mają więcej reakcji w testach IgG na białka poszczególnych składników pokarmowych niż dzieci zdrowe, a stężenie tych przeciwciał koreluje z nasileniem zmian atopowych [21, 22].

STAN BADAŃ DOTYCZĄCYCH PROBIOTYKOTERAPII W PROFILAKTYCE I WSPOMAGANIU LECZENIA ATOPII

W ciągu ostatnich 20 lat wielokrotnie wzrosła liczba badań dotyczących wykorzystania probiotyków w profilaktyce AZS u matek ciężarnych i dzieci oraz w leczeniu objawów atopii. Zdefiniowano mechanizmy działania probiotyków, zarówno na układ pokarmowy, jak i odpornościowy. Są to przede wszystkim: poprawa funkcjonowania bariery jelitowej, czyli uszczelnienie nabłonka jelitowego, co hamuje przenikanie alergenów do krwiobiegu; produkcja sekretoryjnej IgA (sIgA) neutralizującej toksyny i antygeny; aktywacja limfocytów Treg do wytwarzania cytokin sprzyjających równowadze Th₁/Th₂ (np. IL-10) i jednocześnie hamowanie wydzielania kluczowych w patogenezie AZS cytokin IL-4 i IL-5 [13, 23, 24]. Ze względu na znaczący udział układu odpornościowego w powstawaniu atopowego zapalenia skóry w leczeniu wykorzystuje się preparaty zawierające bakterie probiotyczne, w tym te z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, jak i immunostymulujące [25], na przykład niepatogenne szczepy *Escherichii coli*.

Wynik przeprowadzonego w 2012 roku badania z randomizacją, kontrolowanego placebo, wykazał, że doustna suplementacja lizatem bakteryjnym *Escherichia coli* DSM 17252 i *Enterococcus faecalis* DSM 16440 (martwe bakterie, które zachowują swoje właściwości immunoregulujące,

preparat ProSymbioflor) w niemowlęctwie zmniejszyła ryzyko wystąpienia atopowego zapalenia skóry u dzieci, których jeden z rodziców (ojciec) cierpiał na atopię [26]. W kolejnych badaniach z wykorzystaniem szczepu *Escherichia coli* O86 analizowano wpływ probiotyku na ryzyko rozwoju AZS w ciągu pierwszych pięciu lat życia. Probiotyk podawano trzy razy w tygodniu przez miesiąc 158 niemowlętom i stwierdzono zmniejszenie ryzyka zachorowania na atopowe zapalenie skóry w ciągu pierwszych pięciu lat życia [27]. W obszernej pracy przeglądowej zestawiono wyniki badań klinicznych skuteczności probiotykoterapii w obniżaniu ryzyka zapadania na atopię dzieci obciążonych genetycznie oraz w leczeniu jej objawów (tab. 1, 2) [28]. Większość badań (poza pracą [32]) potwierdziła zasadność suplementacji preparatami jednoszczepowymi — głównie *Lactobacillus rhamnosus* GG — u kobiet w ciąży w celu prewencji atopii u dzieci z wysokim ryzykiem wystąpienia AZS [28].

W opracowaniu *World Allergy Organization* (WAO) z 2015 roku sformułowano trzy rekomendacje warunkowe do zastosowania probiotyków u kobiet w ciąży i karmiących oraz u dzieci obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia alergii, w tym głównie wyprysku. Panel WAO sugeruje: a) stosowanie probiotyków u kobiet w ciąży narażonych na duże ryzyko alergii u dziecka; b) stosowanie probiotyków u kobiet karmiących piersią dzieci obciążonych dużym ryzykiem rozwoju alergii; oraz c) stosowanie probiotyków u niemowląt obciążonych ryzykiem rozwoju alergii [54].

Kwestia leczenia atopii przez probiotyki jest jednak bardziej dyskusyjna. Obecny stan wiedzy wskazuje, że preparaty jednoszczepowe nie zawsze są skuteczne, w przeciwieństwie do probiotyków zawierających szczepy z więcej niż jednego rodzaju i preparaty wzbogacone o prebiotyki, czyli substancje odżywiające bakterie (tab. 2) [28]. Wynik przeprowadzonego w Polsce badania z randomizacją, podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo, u 60 dzieci



Dzieci z atopowym zapaleniem skóry mają więcej reakcji w testach IgG na białka poszczególnych składników pokarmowych niż dzieci zdrowe, a stężenie tych przeciwciał koreluje z nasileniem zmian atopowych

Tabela 1. Probiotyki jednoszczepowe w zapobieganiu i leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) u dzieci ([28] zmodyfikowane)

Artykuł	Grupa badana	Probiotyki	Typ badań	Czas trwania suplementacji	Wynik
Kalliomaäki i wsp. [29]	132 niemowlęta obarczone dużym ryzykiem AZS	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (1 × 10 ¹⁰ jkt dziennie)	R, DB, PC	Od 2-4 tygodni przed porodem do 24 tygodni po porodzie	W ciągu dwóch lat częstość występowania AZS w grupie przyjmującej probiotyki w porównaniu z grupą przyjmującą placebo zmniejszyła się o połowę (23% v. 46%)
Kalliomaäki i wsp. [30]	116 niemowląt obarczonych dużym ryzykiem AZS	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Ta sama kohorta co w [34]	Ta sama kohorta co w [34]	Po siedmiu latach badań: zachorowalność na AZS zmniejszyła się w tym okresie
Rautava i wsp. [31]	57 niemowląt obarczonych dużym ryzykiem AZS	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (2 × 10 ¹⁰ jkt dziennie)	R, DB, PC	Prenatalnie i 3 miesiące po narodzinach matkom karmiącym	Redukcja występowania AZS u niemowląt karmionych piersią przez matki z grupy otrzymującej probiotyki v. placebo
Kopp i wsp. [32]	94 niemowlęta obarczone dużym ryzykiem AZS	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (5 × 10 ⁹ jkt 2 × dziennie)	R, DB, PC	4-6 tygodni przed porodem i 6 miesięcy po porodzie	Brak redukcji występowania AZS i brak złagodzenia objawów
West i wsp. [33]	179 niemowląt	<i>Lactobacillus</i> F19 (1 × 10 ⁸ jkt dziennie)	R, DB, PC	Niemowlętom w czasie odstawiania od piersi od 4. do 13. miesiąca życia	Skumulowane występowanie AZS w wieku trzynastu miesięcy było niższe w grupie przyjmującej probiotyki
Taylor i wsp. [34]	178 niemowląt obarczonych dużym ryzykiem AZS	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (3 × 10 ⁹ jkt dziennie)	R, DB, PC	Noworodki matek z uczuleniami otrzymywały probiotyki lub placebo przez 6 miesięcy	W wieku sześciu miesięcy i roku nie wykazano zredukowania AZS w grupie przyjmującej probiotyki v. placebo
Abrahamsson i wsp. [35]	188 niemowląt obarczonych dużym ryzykiem AZS	<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC (1 × 10 ⁸ jkt dziennie)	R, DB, PC	Prenatalnie matkom od 36. tygodnia ciąży i po porodzie niemowlętom przez rok	Podobne skumulowane występowanie AZS w grupie przyjmującej probiotyki i placebo. W grupie przyjmującej probiotyki mniej przypadków wyprysku IgE-zależnego w ciągu dwóch lat
Boyle i wsp. [36]	250 kobiet w ciąży obarczonych dużym ryzykiem AZS u dziecka	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (1.8 × 10 ¹⁰ jkt) dziennie	R, PC	Kobietom ciężarnym od 36 tygodnia ciąży do porodu	W wieku jednego roku brak zredukowania występowania AZS i wyprysku IgE-zależnego u niemowląt suplementowanych matek
Kirjavainen i wsp. [37]	35 niemowląt (średni wiek 5,5 miesiąca) z AZS i podejrzeniem alergii na mleko krowie	Żywe <i>Lactobacillus</i> GG (1 × 10 ⁹ jkt/g) lub dezaktywowane wysoką temperaturą LGG	R, DB, PC	Średnia długość okresu interwencji to 7,5 tygodnia	Istotna redukcja w skali SCORAD w grupie przyjmującej LGG

Tabela 1 cd. Probiotyki jednoszczepowe w zapobieganiu i leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) u dzieci ([28] zmodyfikowane)

Artykuł	Grupa badana	Probiotyki	Typ badań	Czas trwania suplementacji	Wynik
Weston i wsp. [38]	53 dzieci (w wieku 6–18 mies.) z AZS	<i>Lactobacillus fermentum</i> (1×10^8 jkt) 2 x dziennie	R, DB, PC	8 tygodni	Probiotyki zmniejszyły nasilenie objawów AZS u dzieci
Woo i wsp. [39]	75 dzieci (w wieku 2–10 lat) z zespołem atopowego wyprysku/zapalenia skóry	<i>Lactobacillus sakei</i> (5×10^8 jkt) 2 x dziennie	R, DB, PC	12 tygodni	Suplementacja probiotykami zmniejszyła kliniczne objawy zespołu atopowego wyprysku/zapalenia skóry i zmniejszyła poziomy chemokina
Majamaa i Isolaari [40]	27 niemowląt (1. badanie) i 11 niemowląt karmionych piersią (2. badanie)	Preparat <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (5×10^8 jkt/g) lub 2×10^{10} jkt dwa razy dziennie podawany matkom karmiącym	R, DB, PC	1) dieta eliminująca mleko krowie plus mleko zastępcze z lub bez LGG przez 4 tygodnie. 2) LGG podawane matkom w okresie karmienia piersią przez 4 tygodnie	Po czterech tygodniach istotna redukcja objawów w skali SCORAD (ocena zajętego obszaru, intensywności objawów i ocena subiektywna pacjenta) w grupie przyjmującej probiotyki. Po dwóch miesiącach brak różnic między grupami
Brouwer i wsp. [41]	50 dzieci (< 5 mies. życia) z AZS i podejrzeniem alergii na mleko krowie	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (3×10^8 jkt/g) lub <i>Lactobacillus</i> GG (3×10^8 jkt/g)	R, DB, PC	12 tygodni	Brak klinicznego lub immunologicznego efektu probiotyków u dzieci z AZS
Folster-Holst i wsp. [42]	54 dzieci (w wieku 1–55 mies.) z umiarkowanymi do ciężkich objawów AZS	Szczep <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (5×10^8 jkt) dwa razy dziennie	R, DB, PC	8 tygodni	Brak istotnej różnicy wyników klinicznych wywołanej podawaniem probiotyków
Gruber i wsp. [43]	102 niemowlęta (w wieku 3–12 mies.) ze słabymi do umiarkowanych objawów AZS	Szczep <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (5×10^8 jkt) dwa razy dziennie	R, DB, PC	12 tygodni	Brak efektu leczniczego probiotyków w przypadku słabych do umiarkowanych objawów AZS
Nermes i wsp. [44]	37 niemowląt (średni wiek 6,5 mies.) z AZS	Szczep <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (3×15^7 jkt/g) dziennie	R, DB, PC	12 tygodni	Oceny w skali SCORAD zmniejszyły się zarówno w grupie przyjmującej probiotyki jak i placebo

R — badanie z randomizacją; DB — badanie z podwójną ślepą próbą; PC — badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo; LGG — *Lactobacillus rhamnosus* GG; SCORAD — Severity Scoring of Atopic Dermatitis

”
W celu uszczelnienia bariery jelitowej i przywracania eubiozy jelitowej u chorych można dobrać celowaną pre- i probiotykoterapię na podstawie wyniku badania mikrobioty jelitowej (KyberKompakt Pro)

z alergią pokarmową na mleko krowie objawiającą się wypryskiem atopowym, wykazała istotną skuteczność szczepów probiotycznych (*Lactobacillus casei* ŁOCK 0900, *L. casei* ŁOCK 0908 i *L. paracasei* ŁOCK 0919) w poprawie stanu pacjentów (obniżenie wartości skali *Severity Scoring of Atopic Dermatitis* [SCORAD], o ponad 50%). Bakterie podawano doustnie przez trzy miesiące, w dawce dziennej 10^9 komórek, następnie oceniano stan pacjentów w skali SCORAD przed podaniem bakterii, po zakończeniu terapii, a następnie po pięciu miesiącach i dalszych co najmniej 21 miesiącach. Dodatkowo po dwóch latach stwierdzono, że aż 81% dzieci z grupy badanej tolerowało białka mleka krowiego, podczas gdy w grupie kontrolnej (placebo) odsetek ten był niższy (68,5%) [18].

Wynik badania z podwójnie ślepą próbą i kontrolowanego placebo wykonanego przez Rosenfeldta i wsp. sugeruje, że już sześciotygodniowa suplementacja probiotyczna (*Lactobacillus rhamnosus* 19070-2 i *L. reuteri* DSM 12246) może poprawiać stan bariery jelitowej, redukując przesiąkliwość jelitową i zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zmniejszając objawy u dzieci (1–13 lat) z atopowym zapaleniem skóry o średnim i ciężkim przebiegu (tab. 2).

Ponieważ wyniki badań wykazały również, że chorzy na atopowe zapalenie skóry mają zwiększoną przesiąkliwość jelitową, zasadna jest obserwacja pacjenta również pod kątem nadwrażliwości pokarmowych opóźnionych IgG-zależnych [11]. Często pacjenci z atopowym zapaleniem skóry wykazują reakcje na pokarm nie mające związku z podwyższonym mianem przeciwciał IgE (IgE-niezależne). Według zaleceń WAO ten rodzaj reakcji powinien być określany mianem nadwrażliwości pokarmowych niealergiczy, w literaturze spotyka się jednak określenia „alergia pokarmowa IgG-zależna” lub „nadwrażliwość pokarmowa” [11, 55]. W badaniu Ercana i wsp. [22]

liczba przeciwciał IgG na pokarmy wykazała pozytywną korelację z nasileniem zmian atopowych. W takim przypadku zaleca się eliminowanie pokarmów, które nasilają zmiany skórne, przy jednoczesnym zbilansowaniu i urozmaiceniu diety. W badaniu Hon i wsp. [56] przetestowano wpływ diety eliminacyjnej na podstawie testu specyficznych IgG na nasilenie objawów atopowego zapalenia skóry. Na podstawie wyników stwierdzono, że zastosowanie interwencji dietetycznej poprawiało stan pacjentów według skali (SCORAD), nasilenie wyprysku (NESS, *Nottingham Eczema Severity Score*) oraz jakość życia pacjentów pediatrycznych z chorobami dermatologicznymi (CDLQI, *Children's Dermatology Life Quality Index*) [56].

CHARAKTERYSTYKA NOWOCZESNEJ DIAGNOSTYKI I METOD WSPOMAGAJĄCYCH LECZENIE AZS

Obecny stan wiedzy oraz doświadczenia lekarzy z Instytutów Mikrobiologii w Herborn, (Niemcy, 60 lat doświadczenia) i w Poznaniu (Polska, 12 lat doświadczenia) wskazują, że poza standardowym leczeniem objawowym diagnostykę AZS można uzupełnić o nowe parametry. Zasadne jest rozszerzenie diagnostyki w celu zastosowania bardziej zindywidualizowanego i nieinwazyjnego leczenia i profilaktyki AZS. Profilaktyka u kobiet ciężarnych polega na uszczelnianiu bariery jelitowej i poprawie mikrobioty matki dziecka obciążonego ryzykiem AZS. Można rozważyć zastosowanie probiotyków zawierających przebadany szczep *Lactobacillus rhamnosus* GG.

W celu uszczelnienia bariery jelitowej i przywracania eubiozy jelitowej u chorych można dobrać celowaną pre- i probiotykoterapię na podstawie wyniku badania mikrobioty jelitowej (KyberKompakt Pro). Badanie to prowadzone z kału pacjenta umożliwi ilościową i jakościową analizę:

— bakterii ochronnych (bakterii beztlenowych z rodzaju *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, pałeczek kwasu mlekowego

Tabela 2. Probiotyki wieloszczepowe w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) u dzieci ([28] zmodyfikowane)

Artykuł	Grupa badana	Probiotyki	Typ badań	Czas trwania suplementacji	Wynik
Isolauro i wsp. [45]	27 niemowląt z AZS w okresie karmienia piersią	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (3×10^8 jkt/g) lub <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12 (1×10^9 jkt/g)	R, DB, PC	4 tygodnie	Po dwóch miesiącach istotna poprawa w skali SCORAD w grupie przyjmującej probiotyki
Gore i wsp. [46]	208 dzieci (w wieku 3–6 mies. z AZS)	<i>Lactobacillus paracasei</i> (10^{10} jkt) lub <i>Bifidobacterium lactis</i> (10^{10} jkt) dziennie	R, DB, PC	12 tygodni	Brak istotnych różnic w skali SCORAD pomiędzy wszystkimi grupami w każdym momencie do trzeciego roku życia
Rosenfeldt i wsp. [47]	43 dzieci z AZS od 1. do 13. roku życia	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (10^{10} jkt) i <i>L. reuteri</i> (10^{10} jkt) 2 × dziennie	R, DB, PC	6 tygodni	Umiarkowana poprawa klinicznego nasilenia AZS wywołana podawaniem probiotyków ze szczepami <i>Lactobacillus</i>
Rosenfeldt i wsp. [48]	41 dzieci (średni wiek 4 lata) z umiarkowanymi do ciężkich objawów AZS	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (10^{10} jkt) i <i>L. reuteri</i> DSM (10^{10} jkt) 2 × dziennie	R, DB, PC	6 tygodni	Suplementacja probiotykami może stabilizować funkcje bariery ochronnej jelit i poprawić ocenę w skali SCORAD
Sistek i wsp. [49]	59 dzieci z AZS (w wieku 1–10 lat)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (2×10^{10} jkt/g) i <i>Bifidobacterium lactis</i> (2×10^{10} jkt/g) dziennie	R, DB, PC	12 tygodni, badania kontrolne do 18. tygodnia	Probiotyki poprawiły stan jedynie u dzieci uczulonych na produkty spożywcze
Gerasimov i wsp. [50]	90 dzieci (w wieku 1–3 lat) z umiarkowanymi do ciężkich objawów AZS	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (5×10^9 jkt) i <i>Bifidobacterium lactis</i> (5×10^9 jkt) 2 × dziennie	R, DB, PC	8 tygodni	Probiotyki istotnie poprawiły kliniczne nasilenie AZS z większym spadkiem skali SCORAD u dzieci przyjmujących suplementy
Ye ilova i wsp. [51]	40 dzieci (w wieku 1–13 lat) z umiarkowanymi do ciężkich objawów AZS	<i>B. bifidum</i> (2×10^9 jkt), <i>L. acidophilus</i> (2×10^9 jkt), <i>L. casei</i> (2×10^9 jkt), i <i>L. salivarius</i> (2×10^9 jkt) 2 × dziennie	R, DB, PC	8 tygodni	Probiotyki efektywnie zredukowały objawy wg skali SCORAD u pacjentów z AZS
Passeron i wsp. [52]	39 dzieci (w wieku > 2 lat) z umiarkowanymi do ciężkich objawów AZS	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> Lcr35 ($1,2 \times 10^9$ jkt) oraz probiotyki v. sam probiotyk, 3 × dziennie	R, DB	12 tygodni	Zarówno synbiotyki jak i same prebiotyki istotnie poprawiły objawy AZS
Wu i wsp. [53]	54 dzieci (w wieku 2–14 lat) z umiarkowanymi do ciężkich objawów AZS	<i>Lactobacillus salivarius</i> (2×10^9 jkt) plus prebiotyk vs. sam prebiotyk	R, DB	8 tygodni	W grupie przyjmującej probiotyki w dziesięcym tygodniu zaobserwowano istotnie niższe oceny wg skali SCORAD

 R — badanie z randomizacją; DB — badanie z podwójną ślepą próbą; PC — badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo; LGG — *Lactobacillus rhamnosus* GG; SCORAD — Severity Scoring of Atopic Dermatitis



Pomimo niekwestionowanej potrzeby dalszych badań nad doborem odpowiednich probiotyków w profilaktyce i leczeniu AZS u różnych grup pacjentów, istnieje już wiele danych, na podstawie których można dopasować szczep probiotyczny do potrzeb pacjenta

z rodzaju *Lactobacillus*, produkujących również nadtlenek wodoru);

- bakterii immunostymulujących (niepatogenne szczepy *Enterococcus* spp. i pałeczek *Escherichia coli*);
- bakterii odżywiających nabłonek jelita (*Faecalibacterium prausnitzii* i *Akkermansia muciniphila*);
- bakterii proteolitycznych (śluzowe i laktotozo-ujemne szczepy *Escherichia coli* nieposiadające właściwości immunostymulujących, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Hafnia alvei*, *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Clostridium* spp. i *Pseudomonas*);
- całkowitej liczby bakterii;
- pH i konsystencji kału.

Składowym elementem badania KyberKompakt Pro, który można wykonać też osobno, jest badanie grzybów — KyberMyk — analizujące ilościowo liczbę grzybów drożdżopodobnych i pleśniowych [57].

Nowoczesna diagnostyka nadwrażliwości pokarmowych, czyli stężenia przeciwciał IgG względem wybranych składników pokarmowych (badanie ImuPro), i zastosowanie diety eliminacyjnej na podstawie wyniku dają bardzo dobre efekty kliniczne u chorych na AZS, egzemy i łuszczycę. W certyfikowanych testach ImuPro — wykonywanych w laboratorium Instytutu Mikroekologii — oznacza się liczbę przeciwciał IgG swoistych względem szerokiej gamy składników pokarmowych z wykorzystaniem techniki immunoenzymatycznej (ELISA, *enzyme linked immunosorbent assays*). Wynik jest zestawiany na podstawie stężenia przeciwciał IgG ($\mu\text{g/ml}$) w odniesieniu do każdego badanego składnika.

W przypadku pacjentów z cięższym przebiegiem atopowego zapalenia skóry zasadne wydaje się być połączenie leczenia zasadniczego z celowaną probiotykoterapią na podstawie badania KyberKompakt Pro i dietą eliminacyjną na podstawie wyniku badania ImuPro. Warto podkreślić, że w przypadku eliminowania z diety pokarmów należy stosować

zamienniki zapewniające prawidłowe odżywienie organizmu.

PODSUMOWANIE

Pomimo niekwestionowanej potrzeby dalszych badań nad doborem odpowiednich probiotyków w profilaktyce i leczeniu AZS u różnych grup pacjentów, istnieje już wiele danych, na podstawie których można dopasować szczep probiotyczny do potrzeb pacjenta. W dalszym ciągu istnieje wymóg edukacji odnośnie do niestosowania preparatów na własną rękę. Dodatkowo warto zaznaczyć, iż połączenie diety eliminacyjno-rotacyjnej oraz celowanej probiotykoterapii opracowanej na podstawie badania mikroflory jelitowej poprawia stan bariery jelitowej i wycisza układ immunologiczny, co może zmniejszać nasilenie zmian skórnych w przebiegu atopowego zapalenia skóry.

PIŚMIENNICTWO:

1. Silny W, Czarnecka-Operacz M, Gliński W, et al. Polskie Towarzystwo Dermatologiczne. Atopowe zapalenie skóry — współczesne poglądy na patomechanizm oraz metody postępowania diagnostyczno-leczniczego. Stanowisko grupy specjalistów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Post Dermatol Alergol*. 2010; 27(5): 365–383.
2. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008; 358(14): 1483–1494, doi: [10.1056/NEJMra074081](https://doi.org/10.1056/NEJMra074081), indexed in Pubmed: [18385500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18385500/).
3. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged three prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(1): 209–213, doi: [10.1016/j.jaci.2006.04.043](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.04.043), indexed in Pubmed: [16815157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16815157/).
4. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015; 66(Suppl 1): 8–16, doi: [10.1159/000370220](https://doi.org/10.1159/000370220), indexed in Pubmed: [25925336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25925336/).
5. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006; 368(9537): 733–743, doi: [10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0), indexed in Pubmed: [16935684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16935684/).
6. Werfel T, Kapp A. Environmental and other major provocation factors in atopic dermatitis. *Allergy*. 1998; 53(8): 731–739, indexed in Pubmed: [972221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/972221/).
7. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. European Academy of Allergology and Clinical Immunology, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children

- and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118(1): 152–169, doi: [10.1016/j.jaci.2006.03.045](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.03.045), indexed in Pubmed: [16815151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16815151/).
8. Leung A, Hon K, Robson W. Atopic dermatitis. *Adv Pediatr.* 2007; 54: 241–273, doi: [10.1016/j.yapd.2007.03.013](https://doi.org/10.1016/j.yapd.2007.03.013), indexed in Pubmed: [17918474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17918474/).
 9. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112(2): 252–262, doi: [10.1067/mai.2003.1595](https://doi.org/10.1067/mai.2003.1595), indexed in Pubmed: [12897728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12897728/).
 10. Czerwionka-Szaflarska M, Adamska I, Świątek K. Rola alergii pokarmowej w atopowym zapaleniu skóry: metody leczenia dietetycznego i farmakologicznego. *Pediatrica Współczesna Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka.* 2008; 10(3): 117–121.
 11. Gałęcka M, Szachta P. Rola alergii pokarmowej IgG-zależnej w patogenezie zmian skórnych. *Dermatologia Praktyczna.* 2013; 6: 40–45.
 12. Bartoszek B. Atopowe zapalenie skóry (AZS) jako choroba psychosomatyczna: analiza badań. *Studia z Psychologii w KUL.* 2010; 16: 57–74.
 13. Cukrowska B. Probiotyki w profilaktyce i leczeniu chorób alergicznych — przegląd piśmiennictwa. *Standardy Medyczne Pediatria.* 2013; 11: 191–201.
 14. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989; 299(6710): 1259–1260, doi: [10.1136/bmj.299.6710.1259](https://doi.org/10.1136/bmj.299.6710.1259), indexed in Pubmed: [2513902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2513902/).
 15. Cukrowska B, Czarnowska E. Wpływ probiotyków na układ immunologiczny. *Zakażenia.* 2007; 6(1): 59–64.
 16. Björkstén B, Naaber P, Sepp E, et al. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29(3): 342–346, doi: [10.1046/j.1365-2222.1999.00560.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00560.x), indexed in Pubmed: [10202341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10202341/).
 17. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107(1): 129–134, doi: [10.1067/mai.2001.111237](https://doi.org/10.1067/mai.2001.111237), indexed in Pubmed: [11150002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11150002/).
 18. Cukrowska B, Ceregra A, Klewicka E, et al. Probiotyczne szczepy *Lactobacillus casei* i *Lactobacillus paracasei* w leczeniu alergii pokarmowej u dzieci. *Przegląd Pediatryczny.* 2010; 40(1): 21–25.
 19. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1258(1): 25–33, doi: [10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x), indexed in Pubmed: [22731712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22731712/).
 20. Mullin GE, Swift KM, Lipski L, et al. Testing for food reactions: the good, the bad, and the ugly. *Nutr Clin Pract.* 2010; 25(2): 192–198, doi: [10.1177/0884533610362696](https://doi.org/10.1177/0884533610362696), indexed in Pubmed: [20413700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20413700/).
 21. Eysink PE, De Jong MH, Bindels PJ, et al. Relation between IgG antibodies to foods and IgE antibodies to milk, egg, cat, dog and/or mite in a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29(5): 604–610, doi: [10.1046/j.1365-2222.1999.00554.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00554.x), indexed in Pubmed: [10231319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10231319/).
 22. Ercan H, Ispir T, Kirac D, et al. Predictors of atopic dermatitis phenotypes and severity: roles of serum immunoglobulins and filaggrin gene mutation R501X. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013; 41(2): 86–93, doi: [10.1016/j.aller.2012.03.004](https://doi.org/10.1016/j.aller.2012.03.004), indexed in Pubmed: [22989708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22989708/).
 23. Martins AKS, Martins FS, Gomes DA, et al. Evaluation of in vitro antagonism and of in vivo immune modulation and protection against pathogenic experimental challenge of two probiotic strains of *Bifidobacterium animalis* var. *lactis*. *Arch Microbiol.* 2010; 192(12): 995–1003, doi: [10.1007/s00203-010-0626-0](https://doi.org/10.1007/s00203-010-0626-0), indexed in Pubmed: [20848082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20848082/).
 24. Ohland CL, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010; 298(6): 807–819, doi: [10.1152/ajpgi.00243.2009](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00243.2009), indexed in Pubmed: [20299599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299599/).
 25. Nakatsuji T, Gallo RL. Dermatological therapy by topical application of non-pathogenic bacteria. *J Invest Dermatol.* 2014; 134(1): 11–14, doi: [10.1038/jid.2013.379](https://doi.org/10.1038/jid.2013.379), indexed in Pubmed: [24352078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24352078/).
 26. Lau S, Gerhold K, Zimmermann K, et al. Oral application of bacterial lysate in infancy decreases the risk of atopic dermatitis in children with 1 atopic parent in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(4): 1040–1047, doi: [10.1016/j.jaci.2012.02.005](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.005), indexed in Pubmed: [22464674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22464674/).
 27. Hrdý J, Kocourková I, Lodiňová-Žádníková R, et al. Prevention of allergy in infants of allergic mothers by probiotic *Escherichia coli*. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010; 153(2): 201–206, doi: [10.1159/000312638](https://doi.org/10.1159/000312638), indexed in Pubmed: [20413988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20413988/).
 28. Meneghin F, Fabiano V, Marnetti C, et al. Probiotics and atopic dermatitis in children. *Pharmaceuticals (Basel).* 2012; 5(7): 727–744, doi: [10.3390/ph5070727](https://doi.org/10.3390/ph5070727), indexed in Pubmed: [24281709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24281709/).
 29. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001; 357(9262): 1076–1079, doi: [10.1016/S0140-6736\(00\)04259-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04259-8), indexed in Pubmed: [11297958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11297958/).
 30. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, et al. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(4): 1019–1021, doi: [10.1016/j.jaci.2006.12.608](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.608), indexed in Pubmed: [17289135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17289135/).
 31. Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109(1): 119–121, doi: [10.1067/mai.2002.120273](https://doi.org/10.1067/mai.2002.120273), indexed in Pubmed: [11799376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11799376/).
 32. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation. *Pediatrics.* 2008; 121(4): e850–e856, doi: [10.1542/peds.2007-1492](https://doi.org/10.1542/peds.2007-1492), indexed in Pubmed: [18332075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18332075/).
 33. West CE, Hammarström ML, Hernell O. Probiotics during weaning reduce the incidence of eczema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009; 20(5): 430–437, doi: [10.1111/j.1399-3038.2009.00745.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00745.x), indexed in Pubmed: [19298231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19298231/).
 34. Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce

- the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(1): 184–191, doi: [10.1016/j.jaci.2006.08.036](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.08.036), indexed in Pubmed: [17208600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17208600/).
35. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Böttcher MF, et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(5): 1174–1180, doi: [10.1016/j.jaci.2007.01.007](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.01.007), indexed in Pubmed: [17349686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17349686/).
 36. Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, et al. Lactobacillus GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy.* 2011; 66(4): 509–516, doi: [10.1111/j.1398-9995.2010.02507.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02507.x), indexed in Pubmed: [21121927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21121927/).
 37. Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 36(2): 223–227, doi: [10.1097/00005176-200302000-00012](https://doi.org/10.1097/00005176-200302000-00012), indexed in Pubmed: [12548058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12548058/).
 38. Weston S, Halbert A, Richmond P, et al. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2005; 90(9): 892–897, doi: [10.1136/adc.2004.060673](https://doi.org/10.1136/adc.2004.060673), indexed in Pubmed: [15863468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15863468/).
 39. Woo SI, Kim JY, Lee YJ, et al. Effect of Lactobacillus sakei supplementation in children with atopic eczema-dermatitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104(4): 343–348, doi: [10.1016/j.anaai.2010.01.020](https://doi.org/10.1016/j.anaai.2010.01.020), indexed in Pubmed: [20408346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20408346/).
 40. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99(2): 179–185, indexed in Pubmed: [9042042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9042042/).
 41. Brouwer ML, Wolt-Plompen SAA, Dubois AEJ, et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2006; 36(7): 899–906, doi: [10.1111/j.1365-2222.2006.02513.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02513.x), indexed in Pubmed: [16839405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16839405/).
 42. Fölster-Holst R, Müller F, Schnopp N, et al. Prospective, randomized controlled trial on Lactobacillus rhamnosus in infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2006; 155(6): 1256–1261, doi: [10.1111/j.1365-2133.2006.07558.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07558.x), indexed in Pubmed: [17107398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17107398/).
 43. Grüber C, Wendt M, Sulser C, et al. Randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus rhamnosus GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy.* 2007; 62(11): 1270–1276, doi: [10.1111/j.1398-9995.2007.01543.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01543.x), indexed in Pubmed: [17919141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17919141/).
 44. Nermes M, Kantele JM, Atosuo TJ, et al. Interaction of orally administered Lactobacillus rhamnosus GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41(3): 370–377, doi: [10.1111/j.1365-2222.2010.03657.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03657.x), indexed in Pubmed: [21121981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21121981/).
 45. Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, et al. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30(11): 1604–1610, doi: [10.1046/j.1365-2222.2000.00943.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00943.x), indexed in Pubmed: [11069570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11069570/).
 46. 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.* 2012; 42(1): 112–122, doi: [10.1111/j.1365-2222.2011.03885.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03885.x), indexed in Pubmed: [22092692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22092692/).
 47. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111(2): 389–395, doi: [10.1067/mai.2003.389](https://doi.org/10.1067/mai.2003.389), indexed in Pubmed: [12589361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12589361/).
 48. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, et al. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr.* 2004; 145(5): 612–616, doi: [10.1016/j.jpeds.2004.06.068](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.06.068), indexed in Pubmed: [15520759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15520759/).
 49. Sistek D, Kelly R, Wickens K, et al. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clin Exp Allergy.* 2006; 36(5): 629–633, doi: [10.1111/j.1365-2222.2006.02485.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02485.x), indexed in Pubmed: [16650048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16650048/).
 50. Gerasimov S, Vasjuta V, Myhovykh O, et al. Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children. *Am J Clin Dermatol.* 2010; 11(5): 351–361, doi: [10.2165/11531420-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11531420-000000000-00000).
 51. Yeşilova Y, Çalka Ö, Akdeniz N, et al. Effect of probiotics on the treatment of children with atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2012; 24(2): 189–193, doi: [10.5021/ad.2012.24.2.189](https://doi.org/10.5021/ad.2012.24.2.189), indexed in Pubmed: [22577270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22577270/).
 52. Passeron T, Lacour JP, Fontas E, et al. Prebiotics and synbiotics: two promising approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years. *Allergy.* 2006; 61(4): 431–437, doi: [10.1111/j.1398-9995.2005.00956.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00956.x), indexed in Pubmed: [16512804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16512804/).
 53. Wu KG, Li TH, Peng HJ. Lactobacillus salivarius plus fructo-oligosaccharide is superior to fructo-oligosaccharide alone for treating children with moderate to severe atopic dermatitis: a double-blind, randomized, clinical trial of efficacy and safety. *Br J Dermatol.* 2012; 166(1): 129–136, doi: [10.1111/j.1365-2133.2011.10596.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10596.x), indexed in Pubmed: [21895621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21895621/).
 54. Ricci G, Cipriani F, Cuello-García CA, et al. World Allergy Organization–McMaster University guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015; 8(1): 4, doi: [10.1186/s40413-015-0055-2](https://doi.org/10.1186/s40413-015-0055-2), indexed in Pubmed: [25628773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25628773/).
 55. Johannsson SGO, Bieber T, Dahl T, et al. Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(5): 832–836, doi: [10.1016/j.jaci.2003.12.591](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.12.591), indexed in Pubmed: [15131563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15131563/).
 56. Hon KL, Poon TC, Pong NH, et al. Specific IgG and IgA of common foods in Chinese children with eczema: friend or foe. *J Dermatolog Treat.* 2014; 25(6): 462–466, doi: [10.3109/09546634.2013.848262](https://doi.org/10.3109/09546634.2013.848262), indexed in Pubmed: [24237254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24237254/).
 57. Gałęcka M, Basińska A, Bartnicka A. KyberKompakt-Pro — nowoczesna diagnostyka mikroflory przewodu pokarmowego i jej znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka. *Forum Zakażeń.* 2017; 8(2): 111–116, doi: [10.15374/fz2017007](https://doi.org/10.15374/fz2017007).