

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
MEDICĪNAS FAKULTĀTE  
FARMĀCIJAS PROGRAMMA

## **Probiotiku izvēle atopiskā dermatīta gadījumos**

Maģistra darbs

Autors: Inta Andžāne

Stud. apl. Ib16073

Darba vadītājs: Dr.med. Jolanta Pupure

RĪGA 2018

## ANOTĀCIJA

Alerģijas epidēmijas veicināšanā lielu lomu spēlē mūsdienu attīstītās sabiedrības dzīvesveids, kuru raksturo mikrobiālas floras nomākšana, tā izmainot cilvēka mikrobiotu un negatīvi ietekmējot imūno regulāciju (Fiocchi et al 2015).

Maģistra darba mērķis bija noskaidrot dermatologu viedokli par atopisko dermatītu, ņemot vērā ārstēšanas vadlīnijas, un, izanalizējot zinātniskās publikācijas, izpētīt atopiskā dermatīta ārstēšanas tendences Latvijā, un izpētīt probiotiķu lomu atopiskā dermatīta profilaksē.

Anketas aizpildīja ārsti – dermatologi (praktizējošie ārsti).

Datu analīzei tika izmantotas 70 aptaujas.

**Secinājumi:** Atopiskā dermatīta ārstēšanā visbiežāk izvēlas topiski lietojamus glikokortikosteroīdus: 76% respondentu - *Flutikazonu* saturošus preparātus, 87% - *Metilprednizolonu* saturošus preparātus un 88% - *Fluocinolonu* saturošus preparātus. Kalcineirīna inhibitori tiek izvēlēti sarežģītos gadījumos: atopiskā dermatīta ārstēšanā izvēlās *Pimekrolīmu* (61%) un *Takrolīmu* (59%). Atopiskā dermatīta ārstēšanā ar papildus infekciju visbiežāk izvēlās šaura spektra antibakteriālas vielas *Betametazonu/ Fuzidīnskābi* preparātus (96%), *Hidrokortizonu/ Fuzidīnskābes* preparātus (91%).

Latvijā probiotiķu lietošanu papildus terapijā atopiskā dematīta profilaksē nav tik populāra - to ordinē 6% respondentiem.

**Atslēgvārdi:** atopiskais dermatīts, zarnu mikroflora, probiotikas un prebiotikas

## ABSTRACT

A great role in the progression of allergy epidemic is attributed to the lifestyle of the modern society, characterized by the suppression of microbial flora that in this way alters human microbiota and negatively influences immune regulation.

**The objective of the Master's thesis** was to determine the opinion of dermatologists about atopic dermatitis, considering its treatment guidelines and by analyzing scientific literature, to study the tendencies of atopic dermatitis treatment in Latvia and the role of probiotics in its prophylaxis.

Questionnaires were filled by practising dermatologists. For the data analysis, 70 questionnaires were used.

**Conclusions:** For the treatment of atopic dermatitis, most commonly used topical glucocorticoids are: *Fluticasone* (76%), *Methylprednisolone* (87%) and *Fluocinolone* (88%). In severe cases of atopic dermatitis calcineurin inhibitors are chosen: *Pimecrolime* (61%) and *Tacrolime* (59%). In case of atopic dermatitis and concomitant infection most commonly used wide spectrum antibiotics are: *Betamethazone/Fusidic acid* (96%) and *Hydrocortisone/Fusidic acid* (91%).

Probiotic use in Latvia is not popular, as it is only prescribed to 6% of the respondents.

**Keywords:** atopic dermatitis, intestinal microflora, probiotics, prebiotics

## APZĪMĒJUMU SARAKSTS

<b>Sāisinājums</b>	<b>Latviskais skaidrojums</b>	<b>Angliskais nosaukums</b>
WHO	Pasaules Veselības organizācija	World Health Organization
IFN- $\gamma$	Interferons - gamma	Interferon - gamma
IL-1	Interleikīns - 1	Interleukin - 1
IL-4	Interleikīns - 4	Interleukin - 4
IL-10	Interleikīns - 10	Interleukin - 10
TGF- $\beta$	Transformējošais augšanas faktors - beta	Transforming growth factor - beta
TNF- $\beta$	Tumora nekrozes faktors - beta	Tumor necrosis factor - beta
NF- $\kappa$ B	Kodola faktors kapa B	Nuclear factor kapa B
FAO	Partikas un Lauksaimniecības organizācija	Food and Agriculture Organization
EFSA	Eiropas Pārtikas Drošības pārvalde	European Food Safety Authority
IgE	imunoglobulīns E	Imunoglobulin E
SCORAD	Atopiskā dermatīta smaguma pakāpe	Severity scoring of atopic dermatitis
KZS	Kairinātu zarnu sindroms	

## SATURA RĀDĪTĀJS

ANOTĀCIJA.....	2
ABSTRACT .....	3
APZĪMĒJUMU SARAKSTS.....	4
SATURA RĀDĪTĀJS .....	5
IEVADS .....	7
LITERATŪRAS APRAKSTS .....	7
1. Probiotiku vēsturiskais aspekts.....	8
1.1 Vesela cilvēka zarnu trakts .....	9
1.4 Baktēriju celmi, ko pielieto kā probiotikas.....	15
1.4.1 Liofilizētās probiotiskās baktērijas .....	16
1.4.2 Probiotiku aizsardzība pret kuņģa pH vidi .....	17
1.4.3 Probiotiku kvalitātes kontrole.....	17
1.4.4 Probiotiku drošums un potenciālais risks terapijā .....	18
1.4.5 Probiotiku regulējošās direktīvas .....	20
1.5 Probiotiku terapijas iespējas .....	21
1.5.1 Kairinātu zarnu sindroma ārstēšanā.....	21
1.5.2 Neiroloģisko slimību ārstēšanā.....	23
1.5.3 Vēža ārstēšana .....	24
1.5.4 Laktozes nepanesamība .....	24
1.5.5 Alerģiska rinīta ārstēšana.....	25
1.5.7 Probiotiku terapijas nākotnes ražošanas un terapijas virzieni .....	28
1.6 Alerģija, tās nozīmīgums, iedalījums un raksturojums .....	29
1.7 Dermatīts un tā klīniskās izpausmes.....	29
1.7.2 Dermatīta klasiskā terapija .....	32
1.8 Probiotikas atopiskā dermatīta gadījumos.....	35
2. MATERIĀLI UN METODEDES.....	41

3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA .....	42
3.1. Anketēšana .....	42
SECINĀJUMI .....	62
PATEICĪBAS .....	63
IZMANTOTĀ LITERATŪRA .....	64
PIELIKUMI.....	79

## IEVADS

Alerģisko reakciju straujo attīstības tendenci mūsdienu sabiedrībā galvenokārt raksturo mikrobiālas floras nomākšana, kas līdz ar to negatīvi ietekmē imūno regulāciju (Fiocchi et al 2015). Probiotikas spēj īstenot savus labvēlīgos efektus uz cilvēka organismu vairākos veidos: modulē epitēlija šūnu barjeras integritāti, stimulējot epitēlija mucīna izveidi, regulē gļotu sekrēciju, maina pH vidi, izstrādā baktericīnus, regulē citokīnu ekspresiju (Ranco et al., 2007).

Nepietiekama mikrobiāla daudzveidība ir zināma kā vairāku hronisko saslimšanu riska faktors, piemēram, insulīna rezistences un aptaukošanās gadījumos (Distrutti et al., 2016). Tādējādi saimnieka organisma mikrobiotas modificēšana ar prebiotiskiem uztura bagātinātājiem vai probiotiskiem organismiem ir kļuvusi par populāru terapeitisko un kopējo veselību uzlabojošo stratēģiju (Guarner et al., 2017).

Veseliem indivīdiem Pasaules Alerģijas Organizācija iesaka lietot probiotikas grūtniecības un krūts barošanas laikā sievietēm, kuru bērniem ir augsts alerģijas attīstības risks, balstoties uz alerģijas esamību pirmās pakāpes radniekiem (Fiocchi et al., 2015).

**Darba mērķis:** Noskaidrot dermatologu viedokli par atopisko dermatītu, ņemot vērā ārstēšanas vadlīnijas, un, izanalizējot zinātniskās publikācijas, izpētīt atopiskā dermatīta ārstēšanas tendences Latvijā, un izpētīt probiotiķu lomu atopiskā dermatīta profilaksē.

### **Darba uzdevumi:**

- 1) Uzzināt ārstu viedokli par atopiskā dermatīta izplatību un provocējošiem faktoriem,
- 2) Noskaidrot atopiskā dermatīta diagnostikas un ārstēšanas specifiku Latvijā,
- 3) Uzzināt, vai dermatologi ir informēti par probiotiķu pielietojumu atopiskā dermatīta profilaksē.

# LITERATŪRAS APRAKSTS

## 1. Probiotiku vēsturiskais aspekts

Zarnu mikrofloras uztura bagātinātāju izmantošanu datē ar XX. gadsimta sākumu, kad krievu biologs Ilja Mečnikovs atklāja, ka fermentēto piena produktu uzņemšana pozitīvi ietekmē dzīvildzi, aizvietojot veselībai bīstamas resnās zarnas baktērijas (Mackowiak, 2013). Bet jau 1917. gadā A. Nissle izdalīja nepatogēno *E. Coli* no fēcēm kareivim, kuram nebija dizentērijas, ko ierosinātāja baktērija (*Shigella*) (Mackowiak, 2013). Anrī Tisser mikrobiologs no Pastēra institūta izdalīja baktēriju *Bifidobacterium* no jaundzimušā fēcēm un nosauca šo baktēriju par *Bacillus bifidus*. A.Tisser izvirzīja hipotēzi, ka bifidobaktērijas varētu pielietot, lai mazinātu diareju zīdaiņiem (Mackowiak, 2013).

1965. gadā Lilley un Stilewell noformulēja probiotiku definīciju, apgalvojot, ka tās stimulē citu baktēriju augšanu, bet jau 1969. gadā Roj Fuller uzsvēra, ka ne mazāk svarīgs aspekts ir tas, ka probiotikas ir dzīvi mikroorganismi un spēj mijiedarboties ar slikto zarnu mikrofloru (Mackowiak 2013).

Probiotiku izpēte kopš tā laika ir krietni attīstījies, un tikai pēdējo desmit gadu laikā ir publicēti vairāk nekā 5000 raksti, kuros detalizēti aprakstīts to labums veselībai (Verna et al., 2010).

2001. gadā Pārtikas un Lauksaimniecības organizācija (FAO) un Pasaules Veselības organizācija (WHO) tika pilnībā nedefinēts, kas ir probiotikas un svarīgākie nosacījumi, lai tās varētu saukt par probiotikām (Guarner et al., 2017).

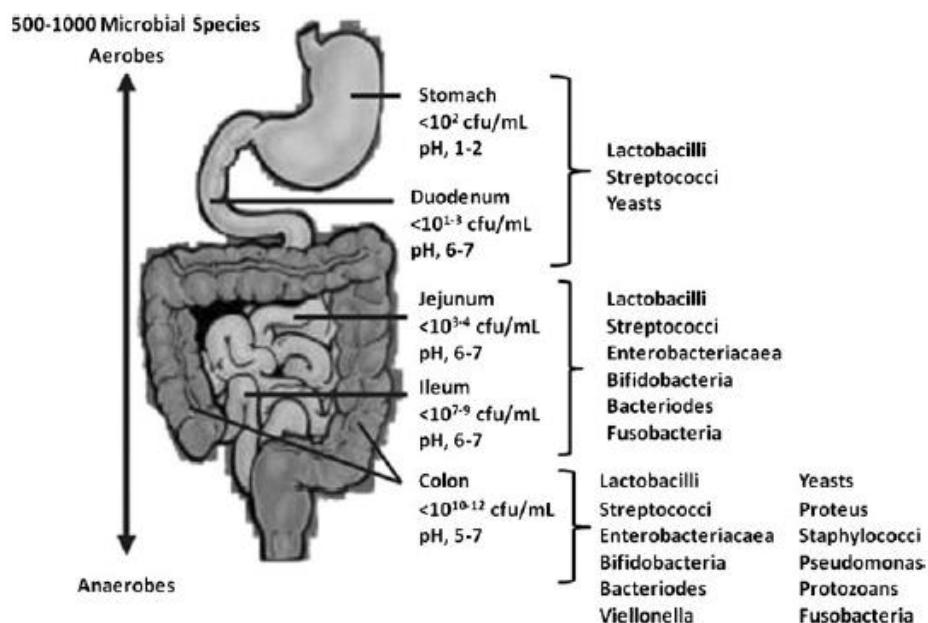
## 1.1 Vesela cilvēka zarnu trakts

Cilvēki ir evolucionējuši, lai nodibinātu un uzturētu relatīvo līdzsvaru ar dinamisko un evolucionējošo mikrobiālo pasauli. Līdz ar to epidermālas virsmas, resnā zarna, vagīna un respiratorais trakts kalpo par mājvietu bioloģiski daudzveidīgām mikrobiālām kopienām, ko sauc par mikrobiotu un kas satur galvenokārt nepatogēnas bakteriālas sugas (Costello et al.,2009).

Zarnu mikroflora ir vesela kuņģa – zarnu trakta rādītājs, kurš nodrošina bioķīmiskos, metaboliskos, imunoloģiskos procesus organismā. Cilvēka zarnu mikroflorā ir vairāk nekā 500 mikroorganismu sugu un aptuveni  $10^{14}$  funkcionālās baktēriju šūnas, kā arī sēnītes, rauga sēnītes, un viensūņņi (*1.1.1 attēls*). Mutes dobumā visvairāk atrodami *Streptococcus*. Skābās vides dēļ kuņģī baktēriju ir maz, tomēr veselam cilvēkam kuņģī atrod līdz  $10^2$  baktēriju vienā mililitrā, visbiežāk *Lactobacilli*, *Enterococci* un *Helicobacter*. Tievajā tukšajā zarnā māj 10<sup>3-4</sup> vienā mililitrā, bet likumainajā tievajā zarnā māj 10<sup>7-9</sup> vienā mililitrā, piemēram, *Enterobacteriaceae* - gramnegatīvas, fakultatīvi anaerobas. Baktēriju daudzveidība palielinās virzienā uz resno zarnu, kur dzīvo līdz  $10^{12}$  -  $10^{14}$  mikroorganismu uz vienu mililitru. Bez tādām labajām baktērijām kā *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* un *Escherichia coli*, zarnu mikrofloras neatņemama sastāvdaļa ir raugi un *Staphylococci*, kā arī patogēni potenciāli, piemēram, *Clostridium difficile*, *Klebsiella*, *Enterobacter* u.c) (Costello et al.,2009).

Bifidobaktērijas (*Bifidobacterium*) un laktobaktērijas (*Lactobacillus*) spēj producēt pienskābi, tādēļ galvenokārt atrodas cilvēka kuņģa - zarnu traktā. Bifidobaktērijas – anaerobie, grampozitīvie mikroorganismi, kas neveido sporas, galvenokārt atrodas resnajā zarnā *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* u.c. Laktobaktērijas - grampozitīvās nūjiņas jau sastopamas kopš piedzimšanas visā kuņģa - zarnu traktā, tās kolonizējas mutē līdz pat resnajai zarnai, kur uztur pH 5,5-5,6. Laktobaktērijas bieži atrodas mātes pienā. Laktobaktērijas savā dzīves ciklā producē pienskābi, ūdeņraža peroksīdu, lizocīmus, bakteriocīnus un tiem līdzīgas vielas, bloķē patogēno mikroorganismu adhēziju. Enterokoki – grampozitīvas lodveida baktērijas, zarnu mikroflorā satopami *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* u.c. Jaundzimušajiem enterokoki paradās jau pirmajās stundās pēc piedzimšanas. Bērnu

organismos, kuri tiek baroti ar krūti, to populācija sasniedz  $10^6$ - $10^7$  uz vienu mililitru, bet, mākslīgi barojot, līdz  $10^8$ - $10^9$  uz vienu mililitru (Costello et al., 2009).



1.1.1 att. Mikrobiotu saturs vesela cilvēka kuņģa zarnu traktā (Govender et al., 2014)

Vislabāk izpētītas ir resnās zarnas baktērijas, bet mazāk ir zināms par ādas, elpceļu un tievās zarnas mikrobiotu. Zīdaiņu pirmajos dzīves mēnešos to resnajā zarnā dominē *Bifidobacterium* gēna mikrobiotas pārstāvji, kas spēj vairoties uz piena oligosaharīdiem. Zarnu mikrobiotas sastāvs paliek komplicētāks, kad papildus pienam bērna ēdienam pievieno cieto pārtiku, un ievērojami izmainās pēc krūts barošanas pārtraukšanas (Fallani et al., 2011). Dzīves agrīnos posmos, laikā kad attīstās imunoloģiskie pamati, zarnu mukozas slānī zīdaiņu zarnu mikrobiotas sastāvā notiek vairākkārtējas izmaiņas. No imunoloģiskā viedokļa šīs izmaiņas skar antigēnu daudzumu, kā arī bakteriālo organismu masu. Lai gan pārsvarā zināšanas par cilvēka mikrobiotu ir iegūtas no zarnu izpētes, līdzīgas izmaiņas vistīcāmāk notiek arī citās ķermeņa daļās (Iweala et al., 2006).

## 1.2 Probiotikas un prebiotikas

**Probiotikas** – dzīvie organismi, kurus ievadot organismā pietiekamā koncentrācijā, tie labvēlīgi ietekmē un uzlabo saimnieka veselību.

**Prebiotikas** – selektīvi fermentētās vielas, kas iedarbojas uz organismu, veicinot vēlamo baktēriju augšanu un baktēriju aktivitāti zarnās, kā rezultātā uzlabo slimnieka veselību.

**Simbiotikas** – produkti, kuri satur gan probiotikas, gan prebiotikas un uzlabo slimnieka veselību.

Probiotikas darbojas trīs līmeņos zarnas lūmenā un zarnas gļotādas slānī, uzlabojot gļotādas barjerfunkciju epitēlijšūnu līmenī, kā arī uzlabojot gļotādas imūnsistēmas funkciju, ārpuszarnas imūnsistēmas, nervu sistēmas, aknu un citu sistēmu līmenī.

Prebiotikas sastopamas cilvēka ikdienas uzturā, piemēram, putrās, šokolādē, piena produktos u.c., tās palīdz uzturēt mikroorganismu simbiotiskās attiecības. Visbiežāk sastopamās prebiotikas ir polisaharīdi (inulīns, dekstrīns), oligofruktoze (banānos, sīpolos, medū, kā arī to var iegūt no cigoriņu saknes), disaharīdi (laktuloze), monosaharīdi (ksilīts, sorbīts), antioksidanti, nepiesātinātās taukskābes u.c.

Jāņem vērā, ka prebiotikas nedrīkst hidrolizēties, saskaroties ar gremošanas fermentiem, uzsūkties augšējos gremošanas traktos, tām selektīvi jāstimulē noteiktas grupas mikroorganismus resnajā zarnā.

Laktuloze ir sintētisks disaharīds, kuru pielieto aizcietējumu un aknu encefalopātijas ārstēšanā. Oligosaharīdu fermentācija resnajā zarnā veicina bifidobaktēriju vairošanos, uzlabo kalcija uzsūkšanos, veicina peristaltiku, normalizē fekāliju konsistenci, samazina lipīdu daudzumu asinīs (Guarner et al., 2017).

Inulīns - viena no pētītākajām prebiotikām un visplašāk izmantojama ražošanas industrijā. Inulīns ir polisaharīds, kas sevī ietver D-fruktozi, kas satur arī oligosaharīdus. Cilvēka uzturā dienas norma būtu no 3-11 gramiem. Klīnisko pētījumu rezultātā tika pierādīts, ka inulīns uzlabo kalcija, magnija, kā arī dzelzs uzsūkšanos. Tika izvirzīta hipotēze - mikroorganismi fermentācijas procesā resnajā zarnā ražo pienskābi, etiķskābi u.c., samazina

pH un kalcijs – fosfātu - magnija disociācijas kompleksu reakcijas, kā rezultātā palielina jonizētā kalcijs koncentrāciju un uzlabo pasīvo kalcijs transportu caur membrānu (Scholz-Ahrens et al., 2007).

Klīniskajos pētījumos (ilgums 1 gads) piedalījās 100 bērni, iegūtie rezultāti ļāva apgalvot, ka, ikdienā lietojot inulīnu, kas bagātināts ar oligosaharīdiem, kopējā kaulu mineralizācija-uzlabojās par 40 %, kā arī uzlabojās kalcijs absorbcija kaulos (Scholz-Ahrens et al., 2007).

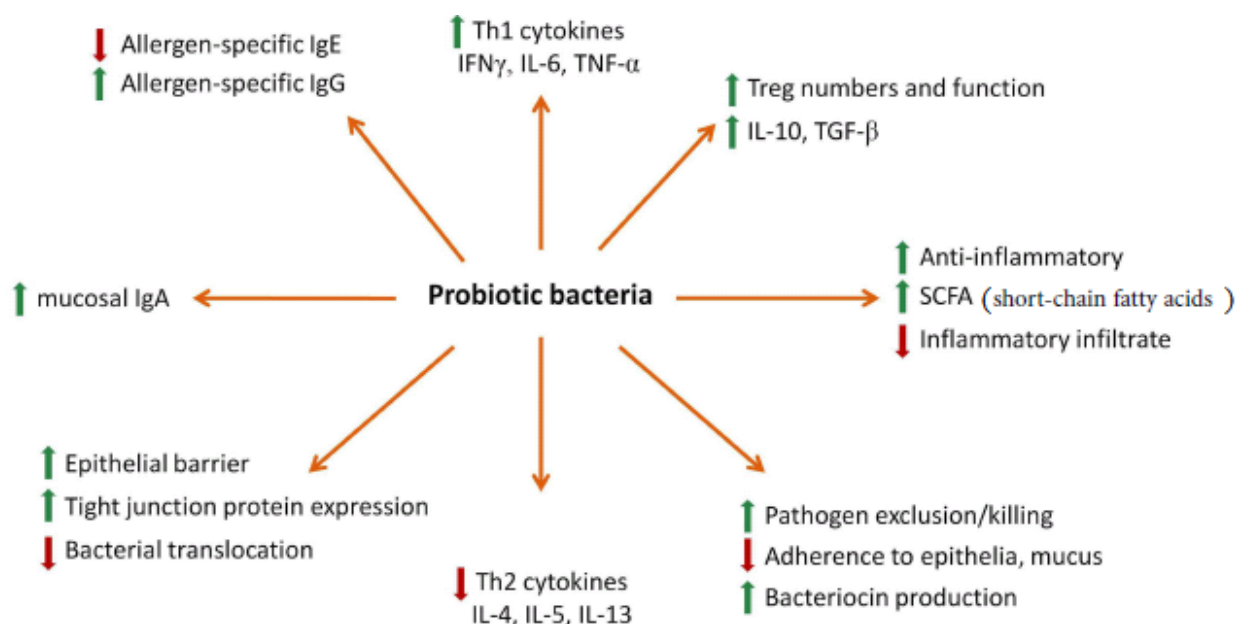
Klīniskajā pētījumā meitenes vecumā no 10 līdz 15 gadiem ik dienu saņēma 15 g inulīnu, kas bagātināts ar oligosaharīdiem. Tika novērots, ka kalcijs absorbcija paaugstinājās par 10,8%, bet diennakts kalcijs absorbcija pieauga līdz 90 mg, savukārt kalcijs sekrēcija ar urīnu palika nemainīga (McCabe et al., 2015).

Klīniskajā randomizētā - dubultklā pētījumā piedalījās sievietes pēc menopauzes, kuras saņēma 10 gramus inulīna dienā, kalcijs absorbcija palielinājās tikai tām sievietēm, kurām menopauzes ilgusi jau 6 gadus. Tas tika skaidrots ar to, ka sievietēm, kurām periods pēc menopauzes ir īsāks, kalcijs absorbciju traucē hormonālās izmaiņas sievietes organismā. Inulīna lietošana uzturā osteoporozes profilaksei varētu būt labs risinājums (Coxam,2007)

### **1.3 Probiotiku darbības mehānisms**

Kā norādīts (1.3.2. attēlā) pastāv vairāki mehānismi, ar kuru palīdzību probiotikas spēj potenciāli īstenot savus labvēlīgos efektus uz saimnieka organismu, un pēc to dabas tos var klasificēt epitēliālajos, mikrobioloģiskajos vai imunoloģiskajos: 1) probiotiskās baktērijas var modulēt epitēlija šūnu barjeras integritāti, stimulējot epitēlija mucīna izveidi, 2) regulēt gļotu sekrēciju, 3) mainīt pH vidi, kas nav vēlama patogēnajām baktērijām, 4) izstrādāt baktericīnus, 5) inhibēt patogēnu abhēziju, inaktivēt superoksīdu brīvos radikāļus, 6) regulēt *Lamina propria* citokīnus, piemēram, interleikīns -10 (IL-10), interleikīns 4 un 5, interleikīns 12, tumora nekrozes faktors beta (TNF-β) u.c, 7) aktivizē T limfocītus, kas ir saistīti ar šūnu mediēto imunitāti un humorālo imunitāti, 8) stimulē makrofāgu darbību, kas prezentē antigēna

MHC II klases molekulu B limfocītiem un plazmas šūnas producē imunoglobulīnu A (IgA) 9) stimulē dentrītisko šūnu antigēna prezentāciju caur MCH I klases molekulām, kas veicina galētājšūnu specifisku citokīnu izdalīšanu (Caballero-Franco et al., 2007). Probiotikas ievērojamos daudzumos ražo īsas ķēdes taukskābes pēc diētisko šķiedru fermentēšanas, kā arī uzrāda stipru pretiekaisuma un epiteliālo aktivitāti (Macia et al., 2012).

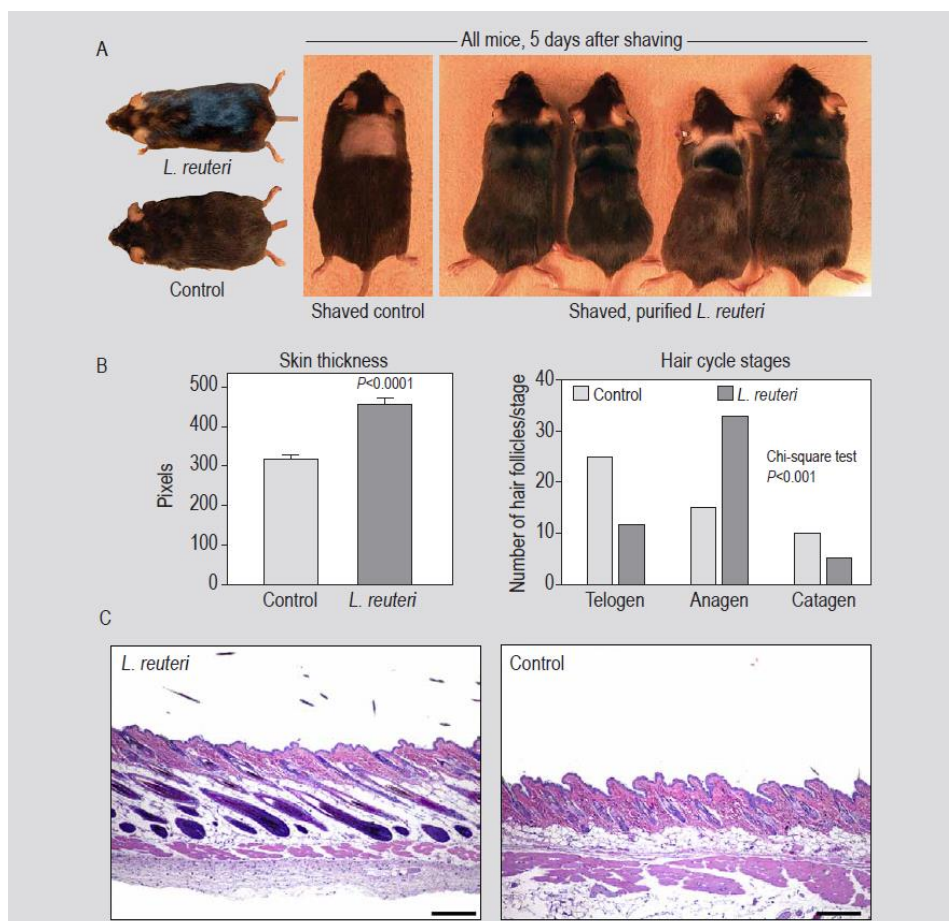


### 1.3.2. att. Probiotiku epiteliālie, mikrobioloģiskie, imunoloģiskie darbības mehānismi

(Bermudez-Brito et al., 2012)

*Levkovich* (2013) un kolēģi novēroja ievērojamu uzlabojumu ādas un gļotu stāvoklī C57BL/6 pelēs pēc to barošanas ar probiotiku saturošu jogurtu salīdzinājumā ar dzīvniekiem, kurus baroja ar standarta barību un kuriem novēroja zemāku matu blīvumu, alopeciju un dermatītu. Ar probiotikām bagātas diētas lietošana pētāmajām pelēm veicināja ievērojami biezākas ādas un folikulu veidošanos pēc histofotometrijas datiem (Schneider et al., 2009). *Lactobacillus reuteri* lietošana pelēs augšup-regulēja pretiekaisuma seruma proteīna IL-10 līmeni, vienlaikus lejup-regulējot patogēno mikrobiālo infekciju attīstībā iesaistīta IL-17A

līmeni. Viens no būtiskiem citokīniem, kas nodrošina apmatojuma kvalitātes uzlabošanu, ir IL-10, jo pelēm, kuram bija šī pretiekaisuma citokīna deficīts, pat pēc probiotiku lietošanas nenovēroja apmatojuma uzlabojumu. Probiotiskie mikrobi inducēja IL-10, tā pastiprinot imūno toleranci un gļotas membrānu biezumu, kā arī atjaunojot epiteliālo barjeru darbību (1.3.3.attēls) (Erdman and Poutahidis 2014;).



1.3.3. att. *Lactobacillus reuteri* lietošana peļu modeļos (Erdman and Poutahidis 2014).

## 1.4 Baktēriju celmi, ko pielieto kā probiotikas

Atrodoties dzemdē, auglis dzīvo sterilā vidē, dzemdību laikā, izejot cauri dzemdību ceļiem, bērna gastrointestinālais trakts tiek inokulēts ar mātes un apkārtējas vides baktērijām (Guarner et al., 2017).

Biežāk izmantotie baktēriju celmi komerciālajos nolūkos, kā probiotikas, ir laktobaktērijas *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus Casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* u.c, bifidobaktērijas *Bifidobacterium bifidus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum* u.c., kā arī citi mikroorganismi *Escherichia coli*, *Saccharomyces boulardis*, *Streptococcus thermophilus*, *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecium* u.c. (Guarner et al., 2017).

Lai mikroorganismu varētu saukt par probiotiku, tam jāatbilst noteiktiem kritērijiem, ko ir izstrādājusi Pasaules Veselības organizācija (WHO, *World Health Organization*): 1) mikroorganismu efektivitāte ir pierādīta randomizētos kontrolētos pētījumos, 2) ir fenotipiskā un genotipiskā klasifikācija, 3) tas ir dzīvs mikroorganisms, 4) nav patogēnisks un toksisks, 5) drošs, labvēlīgi ietekmē cilvēkā organismu, 6) izturīgs pret skābu kuņģa pH, 5) stabils līdz uzglabāšanas laikā norādītajam termiņam (Guarner et al., 2017).

Bērnu pārtika jāizvēlas tāda, kas maksimāli spētu nodrošināt mazuļa veselīgu attīstību un labsajūtu atbilstošajā vecumā. Tāpēc ir svarīgi vērst uzmanību uz produkta sastāvdaļām, lai tas saturētu visus mazuļa attīstībai nepieciešamos vitamīnus, minerālvielas un ieteicamos probiotiķus. Svarīgākie probiotiķi, ko izvirzījuši pediatrijā, lai mazinātu mazo pacientu veselības problēmas un atvieglotu ikdienas dzīves rūpes, ir mikroorganismu celmi *Lactobacillus reuteri* DSM 17938  $10^8$ , kas divas reizes dienā pielietojams bērniem koliku, antibiotiku izraisītas caurejas, kairinātu zarnu sindroma un infekciozās diarejas gadījumā; *Streptococcus salivarius* K12 mutes dobuma veselībai, tonsilīta, laringīta un dentālā kariesa gadījumā; *Lactobacillus rhamnosus* GG  $10^{10}$ - $10^{11}$  divas reizes dienā akūtas diarejas, ekzēmu un atopiskā dermatīta gadījumā, kā arī govs olbaltumvielu izraisītās alerģijas un kairināta zarnu sindroma gadījumā; *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces Cerevisiac* 200 mg trīs reizes dienā pie akūtas diarejas; *Bifidobacterium lactis* BB12 antibiotiku izraisītas diarejas gadījumā. Komplekss, ko pielieto čūlainā kolīta ārstēšanā, ir VSL#3

*Lactobacillus acidophilus* SD5212, *Lactobacillus casei* SD5218, *Lactobacillus bulgaricus* SD5210, *Lactobacillus plantarum* SD5209, *Bifidobacterium longum* SD5219, *Bifidobacterium infantis* SD5220, *Bifidobacterium breve* SD5206, *Streptococcus thermophilus* SD5207 no  $4^{10}$  –  $9^{10}$  divas reizes dienā (Dragana, 2018).

#### **1.4.1 Liofilizētās probiotiskās baktērijas**

Liofilizētās probiotikas tiek plaši izmantotas kā probiotisko baktēriju piegādes veids gastrointestinālajā traktā. Liofilizēšana pasargā probiotiku dzīvotspēju (Zarate et al., 2006). Taču pati par sevi liofilizēšana ir kaitīga baktēriju izdzīvošanai, tādejādi bieži vien ir nepieciešami aizsardzības pasākumi, izmantojot sasaldēšanas-žāvēšanas metodi, piemēram, krioprotekciju. Pateicoties tai, krietni lielāks daudzums dzīvotspējīgu baktēriju sasniedz zarnu traktu, kā arī tās izmantošana ļauj samazināt ražošanas izmaksas, jo krioprotektanti ir samērā lēti. Tradicionāli krioprotekcijai izmanto produktus uz piena bāzes – laktozi un beztauku pienu, taču to veicināta aizsardzība pie baktēriju liofilizēšanas ir īsa, un baktēriju dzīvotspēja var samazināties jau pēc dažu mēnešu uzglabāšanas. Par krioprotektantiem var kalpot arī askorbīnskābe, kas uzrāda lielāku efektivitāti krioprotekcijā un paildzina baktēriju uzglabāšanas ilgumu (Zarate et al., 2006). Alternatīva pieeja ir mikroiekapsulēšana, ko arī var izmantot pie sasaldēšanas-žāvēšanas. Salīdzinājumā ar tradicionālo krioprotekciju mikroiekapsulēšanai ar polisaharīdu vai uz proteīniem balstītām sistēmām ir ievērojami lielāka efektivitāte baktēriju pasargāšanā un uzglabāšanā. Arī sasaldēšanas-žāvēšanas parametriem ir liela nozīme baktēriju dzīvotspējas nodrošināšanā atkarībā no baktēriju dzimtas: dažas probiotiskas baktērijas var izdzīvot zemākās temperatūrās salīdzinājumā ar citām. Šādu efektu var izskaidrot ar baktēriju šūnu membrānas struktūru, kas ietekmē baktēriju rezistenci pret zemām temperatūrām (Juarez et al., 2004).

## 1.4.2 Probiotiku aizsardzība pret kuņģa pH vidi

Par būtisku probiotiku terapijas izaicinājumu var uzskatīt tādu apvalka izstrādi, kas aizsargātu probiotiku baktērijas no kuņģa apkārtējās vides, kamēr probiotikas nonāk zarnās, kur arī notiek to labvēlīgo efektu īstenošana. Hidroksipropil metilcelulozes ftalāts tika pārbaudīts kā apvalks, kas “nogādātu” *Lactobacillus fermentum* simulētajos cilvēka kuņģa un zarnu apstākļos (Klayraung et al., 2009). Tika atrasts, ka šāds apvalks ne tikai aizsargāja probiotikas, bet arī veicināja augsti izturīgu un bakteriālo dzīvotspēju. Kā vienu no palīgvielām izmantoja arī ar karboksimetilu bagātu amilozes cieti, kas salīdzinājumā ar bieži izmantoto parasto cieti nodrošina daudz spēcīgāku probiotiku aizsardzību kuņģa vidē (Calinescu et al., 2005). Nesen veiktajos pētījumos pārbaudīts arī biopolimērs sukcinilētais  $\beta$ -laktoglobulīns, kam arī piemīt pret kuņģa vidi rezistentās īpašības. To pievienojot tabletēm ar probiotikām, novēroja veiksmīgu *Bifidobacterium longum* piegādi zarnās (Poulin et al., 2011). Sūkālu proteīna izolāts, ko iegūst siera ražošanā, ir bijis efektīvs *Lactobacillus* baktēriju piegādē simulētajos kuņģa apstākļos. Tālākie pētījumi par komerciāli pieejamo pārtikas produktu izmantošanu probiotiku apvalku veidā tika veikti, izmantojot pienu, ko iekapsulēja ar enzīmu-inducētu gēla palīdzību. Arī tas uzrādīja krietnu baktēriju izdzīvošanas līmeņa palielināšanos, salīdzinot ar neiekapsulētajām probiotiskajām baktērijām. Visticamāk tas iespējams tāpēc, ka piena proteīniem ir spēja veikt buferizēšanu, tā nepieļaujot lielas izmaiņas pH koncentrācijā un tā aizkavējot zemo kuņģa pH kaitīgo ietekmi uz probiotisko baktēriju kopumu (Heidebach et al., 2009).

## 1.4.3 Probiotiku kvalitātes kontrole

Ar licencēto probiotisko produktu pārbaudi Eiropā nodarbojas Eiropas Pārtikas nekaitīguma iestāde (*EFSA European Food Safety Authority*). Vairāki komerciāli pieejamu dzīvnieku un cilvēka probiotiku uztura bagātinātāji netiek pilnībā aprakstīti uz etiķetes. Tikai

43% no cilvēkiem domātām probiotikām un 8% no dzīvniekiem domātām ir atbilstošs apzīmējums. Ar to saprot neatbilstošus bakteriāla sastāva aprakstus, nenorādītus nosaukumus, nenoteiktus celmus, neeksistējošus vārdus un novecojušus nosaukumus. Tikai uz 76% no cilvēkiem un 22% no dzīvniekiem paredzētām probiotikām Kanādā tika norādīta informācija par bakteriālām koncentrācijām (Weese, 2003).

#### 1.4.4 Probiotiku drošums un potenciālais risks terapijā

Neskatoties uz to, ka probiotiku labvēlīgie efekti tika izpētīti vairāku slimību gadījumos, informācija par to drošību nav pietiekami aprakstīta. Sakarā ar to, ka probiotikas bieži vien tiek pārdotas kā pārtikas piedevas, būtu jānosaka to izmantošanas drošums lietošanai vispārējā populācijā. Lai probiotikas varētu tikt izmantotas kā zāļu vielas (slimību novēršanai, profilaksei vai mazināšanai), ir nepieciešams, lai probiotiku drošības novērtējuma rezultātā veidojas līdzsvars starp to lietošanas ieguvumiem un riskiem. Svarīgi ir izvērtēt arī probiotiku ražošanas kontroli, lai izvairītos no probiotiku kontaminācijas ar mikrobiem vai citām vielām. Ne mazāk svarīgas ir probiotiku lietojamās devas, ievadīšanas veids un alerģisko materiālu (piemēram, piena proteīnu) esamība probiotiku sastāvā (Hempel et al., 2011).

Veselības izpētes un kvalitātes aģentūra (*Agency for Healthcare Research and Quality*) 2011. gadā ir izdevusi atskaiti, kurā tika apskatīti 622 zinātniskie raksti un kopumā apskatītas 6 probiotiku ģintis: *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* un *Lactobacillus*. Pētījuma autori secināja, ka, neskatoties uz to, ka šajos rakstos netika atklāti šo probiotiku lietošanas riski, apskatītā literatūra nevarēja dot viennozīmīgu pierādījumu šo probiotiku drošumam (Hempel et al., 2011). Lai spriestu par probiotiku drošumu, zinātniskajos apskatos būtu nepieciešams publicēt arī drošības un toksikoloģijas datus, ko zinātnieki no rakstiem izslēdz, uzskatot, ka nav pamata sagaidīt, ka probiotiku lietošana būs nedroša. Taču 2012. gadā publicētā atskaite no Pārtikas un Agrikultūras Organizāciju (FAO) uzsver, ka probiotiku lietošana teorētiski var izsaukt sekojošas blakusparādības: 1) gēnu pārneši, 2) kaitīgus metabolos efektus, 3) sistēmiskās infekcijas un 4) pārmērīgu imūnās sistēmas stimulēšanu uzņēmīgos indivīdos. Šajā atskaitē tika ieteikts, jaunajās probiotikas

cilmēs noteikt drošību, nosakot klīniskajos pētījumos antibiotiku rezistenci, hemolītisko potenciālu, toksīnu veidošanos, metabolos efektus (piemēram, žults sāļu dekonjugāciju un D-laktāta veidošanos). Ideālā gadījumā probiotikām jābūt arī novērotām pēc to izlaišanas tirgū un to efekti ir jāizpēta arī imūni kompromitētos dzīvniekos, lai noteiktu probiotiku organismu spēju inficēt šo saimnieka organismu (Morelli et al., 2012).

Vairākos rakstos tika aprakstītas sistēmiskas infekcijas, ko izraisīja probiotiku lietošana slimniekos pirms simptomu parādīšanās. Visbiežāk ziņo par fungēmiju jeb sēnīšu infekciju asinīs; 33 atskaitēs ziņoja par *Saccharomyces cerevisiae* vai *Saccharomyces boulardii* esamību asinīs pēc *Saccharomyces boulardii* lietošanas (Santino et al., 2014). Bakterēmija tika novērota vismaz 8 pētījumos, kuros lietoja *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus GG*, un *Lactobacillus casei* (Vahabnezhad et al., 2013). Sepsī atklāja 9 pētījumos, kuros tika izmantotas *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG*, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium breve* vai probiotiku kombinācijas. Ziņots arī par *L.* un *Streptococcus* probiotiku lietošanas izraisīto endokardītu (Presterl et al., 2001), bet divreiz ir ziņots par abscesu attīstīšanos pēc *Lactobacillus rhamnosus* lietošanas (Conen et al., 2009). Taču pierādījumi par *Lactobacillum* drošību nāk no viena plaša pētījuma, kurā tika ziņots, ka pēc *Lactobacillus rhamnosus GG* lietošanas nebija palielinājusies bakterēmijas izplatība Somijas populācijā no 1990. līdz 2000. gadam (Salminen et al., 2002).

Runājot par probiotiku efektiem uz metabolo aktivitāti, viens klīniskais pētījums izraisīja nopietnas bažas par probiotiku lietošanas drošumu – tā sauktais PROPATRIA pētījums (Besselink et al., 2008). Šajā randomizētajā, dubultaklajā, ar placebo kontrolētajā pētījumā noteica vairāku dzimtu probiotisko baktēriju spēju novērst infekcijas komplikācijas gandrīz 300 pacientos ar smagu pankreatītu. Individu grupā, kas saņēma probiotikas, tika novērota lielāka mirstība, ko attiecināja uz zarnu išēmiju. Autori spekulēja, ka šo nelabvēlīgo efektu varētu izraisīt probiotiku lietošanas provocēta palielināta zarnu gļotādas prasība pēc skābekļa pacientos ar jau samazinātu asins plūsmu. Ir iespējams arī tas, ka probiotiku lietošana varēja izraisīt iekaisuma reakciju tievajā zarnā, tā samazinot asins plūsmu kapilāros. Sakarā ar to, ka probiotikas var ietekmēt gan iedzimto, gan iegūto imunitāti, tajā skaitā citokīnu sekrēciju un dendrītu šūnu darbību bažas par to spēju pārlietu stimulēt imūno atbildi dažos indivīdos, iespējams, noved pie autoimūno saslimšanu vai iekaisumu attīstīšanās (Veckman et al., 2004).

Pie laktāta baktērijām pieder plazmīdas, kas satur gēnus, kuri savukārt var veicināt rezistences attīstību pret eritromicīnu, tetraciklīnu, streptomīcīnu, streptogramīnu vai

makrolīdiem. Taču, neskatoties uz teorētiski iespējamo laterālo gēnu pārnesi starp probiotikām un citiem organismiem zarnās vai ārpus tām, nav pieejami klīniskie pierādījumi par antimikrobiālas rezistences pārnesi. Neskatoties uz pretrunām sakarā ar nepieciešamību ziņot par probiotiku drošumu, to pieaugošā izmantošana, lai ārstētu, novērstu vai atvieglotu slimības, pastiprina nepieciešamību ziņot drošības un toksikoloģijas datus. Ir nepieciešama pētāmo probiotiku klīniska novērošana un uzlabota ziņošana par blakusparādībām, īpaši imūni kompromitētos pacientos, priekšlaicīgi dzimušos bērnos (Gevers et al., 2003).

#### **1.4.5 Probiotiku regulējošās direktīvas**

Probiotiku kā pārtikas sastāvdaļas statuss nav noteikts starptautiski. Probiotikas atšķiras no zālēm vairākos aspektos, īpaši pēc to prasībām. Zāļu vielām ir jānorāda, ka to terapija būs efektīva un ka tie apstādinās vai novērsīs slimību, bet pārtikas piedevas un uztura bagātinātāji var tikai uzlabot kopējo veselības stāvokli. Pārtikas piedevām saskaņā ar Eiropas regulām var norādīt to: 1) īpašības, 2) uz zinātniskiem pierādījumiem balstītu iedarbību uz veselību un 3) iedarbību uz slimības risku samazināšanu, kurus iepriekš autorizē Eiropas līmenī (EFSA - Eiropas Pārtikas Drošības pārvalde) (Guarner et al., 2017). Šī pārvalde ir izdevusi arī savus kritērijus probiotiskām vielām un pārtikas ražošanā izmantojamiem mikroorganismiem. Šajos kritērijos ir minēts svarīgs punkts: probiotikām jābūt aktīvam un pieejamām zarnās pietiekamā daudzumā, lai spētu pavairoties. Pēc pieejamās literatūras, lai iegūtu pagaidu zarnu kolonizāciju ar laktāta baktēriju, nepieciešamas vismaz,  $10^9$  dzīvo izolēto baktēriju celmu dienā. Probiotiku lietošana ir iespējama, ja tās devas un lietošana ir pierādīta randomizētajos kontrolētajos pētījumos. Uz iepakojuma jābūt formulējumam par pieejamo šūnu daudzumu un jābūt garantijai, ka šāds daudzums dzīvo baktēriju pastāvēs visā glabāšanas ilgumā pie norādītiem glabāšanas nosacījumiem (Andersson et al., 2001).

## 1.5 Probiotiku terapijas iespējas

Cilvēka zarnās dzīvojošo simbiotisko, komensālo un patogēno mikroorganismu kopumu definē kā zarnu mikrobiotu. Tā tiek iegūta pēc piedzimšanas un gandrīz pilnībā tiek iegūta no mātes. Dzīves gaitā zarnu mikrobiota mainās atkarībā no apkārtējās vides faktoriem, piemēram, zāļu izmantošanas, diētas un saslimšanām. Nepietiekama mikrobiāla daudzveidība ir zināma kā vairāku hronisko saslimšanu riska faktors, piemēram, insulīna rezistences un aptaukošanās gadījumos (Distrutti et al., 2016).

Tādējādi saimnieka organisma mikrobiotas modificēšana ar prebiotiskiem uztura bagātinātājiem vai probiotiskiem organismiem ir kļuvusi par populāru terapeitisko un kopējo veselību uzlabojošo stratēģiju. Randomizēto pētījumu rezultātā probiotiku un prebiotiku ietekme uz kuņģa - zarnu trakta slimībām, kad var lietot probiotikas: a) mazina ar antibiotiku lietošanu saistītas caurejas risku bērniem un pieaugušajiem (pierādījumu līmenis 1a); b) var samazināt ar *Clostridium difficile* saistītas caurejas biežumu (pierādījumu līmenis 2b); c) mazina vēdersāpes bērniem un pieaugušajiem ar kairinātas zarnas sindromu (pierādījumu līmenis 2b); d) papildterapijā pie *H.pylori* pieaugušajiem (pierādījumu līmenis 1b); e) laktozes nepanesības gadījumos pieaugušajiem (pierādījumu līmenis 1a); f) aizcietējumu gadījumā pieaugušajiem (pierādījumu līmenis 1a) u.c. (Guarner et al., 2017)

### 1.5.1 Kairinātu zarnu sindroma ārstēšanā

Kairinātu zarnu sindroms (KZS) ir viena no visbiežāk sastopamām gastrointestinālā trakta saslimšanām, kas skar vidēji 11% no pasaules pieaugušo populācijas un kuras diagnostikai joprojām nav izstrādāti specifiski un jutīgi biomarkieri. KZS raksturo sāpes vēdera daļā, gāzu uzkrāšanās/meteorisms, kā arī izmaiņas izkārnījumu konsistencē un biežumā, kas ilgst vismaz trīs mēnešus. Uzskata, ka KZS attīstībā ir iesaistītas žultskābes, pārtika, antibiotikas, infekcijas un psihosociālie notikumi. Ģenētiski un epiģenētiski predisponētajos indivīdos šie faktori var veicināt zarnu epitēlija barjeras izmaiņas, palielinot

zarnu caurlaidību, kas savukārt, aktivējot lokālās un smadzeņu imūnās un neiroendokrīnās atbildes reakcijas un izmaiņas mikrobiotā, spēj inducēt nepietiekamu sekretoro un sensorimotoro signālu pārraidi zarnās (Ford et al., 2014). Neskatoties uz vairāku terapeitisko iespēju esamību, apmierinātība ar ārstēšanu bieži vien ir nepietiekama gan pacientam, gan ārstam (Macia et al., 2012). Svarīgs aspekts šajā neapmierinātībā ir pacienta dzīves kvalitātes pasliktināšanās. Neskatoties uz jaunu un efektīvu zāļu vielu esamību, piemēram, linakotīdu un eluksadolīnu, joprojām trūkst terapeitisku pieeju, kas spētu efektīvi ietekmēt slimības gaitu. Viena no šādam pieejām KZS ārstēšanā varētu būt uz mikrobiomu vērsta terapija. Ir atrasts, ka KZS pacientiem ir vairākas kvalitatīvas un kvantitatīvas izmaiņas fēču mikrobiotā, un ir pierādīts, ka KZS var iniciēt virālas, bakteriālas un parazītu infekcijas. Pētījumu dati norāda, ka KZS gadījumā mikrobiotā novēro pieaugumu iekaisumu veicinošu *Enterobacteriaceae* kārtas baktēriju daudzumā un samazināšanos *Lactobacillus* un *Bifidobacterium* daudzumā. Vairākas *Lactobacillus* un *Bifidobacterium* mikroorganismu sugas spēj sekretēt bakteriocīnus pret tādiem patogēniem kā *Salmonella* vai *Listeria monocytogenes*. Turklāt, *Lactobacillus* un *Bifidobacterium* mikroorganismu sugas pārstāvji var modulēt cilvēka imūno sistēmu, attīstot tolerogēno atbildi caur dendrītu šūnu un CD209 šūnu mijiedarbību (Pace et al., 2015). Ir pieejami dati par dažiem klīniskiem pētījumiem uz KZS pacientiem. Viens no tiem bija randomizēts, akls un ar placebo kontrolēts pētījums, kurā KZS pacientiem ievadīja no 3,5 līdz 7 gramiem transgalakto-oligosaharīdu prebiotikas. Prebiotikas saņēmušiem pacientiem pēc 4 nedēļu terapijas novēroja būtisku uzlabojumu izkārnījumu konsistencē, kā arī vēdera uzpūšanās samazinājumu. Līdztekus tam šiem pacientiem novēroja arī palielinātu bifidobaktēriju daudzumu izkārnījumos, kas palielināja īsas ķēdes taukskābju veidošanos (Distrutti et al., 2016).

Probiotikas, kas satur *Lactobacillus sp.* un *Bifidobacterium sp.* (Wrighton, 2017), teorētiski varētu labvēlīgi modulēt izmainīto zarnu mikrobiotu pie KZS vairākos veidos: a) samazinot konkurējošo patogēnu skaitu, veidojot antimikrobiālas vielas un traucējot šo patogēnu adhēziju pie zarnu gļotādas (Ford et al., 2014); b) modulējot žults sāļu metabolismu un samazinot iekaisumu citokīnu darbību (Bermudez-Brito et al., 2012); c) modulējot imūno aktivāciju un zarnu caurlaidību caur blīvo savienojumu kompleksu regulāciju (Bermudez-Brito et al., 2012); d) modulējot viscerālo paaugstināto jutību, gastrointestinālo motilitāti un e) modulējot smadzeņu aktivitāti depresiju gadījumos (Pinto-Sanchez et al., 2017)

## 1.5.2 Neuroloģisko slimību ārstēšanā

Nesen veiktie pētījumi uzsver mikrobiotas potenciālo lomu vairāku smadzeņu saslimšanu patogēnēzē (Ghaisas et al., 2016). Doma par mikrobiotas neirālās fizioloģijas modulatora īpašībām nesen izpētīta koncepta “mikrobiotas-zarnu-smadzeņu ass” ietvaros. Šis koncepts atveido sarežģīto mijiedarbību starp zarnu mikrobiem un smadzenēm. Izmaiņas mikrobiotas-zarnu-smadzeņu ass mijiedarbībā tiek uzskatītas par iespējamo iemeslu vairākām neuroloģiskām saslimšanām, tostarp Pārkinsona slimībai, multiplai sklerozei un garstāvokļa traucējumiem (Ghaisas et al., 2016). Pētījumos Pārkinsona slimības pacientiem to izkārņījumos tika atrasts zemāks *Prevotellaceae* līmenis, salīdzinot ar kontrol grupu (Scheperjans et al., 2015), bet lielāks *Enterobacteriaceae* skaits tika saistīts ar pozas nestabilitātes smaguma pakāpi un apgrūtināto gaitu. Turklāt Pārkinsona slimības pacientiem atrada palielinātu urīnvielas indoksila sulfāta līmeni, kas norādīja uz zarnu disbiozes esamību un lomu šīs slimības patogēnēzē (Cassani et al., 2015). Klīniskos pētījumus veica arī multiplās sklerozes pacientiem, un, neskatoties uz ierobežotu pētījuma dalībnieku skaitu, kopumā atrada, ka mikrobiotas baktērijas var piedalīties šīs slimības iekaisuma procesos (Mielcarz et al., 2015). Dubultaklajā, randomizētajā pētījumā ar placebo kontroli uz veseliem indivīdiem noteica, ka *Lactobacillus helveticus* R0052 un *Bifidobacterium longum* R0175 ievadīšana 30 dienu garumā būtiski samazināja psiholoģiskas ciešanas un urīnā esošā brīvā kortizola līmeni (Scheperjans et al., 2015). Citā randomizētajā pētījumā veselām sievietēm deva fermentēto pienu, kas saturēja *Lactococcus lactis subsp. lactis*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, *Streptococcus thermophiles* un *Lactobacillus bulgaricus* un pēc 4 nedēļām novēroja izmaiņas atbildē uz negatīvo emocionālo stimulu (Tillisch et al, 2013). Šie rezultāti demonstrē, ka fermentētais piens ietekmēja smadzeņu reģionus, kas veic centrālo emociju un izjūtu apstrādi. Probiotiku potenciāls ieguvums neuroloģisko slimību profilaksē un ārstēšanā kļūst par ļoti interesantu tematu, taču dziļāka mehānismu izpēte ir nepieciešama, lai definētu probiotiku lomu neuroloģisko traucējumu uzliesmojumos un samazinātu to saslimšanu (Tillisch et al, 2013).

### 1.5.3 Vēža ārstēšana

Pēdējo gadu laikā izceļ arī probiotiku pretvēža īpašības. Ir atrasts, ka *Lactobacillus acidophilus* pagarina zarnu audzēju indukcijas laiku. Tika novērota vēžu proliferācijas samazināšanās par 16-41% pēc mātes piena un ar *Lactobacillus acidophilus* jaunpiena uzņemšanas (Andrews and Tan 2012). *Lactobacillus bulgaricus* dzimtas probiotikas uzrādīja arī pretvēža aktivitāti sarkomas un Ērliha ascītu audzēja gadījumā (Lee et al. 2012). Uzska, ka probiotiku pretvēžu mehānismi iekļauj: 1) antiproliferatīvos efektus caur apoptozes un šūnu diferencēšanas modulēšanu, 2) ar imunitāti saistīto imūno funkciju izmaiņām un 3) enteropatogēnu ražoto enzīmu bloķēšanu. Šie enzīmi iekļauj beta-glukuronidāzi, azedoreduktāzi, ureāzi un nitroreduktāzi, tos veido tādi enteropatogēni kā *Escherichia coli* un *Clostridium perfringens* (Lee et al. 2012). Bifidobaktēriju un fruktooligosaharīdu (prebiotiku) komplekss peļu modelī samazināja peļu zarnu kancerogēni un inhibēja aknu un krūts audzējus žurku modelī. Galakto-oligosaharīdu probiotiku uzņemšana cilvēkos tika saistīta ar samazinātu nitroreduktāzes, genotoksiskos metabolītus veidojošā enzīma, aktivitāti. *Bifidobacterium longum*, inulīna un oligofruktozes uzņemšana inhibēja pre-neoplastisko bojājumu veidošanos, kā arī *Bifidobacterium longum* nomāca zarnu un krūts vēža attīstību (Kaur and Gupta 2002). Kopumā, dzīvnieku modeļos un *in vitro* sistēmās tika demonstrēti ievērojami pierādījumi, ka probiotikas, prebiotikas un to kombinācijas uzrāda anti-neopastiskos efektus (Fotiadis et al., 2008).

### 1.5.4 Laktozes nepanesamība

Laktozes nepanesamība ir visbiežākais ogļhidrātu nepanesamības veids, ko raksturo ar laktozes sagremošanas nepietiekamību zemu beta-galaktozidāzes enzīmu aktivitātes dēļ. Simptomi parasti iekļauj nepatīkamas izjūtas vēdera daļā – uzpūšanos, caureju, vēdera sāpes un gāzu uzkrāšanos. Laktāzes enzīmātisko aktivitāti ietekmē vairāki faktori – vecums, rases piederība, kā arī tievās zarnas membrānu stāvoklis un motilitāte. Visbiežākais laktozes

nepanesamības veids tiek raksturots ar progresīvu laktozes veidošanas samazināšanos. Sekundāro laktozes nepanesamību var izraisīt traumas, slimības vai tievās zarnas ķirurģiskās operācijas. Ar sekundāro laktozes nepanesamību saista arī celiakiju, Krona slimību. Ir iespējamas divas farmakoloģijas ieviešanas laktozes nepanesamības ārstēšanā: 1) Laktāzes uzņemšana tablešu veidā vai 2) probiotikas, piemēram, *Lactobacillus bulgaricus* un, *Streptococcus thermophiles*. Tika novērots, ka cilvēkiem, kas uzņem ar *Bifidobacterium longum* un *Lactobacillus acidophilus* bagātu pienu, ir daudz mazāka ūdeņraža veidošanās un gāzu uzkrāšanās. *Lactobacillus casei shirota* un *Bifidobacterium breve Yakult* kombinācijā uzrādīja labākus efektus nekā atsevišķi un būtiski uzlaboja laktozes nepanesamības simptomus Vonk un citu autoru veiktajā pētījumā. Visbiežāk lietotas probiotikas ir *Bifidobacterium* un *Lactobacillus*; šo dzimtu baktērijas arī ir dominējošās zarnu mikrobiotā. Probiotikas spēj veicināt laktozes sagremošanu tās nepanesamības gadījumā, palielinot tievās zarnas kopējo hidrolītisko kapacitāti un palielinot fermentācijas procesus zarnās. Turklāt probiotikas spēj samazināt laktozes koncentrāciju fermentētajos produktos un palielināt aktīvas laktāzes iekļūšanu tievā zarnā kopā ar fermentētiem produktiem (Dhama et al. 2016).

Par tādām probiotiku dzimtām kā *Bifidobacterium longum* un *Lactobacillus bulgaricus* ir zināms, ka tie var bloķēt patogēnu iekļūšanu epitēlija šūnās. Probiotikas izveido fizikālo barjeru, kas aizsargā no noteiktiem ārējiem kairinātājiem. Šo dzimtu probiotikas veicina gļotu sekrēciju. *In vitro*, *Lactobacillus acidophilus* uzrādīja mucīna ekspresijas palielināšanos cilvēka zarnu šūnās, novēršot *Escherichia coli* adhēziju un uzlabojot barjerfunkciju (Craveiro et al. 2012).

### **1.5.5 Alerģiska rinīta ārstēšana**

Alerģiska rinīta prevalence ir ievērojami palielinājusies pēdējo 40 gadu laikā visā pasaulē. Probiotikas var inducēt imūnomodulatoros mehānismus, stimulējot ar zarnām saistītos limfodus. Dendrītu šūnas (DC) ir spēcīgas antigēnu-prezentējošās šūnas. Atkarībā no signāliem kādus DC ir saņēmusi infekcijas vietā, tā producē dažādus citokīnus, kas nosaka T-palīgšūnu (Th) šūnu polarizāciju uz Th1 vai Th2 (Borchers et al., 2009). Probiotikas inducē

dendrīta šūnu nobriešanu, tā atgriežot Th1-palīgšūnu (Th1) / Th2-palīgšūnu (Th2) līdzsvaru, jo inducē Th1 atbildes reakciju caur interleikīnu IL-12 vai interferonu gamma, vai arī nomāc Th2 atbildi, samazinot interleikīna-4, specifiska imūnoglobulīna E veidošanos (Ozdemir et al., 2010). Probiotiku un fermentēta piena lietošana dubultaklajā randomizētajā pētījumā samazināja deguna blokādi pēc 9 nedēļu lietošanas, taču neietekmēja šķaudīšanu, rinoreju un niezi starp grupām. Būtisks interleikīna -5, -13 un tumora nekrozes faktors beta (TNF-β) līmeņu samazinājums novērots pēc *Bifidobacterium lactis* NCC2818 lietošanas indivīdos ar sezonālo alerģisko rinītu randomizētajā, placebo-kontrolētajā pētījumā (Singh et al., 2013).

### 1.5.6 Kuņģa čūlas ārstēšana

*Helicobacter pylori* ir bieži sastopama baktērija, kas inficē aptuveni pusi no pasaules populācijas ar lielāko slimnieku skaitu attīstības valstīs, kur šī infekcija var skart līdz pat 80% iedzīvotāju. Pēdējo 20 gadu laikā par zelta standartu *H. pylori* izskaušanai izmanto “trīskāršo” terapiju, kas satur protona sūkņa inhibitoru vai histamīna 2. subtipa receptoru inhibitoru, ko savieno ar klaritromicīnu un amoksicilīnu vai arī metronidazolu (Papastergiou et al., 2014).

Probiotikas, it īpaši *Saccharomyces*, *Bifidobacterium* un *Lactobacillus*, potenciāli var uzlabot *H. pylori* izskaušanu un samazināt blakusparādības terapijas laikā. Antibiotiku rezistences dēļ pieaug interese par to izmantošanu kopā ar probiotisko terapiju. Ir pierādīti vairāki probiotiku darbības mehānismi pret *H. pylori*, tostarp konkurence par adhēziju, imūnā modulēšana un gļotas barjerfunkcijas pastiprināšana (Papastergiou et al., 2014). Eksperimentālajos modeļos *Lactobacillus acidophilus* spēja samazināt Nukleārais faktors kapa beta (NF-kB), un interleikīna (IL)-8 ekspresiju, ko veicināja *H. pylori*. Līdzīgie rezultāti tika iegūti, izpētot komerciāli pieejamo probiotiku preparātu BIFICO™, kas satur *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecalis* un *Bifidobacterium longum* maisījumu. Ar *H. pylori* saistīta gastrīta gadījumā BIFICO™ statistiski ticami samazināja *H. pylori* inducēto NF-kB un MAP kināzes signalizēšanu un samazināja interleikīna IL-6, IL-1β, IL-10, tumora nekrozes faktora-alfa (TNF-α) un citu iekaisuma mediatoru ekspresiju (Doron Boltin, 2016).

Hipohlorhidrīju, ko izraisa *H. pylori* infekcija, var samazināt *Lactobacillus* dzimtas probiotikas, sekretējot laktātu. Tādā veidā tās ne tikai atjauno kuņģa aizsardzības mehānismus, bet arī samazina lūmena pH; turklāt, laktātam ir baktericīdie efekti. Laktāts veic arī gļotu B šūnu klonu skaitu palielināšanos, lai veidotu imunoglobulīnu A (IgA). *Lactobacilli spp.* probiotikas spēj konkurēt ar patogēniem par saistīšanos pie epitēlija šūnām. Visticamāk šis efekts tiek mediēts ar mucīna veidošanas augšupregulāciju. *In vitro*, *Lactobacillus acidophilus* inhibē arī *H. pylori* ureāzes aktivitāti ar specifisku mehānisma palīdzību, kas nav saistīts ar laktāta sekrēciju vai pH līmeņa izmaiņām. Piemēram, orāli uzņemtas *Lactobacillus reuteri* pēc cilvēka kuņģa biopsijas analīzes ar fluorescentās *in situ* hibridizācijas metodi noteica, ka ir notikusi adhēzija pie gļotādas. Līdzīgi pret skābu vidi ir rezistenti *Lactobacillus acidophilus* un *Lactobacillus johnsonii*, kas var konkurēt ar *H. pylori* par to adhēzijas vietām (Doron Boltin, 2016).

Probiotikām piemīt tieši bakteriostatiski (baktēriju apstādinoši) vai baktericīdi (baktēriju nogalinoši) efekti. Metabolīts reuterīns, ko sekretē *Lactobacillus reuteri*, ir aktīvs pret vairākām Gram-pozitīvām un Gram-negatīvām baktērijām, protozojiem, raugiem un sēnītēm. *Lactobacillus johnsonii* 1088 ir lielā mērā rezistents pret skābes ietekmi un spēj tiešā veidā inhibēt *H. pylori* augšanu, ja šie abi mikroorganismi atrodas vienā šūnu kultūrā. Šīs dzimtas probiotikas spēj arī inhibēt kuņģa skābes sekrēciju ar G šūnu un gastrīna lejuupregulācijas palīdzību (Doron Boltin, 2016).

Probiotiku pievienošana pie antibiotikām *H. pylori* izskaušana būtiski palielināja terapijas efektivitāti. Ir iespējams, ka probiotiku terapijas ieguvumi ir atkarīgi no dzimtas, piemēram, vienā plašā pētījumā uz gandrīz 4500 pacientiem noteica, ka tikai 4 no 36 apskatītajām probiotikām uzrādīja efektivitāti *H. pylori* izskaušanā: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* 2036, *Lactobacillus casei* DN-114001 un *Lactobacillus gasseri*. Kopumā labvēlīgie probiotiku efekti *H. pylori* gadījumā visticamāk ir attiecināmi uz kopā ar probiotikām lietotu antibiotiku terapiju. Tālākie pētījumi varētu precīzāk norādīt uz mijiedarbību starp probiotikām, antibiotikām, pacienta un mikrobiāliem faktoriem un to nozīmi *H. pylori* izskaušanas efektivitātē (Doron Boltin, 2016).

### 1.5.7 Probiotiku terapijas nākotnes ražošanas un terapijas virzieni

Viena no iespējamām jaunām pieejām ir baktēriju ģenētiska izveide un personalizēta mikrobiotas manipulēšana (Ma and Pan, 2017). Jau iegūti daudzsoļoši dati pirmās fāzes pētījumā ar transgēno *Lactococcus lactis*, kas ekspresē IL-10 timidilāta sintāzes vietā pacientiem ar Krona slimību (Braat et al., 2006).

Par citu iespējamo terapiju varētu kalpot fēču transplantācija, - nozare, kas strauji attīstās. Tās ietvaros tiek izstrādātas orālas kapsulas, kā arī tiek veikta transplantācija ar kolonoskopijas palīdzību (Kao et al., 2017). Pirmais randomizētais, dubultklais pētījums ar placebo kontroli pacientiem no vidēja līdz smagam KZS tika veikts nesēn (Johnsen et al., 2017). Rezultāti norādīja, ka svaiga vai saldēta transplantāta lietošana KZS pacientiem pēc 3 mēnešiem, neuzrādot nopietnas blakusparādības. Lai gan šo rezultātu apstiprināšanai ir nepieciešami pētījumi ar plašāku izpētes grupu, šis terapijas veids atver jaunus horizontus, jo filtrēto fēču izmantošanai var būt efekts, kas salīdzināms ar vesela fēču materiāla transplantēšanu (Ott et al., 2017).

Tiek apskatīta arī postbiotiku izmantošana. Postbiotikas ir jaunie zāļu formulējumi, kas satur nedzīvotspējīgus bakteriālos produktus vai arī attīrītus probiotisko mikroorganismu metabolisma blakusproduktus ar bioloģisko aktivitāti un noteiktu ieguvumu to lietojošiem indivīdiem. Postbiotikas jau tika izmantotas vairākos dzīvnieku modeļos, tostarp pie astmas, autismā, kolīta, kardiovaskulārām saslimšanām, pirmā tipa diabēta un CNS iekaisuma. Teorētiski ar postbiotiku lietošanu varētu izvairīties no blakusparādībām, ko veicina probiotisko līdzekļu ierosinātie nezināmie procesi vai fēču transplantos potenciāli atrodamie patogēni. Nākotnē ir nepieciešama dziļāka izpratne par postbiotiku nozīmi un ražošanu, lai paplašinātu esošās terapeitiskās pieejas drošākai zarnu mikrobiotas manipulēšanai (Thaiss and Elinav, 2017).

## **1.6 Alerģija, tās nozīmīgums, iedalījums un raksturojums**

Alerģiskās reakcijas tiek uzskatītas par slogu dažādās populācijās visā pasaulē. Pēdējo desmit gadu laikā novērojams liels alerģisko saslimšanu pieaugums visā pasaulē. Alerģisko saslimšanu izplatība ir vērojama 20-30% alerģisko vecāku bērniem. Aptuveni 20% no iedzīvotājiem kādā dzīves posmā sastapsies ar alerģisko slimību. Agrīnas izpausmes visbiežāk skar zīdaiņus un parasti iekļauj atopisko ekzēmu un alerģiju uz noteiktu pārtiku. Atopiskas ekzēmas izplatība zīdaiņiem variē starp 10 un 30%. Alerģiskas reakcijas attīstības risku ietekmē sarežģīta mijiedarbība starp ģenētiskiem un apkārtējās vides faktoriem. Alerģijas epidēmijas veicināšanā būtiska loma ir mūsdienu attīstītās sabiedrības dzīvesveidam, kuru raksturo mikrobiālas floras nomākšana, tā izmainot cilvēka mikrobiotu un negatīvi ietekmējot imūno regulāciju (Fiocchi et al 2015). Hipersensitizācijas reakcijas var iedalīt divos veidos: alerģiskas un nealerģiskas. Pirmais veids iekļauj imūnoglobulīna E (IgE) mediētas reakcijas un ar to nesaistītas, piemēram, eozinofīlu vai T-šūnu mediētas reakcijas (Johansson et al., 2004). IgE-mediētas alerģiskas reakcijas var būt ne-atopiskas (helminšu, zāļu vielu vai insektu kodiena izraisītas) vai atopiskas. Ar atopiju apzīmē indivīda vai ģimenes tendenci veidot IgE kā atbildi uz parasti sastopamiem alergēniem, šādā veidā attīstot astmas, ekzēmas vai deguna konjunktivīta tipiskas pazīmes (Fiocchi et al 2015).

## **1.7 Dermatīts un tā klīniskās izpausmes**

Dermatīts var izpausties kā ekzēma, kontakta dermatīts, seborejiskais dermatīts, psoriāze, sēnīšu infekcijas, neurodermatīts u.c. Atopiskais dermatīts visbiežāk ir sakairināta, niezoša āda, ar aktīvu iekaisumu mediatoru klātbūtni. Dermatīts var būt hronisks vai ar hroniskiem recidīviem, raksturojams ar intensīvu niezi un ādas sausumu (Elaine et al., 2015). Pēdējo dažu gadu desmitu laikā novēro dermatīta gadījumu pieaugumu – ar to slimo vidēji 10-25% bērnu un 2-8% pieaugušo un aptuveni 25% no visiem gadījumiem ir vidējas līdz

smagas pakāpes. Atopiskā dermatīta etiopatogēnēze ir multifaktoriāla, taču galvenie tās elementi ir traucējumi ādas aizsargfunkcijā un izmainīta imūnā atbilde, kas pastiprina slimību veicinošos patofizioloģiskos mehānismus. Uzskata, ka ādas iekaisuma pamatā atopiska dermatīta gadījumā ir pavājināta epidermālo barjeru darbību un Th2-palīgšūnu (Th2) veicināta imūnā reakcija (Thomas and Fernández-Peñas, 2017). Iekaisuma atbildes patofizioloģija ir sarežģīta un iekļauj citokīnu - mediēto starpšūnu komunikāciju. Pārsvārā citokīni saistās ar specifiskiem šūnu signalizējošiem receptoriem, tā uzsākot šūnas kaskādes reakcijas. Šīs reakcijas noved pie šūnas diferencēšanas un nobriešanas, specifisko gēnu transkripcijas regulācijā un rezultātā ietekmē citu citokīnu veidošanos un/vai hemotaksi. Personalizēta un mērķēta terapija, kas balstās uz endofenotipisko profilēšanu, ir nākamais atopiska dermatīta zāļu vielu attīstības posms (Arderm-Jones and Bieber, 2014).

### 1.7.1 Dermatīta diagnostikas metodes

Atopiskā dermatīta diagnostika galvenokārt tiek veikta, izvērtējot slimības anamnēzi, kur izvērtē šādus kritērijus: personas slimības vēsturi, ādas vispārēju apskati (nieze, skartie ādas apgabali, ādas sausums u.c.), hroniska gaita ar saasinājumiem un/vai remisiju, vai ir sezonāls raksturs, kādi faktori provocē (stress, uzturs) u.c., tiek izvērtēts imunoglobulīna E kopējā vērtībā, eozinofilu koncentrācija asinīs. Nepieciešamības gadījumā veic arī ādas biopsiju ar histoloģisko diagnozes apstiprinājumu. Atopiskā dermatīta smaguma pakāpes noteikšanai izmanto SCORAD indeksu (1.7.1.4 attēls). SCORAD indeksa vērtējums sastāv no trīs daļām: dermatīta plašuma, dermatīta intensitātes, subjektīva niezes un miega traucējumu novērtējuma, kur izvērtē sešus klīniskos kritērijus: eritēma, tūska / vezikulopapulozi elementi, mitrošana, krevēles, ekskoriācijas, lihenifikācija un neskartās ādas sausums / lobīšanās intensitāte un subjektīvie simptomi. Katru simptomu izvērtē pēc intensitātes 0 – iztrūkst, 1 - viegls, 2 - mērens, 3 - stiprs. Bojājuma plašuma (A) aprēķināšana tiek veikta pēc „devītnieku“ likuma: galva un kakls – 9%, krūškurvja priekšējā un mugurējā daļa – 18%, augšējās ekstremitātes – 9%, apakšējās ekstremitātes – 18%, starpene un dzimumorgāni – 1%. Niezes un miega traucējumu intensitāti vērtē, izmantojot vizuālo analoģu skalu (VAS), kur maksimālais punktu skaits ir 10 un minimālais 0. Pēc SCORAD indeksa atopiskajam

dermatītam izšķir trīs smaguma pakāpes: I < 15 – viegla forma; II 15–40 – vidēji smaga forma; III > 40 – smaga forma. Gala formula ir **SCORAD** = A/5 + 7B/2 + C (Sidbury at al., 2014).

**SCORAD**  
EUROPEAN TASK FORCE  
ON ATOPIC DERMATITIS

**INSTITUTION**

**PHYSICIAN**

Last Name: \_\_\_\_\_ First Name: \_\_\_\_\_

Date of Birth: \_\_\_\_\_ DD/MM/YY  
Date of Visit: \_\_\_\_\_

Topical steroid used:  
Potency (brand name): \_\_\_\_\_  
Amount/month: \_\_\_\_\_ (g)  
Number of flares/month: \_\_\_\_\_

Figures in parenthesis  
for children under two years

**A: EXTENT:** Please indicate the area involved \_\_\_\_\_

**B: INTENSITY** \_\_\_\_\_

CRITERIA	INTENSITY	MEANS OF CALCULATION
Erythema		INTENSITY ITEMS (average representative area) 0 = absence 1 = mild 2 = moderate 3 = severe
Oedema/papulation		
Oozing/crust		
Excoriation		
Lichenification		
Dryness*		*Dryness is evaluated on uninvolved areas

**C: SUBJECTIVE SYMPTOMS  
PRURITUS+SLEEP LOSS** \_\_\_\_\_

**SCORAD A/5+B/2=C** \_\_\_\_\_

Visual analogue scale (average for the last 3 days or nights)

PRURITUS (0 to 10) \_\_\_\_\_ 0 \_\_\_\_\_ 10

SLEEP LOSS (0 to 10) \_\_\_\_\_ 0 \_\_\_\_\_ 10

**TREATMENT:** \_\_\_\_\_

**REMARKS:** \_\_\_\_\_

1.7.1.4.att. Atopiskā dermatīta smaguma pakāpes noteikšana SCORAD indeksa anketa (Karger,

1993)

### 1.7.2 Dermatīta klasiskā terapija

Pastāv vairākas terapeitiskas pieejas, kas samazina slimības attīstību, ieskaitot hidratāciju, ādas barjeras atjaunošanu ar ādas mīkstinošo līdzekļu palīdzību, lokālie kortikosteroīdu preparāti atopiskā dermatīta paasinājuma gadījumā. Kortikosteroīdu izvēle ir atkarīga no ķermeņa reģiona, vecuma, saasinājuma rakstura, kā arī aktīvās vielas lokālās formas izvēles. Kalcineirīna inhibitori kā pamata aktīvā terapija atopiskā dermatīta ārstēšanā nodrošina ilgstošu remisiju un samazina recidīvu biežumu un niezi, kā arī antibakteriālie līdzekļi, topikālie un sistēmiskie pretiekaisuma līdzekļi (Nygaard et al., 2014). Neskatoties uz nepietiekamiem pierādījumiem, var tikt izmantoti sistēmiskie kortikosteroīdi kombinācijā ar antihistamīna līdzekļiem. Smagas pakāpes gadījumā ārstēšanai var tikt izmantoti sistēmiskie nesteroidālie līdzekļi, tostarp metotreksāts, azatioprīns un ciklosporīns A. Visiem minētiem līdzekļiem ir pierādīta efektivitāte iekaisuma ādas saslimšanu, tostarp atopiska dermatīta, ārstēšanā, tomēr šīs zāļu vielas ir nespecifiskas imūno sistēmu nomācošās vielas ar nevēlamām blakusefektām (Sidbury et al., 2014).

2016. gadā U.S FDA ir apstiprinājusi atopiskā dermatīta ārstēšanai jaunu uz ādas aplicējamu ziedi Eucrisa 2% (*Crisaborole*) fosfodiesterāzes-4 (PDE-4) inhibitors, kas modulē daudzveidīgu pretiekaisuma un imunomodulāru pieeju. Molekulas mazā molmasa nodrošina to, ka zāļu viela lieliski penterē caur ādu, *in vitro* pētījumos *crisaborole* labi inhibē citokīnu produkciju tādas kā gamma interferons (IFN- $\gamma$ ), tumora nekrozes faktora alfa (TNF- $\alpha$ ), interleikīni (IL-2, IL-5). Drošība un efektivitāte tika pierādīta divos placebo kontrolētos pētījumos, kur pētāmo skaits 1,522 vecumā no 2 – 79 gadiem ar vieglu un vidējas pakāpes atopisko dermatītu. Drošs ilgstošai lietošanai pat līdz 52 nedēļām (Parikh et al., 2016).

Emolientiem ir būtiska un nozīmīga loma, īpaši atopiskā dermatīta gadījumā, jo, pamatojoties uz pētījumu rezultātiem, to pareiza lietošana spēj nodrošināt un kontrolēt gaitu 25% viegla un vidēji smaga atopiskā dermatīta gadījumā. Ja emolientus lieto kā papildinājumu terapijā, tie spēj samazināt lokālo kortikosteroīdu lietošanas biežumu un ilgumu, kā arī pagarināt atopiskā dermatīta remisijas ilgumu (Watkins, 2011). Svarīga ir to pareiza lietošana katru dienu paasinājumu gadījumos un remisijas laikā arī tad, ja āda vizuāli

izskatās labi; pietiekamā daudzumā bērnam 250-500 g/nedēļā, pieaugušam 600 g/nedēļā (Holden at el., 2002).

Lokālās glikokortikoīdu terapija tiek izvēlēta, izvērtējot medikamenta stiprumu, dozēšanu un pareizu lietošanu, pretiekaisuma līdzekļi jālieto tikai uz bojātās ādas virsmas. Daudzums tiek izvērtēts ar FTU (FingerTIPUnit - pirkstgala vienība) (6. attēls), viena vienība FTU atbilst 5mm diametram, vadoties pēc rādītājpirksta falangas, kas atbilst aptuveni 0,5 gramam medikamenta (Ian at el., 2017).



*1.7.2.5. att. Pareiza lokālo glikokortikoīdu dozēšana pēc FTU (Ian at el., 2017)*

Ja ir akūta forma, uz ādas aplicējamus glikokortikoīdus lieto divas reizes dienā, maziem bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem 60-100 g/ nedēļā, bērniem vecumā no 3 līdz 5 gadiem 125-250 g/ nedēļā, pieaugušajiem no 12 gadiem 260-300 g/ nedēļā, uzturošā deva 1-2 reizes nedēļā maziem bērniem 10g/mēnesī, bērniem 20g/mēnesī, pieaugušajiem 40-60g/mēnesī. Krēmu lietošana akūtā fāzē divas reizes dienā maziem bērniem 66-110 g/ nedēļā, bērni 140-275 g/ nedēļā, pieaugušie 290-330 g/ nedēļā. Uzturošā deva vienu līdz divām reizēm dienā, kas atbilst maziem bērniem 15g/mēnesī, bērniem 25g/mēnesī, pieaugušajiem 45-70g/nedēļā (Ian at el., 2017; Karagiannidou at el., 2014).

Glikokortikoīdi samazina iekaisuma izpausmes, bet nekoriģē slimības cēloņus. Sākumā pēc iespējas jāizmanto vieglas pakāpes medikamenti, īpaši, ja paredzētas ilgstošai lietošanai. Ja tās nelīdz, drīkst pāriet uz spēcīgākām ārstēšanas līdzekļiem, līdz uzlabojas stāvoklis. Sejas

apvidū, uz rokām, dzimumorgānu rajonā jālieto vieglas darbības preparāti, spēcīgākus preparātus lieto uz mazāk caurlaidīgas ādas virsmas, jo tie var izraisīt ādas atrofiju, pigmentāciju, pinnes u.c. Glikokortikoīdu optimālai lietošanas ilgums ir 7 - 14 dienas, bet uz sejas aplicē līdz piecām dienām, lai mazinātu iekaisumu (Tan at el., 2004). Bērniem līdz 6 mēnešiem nelieto fluoru saturošus kortikosteroīdus. Uz ādas lietojamus glikokortikoīdus klasificē: ļoti stipras I, stipras II, vidēji stipras III - IV, vieglas V-VII darbības medikamentu saraksts). Ļoti stipras darbības I: *Clobetasol propionate*, *Diflorasone diacetate*, *Halobetasol propionate*, stipras darbības II: *Amcinonide*, *Betamethasone dipropionate*, *Dasoximetasone*, *Fluocinonide*, *Memetasone furoate*, *Triamcinolone acetonide*, vidēji stipras darbības III – IV: *Betamethasone valerate*, *Clocortolone pivalate*, *Desoximetasone*, *Fluocinolone acetonide*, *Fluticasone propionate*, *Mematosone furoate*, vieglas darbības V-VII: *Hydrocortisone butyrate*, *Hydrocortisone probutate*, *Hydrocortisone valerate*, *Prednicarbate*, *Desonide*, *Dexamethasone*, *Hydrocortisone* (Tan at el., 2004; Mayba at el., 2017).

Kalcineirīna inhibitorus iespējams pielietot kā alternatīvu terapiju uz ādas lietojamiem glikokortikoīdiem, jo tos var lietot uz sejas, kakla, ādas krokām, nodrošinot ilgstošu remisiju un samazinot recidīvu biežumu. ASV Pārtikas un zāļu pārvalde atopiskā dermatīta ārstēšanā ir apstiprinājusi uz āda lietojamus medikamentus *tacrolimus* (Protopic, 0.1% un 0.03% ziede) *pimecrolimus* (Elidel 1%). Kalcineirīna inhibitori inhibē kalcija atkarīgu signālu transdukcijas ceļus T šūnās, tādā veidā aizkavējot IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 un citu citokinīnus, piemēram, TNF- $\alpha$  un IFN- $\gamma$ , transkripciju un sintēzi, inhibē iekaisuma mediatoru atbrīvošanos no ādas šūnām, bazofīliem un eozinofīliem. Tacrolimus dedzinošu sajūtu, kas ir pārejoša, var novērst, lietojot 5% lidokaīna želeju 20 minūtes pirms ziedes lietošanas (Hong at el., 2011).

*Tacrolimus* 0.1% var lietot bērni no 15 gadu vecuma, bet 0,03% atļauts bērniem no 2 gadu vecuma, kā arī *pimecrolimus* 1% lietošana bērniem no 2 gadiem. Šo abu medikamentu drošība un efektivitāte ir pierādīta, tos lietojot īstermiņā (3 nedēļas) un ilgtermiņā (24 mēnešus). Tomēr 2005. gadā ASV Pārtikas un zāļu pārvalde brīdināja, ka ir novērots limfomas attīstības risks peļu modeļos, bet dermatoloģijas un alerģijas profesionālās biedrības nav atradušas pierādījumus, jo trūkst ilgtermiņa pētījumu datu, un šiem grupas medikamentiem ir liela priekšrocība, tie nerada ādas atrofiju, nav virsnieru garozas darbības nomākšana tie arī ir lietojami uz organisma jutīgākajām vietām, salīdzinot ar glikokortikoīdiem (Tan at el., 2004; Julia at el., 2017).

Antihistamīnu H1 pretalerģiskā darbība balstās uz Ca<sup>2+</sup> jonu kanālu bloķēšanu un mediatoru izdalīšanās kavēšanu no tuklajām šūnām un bazofīlajiem leukocītiem. Atopiskā dermatīta gadījumos nieze daļēji tiek mazināta, izmantojot uz ādas lietojamus pretiekaisuma

medikamentus, – tomēr klīniskajā praksē daudziem pacientiem tie nedod vēlamo rezultātu. Šādos gadījumos nozīmē perorālos antihistamīnus. Biežāk ordinē pirmās paaudzes antihistamīnus - *Chlorpheniramine*, *Clemastine fumarate*, *Cyproheptadine hydrochloride*, *Diphenhydramine HCl*, *Promethazine HCl*, *Trimeprazine tartrate* (Sari et al., 2003), tie labi uzrāda terapeitisko efektu, tos lieto vakarā, jo vakarpusē mēdz saasināties nieze. Šiem grupas medikamentiem ir izteikts miega efekts, bet ja antihistamīnu lietošana ir nepieciešama dienas laikā, tad ordinē *Cetirizine HCl*, *Loratadine*, bet tie nav tik efektīvi (Palmer et al., 2008). Trešās paaudzes antihistamīnus pie izteiktas niezes var lietot vienu mēnesi, pie akūta dermatīta sedatīvos antihistamīnus lieto līdz divām nedēļām (Karagiannidou et al., 2014).

Atopiskā dermatīta gadījumos svarīgu lomu spēle iedzimtības faktori, kas izjauc ādas pareizu aizsargfunkciju, imunoloģiskie defekti, kas pārmērīgi stimulē imunoglobulīna E hiperfunkciju, kā arī daudzi citi kairinātāji var būt par iemeslu sekundāru infekciju izveidei, kas veicina uz ādas virsmas patogēnu baktēriju (*Staphylococcus aureus*), rauga sēnītes (*Malassezia furfur*), kā arī vīrusu vairošanos. Primāri biežāk izvēlas uz ādas aplicējamus kombinētos preparātus, kas satur glikokortikoīdus un antibakteriālo vielu vai kādu no pretsēnīšu, vai arī pretiekaisuma vielām (Palmer et al., 2008; Karagiannidou et al., 2014).

## **1.8 Probiotikas atopiskā dermatīta gadījumos**

Tiek uzskatīts, ka zarnu mikrobioti spēj modulēt imunoloģiskās un iekaisuma sistēmiskās atbildes reakcijas, tā ietekmējot alerģijas attīstības risku. Ir ziņots, ka samazināta zarnu mikrobiāla daudzveidība zīdaiņiem ir saistīta ar palielinātiem turpmāku alerģisku izpausmju attīstības riskiem bērnībā (West et al., 2015). Agrākos pētījumos tika atklāts, ka zarnu mikrobiotiskais sastāvs, kā arī bifidobaktēriju un laktobaktēriju zemāks skaits jaundzimušā organismā nosaka alerģiskas izpausmes. (Kalliomäki et al., 2001) Ir izpētīts un zināms par specifisko probiotiku imūnmodulatorām īpašībām un probiotiku terapeitiska efekta rezultātiem ekzēmas ārstēšanā (Isolauri et al., 2000), kas ir pamatā probiotiku izmantošanai alerģisko reakciju novēršanā. Plašā kohorta pētījumā uz grūtniecēm tika atklāts,

ka ir saistība starp probiotiku lietošanu grūtniecības laikā un samazinātu siena drudža un atopiskas ekzēmas attīstību bērniem (Bertelsen et al., 2014).

*Brown* (2012) novēroja, ka bērniem ar atopisko dermatītu zarnu mikrobiotiskajā sastāvā ir samazināts bifidobaktēriju skaits, bet pieaug *Clostridium difficile* un *Escherichia choli*, kā rezultātā zarnu lūmenā samazinās galētājšūnu specifisku citokīnu izdalīšana, kas veicina zarnu eplitēlija caurlaidību toksīnu un alergēnu iekļūšanai.

Lai gan probiotiku efektus uzskata par specifiskiem atkarībā no dzimtas, tikai dažos pētījumos salīdzināta dažādu probiotiku dzimtu efektivitāte. Randomizēti izvēlētiem sievietēm 35. grūtniecības nedēļā tika nozīmēta ikdienā *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Bifidobacterium animalis* HNN019 vai placebo uzņemšana līdz dzemdībām, kā arī 6 mēnešu laikā pēc dzemdībām. Turklāt probiotikas tika dotas arī zīdaiņiem no piedzimšanas brīža līdz 2 gadu vecumam. Balstoties uz ģimenes vēsturi, izvēlējās zīdaiņus ar augstu alerģijas attīstības risku un atklāja, ka HN019 neuzrādīja ieguvumu, taču HN001 novērsa ekzēmu 2 gadu veciem bērniem. Šis efekts bērniem saglabājās arī tad, kad viņi bija sasnieguši 4 un 6 gadu vecumu (Wickens et al., 2013). Tika arī izpētīts, vai šīs probiotiku dzimtas spēj izmainīt ģenētiskas predisponēšanas ekspresiju caur noteiktu uzņēmības gēnu (epidermālo vai epiteliālo struktūru kodejošo gēnu), kā arī alergiska iekaisuma un imūnās funkcijas kodējošo gēnu variāciju. Lai gan abas dzimtas probiotikas aizsargāja pret dažiem viena nukleotīda polimorfismu efektiem, HN001 ne tikai modificēja ģenētisku uzņēmību pret ekzēmu bērībā, bet arī tās smaguma pakāpi un atopijas risku. Tādejādi Morgan un citi (2014) secināja, ka *Lactobacillus rhamnosus* dzimtas probiotikas ir specifiski efektīvas ekzēmas novēršanai bērniem ar noteiktu genotipu (Morgan et al., 2014).

Dzīvnieku modeļos probiotikas spēja pastiprināt zarnu nesagraujamību (Patel et al., 2012), vienu no pamata klīniskajiem faktoriem, jo samazināta zarnu darbība ir iesaistīta ne tikai pārtikas alerģijas attīstībā, bet arī astmas un ekzēmas gadījumos (Walker et al., 2014). No baktērijām brīvām pelēm, veicot kolonizāciju ar triju *Lactobacillus* dzimtu probiotikām, novēroja zarnu epiteliālas barjeras darbības uzlabošanu un samazinātu alerģisku jutīgumu (Kozakova et al., 2016). Šie efekti notika, jo tika novērots palielāts cirkulējošais imunoglobulīns A (IgA), kas ir būtisks gļotādas imūnaizsardzības faktors. Probiotiku efekts uz zarnu darbību netika apskatīts alerģijas novēršanas pētījumos, taču vienā dubultklā pētījumā bērniem ar atopisko ekzēmu stabilizējās zarnu barjeru darbība un samazinājās sūdzības pēc *Lactobacillus reuteri* un *Lactobacillus rhamnosus* dzimtas probiotiku lietošanas (Rosenfeldt et al., 2004).

Tādu probiotisko baktēriju kā *Lactobacillus rhamnosus GG* vai *Lactobacillus casei* uzņemšana modulēja zarnu mikrobiotas sastāvu alergiskiem zīdaiņiem, samazinot tādu patogēno baktēriju kā klostrīdiju līmeni, tajā pašā laikā uzturot vai palielinot labvēlīgo bifidobaktēriju līmeni izkārnījumos (Klewicka et al., 2011). Tas tika sasniegts, izmainot zarnu lumena vidi, piemēram, pH līmeņa samazināšanās un konkurence par barības vielām, rezultātā radot fizioloģiski nepiemērotus apstākļus patogēno baktēriju augšanai (Todorov et al., 2011). Probiotikas arī spēj konkurēt ar citiem mikroorganismiem par saistīšanos pie specifiskiem receptoriem, kas atrodas uz saimnieka organisma epitēliālām šūnām, tā novēršot potenciālo patogēnu vairošanos (Setia et al., 2009). Probiotiska ārstēšana ar *Lactobacilli* un bifidobaktērijām agrīni veicināja zīdaiņu mikrobiotas sastāva regulāciju, kā arī veicināja citu vietējo bakteriālo sugu augšanu dzīvnieku un cilvēku organismos (Ohashi et al., 2007). Turklāt dažas probiotiskas baktērijas var veidot t.s. bakteriocīnus, kas inhibē patogēno baktēriju augšanu. Piemēram, *Lactobacillus acidophilus La14* izdalītais bakteriocīns samazināja *Listeria monocytogenes* augšanu (Todorov et al., 2011). Probiotisko baktēriju spēja modēt iedzimto un iegūto imunitāti ir arī aprakstīta vairākos pētījumos. *Lactobacilli* aizkavēja iekaisumu veicinošo šūnas atbildi caur Kodola faktoru kappa B aktivitātes regulāciju (NF- $\kappa$ B) (Yang et al., 2012), kamēr citas probiotikas samazināja inducēto tumora nekrozes faktors - alfa aktivitāti (TNF-alfa). Probiotikas modulē interleikīna 10 (IL-10) aktivitāti ko producē T-palīgšūnu (Th1) un (Th2), tā novēršot alergijas un citu iekaisuma slimību attīstību. Probiotikas *Lactobacillus un Bifidobacterium lactis Bb12* nomāca alergiskos simptomus peļu astmas modelī, inducējot transformējošo augšanas faktoru - beta (TGF- $\beta$ ) – kas regulē T šūnas (Treg) ekspresiju. Alerģisko saslimšanu modulēšanu probiotikas var veikt arī stimulējot gļotu imūnglobulīna A līmeni, un alergēnu specifisko B - un T- šūnu atbildes reakcijas (Prescott and Bjorksten, 2007).

Huang un kolēģi izanalizēja 392 zinātniskos rakstus, kur tika atlasīti 13 randomizēti, dubult aklī, placebo kontrolēti pētījumi, lai izprastu probiotiķu nozīmi un efektivitāti atopiskā dermatīta gadījumos. Galvenie atlases kritēriji balstījās, probiotiķu spēju mazināt SCORAD indeksu, un uzlabot atopiskā dermatīta klīnisko ainu u.c. (1.1. skatīt tabulu). Probiotiķu lietošanas ilgums variēja no 4-12 nedēļām. Pētījumos tika apskatīti baktēriju celmi *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus rhamnosus* 19070-2, *L reuteri* DSM 12246, *Lactobacillus acidophilus* DDS-1, *Bifidobacterium lactis* UABLA-12, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus Salivarius*, *Lactobacillus casei* u.c (Fabio et.al 2012; Huang et.al 2017).

## Probiotiku profilakse atopiskā dermatīta gadījumos

Autors, gads	skaits	Probiotiku celmi	Lietošana	Rezultāts
Isolauro <i>et al.</i> , 2002	zīdaiņi AD n= 27 krūtsbarošanas laikā	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG 3x10 <sup>8</sup> mL/g <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12 3x10 <sup>8</sup> mL/g	4. nedēļas	SCORAD indekss samazināts probiotiku grupā,
Rosenfeldt <i>et al.</i> , 2004	līdz 4.gadi n= 41	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> 19070-2 1x10 <sup>10</sup> mL/g, <i>L reuteri</i> DSM 12246 1x10 <sup>10</sup> mL/g	6. nedēļas	salīdzinot ar placebo grupu
Gerasimov <i>et al.</i> , 2010	1-3 gadi n=90	<i>Lactobacillus acidophilus</i> DDS-1, <i>Bifidobacterium lactis</i> UABLA-12 + prebiotiku (oligosaharīdus) 5x10 <sup>10</sup> mL/g	8. nedēļas	
Woo <i>et al.</i> , 2010	2-10 gadi n=75	<i>Lactobacillus (LP2)</i> /simbiotikas 2 x10 <sup>10</sup> mL/g	12. nedēļas	SCORAD
Shafiel <i>et al.</i> , 2011	1-36 mēnešiem n=41	Septiņi probiotiku celmi 1x10 <sup>9</sup> mL/g + 990 mg prebiotiku (oligosaharīdus)	2. mēneši	indekss samazināts probiotiku grupā,
Gore <i>et al.</i> , 2012	Bērni 3-6 mēnešiem n=133	<i>Lactobacillus (LP)</i> <i>Bifidobacterium(BL)</i> 1x10 <sup>10</sup> mL/g	12. nedēļas	salīdzinot ar placebo grupu
Han <i>et al.</i> , 2012	1-13 gadiem n=83	<i>Lactobacillus (LP2)</i>	12. nedēļas	
Yesilova <i>et</i>	1-12 gadiem	<i>Bifidobacterium bifidum</i> ,	8. nedēļas	

<i>al.</i> ,2012	n=39	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus Salivarius</i> 4x10 <sup>10</sup> mL/g	
Wu <i>et.al.</i> , 2012	2-14 gadiem, n=54	<i>Lactobacillus</i> 5x10 <sup>9</sup> mL/g vienreiz dienā	8. nedēļas
Wang and Wang, 2015	1-28 gadiem n=220	<i>Lactobacillus paracasei</i> 2x10 <sup>10</sup> mL/g <i>Lactobacillus</i> <i>fermentum</i> 4x10 <sup>10</sup> mL/g	3. mēneši

Piezīmes: Pēc (Fabio *et.al* 2012; Huang *et.al* 2017). SCORAD indekss dermatīta plašuma, dermatīta intensitātes, subjektīva niezes, miega traucējumu novērtējums.

*Ecologic* PANDA randomizētajā pētījumā ar placebo kontroli, kas notika Nīderlandē, mērķis bija izpētīt probiotiku un prebiotiku lomu alerģisko slimību profilaksē. Probiotiku spēja mijiedarboties ar jaundzimušo dendrītu šūnām tika izpētīta Niers un kolēģu (2009) pētījumā. Tā ietvaros, sešas nedēļas pirms dzemdībām mātēm un pēc dzemdībām jaundzimušajiem gada garumā tika dotas probiotiku dzimtas kombinācijas *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactococcus lactis* W58. Novēroja samazinātu interleikīna-5 veidošanos, kā arī tika samazināts risks atopiskā dermatīta simptomu parādīšanos bērniem, kuri sasnieguši 3 mēnešu vecumu. Šo pētījumu rezultātā *Ecologic* PANDA, Nīderlandes farmaceitiskais uzņēmums *Winlove Bio Industries* ieviesa tirgū probiotiķi, kas aktivizē IL-10 izstrādi, un samazina IL-5 un IL-3 veidošanos. *Ecologic* PANDA preparāts uzlabo zarnu mikrofloru, veicina imunsistēmas darbību, mazina alerģisko reakciju risku (Niers et al., 2005; 2007; 2009).

Lai gan vairākas meta-analīzes demonstrē probiotiku lietošanas pozitīvu reakciju ekzēmas novēršanā, ir zināmas grūtības pārveidot šos atklājumus klīniskajās rekomendācijās. Neskatoties uz to, ka starptautiskas ekspertu iestādes nerekomdendē lietot probiotikas alerģijas novēršanai, Pasaules Alerģijas Organizācija (PAO) un McMaster Universitāte ir izstrādājuši vadlīnijas probiotiku lietošanai šim nolūkam. Šīs iestādes uzsvēra, ka pieejamie dati neliecina par probiotiku spēju mazināt alerģijas attīstības risku, tomēr atzina, ka probiotiku lietošanai ir praktiski ieguvumi (galvenokārt ekzēmas novēršanai). Veselos indivīdos Pasaules Alerģijas Organizācija iesaka lietot probiotikas grūtniecības un krūts

barošanas laikā sievietēm, kuru bērniem ir augsts alerģijas attīstības risks, balstoties uz alerģijas esamību pirmās pakāpes radiniekiem (Fiocchi et al., 2015).

## 2. MATERIĀLI UN METODEDES

Darbā tika izmantota empīriskā pētījuma metode. Teorētiskā informācija tika iegūta no datu bāzēm, publikācijām. Lai noskaidrotu dermatologu viedokli par atopiskā dermatīta ārstēšanas tendencēm Latvijā un uzzinātu ārstu viedokli par probiotiķu lomu atopiskā dermatīta profilaksē, tika veikta aptauja (pielikums 1). Anketēšanā piedalījās 70 praktizējošie ārsti dermatologi.

Aptauja sastāvēja no 15 slēgta tipa jautājumiem par pētījuma tematu.

Daļa aptauju tika izdalītas Paula Stradiņa Klīniskajā Universitātes slimnīcā un Rīgas 1. slimnīcā.

Iegūtie dati tika apstrādāti statistiski Microsoft Office Excel datorprogrammā un pēc tam attēloti grafiski diagrammu veidā.

### 3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA

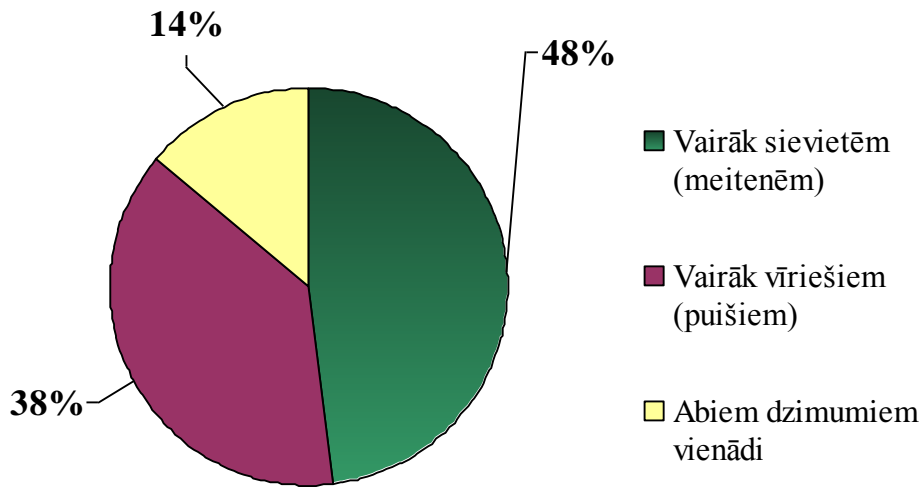
#### 3.1. Anketēšana

Atopiska dermatīta epidemioloģija pārsvarā skar bērnu populāciju (Suarez-Varela et al., 2010). Pēc statistikas, ar atopisko dermatītu slimo aptuveni 20% pasaules bērnu un vidēji 3% pieaugušo (Nutten, 2015). Pārsvarā atopisko dermatītu diagnosticē bērniem vecumā līdz 1 gadam (60-65%) un līdz 5 gadiem, kur šis skaits ir vēl lielāks – 85-90% (Kay et al., 1994; Perkin et al., 2004). Eiropas Kopienas Respiratorās veselības aptaujā (*European Community Respiratory Health Survey*), kas tika balstīta uz pieaugušo pašdiagnosticēšanu 11 Eiropas valstīs un ASV, tika ziņots, ka atopiska dermatīta izplatība pieaugušos variēja no 0,3% Šveicē līdz 6,2% Igaunijā (Harrop et al., 2007). Nesen veiktais pētījums no ASV populācijas (18-85 gadi) uzrādīja 10,2% izplatību (Silverberg and Hanifin, 2013), bet Japānas populācijā atopiska dermatīta izplatība dzīves gaitā sievietēm ir bijusi 3,7% un vīriešiem – 3,1% (Muto et al., 2003).

Šajā Maģistra darbā anketas pirmajā jautājumā tika vaicāts speciālistu viedoklis par atopiskā dermatīta biežāku sastopamību starp dzimumiem. Iegūtie anketēšanas rezultāti parāda, ka atopiska dermatīta sastopamība Latvijā sievietēm ir 48%, bet vīriešiem - 38% (3.1.1.attēls.), kas saskan ar citu autoru datiem.

*Barbarot et al.* (2018) ir veikuši starptautisku tiešsaistes pētījumu ASV, Francijā, Itālijā, Japānā, Kanādā, Lielbritānijā, Spānijā un Vācijā. Šajā pētījumā atopiska dermatīta izplatība ir bijusi statistiski lielāka ( $p < 0,05$ ) sieviešu populācijā Francijā (4,5% pret 2,6% vīriešiem), Vācijā (2,6% pret 1,8% vīriešiem), Itālijā (10% pret 6% vīriešiem), Spānijā (9,3% pret 6,1% vīriešiem), taču bija nedaudz zemāka ASV (4,6% pret 5,1% vīriešiem) un līdzvērtīga Lielbritānijā (2,5% abiem dzimumiem) (Barbarot et al., 2018).

## Atopiskā dermatīta īpatsvars pēc dzimumiem



3.1.1. att. Aptaujāto viedoklis par atopiskā dermatīta sadalījumu pēc dzimuma

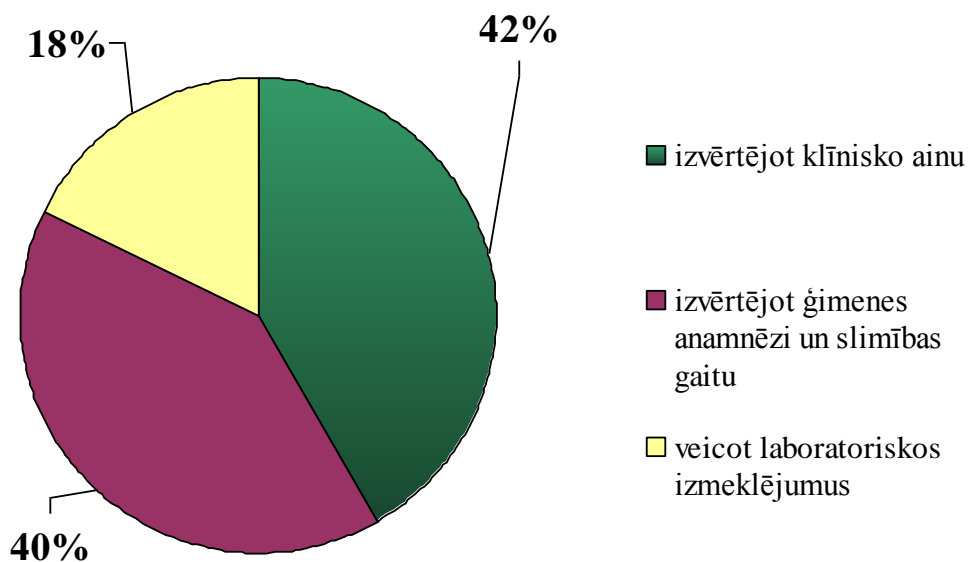
Pēc Amerikas Dermatoloģijas Akadēmijas vadlīnijām atopiskā dermatīta diagnostika galvenokārt tiek veikta, izvērtējot slimības anamnēzi, kur izvērtē šādus kritērijus: personas slimības vēsturi, ādas vispārēju apskati, hronisku gaitu ar saasinājumiem un/vai remisiju, vai ir sezonāls raksturs, kādi faktori provocē. Atopiskā dermatīta smaguma pakāpes noteikšanai izmanto SCORAD indeksu. Pēc nepieciešamības tiek izvērtēts imunoglobulīna E kopējā vērtība, eozinofilu koncentrācija asinīs (Sidbury at al., 2014).

Jautājumā par atopiskā dermatītā diagnozes uzstādīšanu Latvijā dermatologi visbiežāk izvērtē klīnisko ainu, tie ir (42%) respondentu, kā arī izvērtē ģimenes anamnēzi un slimības gaitu (40%), kas saskan ar Amerikas Dermatoloģijas vadlīnijām, kur šos diagnostikas parametrus izvirza kā galvenos atopiskā dermatīta diagnozes uzstādīšanai, bet tikai no (18%) veic laboratoriskos izmeklējumus (3.1.2.attēls).

Atopiskā dermatīta gadījumā notiek antigēna saistīšanās ne tikai caur epidermas Langerhansa šūnām, bet arī dermas dendrīta šūnām, kuras uz savas virsmas ekspresē augstas afinitātes IgE receptorus (Novak, 2012). IgE saistoties pie šiem receptoriem, notiek alergēnu uzņemšana, tai sekojošā tūlītēja alerģiskā reakcija un T-šūnu mediēto novēloto reakciju inducēšana. Kopēja asins seruma IgE līmeņa noteikšana ir visbiežākais laboratoriskais

izmeklējums, ko veic 70-80% no visiem atopiskā dermatīta diagnosticēšanas gadījumiem (Leung and Soter, 2001). Seruma IgE līmenis būtiski korelē ar atopiskā dermatīta intensitāti un pakāpi, taču tikai IgE līmeņa noteikšana var būt maldinoša un samazināt šī izmeklējuma noderīgumu, ja vērā netiek ņemtas ar vecumu saistītas izmaiņas IgE līmenī. Vairākās populācijās tika atrastas korelācijas starp vecumu un IgE līmeni, piemēram, zēniem kopējais IgE līmenis bija lielāks katrā no apskatītiem vecumiem, taču starp atopiskiem bērniem šī starpība nebija statistiski ticama (Kulig et al., 1999; Hon et al., 2007). Taču interesanti ir tas, ka IgE sensitizēšana pret alergēniem nav primārais patoģenētiskais mehānisms pie atopiskā dermatīta, ko parasti izraisa iekaisums, kuru iniciē T-šūnu infiltrēšana. Lai gan *in vitro* ir pierādīts, ka alergēna specifisko T-šūnu aktivēšana tiek pastiprināta, kad IgE antivielas saista alergēnus ar antigēna prezentējošām šūnām ādā, *in vivo* dati liecina, ka ne-reaktīvie IgE alergēnu fragmenti vai peptīdi var inducēt ekzematisko iekaisumu sensitizētos atopiska dermatīta pacientos (Campana et al., 2016). Specifiska monoklonāla antiViela pret IgE omalizumabs, kas ir efektīvs alergiskas astmas un hroniskas urtikārijas ārstēšanā, uzrādīja labvēlīgos efektus atopiska dermatīta ārstēšanā (Wang et al., 2016).

### Atopiskā dermatīta diagnostikas parametri



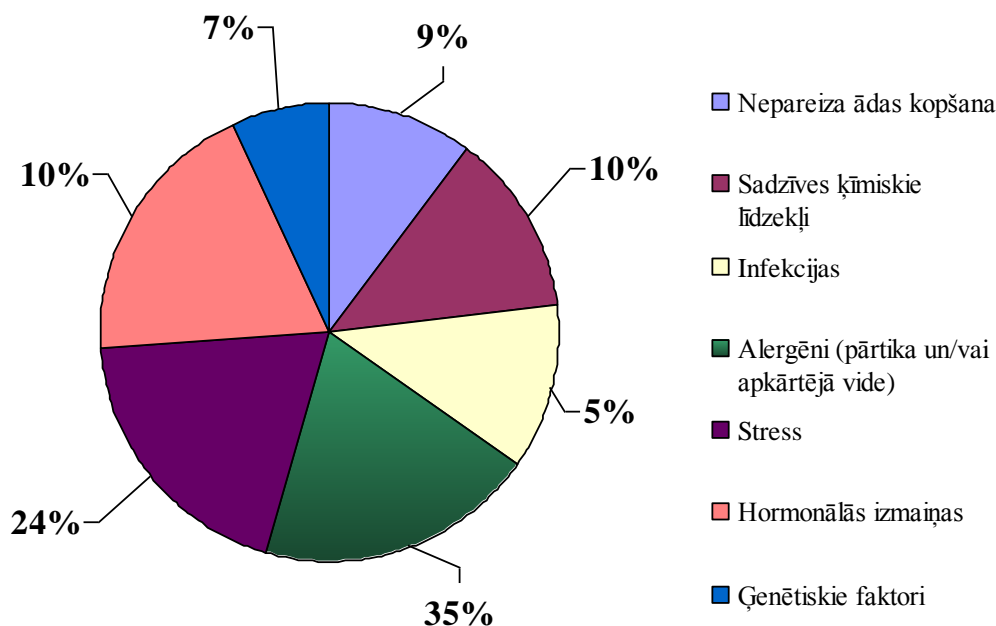
3.1.2. att. Aptaujāto viedoklis par atopiskā dermatīta diagnostiku

Pēc aptaujas rezultātiem var secināt, ka par svarīgākajiem atopiska dermatīta provocējošiem faktoriem ir uzskatāmi alergēni: (35%) pārtikas un/vai apkārtējās vides alergēni, kas saskan ar citu autoru datiem, (20%) respondentu uzsver psiholoģiskos faktoros, izmaiņas hormonālajā stāvoklī, nepareiza ādas kopšana (10%) respondentu. Tiem seko sadzīves ķīmisko līdzekļu ietekme (9%) un iedzimtība (7%) (3.1.3.attēls).

Pēc epidemioloģisko pētījumu datiem atopiskā dermatīta attīstīšanos vai pasliktināšanos visbiežāk izsauc pārtikas un/vai apkārtējās vides alergēni: inhalējamie alergēni: pelējumi, ziedputekšņi, putekļu ērces u.c., pārtikas alergēni: govju piens, rieksti, olas, soja, kivi, zivs u.c., apkārtējās vides alergēni: cietais ūdens, dzīvesvietas atrašanās pie lieliem ceļiem, tabakas dūmi u.c., kontakta alergēni: uz ādas smērējamo zāļu vielu konservanti, metāli, latekss u.c. (Leung and Boguniewicz, 2003; Langan and Williams, 2006)

Atopiskā dermatīta smaguma un psiholoģisko procesu ietekme ir abpusēja vairāku faktoru ziņā. Emocionālais stress spēj pastiprināt atopiskā dermatīta izpausmes caur iekaisuma veicinošiem mehānismiem, kuru rezultātā palielinās nieze, it īpaši bērniem (Suarez et al., 2012). Emocionālais uzbudinājums ir biežs iemesls niezei, kas savukārt var novest pie slimības pastiprināšanās un vēl intensīvāka emocionālā stresa (Suarez et al., 2012). Nakts miega traucējumi, ko veicina nieze, ko bieži novēro atopiskā dermatīta pacientiem, ir daļēji saistīti ar niezes palielināšanos un tādiem fizioloģiskiem faktoriem kā diennakts ritmi un miega cikli (Fishbein et al., 2015). Ar atopisko dermatītu saistītie miega traucējumi, var ietekmēt arī uzvedību dienas laikā, iekļaujot uzmanības traucējumus un garastāvokļa izmaiņas (Camfferman et al., 2010).

### Atopiskā dermatīta provocējošie faktori



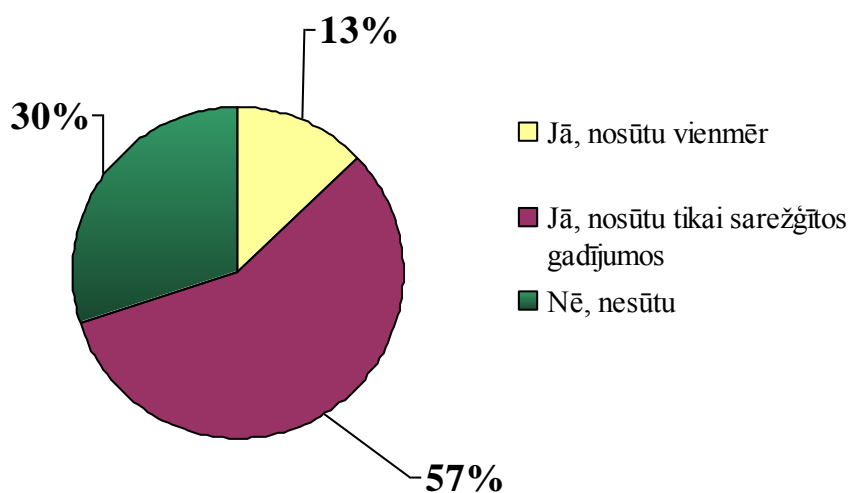
3.1.3. att. Aptaujāto viedoklis par atopiskā dermatīta provocējošiem faktoriem

Nākamajā jautājumā tika jautāts par specifisku alergēnu testu veikšanas nozīmīgumu, lai pareizi un veiksmīgi noritētu ārstēšanas process. No visiem aptaujātiem ārstiem-dermatologiem tikai 13% nosūta vienmēr, vairākums (57%) nosūta atopiskā dermatīta pacientus uz specifisko alergēnu testu tikai sarežģītos gadījumos, 30% nesaskata tādu vajadzību (3.1.4.attēls), pēc Amerikas Dermatoloģijas Akadēmijas vadlīnijām rekomendē veikt pārtikas-specifisko IgE testēšanu.

Diētas loma atopiskā dermatīta ārstēšanā joprojām ir pretrunīga un nav labi definēta. Lai gan pastāv pētījumi par diētas ietekmi uz atopisko dermatītu, tie galvenokārt ir veikti nelielā populācijā, ir slikti dizainēti, un tāpēc neļauj veikt efektīvu to novērtējumu. Amerikas Dermatoloģijas Akadēmijas vadlīnijām rekomendē arī pārtikas-specifisko IgE testēšanu, ja ir aizdomas par pārtikas alergiju (Lio et al., 2014). Iesaka veikt arī „antigēna uzlikšanas” (*patch*) testu, kura pamatā ir kontakta dermatīta atveidošana ar antigēna uzlikšanu uz ādas standartizētajās koncentrācijās noteiktajā šķīdumā, visbiežāk uz pacienta muguras. Šī testa jutīgums un specifiskums variē starp 70 un 80% (Johnston et al., 2017). Pēc Amerikas

Dermatoloģijas Akadēmijas vadlīnijām, ir nepieciešama 4-6 nedēļu ilga attīrošā diēta vai arī kontrolēta alerģiju radošā ēdiena pārbaude, ja specifiskā alerģija ir noteikta klīniski, lai uzlabotu pacienta stāvokli (Moha and Lio, 2015).

### Alerģēnu testu nepieciešamība, lai secinātu, kāda būtu pacientam rekomendējamā ārstēšana



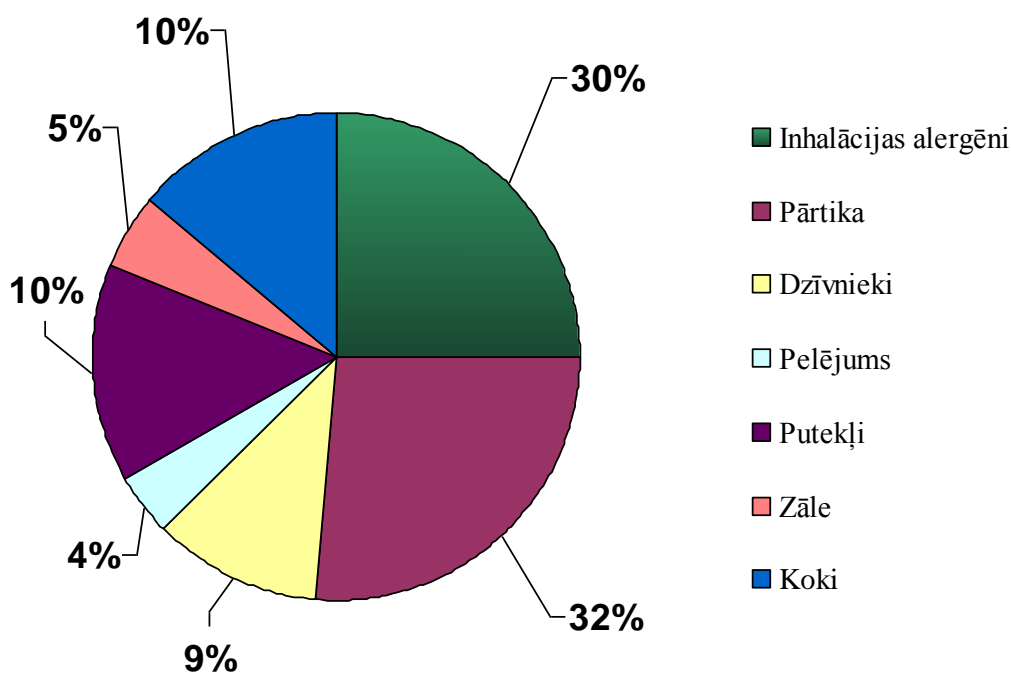
#### 3.1.4. att. Aptaujāto viedoklis par speciālu alerģēnu testu veikšanas nepieciešamību

Nākamajā jautājumā respondentiem tika jautāts par izplatītāko alerģēnu Latvijas populācijā, (32%) respondentu atzīmē pārtiku, gandrīz tikpat izplatīti ir inhalācijas alerģēni (30%), kas saskan ar citu autoru datiem, bet putekļi un koki (10%), dzīvnieki (9%), zāle (5%) (3.1.5. attēls).

Pēc 2014. gadā publicēta sistēmiska apskata, pārtikas alerģijas izplatība Eiropā variēja starp 0,1% (uz kviešiem) līdz 6% (govs piens) (Nwaru et al., 2014). Pārtikas alerģēni ietekmē aptuveni 1-10% pieaugušo un bērnu pasaulē, savukārt inhalācijas alerģēni aptuveni 10-30% (Bousquet et al., 2008; Papadopoulos et al., 2012).

Starp inhalācijas alergēniem un pārtikas alergēniem pastāv šķērs-reaktivitāte (*cross-reactivity*), jo inhalācijas alergijas var veicināt IgE-mediēto pārtikas alergijas attīstību. Neatkarīgi no smaguma pakāpes astma tiek saistīta ar smagu komplikāciju risku un pat nāvi, ko var izraisīt pārtikas alergēni (Sampson et al., 2014). Šķērs-reaktivitāte ir imūnās sistēmas mediēta reakcija, kurā IgE antivielas atpazīst, saistās un inducē imūno atbildi uz līdzīgām alergiju veicinošām molekulām. IgE šķērs-reaktivitāte pastāv starp alergēniem, kuri atrodami radnieciskos organismos vai arī starp molekulām, kuru funkcija vairākās sugās veicina līdzīgus efektus un ir pieskaitāmi pie vienas proteīnu ģimenes (Canonica et al., 2013; Sampson et al., 2013; Melioli et al., 2014). Pacientus ar palielinātu jutību pret noteiktiem pārtikas alergēniem un inhalācijas alergēniem ir nepieciešams uzmanīgi instruēt par šķērs-reakcijām (Muraro et al., 2014), jo šī problēma ir nepietiekami novērtēta klīniskajā praksē (Ferreira et al., 2004; Pfiffner et al., 2010).

#### Izplatītākie alergēni Latvijas iedzīvotāju populācijā



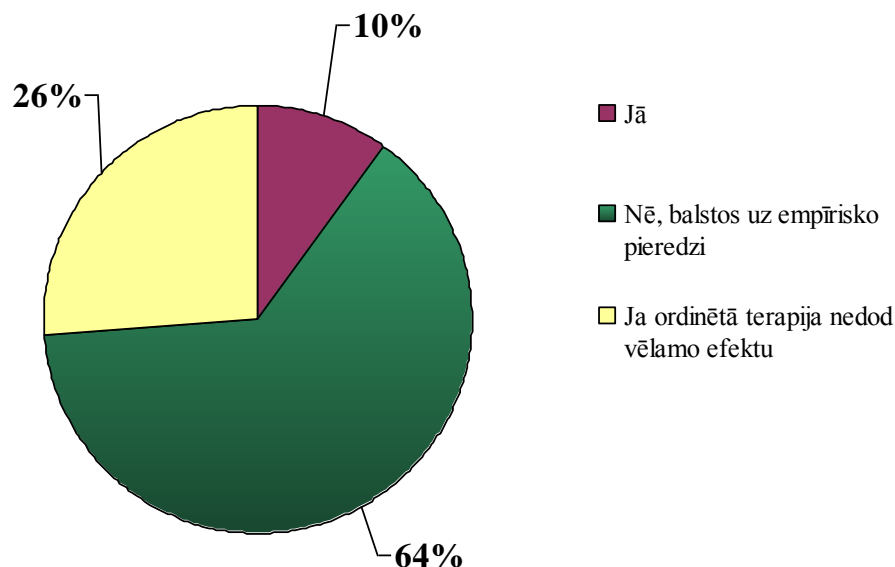
3.1.5.att. Aptaujāto viedoklis par izplatītākjiem alergēniem Latvijas populācijā

Būtiska problēma ir *S. aureus* antibakteriāli rezistento celmu veidošanās, kuru veicina pārmērīga antibiotiku lietošana (Santos et al., 2007).

Nākošajā jautājuma respondentiem tika vaicāts, vai infekcijas gadījumā laboratoriski nosakāt mikroorganismu jutīgumu pret antibakteriālajiem līdzekļiem. No aptaujātiem dermatologiem vairāk nekā puse (64%) balstās uz empīrisko pieredzi, izvērtējot laboratorisko izmeklējumu nepieciešamību bakteriālās infekcijas gadījumā, 26% izmeklējumus veic, ja nozīmētā terapija nesniedz slimības simptomu mazināšanos un tikai 10% respondentu atzina, ka nosūta pacientus uz laboratoriskām analīzēm, lai noteiktu mikroorganisma jutīgumu pie iekaisuma atopiskā dermatīta gadījumā (3.1.6. attēls). Laboratoriskie izmeklējumi būtu jāveic obligāti, lai novērstu *S. aureus* rezistento celmu veidošanos.

*Staphylococcus aureus* tiek uzskatīts par atopiskā dermatīta galveno izraisošo faktoru, un izmainīta imūnā atbilde uz vairākiem *S. aureus* antigēniem spēj veicināt iekaisumu (Lebon et al., 2009). Atopiska dermatīta gadījumā bojātā ādā notiek palielināta kolonizēšana ar *S. aureus* un mikrobiālas daudzveidības samazināšanās (Kong et al., 2012). Aptuveni 90% no bojātas ādas un 55-75% no nebojātas tiek kolonizētas (Bieber, 2008). To daļēji var skaidrot ar antimikrobiālo peptīdu samazināšanos ādā, piemēram, S100 proteīna psoriāzīna, dermcidīna, laktoferīna un ribonukleāzes 7. Visi minētie peptīdi atrodas epidermā un kalpo par vienu no pirmām aizsardzības līnijām pret mikrobiem. Ādas infekcijas un *S. aureus* toksīni tālāk pastiprina kutāno iekaisumu un tiek izveidoti superantigēni, kuri spēj aktivēt tuklās šūnas un stimulēt T-palīgšūnu 17 atbildi, palielinot iekaisuma IL-17 un citu citokīnu veidošanos (Islander et al., 2010; Miller and Cho, 2011). *S. aureus* var arī pasliktināt ādas barjeras jau traucēto aizsargfunkciju, izdalot proteāzes, enzīmus un šūnas lizējošus toksīnus (Hirasawa et al., 2010; Hepburn et al., 2017), kā arī veicinot iekaisumu caur paterna atpazīšanas receptoriem (kas atpazīst mikroorganismu būtiskās molekulārās struktūras). Papildus minētam *S. aureus* izdalītais sigma-toksīns spēj veicināt tuklo šūnu degranulēšanos (Nakamura et al., 2013).

### Mikroorganismu jutīguma noteikšana laboratorijā pret antibakteriālajiem līdzekļiem



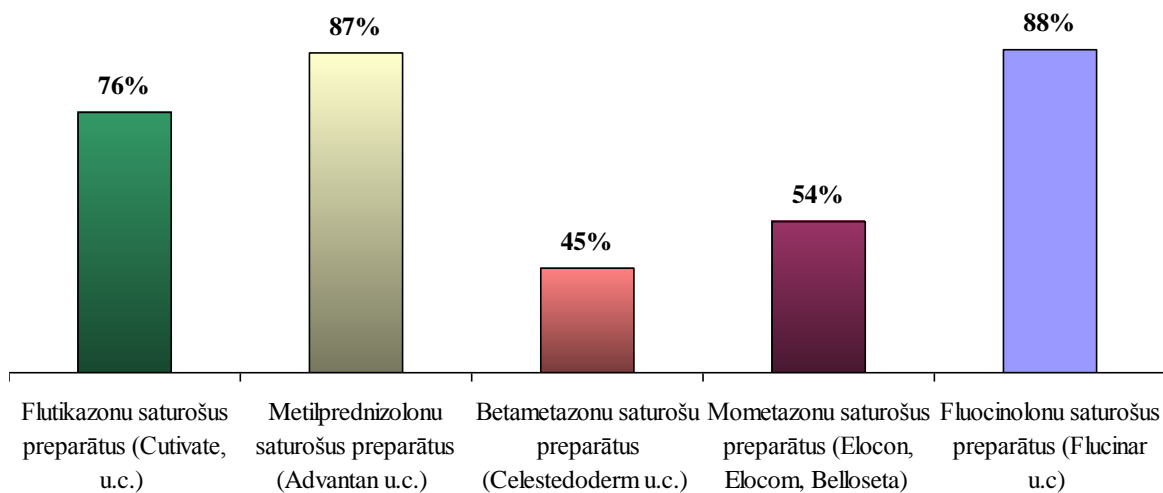
3.1.6. att. Aptaujāto viedoklis par mikroorganismu jutīguma pret antibakteriālajiem līdzekļiem noteikšanu laboratorijā

Nākamajā jautājumā tika vaicāts, kādus visbiežāk un kādus visretāk uz ādas lietojamus glikokortikosteroīdus Latvijā dermatologi pielieto savā praksē. Aptaujā iegūtie rezultāti parāda, ka dermatologi visbiežāk izvēlas stipras pakāpes glikokortikosteroīdus, bet visretāk izraksta vājas darbības glikokortikosteroīdus atopiskā dermatīta ārstēšanā. 76% respondentu visbiežāk pielieto *Flutikazonu* saturošus preparātus (*Cutivate*), 87% respondentu dod priekšroku *Metilprednizolonu* saturošiem preparātiem (*Advantan*), kā arī 88% respondentu savā praksē dermatīta ārstēšanā pielietoto *Fluocinolonu* saturošus preparātus (*Flucinar*) (3.1.7.attēls). Atopiskā dermatīta ārstēšanā visretāk tiek izrakstīti *Hidrokortizonu* saturošie preparāti (46%), kā arī *Prednizolonu* saturošie preparāti (53%) (3.1.8.attēls).

Neskatoties uz glikokortikosteroīdu spēju mazināt iekaisuma procesu, tie var izraisīt ādas atrofiju, pigmentāciju, pinnes izpausmes, strijas. Pēc Amerikas Dermatoloģijas Akadēmijas vadlīnijām iekā pēc iespējas jāizmanto vieglas pakāpes medikamenti, īpaši, ja tie paredzēti ilgstošai lietošanai. Ja tie nelīdz, drīkst pāriet uz spēcīgākiem ārstēšanas līdzekļiem, līdz

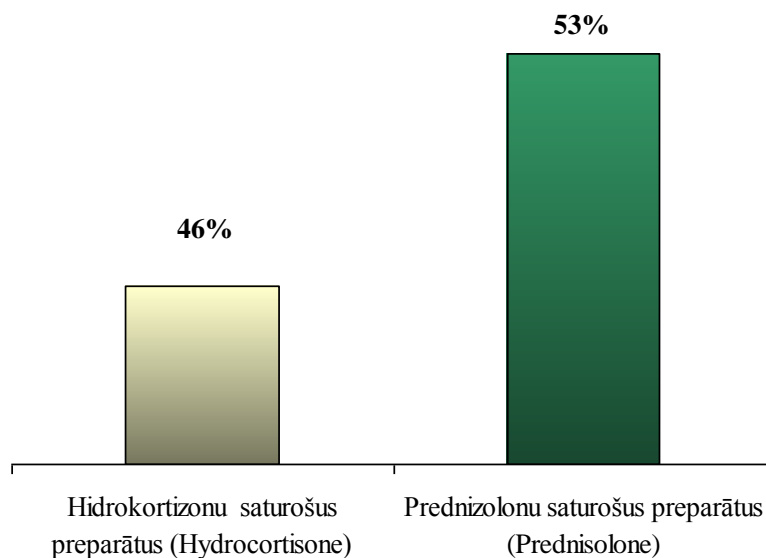
stāvoklis uzlabojas. Sejas apvidū, uz rokām, dzimumorgānu rajonā jālieto vieglas darbības preparāti (Tan et al., 2004).

**Atopiskā dermatīta ārstēšanā visbiežāk pielietotie uz ādas lietojamie glikokortikosteroīdi**



3.1.7. att. Aptaujāto viedoklis par visbiežāk pielietotiem glikokortikosteroīdu preparātiem

**Atopiskā dermatīta ārstēšanā visretāk pielietotie uz ādas lietojamie glikokortikosteroīdi**

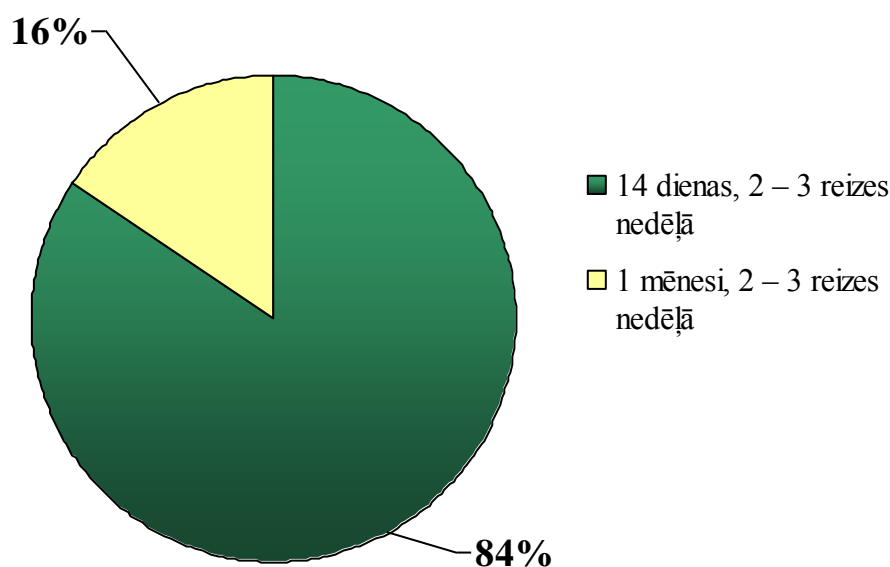


3.1.8. att. Aptaujāto viedoklis par visretāk pielietotiem glikokortikosteroīdu preparātiem

Nākamajā jautājumā tika vaicāts aptaujāto viedoklis pat to, cik ilgi un cik reizes nedēļā dermatologi Latvijā saviem pacientiem ordinē uz ādas lietot glikokortikosteroīdus atopiskā dermatīta gadījumos, un vairākums aptaujāto (84%) saviem pacientiem iesaka lietot 2-3 reizes dienā pie 14 dienu kursa, toties 16% iesaka lietot 2-3 reizes nedēļā viena mēneša ietvaros (3.1.9.attēls), iegūtie anketēšanas dati vairākumā sakrīt ar zinātniskās literatūras ieteikumu par drošu glikokortikosteroīdu lietošanas ilgumu.

Lai mazinātu lokālās glikokortikoīdu terapijas izraisītās blakusparādības, svarīgie aspekti, kas jāizvērtē ārstam, ir medikamentu stiprums, dozēšana un pareiza lietošana. Svarīgi uzsvērt, ka pretiekaisuma līdzekļi jālieto tikai uz bojātās ādas virsmas. Pēc Amerikas Dermatoloģijas Akadēmijas vadlīnijām lokāli lietojamo glikokortikoīdu daudzums tiek izvērtēts ar FTU (FingerTIPUnit - pirkstgala vienība). Glikokortikoīdu optimālas lietošanas ilgums ir 7 - 14 dienas, bet uz sejas apļīcē līdz piecām dienām, lai mazinātu iekaisumu (Tan et al., 2004).

**Glikokortikosteroīdu preparātu lietošanas ilgums un biežums atopiskā dermatīta arstēšanā**

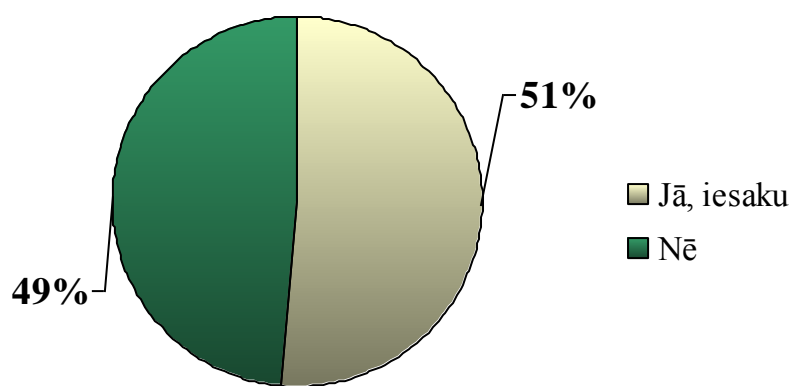


**3.1.9.att. Aptaujāto viedoklis, cik bieži un ilgi ir nepieciešams lietot glikokortikosteroīdu preparātus**

Anketā bija jautājums, vai dermatologi iesaka saviem pacientiem terapijas laikā un pēc tās lietot ārstnieciskos un kopjošos līdzekļus, lai atjaunotu ādas aizsargbarjeru. 51% respondentu uzskata par vajadzīgu konsultēt savus pacientus par pareizu ādas kopšanu, bet 49% respondentu nekonsultē, šo jautājumu atstājot pacienta kompetencē (3.1.10 attēls). Ārstiem būtu vairāk jakonsultē pacienti par pareizu ādas kopšanu terapijas laikā un pēc tās, zinātniskajās publikācijās ir pierādīts ādas kopšanas nozīmīgums atopiskā dermatīta gadījumos.

Pareizai ādas kopšanai un atjaunošanai ir būtiska un nozīmīga loma, īpaši atopiskā dermatīta gadījumā. Pamatojoties uz pētījumu rezultātiem, pareiza emolientu lietošana spēj nodrošināt un kontrolēt gaitu 25% viegla un vidēji smaga atopiskā dermatīta gadījumā. Ja emolientus lieto kā papildinājumu terapijā, tie spēj samazināt lokālo kortikosteroīdu lietošanas biežumu un ilgumu, kā arī pagarināt atopiskā dermatīta remisijas ilgumu. Svarīga ir to pareiza lietošana katru dienu paasinājumu gadījumos un remisijas laikā arī tad, ja āda vizuāli izskatās labi (Tan et al., 2004; Watkins, 2011).

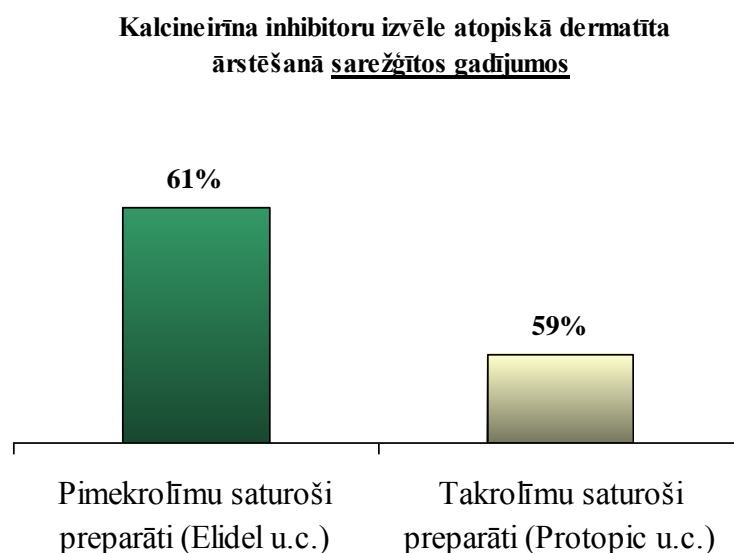
### Ādas kopjošo līdzekļu nepieciešamība aizsargbarjeras atjaunošanai



3.1.10.att. Aptaujāto viedoklis par ādas kopšanas līdzekļu nepieciešamību, lai atjaunotu ādas aizsargbarjeru

Anketas turpinājumā vēlējos noskaidrot Latvijas dermatologu viedokli par kalcineirīna inhibitoru pielietošanu atopiskā dermatīta ārstēšanā. Cik bieži dermatologi savā praksē ordinē kalcineirīna inhibitorus. Kā redzams, 61% dermatologu izvēlās *Pimekrolīmu* (Protopic) un 59% izvēlās *Takrolīmu* (Elidel) tikai sarežģītos gadījumos (3.1.11.attēls), tomēr zinātniskajā literatūrā tiek uzsvērts kalcineirīna inhibitoru priekšrocības un to drošums.

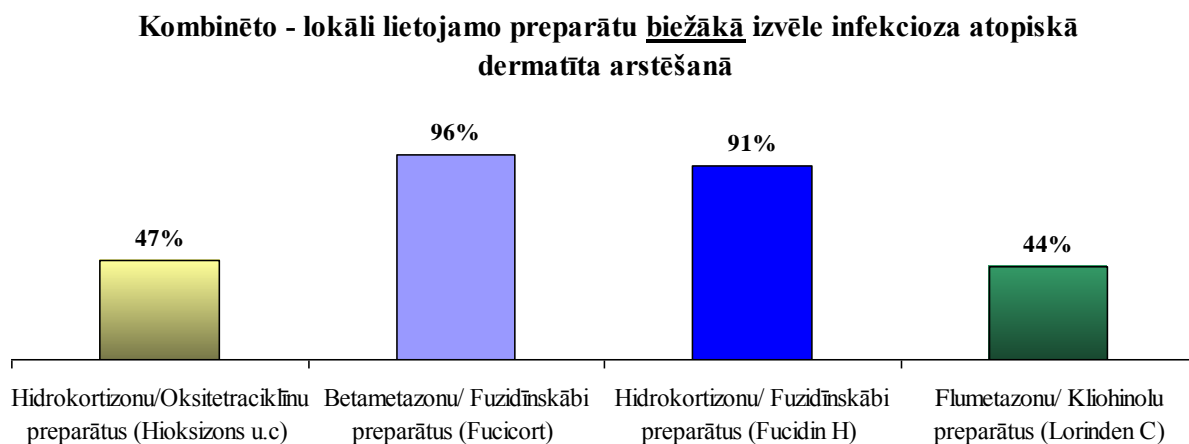
Jaunu medikamentu parādīšanās tirgū var radīt šaubas, jo trūkst ilgtermiņa pierādījumu par to drošumu pacientiem. Kalcineirīna inhibitorus iespējams pielietot kā alternatīvu terapiju uz ādas lietojamiem glikokortikoīdiem, jo tos var lietot uz sejas, kakla, ādas krokām, nodrošinot ilgstošu remisiju un samazinot recidīvu biežumu. Šo abu medikamentu drošība un efektivitāte ir pierādīta, tos lietojot īstermiņā (3 nedēļas) un ilgtermiņā (24 mēnešus). Tomēr 2005. gadā ASV Pārtikas un zāļu pārvalde brīdināja, ka ir novērots limfomas attīstības risks peļu modeļos, bet dermatoloģijas un alerģijas profesionālās biedrības nav atradušas pietiekamus pierādījumus. Šiem grupas medikamentiem ir liela priekšrocība, tie nerada ādas atrofiju, nav virsnieru garozas darbības nomākšanas, tie arī ir lietojami uz organisma jutīgākajām vietām, salīdzinot ar glikokortikoīdiem (Tan at el., 2004; Julia at el., 2017).



3.1.11. att. Aptaujāto viedoklis par kalcineirīna inhibitoru pielietošanas biežumu

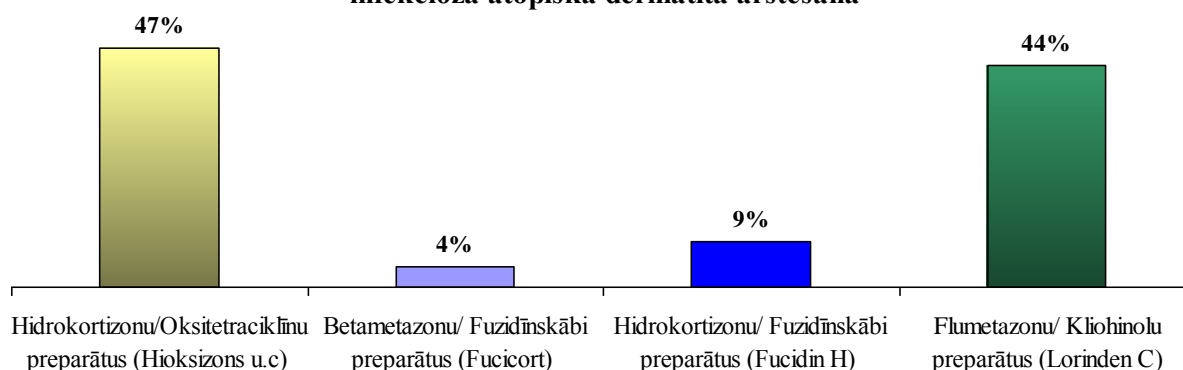
Nākamajā jautājumā dermatologiem bija jāatbild, kādus kombinētos preparātus viņi visbiežāk izraksta atopiskā dermatīta gadījumos ar papildus infekciju (3.1.12.attēls) *Betametazonu/ Fuzidīnskābes* preparātus (Fucicort) izraksta 96% respondentu, bet 91% respondentu - *Hidrokortizonu/ Fuzidīnskābes* preparātus (Fucidin H). Kā otrās izvēles medikamentus pie sarežģītas slimības gaitas 47% respondentu izvēlas *Hidrokortizonu/Oksitetraciklīnu* preparātus (Hioksizons u.c), bet *Flumetazonu/Kliohinolu* preparātus (Lorinden C) - 44% respondentu (3.1.13.attēls), pēc anketēšanas datiem redzam, ka dermatologi biežāk izvēlas šaura spektra antibakteriālos līdzekļus infekcioza atopiskā dermatīta arstēšanā.

Sekundāru infekciju izraisītāji, kas veicina uz ādas virsmas patogēnu baktēriju vairošanos visbiežākie pārtāvji - (*Staphylococcus aureus*), rauga sēnītes (*Malassezia furfur*), kā arī vīrusi. Primāri biežāk izvēlas uz ādas aplicējamus kombinētos preparātus, kas satur glikokortikoīdus un antibakteriālo vielu, vai kādu no pretiekaisuma vielām, vai arī pretsēnīšu vielu. Attīstoties rezistencei, svarīgi izvērtēt plaša spektra antibiotikas, jo tās var radīt rezistentu stafilokoku (Palmer at el., 2008; Karagiannidou at el., 2014).



3.1.12. att. Aptaujāto viedoklis par kombinēto preparātu pielietošanas biežumu

### Kombinēto - lokāli lietojamo preparātu izvēle sarežģītos gadījumos infekcioza atopiskā dermatīta ārstēšanā



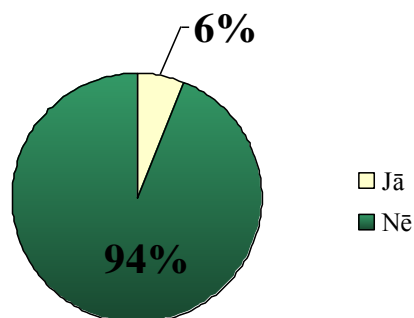
#### 3.1.13.att. Aptaujāto viedoklis par kombinēto preparātu pielietojuma biežumu

Neskatoties uz to, ka probiotiķu izmantošana atopiskā dermatīta gadījumos Latvijā dermatologu praksē nav populāra, probiotiķu izpēte pēdējo desmit gadu laikā ir augusi, un ir vairāk nekā 5000 rakstu, kuros detalizēti aprakstīts to labums veselībai (Verna et al., 2010)

Tiek uzskatīts, ka zarnu mikrobioti spēj modulēt imunoloģiskās un iekaisuma sistēmiskās atbildes reakcijas, tā ietekmējot alerģijas attīstības risku. Ir ziņots, ka samazināta zarnu mikrobiāla daudzveidība zīdaiņiem ir saistīta ar palielinātiem turpmāku alerģisku izpausmju attīstības riskiem bērnībā (West et al., 2015). Agrākos pētījumos tika atklāts, ka zarnu mikrobiotiskais sastāvs, kā arī bifidobaktēriju un laktobaktēriju zemāks skaits jaundzimušā organismā nosaka alerģiskas izpausmes (Kalliomäki et al., 2001). Ir izpētīts un zināms par specifisko probiotiķu imūnmodulatorām īpašībām un probiotiķu terapeitiska efekta rezultātiem ekzēmas ārstēšanā (Isolauri et al., 2000), kas ir pamatā probiotiķu izmantošanai alerģisko reakciju novēršanā.

Neskatoties uz tik plašu zinātnisko publikāciju skaitu, kur tiek aprakstīti probiotiķu labvēlīgie efekti, tikai 6% respondentu Latvijā savā praksē kā papildus uzturošo terapiju iesaka lietot probiotiķus atopiskā dermatīta gadījumos, bet tomēr lielākā daļa respondentu (94%) to neiesaka, vai arī nav informēti par probiotiķu lomu atopiskā dermatīta gadījumos (3.1.14.attēls).

### Probiotiku pielietojums atopiskā dermatīta profilaksē

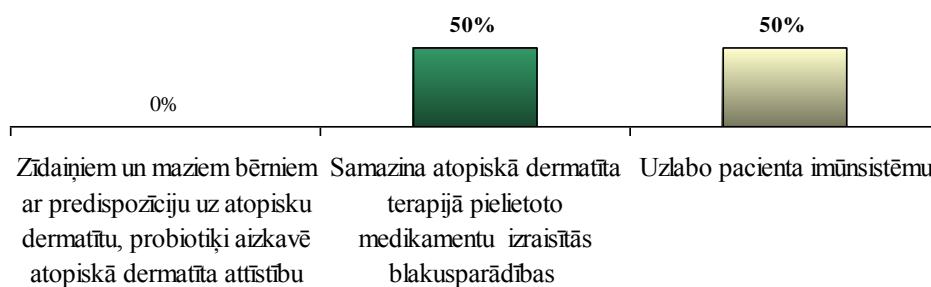


3.1.14. att. Aptaujāto viedoklis par probiotiku kā papildus terapijas nepieciešamību

Nākamais jautājums bija par to, kādos gadījumos kā papildus terapiju iesaka probiotikus atopiskā dermatīta gadījumos. Neskatoties uz to, ka Latvijā probiotiku terapija nav aktuāla, tomēr 50% no respondentiem probiotikus iesaka lietot, lai mazinātu atopiskā dermatīta terapijā pielietoto medikamentu izraisītās blakusparādības, bet 50% respondentu tos iesaka saviem pacientiem, lai uzlabotu imūnsistēmas darbību (3.1.15. attēls).

Lai gan lielākoties probiotiķi tiek plaši pielietoti kuņģa - zarnu trakta slimību ārstēšanā, pētījumu rezultātā ir pierādīta probiotiku un prebiotiku spēja modulēt iedzimto un iegūto imūnsistēmu (Prescott and Bjorksten, 2007).

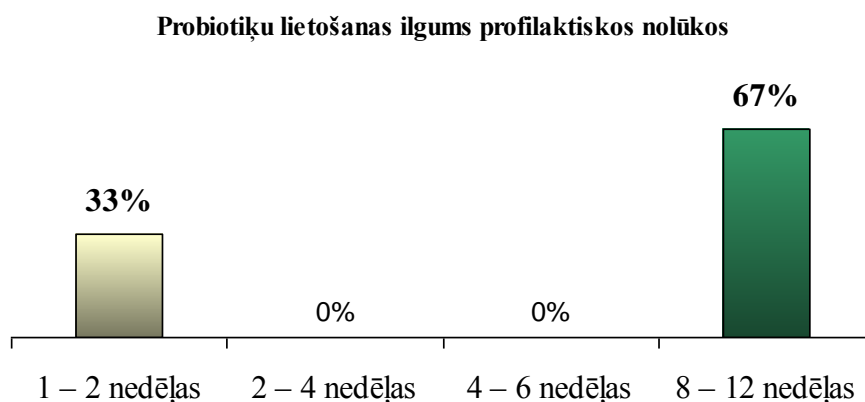
### Probiotisko līdzekļu pielietojums atopiskā dermatīta gadījumos



3.1.15.att. Aptaujāto viedoklis par probiotiku nozīmi atopiskā dermatīta gadījumos

Anketas turpinājumā vēlējos lūgt dermatologu viedokli Latvijā, cik ilgi būtu jālieto probiotiķi, lai sasniegtu vēlamos klīniskās ainas uzlabojumus pacientiem. 33% respondenti uzskata, ka pietiek lietot probiotiķus no 1 līdz 2 nedēļām, bet vairākums (67%) uzsver, ka tās ir 8-12 nedēļas (3.1.16. attēls).

Neskatoties uz to, ka Latvijā probiotiķu pielietošana atopiskā dermatīta gadījumos nav populāra, tomēr zinātniskajā literatūrā tiek apskatīts probiotiķu pozitīvais efekts atopiskā dermatīta gadījumos. *Huang* un kolēģi izanalizēja 392 zinātniskos rakstus, kur tika atlasīti 13 randomizēti, dubult-akli, placebo kontrolēti pētījumi, lai izprastu probiotiķu nozīmi un efektivitāti atopiskā dermatīta gadījumos. Galvenie atlasē kritēriji balstījās uz probiotiķu spēju mazināt SCORAD indeksu un uzlabot atopiskā dermatīta klīnisko ainu u.c., kur probiotiķu lietošanas ilgums variēja no 4-12 nedēļām.



3.1.16. att. Aptaujāto viedoklis par probiotiķu lietošanas ilgumu

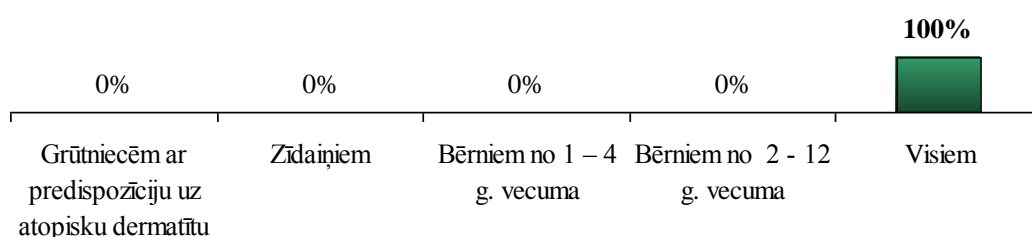
Tālāk seko jautājums par dermatologu informētību, kurām pacientu grupām ar atopisko dermatīta diagnozi, būtu jālieto probiotiķi. Visi respondenti uzskata, ka probiotiķu lietošana būtu noderīga visām vecuma grupām (3.1.17. attēls).

Pētījumos tika atklāts, ka zarnu mikrobiotiskais sastāvs, kā arī bifidobaktēriju un laktobaktēriju zemāks skaits jaundzimušā organismā nosaka alerģiskas izpausmes. (Kalliomäki et al., 2001).

Plašā kohorta pētījumā uz grūtniecēm tika atklāts, ka ir saistība starp probiotiku lietošanu grūtniecības laikā un samazinātu siena drudža un atopiskas ekzēmas attīstību bērniem (Bertelsen et al., 2014).

Pasaules Alerģijas Organizācija iesaka lietot probiotikas grūtniecības un krūts barošanas laikā sievietēm, kuru bērniem ir augsts alerģijas attīstības risks, balstoties uz alerģijas esamību pirmās pakāpes radiniekiem (Fiocchi et al., 2015).

#### Probiotiku ieteikums pacientu grupām ar atopiskā dermatīta diagnozi



#### 3.1.17.att. Aptaujāto viedoklis par probiotiku lietošanu pacientu grupām ar atopisko dermatītu

Pastāv vairāki mehānismi, ar kuru palīdzību probiotikas spēj potenciāli īstenot savus labvēlīgos efektus uz saimnieka organismu, un pēc to dabas tos var klasificēt epiteliālajos, mikrobioloģiskajos vai imunoloģiskajos: probiotiskās baktērijas var modulēt epitēlija šūnu barjeras integritāti, stimulējot epitēlija mucīna izveidi, regulēt gļotu sekrēciju, mainīt pH vidi, kas nav vēlama patogēnajām baktērijām, izstrādāt baktericīnus, inhibēt patogēnu abhēziju, inaktivēt superoksīdu brīvos radikāļus, regulēt *Lamina propria* citokīnu ekspresiju (Caballero-Franco et al., 2007). Probiotikas ievērojamos daudzumos ražo īsas ķēdes taukskābes pēc

diētisko šķiedru fermentēšanas, kā arī uzrāda stipru pretiekaisuma un epiteliālo aktivitāti (Macia et al., 2012).

Ar licencēto probiotisko produktu pārbaudi Eiropā nodarbojas Eiropas Pārtikas nekaitīguma iestāde (*EFSA European Food Safety Authority*). Vairāki komerciāli pieejamu dzīvnieku un cilvēka probiotiku uztura bagātinātāji netiek pilnībā aprakstīti uz etiķetes (Weese, 2003).

Eiropas līmenī (EFSA - Eiropas Pārtikas Drošības pārvalde) šī pārvalde ir izdevusi arī savus kritērijus probiotiskām vielām un pārtikas ražošanā izmantojamiem mikroorganismiem. Šajos kritērijos ir minēti svarīgi punkti: probiotikām jābūt aktīvam un pieejamām zarnās pietiekamā daudzumā, lai spētu pavairoties. Probiotiku lietošana ir iespējama, ja tās devas un lietošana ir pierādīta randomizētajos kontrolētajos pētījumos. Uz iepakojuma jābūt formulējumam par pieejamo šūnu daudzumu un jābūt garantijai, ka šāds daudzums dzīvo baktēriju pastāvēs visā glabāšanas ilgumā pie norādītiem glabāšanas nosacījumiem (Andersson et al., 2001; Guarner et al., 2017).

Lai spriestu par probiotiku drošumu, zinātniskajos apskatos būtu nepieciešams publicēt arī drošības un toksikoloģijas datus, ko zinātnieki no rakstiem izslēdz, uzskatot, ka nav pamata sagaidīt, ka probiotiku lietošana būs nedroša. Taču 2012. gadā publicētā atskaite no Pārtikas un Agrikultūras Organizāciju (FAO) uzsver, ka probiotiku lietošana teorētiski var izsaukt sekojošas blakusparādības: gēnu pārnesi, kaitīgus metabolos efektus, sistēmiskās infekcijas un pārmērīgu imūnās sistēmas stimulēšanu uzņēmīgos indivīdos (Morelli et al., 2012). Tika ieteikts jaunajās probiotikas cilmēs noteikt drošību, nosakot klīniskajos pētījumos antibiotiku rezistenci, hemolītisko potenciālu, toksīnu veidošanos, metabolos efektus. Ideālā gadījumā probiotikām jābūt arī novērotām pēc to izlaišanas tirgū un to efekti ir jāizpēta arī imūni kompromitētos dzīvniekos, lai noteiktu probiotiku organismu spēju inficēt šo saimnieka organismu (Piechno et al., 2007).

Randomizēto pētījumu rezultātā probiotiku un prebiotiku ietekme ir pierādīta: a) mazina ar antibiotiku lietošanu saistītas caurejas risku bērniem un pieaugušajiem; b) var samazināt ar *Clostridium difficile* saistītas caurejas biežumu; c) mazina vēdersāpes bērniem un pieaugušajiem ar kairinātas zarnas sindromu; d) papildterapijā pie *H.pylori* pieaugušajiem; e) laktozes nepanesības gadījumos pieaugušajiem; f) aizcietējumu gadījumā pieaugušajiem u.c. (Guarner et al., 2017)

*Brown* (2012) novēroja, ka bērniem ar atopisko dermatītu zarnu mikrobiotiskajā sastāvā ir samazināts bifidobaktēriju skaits, bet pieaug *Clostridium difficile* un *Escherichia choli*, kā rezultātā zarnu lūmenā samazinās galētājšūnu specifisku citokīnu izdalīšana, kas veicina zarnu eplitēlija caurlaidību toksīnu un alergēnu iekļūšanai.

*Huang* un kolēģi izanalizēja 392 zinātniskos rakstus, kur tika atlasīti 13 randomizēti, dubult aklī, placebo kontrolēti pētījumi, lai izprastu probiotiķu nozīmi un efektivitāti atopiskā dermatīta gadījumos. Galvenie atlases kritēriji balstījās, probiotiķu spēju mazināt SCORAD indeksu, un uzlabot atopiskā dermatīta klīnisko ainu u.c. Probiotiķu lietošanas ilgums variēja no 4-12 nedēļām. Pētījumos tika apskatīti baktēriju celmi *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus rhamnosus* 19070-2, *L. reuteri* DSM 12246, *Lactobacillus acidophilus* DDS-1, *Bifidobacterium lactis* UABLA-12, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus Salivarius*, *Lactobacillus casei* u.c. (Fabio et.al 2012; Huang et.al 2017).

*Ecologic* PANDA randomizētajā pētījumā ar placebo kontroli, kas notika Nīderlandē, mērķis bija izpētīt probiotiku un prebiotiku lomu alergisko slimību profilaksē. Probiotiku spēja mijiedarboties ar jaundzimušo dendrītu šūnām tika izpētīta *Niers* un kolēģu (2009) pētījumā. Tā ietvaros, sešas nedēļas pirms dzemdībām mātēm un pēc dzemdībām jaundzimušajiem gada garumā tika dotas probiotiku dzimtas kombinācijas *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactococcus lactis* W58. Novēroja samazinātu interleikīna-5 veidošanos, kā arī tika samazināts risks atopiskā dermatīta simptomu parādīšanos bērniem, kuri sasnieguši 3 mēnešu vecumu. Šo pētījumu rezultātā *Ecologic* PANDA, Nīderlandes farmaceitiskais uzņēmums *Winlove Bio Industries* ieviesa tirgū probiotiķi, kas aktivizē IL-10 izstrādi, un samazina IL-5 un IL-3 veidošanos. *Ecologic* PANDA preparāts uzlabo zarnu mikrofloru, veicina imunsistēmas darbību, mazina alergisko reakciju risku (Niers et al., 2005; 2007; 2009).

Literatūras dati liecina par probiotiķu pieaugušo interesi, to pielietošanu dažādu slimību profilaksē un ārstēšanā, kas paver jaunas iespējas atopiskā dermatīta profilaksē.

## SECINĀJUMI

1. Aptaujātajie dermatologi uzskata, ka biežāk ar atopisko dermatītu slimo sievietes (48%) nekā vīriesi (38%).
2. Atopiskā dermatīta provocējošie faktori visbiežāk Latvijas iedzīvotāju populācijā ir inhalācijas alergēni (35%), psiholoģiskie faktori (24%), hormonālās izmaiņas un sadzīves ķīmiskie līdzekļi (10%).
3. Uzstādot diagnozi atopiskais dermatīts, 42% ārstu izvērtē klīnisko ainu, 40% izvērtē ģimenes anamnēzi un slimības gaitu, bet tikai 18% veic laboratoriskos izmeklējumus.
4. Atopiskā dermatīta ārstēšanā visbiežāk izvēlas topiski lietojamus glikokortikosteroīdus - *Flutikazonu* (Cutivate, 73%), *Metilprednizolonu* (Advantan, 87%) un *Fluocinolonu* (Flucinar, 88%). Kalcineirīna inhibītorus *Pimekrolīmu* (Protopic, 61%) un *Takrolīmu* (Elidel, 59%) izvēlas tikai sarežģītos gadījumos.
5. Atopiskā dermatīta ārstēšanā ar papildus infekciju visbiežāk izvēlās šaura spektra antibakteriālas vielas: *Betametazona/ Fuzidīnskābes* preparātus (Fucicort, 96%) un *Hidrokortizona/ Fuzidīnskābes* preparātus (Fucidin H, 91%).
6. Ādas aizsargbarjeras kopjošos līdzekļus iesaka 51% respondentu, bet 49% atstāj to pacienta izvēlē.
7. Latvijā probiotiķu lietošana papildus terapijā nav tik populāra - to ordinē 6% respondentu.
8. Darbā iegūtie rezultāti būtu noderīgi turpmākiem pētījumiem, lai noskaidrotu atopiskā dermatīta profilakses un ārstēšanas iespējas Latvijā.

## PATEICĪBAS

Lielu paldies saku savam darba vadītājai Dr.med. Jolantai Pupurei par vērtīgiem padomiem un veltīto laiku mana maģistra darba tapšanā.

Vēlos izteikt lielu pateicību Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas, Rīgas 1. slimnīcas ārstiem, kā arī Latvijas Dermatovenerologu Asociācijai par veltīto laiku anketu aizpildīšanā.

## IZMANTOTĀ LITERATŪRA

**Andersson H., Asp N-G., Bruce A., et al.** Health effects of probiotics and prebiotics: A literature review on human studies. *Scandinavian Journal of Nutrition*. 2001; 45, 58-75.

**Andrews JM., Tan M.** Probiotics in luminal gastroenterology: the current state of play. *Internal Medicine Journal*. 2012; 42(12), 1287–91.

**Ardern-Jones MR., Bieber T.** Biomarkers in atopic dermatitis: it is time to stratify. *British Journal of Dermatology*. 2014; 171, 207–8.

**Barbarot S., Auziere S., Gadkari A.** Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy*, 2018. [tiešsaiste]- [atsauce 11.04.2018] Pieejams: [doi:10.1111/all.13401](https://doi.org/10.1111/all.13401)

**Bermudez-Brito M., Julio Plaza-Dk̄az S., Muñoz-Quezada, Carolina Gómez-Llorente Angel Gil,** Probiotic Mechanisms of Action. *Ann Nutr Metab* 2012; 61:160–174.

**Bertelsen RJ., Brantsaeter AL., Magnus MC., et al.** Probiotic milk consumption in pregnancy and infancy and subsequent childhood allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 133, 165-71.

**Besselink MG., van Santvoort HC., Buskens E., et al.** Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 371, 651.

**Bieber T.** Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008; 358, 1483–94.

**Bousquet J., Khaltaev N., Cruz AA., et al.** Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63(86), 8–160.

**Boyce JA., Assa'ad A., Burks AW.** Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(6), 1105-18.

**Braat H., de Jong EC., van den Brande JM., et al.** Dichotomy between *Lactobacillus rhamnosus* and *Klebsiella pneumoniae* on dendritic cell phenotype and function. *The Journal of Molecular Medicine*. 2004; 82, 197–205.

**Brown K.** Diet-Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and the Effects on Immunity and Disease. *Nutrients*. 2012; Vol. 4 (8). – P. 1095–1119.

**Calinescu C., Mulhbacher J., Nadeau E., et al.** Carboxymethyl high amylose starch (CM-HAS) as excipient for *Escherichia coli* oral formulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2005; 60(1), 53–60.

**Camfferman D., Kennedy JD., Gold M., et al.** Eczema, sleep, and behavior in children. *J Clin Sleep Med*. 2010; 6, 581–8.

**Campana R., Moritz K., Marth K., et al.** Frequent occurrence of T cell-mediated late reactions revealed by atopy patch testing with hypoallergenic rBet v 1 fragments. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016; 137, 601-9.

**Canonica GW., Ansotegui IJ., Pawankar R., et al.** A WAO - ARIA - GALEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013; 6, 17.

**Cassani E., Barichella M., Canello R., Cavanna F., Iorio L., Cereda E., Bolliri C., et al.** Increased urinary indoxyl sulfate (indican): new insights into gut dysbiosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015; 21(4): 389-93. [tiešsaiste]- [atsauce 11.04.2018]  
Pieejams: [doi:10.1016/j.parkreldis.2015.02.004](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.02.004)

**Conen A., Zimmerer S., Frei R., et al.** A pain in the neck: probiotics for ulcerative colitis. *Annals of Internal Medicine*. 2009; 151, 895–7.

**Cooper MD.** Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:327-49.

**Costello EK., Lauber CL., Hamady M., et al.** Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009; 326:1694–1697.

**Coxam V.** Current data with inulin-type fructans and calcium, targeting bone health in adults. *J Nutr*. 2007; 137(11 Suppl) :2527S-2533S.

**Craveiro SN., Gomes P., Leitao A.** Severe lactose intolerance in a patient with coronary artery disease and ischemic cardiomyopathy. *Revista Portuguesa De Cardiologia*. 2012; 31 (12), 821-18.

**Dewhirst FE., Chen T., Izard J., et al.** The human oral microbiome. *J Bacteriol.* 2010; 192:5002–5017.

**Dhama K., Latheef SK., Munjal AK., et al.** Probiotics in Curing Allergic and Inflammatory Conditions – Research Progress and Futuristic Vision. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery.* 2017; 10 (2), 105–18.

**Distrutti E., Monaldi L., Ricci P., Fiorucci S.** Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: new therapeutic strategies. *World Journal of Gastroenterology.* 2016; 22, 2219–41.

**Doron B.** Probiotics in Helicobacter pylori-induced peptic ulcer disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2016; 99e109.

**Dragana Skokovic-Sunjic.** Clinical Guide to Probiotic Products Available in Canada. 2018. [tiešsaiste]- [atsauce 11.04.2018] Pieejams: <http://probioticchart.ca/>

**Elaine C. Siegfried Adelaide A. Hebert.** Diagnosis of Atopic Dermatitis: Mimics, Overlaps, and Complications. *J. Clin. Med.* 2015; 4, 884-917.

**Erdman ST., Poutahidis T.** Probiotic ‘glow of health’: it’s more than skin deep. *Benef Microbes.* 2014; 5(2): 109–119. [tiešsaiste] - [atsauce 11.04.2018] Pieejams: [doi:10.3920/BM2013.0042](https://doi.org/10.3920/BM2013.0042).

**Fallani M., Young D., Scott J., et al.** Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51:77–84.

**Fabio M., Fabiano V., Chiara M., Gian VZ.** Probiotics and Atopic Dermatitis in Children. *Pharmaceuticals.* 2012; 5, 727-744. [tiešsaiste] - [atsauce 11.04.2018] [doi:10.3390/ph5070727](https://doi.org/10.3390/ph5070727)

**Fallani M., Amarri S., Uusijarvi A., et al.** Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Microbiology.* 2011;157:1385–1392.

**Ferreira F., Hawranek T., Gruber P., Wopfner N., Mari A.** Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy.* 2004; 59, 243–67.

**Fiocchi A., Pawankar R., Cuello-Garcia C., et al.** World Allergy Organization-McMaster University guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): probiotics. *World Allergy Organization Journal.* 2015; 8(1), 4.

**Fishbein AB., Vitaterna O., Haugh IM., et al.** Nocturnal eczema: review of sleep and circadian rhythms in children with atopic dermatitis and future research directions. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136, 1170–7.

**Ford AC., Quigley EMM., Lacy BE., et al.** Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology.* 2014; 109, 1547–61.

**Forsythe P., Inman MD., Bienenstock J.** Oral treatment with live *Lactobacillus reuteri* inhibits the allergic airway response in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175:561–9.

**Fotiadis CI., Stoidis CN., Spyropoulos BG., Zografos ED.** Role of probiotics, prebiotics and synbiotics in chemoprevention for colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology.* 2008; 14(42), 6453-7.

**Fuller R.** Probiotics in human medicine. *Gut.* 1991; 32(4):439–42.

**Gerasimov V., Vasjuta V., Myhovyh O. et al.** Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2010; 11, 351–361. [tiešsaiste] - [atsauce 11.04.2018] doi: [10.2165/11531420-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11531420-000000000-00000)

**Gevers D., Danielsen M., Huys G., et al.** Molecular characterization of tet (M) genes in *Lactobacillus* isolates from different types of fermented dry sausage. *Applied and Environmental Microbiology.* 2003; 69, 1270–5.

**Ghaisas S., Maher J., Kanthasamy A.** Gut microbiome in health and disease: linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacology & Therapeutics.* 2016; 158, 52–62.

**Gill H., Prasad J.** Probiotics, immunomodulation, and health benefits. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 606: 423–54.

**Govender M., Yahya EC., Pradeep K., Lisa C. du Toit, Sandy van Vuuren, and Viness Pillay,** A Review of the Advancements in Probiotic Delivery: Conventionalvs. Non-conventional Formulations for Intestinal Flora Supplementation *AAPS PharmSciTech.* 2014; Vol. 15, No. 1. [tiešsaiste] - [atsauce 11.04.2018] Pieejams: [DOI: 10.1208/s12249-013-0027-1](https://doi.org/10.1208/s12249-013-0027-1)

**Guarner F., Sanders M., Rami E., Fedorak R., Gangl A., Garisch J., Kaufmann P., et al.** Probiotics and prebiotics. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines.* WHO.

2017; [tiešsaiste] - [atsauce 11.04.2018] Pieejams:  
<http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>

**Han Y., Kim B., Ban J., Lee J., Kim BJ., Choi,** et al. A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010; 23, 667–673. [tiešsaiste] - [atsauce 11.04.2018] [doi: 10.1111/pai.12010](https://doi.org/10.1111/pai.12010)

**Harrop J., Chinn S., Verlato G.,** et al. Eczema, atopy and allergen exposure in adults: a population-based study. *Clinical & Experimental Allergy.* 2007; 37(4), 526-35.

**Heidebach T., Forst P., Kulozik U.** Influence of casein-based microencapsulation on freeze-drying and storage of probiotic cells. *Journal of Food Engineering.* 2010; 98(3), 309–16.

**Hempel S., Newberry S., Ruelaz A.,** et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evidende Report/Technology Assessment (Full Report).* 2011; (200), 1-645.

**Hepburn L., Hijnen DJ., Sellman BR.,** et al. The complex biology and contribution of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis, current and future therapies. *Br J Dermatol.* 2017. [tiešsaiste] - [atsauce 11.04.2018] [doi: 10.1111/bjd.15139](https://doi.org/10.1111/bjd.15139)

**Hirasawa Y., Takai T., Nakamura T.,** et al. *Staphylococcus aureus* extracellular protease causes epidermal barrier dysfunction. *J Invest Dermatol.* 2010; 130, 614–7.

**Hoarau C., Lagaraine C., Martin L., Velge-Roussel F., Lebranchu Y.** Supernatant of *Bifidobacterium breve* induces dendritic cell maturation, activation, and survival through a Toll-like receptor 2 pathway. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117:696–702.

**Holden C., English J., Hoare C.** et al. Advised best practice for the use of emollients in eczema and other dry skin conditions. *J Dermatol Treat.* 2002; 13: 103-106.

**Hon KE., Lam MA., Leung T.,** et al. Are age-specific high serum IgE levels associated with worse symptomatology in children with atopic dermatitis? *International Journal of Dermatology.* 2007; 46, 1258–62.

**Hong J., Buddenkotte J., Berger TG., Steinhoff M.** Management of Itch in Atopic Dermatitis. *Semin Cutan Med Surg.* 2011; Vol. 3 71–86.

**Huang R., Huacheng N.,** et al. Probiotics for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front. Cell.*

Microbiology Infection. 2017. [tiešsaiste] - [atsauce 11.04.2018]  
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00392>

**Ian T., Wong Y., Ross T., Cresswell MA., Drucker A.** Guidelines for the management of atopic dermatitis (eczema) for pharmacists. 2017; [tiešsaiste] - [atsauce 11.04.2018]  
Pieejams: [DOI: 10.1177/1715163517710958](https://doi.org/10.1177/1715163517710958)

**Islander U., Andersson A., Lindberg E., et al.** Superantigenic *Staphylococcus aureus* stimulates production of interleukin-17 from memory but not naive T cells. *Infect Immun.* 2010; 78, 381–6.

**Iweala OI., Nagler CR.** Immune privilege in the gut: the establishment and maintenance of non-responsiveness to dietary antigens and commensal flora. *Immunol Rev.* 2006; 213:82–100.

**Johnsen PH., Hilpüsch F., Cavanagh JP., et al.** Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2017; 3(1), 17–24.

**Johnston GA., Exton LS., Mustapa MMF., et al.** British Association of Dermatologists' guidelines for the management of contact dermatitis 2017. *British Journal of Dermatology.* 2017; 176, 317-29.

**Joyce SA., MacSharry J., Casey PG., et al.** Regulation of host weight gain and lipid metabolism by bacterial bile acid modification in the gut. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* 2014; 111, 7421–6.

**Juarez TMS., Ocana VS., Nader MME.** Viability of vaginal probiotic lactobacilli during refrigerated and frozen storage. *Anaerobe.* 2004; 10(1), 1–5.

**Kao D., Roach B., Silva M., et al.** Effect of oral capsule- vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 318, 1985–93.

**Karagiannidou A., Botskariova S., Farmaki E., Invrios G., Mavroudi A.** Atopic Dermatitis: Insights on Pathogenesis, Evaluation and Management. *J Allergy Ther.* 2014; 5:6.

**Karger AG.** Secretariat of the European Task Force on Atopic Dermatitis: *Dermatology* 1993; 186:23-31

- Kaur N., Gupta AK.** Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. *Journal of Bioscience*. 2002; 27(7), 703-14.
- Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al.** Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001; 357, 1076–9.
- Kay J., Gawkrödger DJ., Mortimer MJ., et al.** The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994; 30, 35–9.
- Kim JY., Choi YO., Ji GE.** Effect of oral probiotics (*Bifidobacterium lactis* AD 011 and *Lactobacillus acidophilus* AD 031) administration on ovalbumin-induced food allergy mousemodel. *J Microbiol Biotechnol*. 2008; 18:1393–400.
- Klayraung S., Viernstein H., Okonogi S.** Development of tablets containing probiotics: effects of formulation and processing parameters on bacterial viability. *International Journal of Pharmaceutics*. 2009; 370(1–2), 54–60.
- Klewicka E., Cukrowska B., Libudzis Z., et al.** Changes in gut microbiota in children with atopic dermatitis administered the bacteria *Lactobacillus casei* DN–114001. *Polish Journal of Microbiology*. 2011; 60, 329–33.
- Kong HH., Oh J., Deming C., et al.** Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Research*. 2012; 22, 850–9.
- Kozakova H., Schwarzer M., Tuckova L., et al.** Colonization of germ-free mice with a mixture of three *Lactobacillus* strains enhances the integrity of gut mucosa and ameliorates allergic sensitization. *Cellular and Molecular Immunology*. 2016; 13(2), 251-62.
- Kulig M., Tacke U., Forster J., et al.** Serum IgE levels during the first 6 years of life. *Journal of Pediatrics*. 1999; 134, 453–8.
- Langan SM., Williams HC.** What causes worsening of eczema? A systematic review. *British Journal of Dermatology*. 2006; 155(3), 504–14.
- Lebon A., Labout JA., Verbrugh HA., et al.** Role of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in atopic dermatitis in infants: the Generation R Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009; 163, 745-9.

- Lee JH., Nam SH., Seo WT., et al.** The production of surfactin during the fermentation of cheonggukjang by potential probiotic *Bacillus subtilis* CSY191 and the resultant growth suppression of MCF-7 human breast cancer cells. *Food Chemistry*. 2012; 131(4), 1347–54.
- Leung DY., Boguniewicz M.** Advances in allergic skin diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 2003. 111(3), S805–12.
- Levkovich T., Poutahidis T., Smillie C., et al.** Probiotic bacteria induce a 'glow of health'. *PLoS One*. 2013, 8, e53867.
- Ley RE., Lozupone CA., Hamady M., et al.** Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nat Rev Microbiol*. 2008; 6:776–788.
- Lio PA., Lee M., LeBovidge J., et al.** Clinical management of atopic dermatitis: practical highlights and updates from the atopic dermatitis practice parameter 2012. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 2014. 2(4), 361-70.
- Ma B., Pan Q., Peppelenbosch MP.** Genetically engineered bacteria for treating human disease. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2017; 38, 763–4.
- Macia L., Thorburn AN., Binge LC., et al.** Microbial influences on epithelial integrity and immune function as a basis for inflammatory diseases. *Immunological Reviews*. 2012; 245, 164–76.
- Mackowiak PA.** Probiotics, the intestinal microbiome and the quest for long life. *Front Public Health*. 2013; 1:52.
- Mah KW., Chin VI., Wong WS., et al.** Effect of a milk formula containing probiotics on the fecal microbiota of Asian infants at risk of atopic diseases. *Pediatr Res*. 2007;62:674–679.
- Matricardi PM., Kleine-Tebbe J., Hoffmann HJ, et al.** EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016; 27 (23), 1–250.
- Mayba JN., Melinda J., Gooderham.** Review of Atopic Dermatitis and Topical Therapies. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2017; Vol. 21(3) 227– 236.
- McCabe L., Britton R., Narayanan P.** Prebiotic and Probiotic Regulation of Bone Health: Role of the Intestine and its Microbiome. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13:363–371. [tiešsaiste] - [atsauce 11.04.2018] [DOI 10.1007/s11914-015-0292-x](https://doi.org/10.1007/s11914-015-0292-x)
- Melioli G., Spenser C., Reggiardo G., et al.** Allergenius, an expert system for the interpretation of allergen microarray results. *World Allergy Organ J*. 2014; 7, 15.

- Mielcarz DW., Kasper LH.** The gut microbiome in multiple sclerosis. *Current Treatment Options in Neurology*. 2015; 17, 44.
- Miller LS., Cho JS.** Immunity against *Staphylococcus aureus* cutaneous infections. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11, 505–18.
- Mohan GC., Lio PA.** Comparison of Dermatology and Allergy Guidelines for Atopic Dermatitis Management. *Jama Dermatol*. 2015; 151(9), 1009-13.
- Morelli L., Capurso L.** FAO/WHO Guidelines on Probiotics: 10 Years Later. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2012, 46, S1-S2.
- Morgan AR., Han DY., Wickens K., et al.** Differential modification of genetic susceptibility to childhood eczema by two probiotics. *Clinical & Experimental Allergy*. 2014; 44, 1255–65.
- Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., et al.** EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014; 69, 1008–25.
- Muto T., Hsieh SD., Sakurai Y., et al.** Prevalence of atopic dermatitis in Japanese adults. *British Journal of Dermatology*. 2003; 148(1), 117-21.
- Nakamura Y., Oscherwitz J., Cease KB., et al.** *Staphylococcus delta*-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature*. 2013; 503, 397–401.
- Neish AS.** Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009; 136, 65–80.
- Niers LE.** et al. Identification of strong interleukin-10 inducing lactic acid bacteria which down-regulate T helper type 2 cytokines. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35(11):1481-1489.
- Niers LE.** et al. Selection of probiotic bacteria for prevention of allergic diseases: immunomodulation of neonatal dendritic cells. *Clin Exp Immunol*. 2007; 149 (2):344-352.
- Niers LE., Martin R., Rijkers G., et al.** The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). *Allergy*, 2009, 64, 1349–58.
- Novak N.** An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129, 879–86.

- Nwaru BI., Hickstein L., Panesar SS.** Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014; 69, 992-1007.
- Nygaard U., Vestergaard C., Deleuran M.** Systemic treatment of severe atopic dermatitis in children and adults. *Current Treatment Options in Allergy.* 2014; 1, 384–96.
- Ohashi Y., Tokunaga M., Taketomo N., Ushida K.** Stimulation of indigenous lactobacilli by fermented milk prepared with probiotic bacterium, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* strain 2038, in the pigs. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology.* 2007; 53, 82–6.
- Ott SJ., Waetzig GH., Rehman A., et al.** Efficacy of sterile fecal filtrate transfer for treating patients with *clostridium difficile* infection. *Gastroenterology.* 2017; 152(799–811), e7.
- Ozdemir O.** Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: An update from laboratory and clinical data. *Clinical & Experimental Immunology.* 2010; 160, 295–304.
- Pace F., Pace M., Quartarone G.** Probiotics in digestive diseases: focus on *Lactobacillus GG*. *Minerva Gastroenterologica E Dietologica.* 2015; 61, 273–2.
- Palmer CM., Valerie B. Lyon, MD.** Stepwise Approach to Topical Therapy for Atopic Dermatitis *Clinical Pediatrics.* 2008; Vol. 47 5423-434.
- Papadopoulos NG., Agache I., Bavbek S., et al.** Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy.* 2012; 2, 21.
- Papastergiou V., Georgopoulos SD., Karatapanis S.** Treatment of *Helicobacter pylori* infection: past, present and future. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology.* 2014; 5(4), 392–9.
- Parikh N., Chakraborti AK.** Phosphodiesterase 4 (PDE4) Inhibitors in the Treatment of COPD: Promising Drug Candidates and Future Directions. *Curr Med Chem.* 2016. 23(2):129-41.
- Patel RM., Myers LS., Kurundkar AR., et al.** Probiotic bacteria induce maturation of intestinal claudin 3 expression and barrier function. *American Journal of Pathology.* 2012; 180, 626-35.
- Peng L., Li ZR., Green RS., et al.** Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *The Journal of Nutrition.* 2009; 139, 1619–25.

**Perkin MR., Strachan DP., Williams HC.,** et al. Natural history of atopic dermatitis and its relationship to serum total immunoglobulin E in a population-based birth cohort study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2004; 15, 221–9.

**Pfiffner P., Truffer R., Matsson P.,** et al. Allergen cross reactions: a problem greater than ever thought. *Allergy*. 2010; 65, 1536–44.

**Piechno S., Seguin P., Gangneux JP.** *Saccharomyces boulardii* fungal sepsis: beware of the yeast. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 2007; 54, 245–6.

**Pinto-Sanchez MI., Hall GB., Ghajar K.,** et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017; 153(448–459), e8.

**Poulin JF., Caillard R., Subirade M.**  $\beta$ -Lactoglobulin tablets as a suitable vehicle for protection and intestinal delivery of probiotic bacteria. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011; 405(1–2), 47–54.

**Prescott SL., Bjorksten B.** Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007; 120, 255–62.

**Presterl E., Kneifel W., Mayer HK.,** et al. Endocarditis by *Lactobacillus rhamnosus* due to yogurt ingestion? *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2001; 33, 710–4.

**Rosenfeldt V., Benfeldt E., Valerius N., Paerregaard A., Michaelsen KF.** Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J. Pediatr*. 2004; 145, 612–616.

**Salminen MK., Tynkkynen S., Rautelin H.,** et al. *Lactobacillus* bacteremia during a rapid increase in probiotic use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. *Clinical Infectious Diseases*. 2002; 35, 1155–60.

**Sampson HA., Aceves S., Bock SA.,** et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134, 1016–25.

**Santino I., Alari A., Bono S.,** et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia, a possible consequence of the treatment of *Clostridium difficile* colitis with a probiotic. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2014; 27, 143–6.

**Santos AL., Santos DO., Freitas CC.,** et al. *Staphylococcus aureus*: visiting a strain of clinical importance. *J Bras Patol Med Lab*. 2007; 43, 413–23.

- Sari M., Herman B., Ronald B., Vender.** Antihistamines in the Treatment of Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg.* 2003; 467-473.
- Scheperjans F., Aho V., Pereira PA., et al.** Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders.* 2015; 30, 350–8.
- Schneider MR., Schmidt UR., Paus R.** The hair follicle as a dynamic miniorgan. *Current Biology.* 2009; 19, R132–R142.
- Scholz-Ahrens AE., Ade P., Marten B., Weber P., Timm W., et al.** Prebiotics, probiotics, and synbiotics affect mineral absorption, bone mineral content, and bone structure. *J Nutr.* 2007; 838S-46S.
- Schommer NN., Gallo RL.** Structure and function of the human skin microbiome. *TrendMicrobiol.* 2013; 21, 660–8.
- Setia A., Bhandari SK., House JD., et al.** Development and in vitro evaluation of an *Escherichia coli* probiotic able to inhibit the growth of pathogenic *Escherichia coli* K88. *The Journal of Animal Science.* 2009; 87, 2005–12.
- Shafiei, A., Moin, M., Pourpak, Z., Gharagozlou, M., Aghamohammadi, A., et al.** Synbiotics could not reduce the scoring of childhood atopic dermatitis (SCORAD): a randomized double blind placebo-controlled trial. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 2011; 10, 21–28.
- Silverberg JL., Hanifin JM.** Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2013; 132(5), 1132-8.
- Singh A., Hacini RF, Gosoniu ML,** et al. Immune-modulatory effect of probiotic *Bifidobacterium lactis* NCC2818 in individuals suffering from seasonal allergic rhinitis to grass pollen: An exploratory, randomized, placebo-controlled clinical trial. *The European Journal of Clinical Nutrition.* 2013; 67, 161–7.
- Sistek D., Kelly R., Wickens K., Stanley T., Fitzharris P., Crane J.** Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children. *Clin Exp Allergy.* 2006; 36: 629–33.
- Sonesson A., Bartosik J., Christiansen J., et al.** Sensitization to skin-associated microorganisms in adult patients with atopic dermatitis is of importance for disease severity. *Acta Derm Venereo.* 2013; 93, 340–5.

**Suarez AL., Feramisco JD., Koo J., et al.** Psychoneuroimmunology of psychological stress and atopic dermatitis: pathophysiologic and therapeutic updates. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2010; 92, 7–15.

**Takahashi N., Kitazawa H., Iwabuchi N., et al.** Immunostimulatory oligodeoxynucleotide from *Bifidobacterium longum* suppresses Th2 immune responses in a murine model. *Clin Exp Immunol* 2006; 145:130–8.

**Tan J., Langley R.** Safety and Efficacy of Tacrolimus Ointment 0.1% (Protopic™) in Atopic Dermatitis: A Canadian Open-Label Multicenter Study. *J Cutan Med Surg.* 2004; 213-219.

**Thaiss CA., Elinav E.** The remedy within: will the microbiome fulfill its therapeutic promise? *Journal of Molecular Medicine Berlin.* 2017; 95, 1021–7.

**Thomas CL., Fernandez PP.** The microbiome and atopic eczema: more than skin deep. *Australasian Journal of Dermatology.* 2017; 58(1), 18-24.

**Tillisch K., Labus J., Kilpatrick L., et al.** Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology.* 2013; 144, 1394–1401.

**Todorov SD., Furtado DN., Saad SM., et al.** Bacteriocin production and resistance to drugs are advantageous features for *Lactobacillus acidophilus* La-14, a potential probiotic strain. *New Microbiologica.* 2011; 34, 357–70.

**Vahabnezhad E., Mochon AB., Wozniak LJ., Ziring DA.** *Lactobacillus* bacteremia associated with probiotic use in a pediatric patient with ulcerative colitis. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2013; 47, 437–9.

**Veckman V., Miettinen M., Pirhonen J., et al.** *Streptococcus pyogenes* and *Lactobacillus rhamnosus* differentially induce maturation and production of Th1-type cytokines and chemokines in human monocyte-derived dendritic cells. *The Journal of Leukocyte Biology.* 2004; 75, 764–71.

**Verna EC., Lucak S.** Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend? *Therap Adv Gastroenterol.* 2010; 3(5):307–19.

**Vonk RJ., Reckman GA., Harmsen HJ., Priebe MG.** Probiotics and lactose intolerance. *Probiotics Everlon Rigobelo. IntechOpen.* 2012; [tiešsaiste] - [atsauce 11.04.2018] <https://www.intechopen.com/books/probiotics/probiotics-and-lactose-intolerance>

- Walker J., Dieleman L., Mah D., et al.** High prevalence of abnormal gastrointestinal permeability in moderate-severe asthma. *Clinical and Investigative Medicine*. 2014; 37, E53-E57.
- Wang IJ., Wang JY.** Children with atopic dermatitis show clinical improvement after *Lactobacillus* exposure. *Clin. Exp. Allergy*. 2015; 45, 779–787. [tiešsaiste] - [atsauce 11.04.2018] [doi: 10.1111/cea.12489](https://doi.org/10.1111/cea.12489)
- Wang HH., Li YC., Huang YC.** Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016; 138, 1719–22.
- Watkins P.** The use of emollient therapy for ageing skin. *Nursing Older People*. 2011; 23, 5, 31-37.
- Weese JS.** Evaluation of deficiencies in labeling of commercial probiotics. *The Canadian Veterinary Journal*. 2003; 44, 982–3.
- West CE., Jenmalm MC., Prescott SL.** The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. *Clinical and Experimental Allergy*. 2015a; 45, 43-53.
- Wickens K., Stanley TV., Mitchell EA., et al.** Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization? *Clinical and Experimental Allergy*. 2013; 43, 1048-57.
- Woo SI., Kim JY., Lee YJ., Kim NS., Hahn YS.** Effect of *Lactobacillus sakei* supplementation in children with atopic eczema-dermatitis syndrome. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104, 343–348. [tiešsaiste] - [atsauce 11.04.2018] [doi: 10.1016/j.anai.2010.01.020](https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.01.020)
- Wrighton KH.** Mucosal immunology: probiotic induction of tolerogenic T cells in the gut. *Nature Reviews in Immunology*. 2017; 17, 592.
- Wu, Peng., et al.** *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, 129–136. [tiešsaiste] - [atsauce 11.04.2018] [doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10596.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10596.x)
- Yang YJ., Chuang CC., Yang HB., et al.** *Lactobacillus acidophilus* ameliorates H. pylori-induced gastric inflammation by inactivating the Smad7 and NFκB pathways. *BMC Microbiology*. 2012; 12, 38.

**Yesilova Y., Calka O., Akdeniz N., et al.** Effect of probiotics on the treatment of children with atopic dermatitis. *Ann. Dermatol.* 2012; 24, 189–193. [tiešsaiste] - [atsauce 11.04.2018] doi: [10.5021/ad.2012.24.2.189](https://doi.org/10.5021/ad.2012.24.2.189)

**Zarate G., Nader MME.** Viability and biological properties of probiotic vaginal lactobacilli after lyophilization and refrigerated storage into gelatin capsules. *Process Biochemistry.* 2006; 41(8), 1779–85.

# PIELIKUMI

1.pielikums

Dermatologu anketēšanas anketa

Esmu Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes Farmācijas maģistra studiju programmas studente.

Aptauja nepieciešama manam maģistra darbam.

**APTAUJAS MĒRKIS:** ņemot vērā ārstēšanas vadlīnijas un izanalizējot zinātniskās publikācijas, izpētīt atopiskā dermatīta ārstēšanas tendences Latvijā un izpētīt probiotiķu lomu atopiskā dermatīta profilaksē.

**Aptauja paredzēta: ārstiem-dermatologiem. Tā ir anonīma.**

**Lūdzu atzīmēt pēc Jūsu domām atbilstošu atbildi uz sekojošiem jautājumiem:**

1. Saslimstības ar atopisko dermatītu visbiežāk sastopamas:

- Vairāk sievietēm (meitenēm)
- Vairāk vīriešiem (puišiem)
- Abiem dzimumiem vienādi

2. Kā uzstāda pacienta diagnozi?

- izvērtējot klīnisko ainu
- izvērtējot ģimenes anamnēzi un slimības gaitu
- veicot laboratoriskos izmeklējumus

3. Kādi faktori Jūsu pacientiem provocē atopiskā dermatīta izpausmes:

- Nepareiza ādas kopšana
- Sadzīves ķīmiskie līdzekļi
- Infekcijas
- Alerģēni

- Stress
- Hormonālas
- Ģenētiskie faktori

4. Lai saprastu, kāda būtu pacientam rekomendējamā diēta un veiksmīgs atveseļošanās process, Jūs nosūtāt pacientu veikt specifiskus alergēnu testus?

- Jā, nosūtu vienmēr
- Jā, nosūtu tikai sarežģītos gadījumos
- Nē, nesūtu

5. Ja veicat alergēnu testus, kāds ir visizplatītākais alergēns Latvijas iedzīvotājiem?

- Inhalācijas alergēni
- Pārtika
- Dzīvnieki
- Pelējums
- Putekļi
- Zāle
- Koki

6. Atopiskā dermatīta ārstēšanā izmanto uz ādas lietojamus glikokortikosteroīdu preparātus. Kādus no šīs grupas preparātiem Jūs izrakstāt?

**visretāk izrakstītais 1, visbiežāk izrakstītais 2, sarežģītos gadījumos 3**

<i>Preparāta nosaukums</i>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Flutikazonu</b> saturošus preparātus (Cutivate, u.c.)			
<b>Hidrokortizonu</b> saturošus preparātus (Laticort u.c)			
<b>Metilprednizolonu</b> saturošus preparātus (Advantan u.c.)			
<b>Betametazonu</b> saturošu preparātus			

(Celestedoderm u.c.)			
<b>Mometazonu</b> saturošus preparātus (Elocon, Elocom, Belloseta)			
<b>Clobetasolum</b> saturošus preparātus ( <b>Dermovate u.c</b> )			
<b>Hidrokortizonu</b> saturošus preparātus (Hydrocortisone)			
<b>Prednizolonu</b> saturošus preparātus (Prednisolone)			
<b>Fluocinolonu</b> saturošus preparātus (Flucinar)			

7. Vai bakteriālas infekcijas gadījumā veicat laboratoriskos izmeklējumus, lai noteiktu mikroorganisma jutīguma testu pret antibakteriālo terapiju?

- Jā
- Nē, balstos uz empīrisko pieredzi
- Ja ordinētā terapija nedod vēlamo efektu

8. Atopiskā dermatīta ar papildus infekciju ārstēšanā izmanto kombinētos preparātus, kādus?

**visretāk izrakstītais 1, visbiežāk izrakstītais 2, sarežģītos gadījumos 3**

<i>Preparāta nosaukums</i>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Hidrokortizonu/Oksitetraciklinu</b> saturošus preparātus (Hioksizonsu.c)			
<b>Betametazonu/ Fuzidīnskābi</b> saturošus preparātus (Fucicort)			
<b>Fluocinolonu/ Neomicīna sulfātu</b> saturošus preparātus (Flucinar N)			
<b>Flumetazonu/ Kliohinolu</b> preparātus (Lorinden C)			

9. Atopiskā dermatīta ārstēšanā tiek izmantoti lokāli lietojamie kalcineirīna inhibitori. Kādus no šīs grupas preparātiem, Jūs izrakstāt?

**visretāk izrakstītais 1, visbiežāk izrakstītais 2, sarežģītos gadījumos 3**

<i>Preparāta nosaukums</i>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Pimekrolīmu saturoši preparāti (Elidel u.c.)			
Takrolīmu saturoši preparāti (Protopic u.c.)			

10. Cik ilgi un cik reizes nedēļā Jūs pacientam iesakāt lietot iepriekš minētos uz ādas lietojamus glikokortikosteroīdu preparātus?

- 14 dienas, 2 – 3 reizes nedēļā
- 1 mēnesi, 2 – 3 reizes nedēļā
- Citādi \_\_\_\_\_

11. Lai atjaunotu ādas aizsargbarjeru, Jūs iesakāt ādas kopjošos līdzekļus?

- Jā, iesaku
- Nē

12. Ir pretrunīgas publikācijas par papildus pre/probiotiku lietošanu atopiskā dermatīta terapijā. Vai Jūs savā praksē iesakāt pacientiem papildus terapijai lietot probiotikus?

- Jā
- Nē

**Ja pacientiem iesakāt probiotikus, lūdzu, atbildiet uz pārējiem jautājumiem!**

13. Kāpēc, Jūsaprāt, papildus būtu jāizmanto probiotiskie līdzekļi atopiskā dermatīta terapijā?

- Zīdaiņiem un maziem bērniem ar predispozīciju uz atopisku dermatītu “attālina” atopiskā dermatīta attīstību;
- Samazinās atopiskā dermatīta terapijā pielietoto līdzekļu izraisītie blakusefekti;
- Tie stiprina pacienta imūnsistēmu;
- Cits pamatojums: \_\_\_\_\_

14. Cik ilgi būtu jālieto probiotiķi?

- 1 – 2 nedēļas
- 2 – 4 nedēļas
- 4 – 6 nedēļas
- 8 – 12 nedēļas
- Citādi \_\_\_\_\_

15. Kurām pacientu grupām ar atopisko dermatītu būtu jāiesaka probiotiķi?

- Grūtniecēm, ar predispozīciju uz atopisku dermatītu
- Zīdaiņiem
- Bērniem no 1 - 4 g. vecumam
- Bērniem no 2 - 12 g. vecumam
- Visiem

Vieta jūsu piebildēm, ja vēlaties paust savu viedokli par pētījuma tematu.

---

---

---

Sirsnīgi pateicos par jūsu atsaucību un ieguldīto laiku!

## DOKUMENTĀRĀ LAPA

Maģistra darbs

---

izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: \_\_\_\_\_

*(vārds, uzvārds)*

*(paraksts)*

*(datums)*

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītāja: \_\_\_\_\_

*(amats, vārds, uzvārds, grāds)*

*(paraksts)*

*(datums)*

Recenzents: \_\_\_\_\_

*(amats, vārds, uzvārds, grāds)*

*(paraksts)*

*(datums)*

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē \_\_\_\_\_ *(datums)*

Vecākā lietvede Juta Bārtule \_\_\_\_\_

*(paraksts)*

Maģistra darbs aizstāvēts maģistra studiju programmas „Farmācija” Maģistra gala pārbaudījuma komisijas sēdē \_\_\_\_\_ 2018., prot. Nr. \_\_\_\_\_.

Komisijas sekretāre: \_\_\_\_\_

*(amats, vārds, uzvārds, grāds)*

*(paraksts)*