

УДК 616-056.3-08-053.4

О.Г. Шадрин¹, Г.А. Гайдучик¹, Л. Сичел²

Оптимізація лікування харчової алергії у дітей дошкільного віку з використанням лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ²Pure Research Products, LLC, Boulder, Colorado, USA

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.7(95):13-19; doi 10.15574/SP.2018.95.13

Мета: вивчення ефективності застосування лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V у дітей дошкільного віку з харчовою алергією.**Матеріали і методи.** Обстежено 55 пацієнтів віком від 2 до 6 років з харчовою алергією. 30 дітей основної групи у складі комплексної терапії отримували лізат молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V (Дел-Імун V[®]) протягом двох місяців у віковому дозуванні, а пацієнти групи порівняння — стандартну терапію. Використовували загальноклінічні, імунологічні, алергологічні та бактеріологічні дослідження.**Результати.** Призначення лізату клітин штаму молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V призвело до достовірного зменшення частоти та важкості гастроінтестинальних, шкірних та респіраторних проявів харчової алергії у дітей. В основній групі відмічено достовірне зниження концентрації еозинофільного катіонного білка у сироватці крові та підвищення концентрації sIgA слини у динаміці лікування порівняно з показниками дітей групи порівняння. Доведений позитивний вплив на стан мікробіоценозу кишечника у дітей основної групи та зниження у них частоти і тривалості епізодів ГРВІ на тлі застосування лізату молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V.**Висновки.** Комплексна терапевтична дія лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V, відсутність побічних ефектів та алергічних реакцій обґрунтовують доцільність їх включення у комплексну терапію дітей дошкільного віку з харчовою алергією.**Ключові слова:** діти дошкільного віку, харчова алергія, лізат молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V, Дел-Імун V[®].

Optimization of food allergy treatment in preschool children using lysates of lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus* V

O.G. Shadrin¹, G.A. Gaiduchik¹, L. Sichef²¹ State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician E.N. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv² Pure Research Products, LLC, Boulder, Colorado, USA**Aims:** the study of effectiveness of lysates of lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus* V use in preschool children with food allergies.**Materials and Methods.** 55 patients aged 2 to 6 years with food allergies were examined. 30 in the main group received lysate of lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus* V (Del-Immune V[®]) for two months at the age dosage as a part of complex therapy; and patients in comparison group received standard therapy. General clinical, immunological, allergological and bacteriological studies were conducted.**Results.** Appointment of cell lysate of lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus* V strain resulted in significant decrease in frequency and severity of gastrointestinal, skin and respiratory manifestations of food allergy in children. In the main group, a significant decrease in concentration of eosinophilic cationic protein in blood serum, and increase in sIgA saliva concentration were registered in dynamics of treatment as compared with children in the comparison group. The positive effect on the state of intestinal microbiocenosis in children of the main group and the decrease in the frequency and duration of ARVI episodes against the background of lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus* V use was proved.**Conclusions.** Complex therapeutic effect of lysates of lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus* V, absence of side effects and allergic reactions justify the expediency of their inclusion in the complex therapy of preschool children with food allergies.**Key words:** preschool children, food allergy, lactic acid bacterium lysate *Lactobacillus rhamnosus* V, Del-Immune V[®].

Оптимизация лечения пищевой аллергии у детей дошкольного возраста с использованием лизатов молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus* V

О.Г. Шадрин¹, Г.А. Гайдучик¹, Л. Сичел²¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев² Pure Research Products, LLC, Boulder, Colorado, USA**Цель:** изучение эффективности применения лизатов молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus* V у детей дошкольного возраста с пищевой аллергией.**Материалы и методы.** Обследовано 55 пациентов в возрасте от 2 до 6 лет с пищевой аллергией. 30 детей основной группы в составе комплексной терапии получали лизат молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus* V (Дел-Имун V[®]) в течение двух месяцев в возрастной дозировке, а пациенты группы сравнения — стандартную терапию. Использовали общеклинические, иммунологические, аллергологические и бактериологические исследования.**Результаты.** Назначение лизата клеток штамма молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus* V привело к достоверному уменьшению частоты и тяжести гастроинтестинальных, кожных и респираторных проявлений пищевой аллергии у детей. В основной группе отмечено достоверное снижение концентрации эозинофильного катионного белка в сыворотке крови и повышение концентрации sIgA слюны в динамике лечения по сравнению с показателями детей группы сравнения. Доказано положительное влияние на состояние микробиоценоза кишечника у детей основной группы и снижение у них частоты и длительности эпизодов ОРВИ на фоне применения лизата молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus* V.**Выводы.** Комплексное терапевтическое действие лизатов молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus* V, отсутствие побочных эффектов и аллергических реакций обосновывают целесообразность их включения в комплексную терапию детей дошкольного возраста с пищевой аллергией.**Ключевые слова:** дети дошкольного возраста, пищевая аллергия, лизат молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus* V, Дел-Имун V[®].

Вступ

Останніми роками відмічається неухильне зростання алергічної патології серед дитячого населення. У 5–8% дітей раннього та дошкільного віку зустрічається харчова алергія (ХА), клінічні прояви якої надзвичайно різноманітні: ураження органів шлунково-кишкового тракту, респіраторні прояви, ураження шкіри, вісцеральні ураження, гемопатії, анафілактичні реакції тощо [2,3,5,6,10]. Існує тісний взаємозв'язок між дисбіотичними порушеннями кишечника і розвитком ХА. Порушення нормального мікробіоценозу кишечника сприяє розвитку сенсibiliзації та реалізації алергічного запалення, причому сенсibiliзуючий вплив на організм притаманний не лише патогенним мікроорганізмам, але й сапрофітам у разі зміни реактивності організму та спадкової схильності [1,4,6].

Розуміння імунологічних механізмів, які лежать в основі розвитку алергічних захворювань, призвело до пошуку методів та біологічно активних речовин, спрямованих на попередження та корекцію порушень, здатних змінювати баланс Th1/Th2-клітин у бік Th1 [4,7,13]. Домінуюча роль у забезпеченні нормального функціонування мікробіоценозів людини належить молочнокислим бактеріям роду *Lactobacillus*, які належать до групи GRAS (generally regarded as safe) мікроорганізмів. Наукові дослідження останніх років довели ефективність використання як пробіотиків, так і їх ферментативних лізатів у профілактиці та лікуванні алергічних захворювань [4,6,8,9].

Біологічні компоненти клітинних стінок молочнокислих бактерій здатні ініціювати цілу низку реакцій, спрямованих на зменшення алергічного запалення: ад'ювантна та плейотропна дія, індукція цитокінів: IL-1, фактор некрозу пухлин (ФНП- α), IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 та IFN- γ , які координують імунну відповідь організму до диференціації Т-хелперів у напрямку Th1 субпопуляції [8,14].

Природне походження, цитокін-індукуюча активність та пребіотичні властивості ферментативних лізатів молочнокислих бактерій обґрунтовують можливість їх застосування у лікуванні дітей з ХА.

Сьогодні в Україні зареєстрована дієтична добавка «Дел-Імун V[®]», яка у своєму складі містить 25,0 мг ліофілізованого ферментативного лізату клітин штаму молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V. Дієтична добавка не містить живих клітин, тваринних

білків, компонентів пшениці, сої, генно-модифікованих компонентів, глютену, лактози, що є вкрай важливим для пацієнтів з ХА. Фрагменти клітинних стінок молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V (DV-штам) – мурамил-пептиди та ДНК, отримані в результаті природної ферментації, – виступають особливими імунними активаторами. Прийом дієтичної добавки сприяє нормалізації функціонування органів шлунково-кишкового тракту та забезпечує імуномодельючий вплив: підвищує активність натуральних кілерів, посилює продукцію натурального інтерферону, оптимізує утворення протизапальних цитокінів. Результати існуючих досліджень засвідчили високу ефективність застосування дієтичної добавки у лікуванні як інфекційних захворювань вірусної, бактеріальної та грибкової етіології, так і алергічної патології [8,14].

Особливості імунної відповіді організму при застосуванні лізату *Lactobacillus rhamnosus* V, обумовлена тим, що фрагменти ДНК та пептидогліканові структури (активні компоненти лізату) виступають у якості MAMP – microbial-associated molecular patterns та взаємодіють з рецепторами вродженого імунітету (PRR – Pattern recognition receptors), а для цієї взаємодії характерна негайна реакція без формування імунної пам'яті [12,14]. Компоненти пептидогліканів клітинних стінок містять олігосахариди, амінокислоти, пептиди, тейхоєві кислоти, які при потрапленні до організму *per os* здатні активувати натуральні кілери та збільшувати продукцію IL-1, TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , IFN- α/β , IL-10, NK cells. Мурамил-пептиди клітинних стінок стимулюють імунні клітини – макрофаги та моноцити та виступають у якості регуляторів синтезу каскаду необхідних у даний момент цитокінів, які в свою чергу взаємодіють з патогенними факторами, нейтралізуючи їхню дію на організм [8,11,14].

Метою даної роботи було вивчення ефективності застосування лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V у дітей дошкільного віку з ХА.

Матеріал і методи дослідження

Оцінка ефективності застосування лізатів молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* V проводилася у формі відкритого порівняльного дослідження з включенням 55 пацієнтів віком від 2-х до 6 років з ХА, які перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні

проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України».

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. Пацієнти включалися у дослідження після отримання письмової інформованої згоди обох батьків.

Методом простої рандомізації діти були поділені на дві групи. Основну групу склали 30 дітей, які у складі комплексної терапії отримували дієтичну добавку «Дел-Імун V®» протягом двох місяців у дозі 1 капсула один раз на день за 30 хвилин до їжі (вміст однієї капсули можна розчинити у невеликій кількості рідини), групу порівняння – 25 дітей, які отримували стандартну терапію.

Критеріями включення у клінічне дослідження були діти дошкільного віку з наявністю гастроінтестинальних, шкірних та респіраторних проявів харчової алергії.

Діагноз ХА встановлювали на підставі даних алергологічного анамнезу, що підтверджує роль харчових алергенів у розвитку клінічних симптомів захворювання (болі у животі, блювота, здуття живота, діарея, запор), алергічних проявів з боку інших органів і систем (шкіра, очі, ніс, легені), наявності сенсibiliзації до харчових алергенів, підвищення рівня еозинофільного катіонного білка у сироватці крові, еозинофілії крові та позитивного клінічного ефекту від елімінації «причинного» алергену.

Клінічна ефективність та безпечність застосування дієтичної добавки оцінювалась за інтенсивністю клінічних проявів з боку шлунково-кишкового, респіраторного тракту та шкіри, динамікою активності алергічного запалення, частотою захворюваності на гострі респіраторні вірусні інфекції та тривалістю їх перебігу, показників мікробного пейзажу кишечника та неспецифічного місцевого імунного захисту у динаміці на початку та через два місяці прийому дієтичної добавки «Дел-Імун V®».

Пацієнти основної групи та групи порівняння були порівнянними за статтю, віком та важкістю захворювання та отримували базисну терапію, яка включала: елімінаційну дієту, антигістамінні (левоцетиризин), ферментні препарати (панкреатин), ентеросорбенти (діоксин кремнію), антилейкотрієнові препарати (монтелукаст), інгаляційні (флутиказону пропіонат) та топічні глюкокортикостероїди (бетаметазон) за показаннями.

Середній вік пацієнтів на момент проведення дослідження склав $3,8 \pm 0,6$ року.

Комплексне обстеження хворих включало:

- загальноклінічне обстеження з оцінкою алергологічного (сімейного та індивідуального) анамнезу, визначення наявності зв'язку між вживанням продукту харчування та виникненням гастроінтестинальних, шкірних та респіраторних симптомів анкетним методом;

- визначення рівнів загального IgE та алергенспецифічних IgE до харчових, побутових, пилоквих, грибкових алергенів методом імуноферментного аналізу (ІФА);

- визначення концентрації еозинофільного катіонного білка (ЕСР) у сироватці крові методом ІФА;

- бактеріологічне дослідження калу. Кількісний вміст усіх видів мікроорганізмів в 1,0 г фекалій визначали за числом колоній, які виростили на відновленому середовищі, з урахуванням коефіцієнта посівної дози і ступеня розведення матеріалу. Кількісні показники росту бактерій перераховували в десятковій логарифми;

- визначення концентрації секреторного IgA слини (sIgA) методом ІФА.

Результати одержаних даних обробляли статистично. Достовірність різниці оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента та методом кутового перетворення Фішера. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Оцінка безпечності застосування Дел-Імун V® проводилась на підставі аналізу його переносимості за суб'єктивними даними щодо стану дитини, які повідомлялись батьками, та за результатами об'єктивного спостереження.

Усі пацієнти основної групи отримали повний курс лікування досліджуваною дієтичною добавкою.

Результати дослідження

Обтяжений сімейний алергологічний анамнез відмічений у 2/3 дітей з ХА, у 20 (36,4%) –

Таблиця 1

Характеристика клінічних синдромів харчової алергії у обстежених дітей, абс. (%)

Клінічний синдром	Основна група (n=30)	Група порівняння (n=25)
Гастроінтестинальний	5 (16,7)	4 (16,0)
Шкірний	6 (20,0)	5 (20,0)
Респіраторний та шкірний	3 (10,0)	3 (12,0)
Гастроінтестинальний та шкірний	14 (46,7)	11 (44,0)
Шкірний, респіраторний, гастроінтестинальний	2 (6,7)	2 (8,0)

Таблиця 2

Частота та важкість клінічних синдромів у дітей з харчовою алергією у динаміці лікування, абс. (%)

Клінічний симптом	Основна група (n=30)		Група порівняння (n=25)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Больовий абдомінальний синдром	18 (60,0)	6 (20,0)*	15 (60,0)	5 (20,0)*
Диспептичний	21 (70,0)	5 (16,7)*	17 (68,0)	10 (40,0)*^
— блювання	5 (16,7)	1(3,3)	4 (16,0)	0
— метеоризм	14 (46,7)	6(20,0)*	8 (32,0)	4 (16,0)
— порушення апетиту	12 (40,0)	4(13,3)*	11(44,0)	3 (12,0)
Дискінетичний	19 (63,3)	8 (26,7)*	15 (60,0)	7 (28,0)*
— діарея	11(36,6)	2 (6,6)*	8 (32,0)	4 (16,0)*
— запор	4 (13,3)	1 (3,3)	3 (12,0)	1 (4,0)
— чергування діареї та запорів	4 (13,3)	2 (6,6)	4 (16,0)	1 (4,0)
Шкірний	25 (83,3)	8 (26,6)*	21 (84,0)	12 (48,0)*^
— середній бал за шкалою SCORAD	32±2,3	10±1,2*	32±2,3	22±2,1*
Респіраторний	5 (16,6)	0	5 (20,0)	2 (8,0)

Примітка: * – різниця достовірна у динаміці лікування (p<0,05); ^ – різниця достовірна в основній групі та групі порівняння (p<0,05).

по материнській лінії, у 16 (29,1%) – по лінії батька, у 5 (9,1%) – обоє батьків мали алергічні захворювання.

Обстежені діти з ХА мали клінічні прояви з боку різних органів і систем – гастроінтестинальні, шкірні та респіраторні.

Характеристика клінічних синдромів пацієнтів обох груп спостереження наведена у табл. 1.

Серед дітей обох груп спостереження найчастіше спостерігалось поєднання гастроінтестинального та шкірного синдромів – у 46,7% пацієнтів основної групи та 44,0% дітей групи порівняння. Гастроінтестинальні прояви ХА відмічено у 16,7% дітей основної групи та у 16,0% пацієнтів групи порівняння. Ізольований шкірний синдром наявний у 20,0% дітей обох груп спостереження. Поєднання шкірного, респіраторного та гастроінтестинального синдромів відмічено у 6,7% пацієнтів основної групи та у 8,0% дітей групи порівняння.

Діагностований атопічний дерматит (АД) характеризувався хронічним рецидивним перебігом, з переважанням еритематозно-сквамозних середньоважких форм (сухість, лущення, еритема, екскоріації). Середній показник індексу SCORAD – 30 балів.

У 10 пацієнтів з ХА встановлений діагноз бронхіальної астми (БА): 6 дітей мали легкий інтермітуючий перебіг, 4 – середньоважкий персистуючий перебіг.

Гастроінтестинальні прояви ХА характеризувались абдомінальним больовим, диспептичним та дискінетичним синдромами. На початку лікування больовий абдомінальний синдром відмічався з однаковою частотою у 60,0% дітей

обох груп спостереження. Диспептичні прояви у вигляді блювання, метеоризму, порушення апетиту зареєстровані у 70,0% пацієнтів основної групи та у 68,0% дітей групи порівняння. Дискінетичні порушення виявлено у 63,3% пацієнтів основної групи, причому частіше відмічалась діарея – у 36,6%, запори – 13,3%. Чергування діарейного синдрому із запорами відмічено у 13,3% пацієнтів основної групи. У групі порівняння частота реєстрації диспептичного та дискінетичного синдромів становила 68,0% та 60,0% відповідно.

Оцінка частоти виникнення та інтенсивності клінічних проявів ХА після проведеного двохмісячного курсу лікування показала позитивний ефект терапії у пацієнтів обох груп спостереження у вигляді зменшення частоти розладів з боку шлунково-кишкового, респіраторного трактів та поліпшення стану шкіри (табл. 2). Однак у пацієнтів основної групи спостереження виявлено достовірно швидше зменшення частоти дискінетичного та важкості шкірного і респіраторного синдромів, ніж у дітей групи порівняння.

Середній бал за шкалою SCORAD пацієнтів із шкірним синдромом на початку лікування становив 32±2,3 бала, а після лікування відмічене достовірне його зниження у дітей основної групи до 10±1,2 бала, на відміну від дітей групи порівняння, у яких середній бал після проведеного лікування був 22±2,1.

До лікування кількість загострень БА на тлі базисної терапії за останні два місяці у дітей обох груп спостереження становила 9 та 8 епізодів відповідно. На тлі прийому лізатів *Lactobacillus rhamnosus* V пацієнти основної групи

Таблиця 3

**Динаміка концентрації еозинофільного катіонного білка
у сироватці крові обстежених пацієнтів з харчовою алергією (n=42)**

Показник, нг/мл	Основна група (n=30)		Група порівняння (n=12)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Еозинофільний катіонний білок	78,4±0,6	28,6±1,5*	78,3±0,4	46,2±2,8*

Примітка: * — різниця достовірна в основній групі та групі порівняння після лікування, $p < 0,05$.

з БА не мали жодного загострення основного захворювання, на відміну від дітей групи порівняння, які мали 6 епізодів загострення БА за даний період часу.

Обстеження дітей у динаміці показало, що призначення пацієнтам основної групи лізатів *Lactobacillus rhamnosus V* достовірно зменшує частоту та важкість як гастроінтестинальних, так і шкірних та респіраторних проявів у пацієнтів з ХА, що підвищує ефективність лікувальних заходів.

З метою визначення причинних факторів розвитку захворювання усім дітям було проведено імунологічне дослідження, яке включало визначення рівнів загального IgE, алергенспецифічних IgE-антитіл до харчових, побутових, пилкових алергенів, еозинофільного катіонного білка у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА).

У всіх обстежених виявлена сенсibilізація до харчових алергенів: у 22 (38,2%) до білків коров'ячого молока, у 14 (25,4%) до яєчного білка, у 12 (21,8%) до алергену пшеничного борошна, у 5 (9,1%) виявлений високий рівень сенсibilізації до рисового та гречаного борошна. 23 (41,8%) обстежених мали сенсibilізацію до двох та більше харчових алергенів.

8 (14,5%) дітей з БА та ХА були сенсibilізовані до алергенів кліщів домашнього пилу. 25,4% обстежених сенсibilізовані до грибків *Alternaria tenuis*, *Cladosporium herbarum*. У 18 (32,7%) мала місце сенсibilізація до алергенів берези, полину та амброзії.

Рівень загального IgE сироватки більше 2–3 норм виявлено лише у 9 обстежених, 19 дітей мали нормальні його показники, середнє значення загального IgE склало 68,6 IU/ml при референтних значеннях (<45 IU/ml).

Існують об'єктивні маркери алергічного запалення, рівень яких визначає ступінь ураження різних органів і систем — еозинофілія, підвищення рівня еозинофільного катіонного білка (ЕКБ), триптази, лейкотрієнів та інших медіаторів запалення.

Еозинофільний катіонний білок є одним з основних медіаторів, які вивільняються з гранул еозинофілів у відповідь на взаємодію алер-

гену та IgE-імуноглобуліну та об'єктивним маркером активації еозинофілів. ЕКБ складає 70% від усіх білків, які продукують еозинофіли, здатний руйнувати РНК (рибонуклеазу), за структурою та функціями найбільш близький до рибонуклеази підшлункової залози, має цитотоксичні властивості щодо епітеліальних, опасистих клітин та фібробластів, стимулює імунну відповідь за Th2-типом. Особливу роль ЕКБ відіграє у розвитку алергічних захворювань, тому підвищення концентрації цього медіатора запалення може використовуватись для їх первинної діагностики, оцінки важкості загострення та при динамічному визначенні у якості контролю ефективності проведеного лікування.

Визначення рівня ЕКБ у сироватці крові на початку та після закінчення курсу лікування проведене 42 пацієнтам. У 34 (77,8%) його концентрація була підвищеною, середній показник склав 78,5 нг/мл (норма — 0–24 нг/мл).

У пацієнтів основної групи, які отримували у складі комплексної терапії лізати *Lactobacillus rhamnosus V*, відмічено достовірне зниження концентрації ЕКБ у сироватці крові, майже до нормальних значень, порівняно з показниками дітей групи порівняння — (28,6±1,5) нг/мл проти (46,2±2,8) нг/мл, де також відмічалась тенденція до зменшення концентрації ЕКБ (табл. 3).

Результати нашого дослідження показали високу інформативність визначення концентрації ЕКБ у сироватці крові як маркера активності алергічного запалення.

Аналіз параклінічних даних дітей з ХА показав зміни з боку червоної крові у вигляді гіпохромної анемії та незначної еозинофілії у більшості обстежених.

Секреторний імуноглобулін А (sIgA) є основним компонентом секретів (слизної рідини, слини, поту, слизових оболонок носа, кишечника й дихальних шляхів), де він зв'язується з бактеріями і вірусами, тим самим запобігаючи їх адгезії до поверхні слизової оболонки. sIgA має виражену бактерицидність, антивірусні й антиоксидантні властивості, активує комплемент, стимулює фагоцитоз, віді-

Таблиця 4

Динаміка концентрації секреторного IgA слини пацієнтів з харчовою алергією (n=55)

Показник, мг/л	Основна група (n=30)		Група порівняння (n=25)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
slgA слини	94,6±1,07	236,2±5,3*	91,3±1,01	148,8±5,1*

Примітка: * – різниця достовірна в основній групі та групі порівняння після лікування, $p < 0,05$.

грає вирішальну роль у реалізації резистентності до інфекції.

Дітям обох груп спостереження проводилось визначення концентрації sIgA у слині, як маркера «місцевого імунітету», до та після лікування (табл.4). Спостерігалось зниження концентрації sIgA слини у 83,6% обстежених пацієнтів, що характерно для atopії. Середнє значення концентрації sIgA слини до лікування було $94,6 \pm 1,07$ мг/л в основній групі, у групі порівняння даний показник становив $91,3 \pm 1,01$ мг/л.

Після закінчення курсу лікування у пацієнтів обох груп спостереження виявлено достовірне збільшення концентрації sIgA слини, що вказує на напруженість факторів місцевого імунного захисту. Однак у пацієнтів основної групи спостереження відмічено достовірно більше підвищення концентрації sIgA слини у динаміці лікування, ніж у дітей групи порівняння ($236,2 \pm 5,3$ мг/л проти $148,8 \pm 5,1$ мг/л), що свідчить про більш інтенсивну активацію факторів неспецифічного імунного захисту на фоні прийому лізату *Lactobacillus rhamnosus* у складі комплексної терапії.

Інтенсивність алергічних реакцій у обстежених дітей може посилюватись на тлі дисбіозу кишечника через посилене розмноження гістаміногенної мікрофлори, яка шляхом декарбоксілювання харчового гістидину значно підвищує рівень гістаміну в організмі.

Спектр мікроорганізмів, які було виділено з кишечника обстежених дітей, складався із декількох видів аеробної мікрофлори, а також ешерихій, біфідумбактерій та лактобацил. Мікробний пейзаж характеризувався дефіцитом *Bifidobacterium* і *Lactobacterium*, підвищенням кількості та зміною видового співвідношення потенційно-патогенних бактерій (ППБ).

Серед потенційно-патогенної мікрофлори достовірно частіше ($p < 0,05$) висівали у дітей основної групи: *Citrobacter* (40,0%), *Enterobacter* (23,3%), *Proteus* (50,0%), *Klebsiella* (60,0%), *St. aureus* (43,3%) та гриби роду *Candida* (30,0%).

У 11 дітей групи порівняння (44,0%) встановлено дво- та трьохвидові асоціації декількох видів мікроорганізмів у різних комбінаціях,

переважно: *St. aureus* чи *St. epidermidis* та *Enterobacter* або *Citrobacter*; *St. aureus*, гриби роду *Candida*, *Enterobacter*; *St. aureus* чи *St. epidermidis*, гриби роду *Candida* та *Klebsiella* або *Proteus* чи *Citrobacter*. Двовидові асоціації були у 39,1% дітей основної групи, трьохвидові – у 18,2% пацієнтів. Трьохвидові асоціації потенційно-патогенної мікрофлори переважали у хворих групи порівняння (22,0%).

Кількісна оцінка мікробної флори дозволила встановити у всіх обстежених дітей зниження абсолютної кількості захисної мікрофлори – *Bifidobacterium* до lg (6,2–6,7) КУО/г та *Lactobacterium* до lg (5,5–6,2) КУО/г. Поряд із цим у більшості дітей (57,3%) спостерігалася висока контамінація кишечника ППБ у концентраціях, що перевищували нормальні показники: *St. aureus* та грибами роду *Candida* до lg (4,7–5,2) КУО/г та lg (5,3–5,4) КУО/г відповідно; *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella* чи *Proteus* – до lg (6,4–7,0) КУО/г.

У бактеріологічних дослідженнях фекалій дітей основної групи, проведених через 60 днів після курсу лікування, відмічено достовірне підвищення концентрації біфідо-лактофлори (БЛФ), $p < 0,05$. Поряд з цим відмічається позитивна динаміка у відношенні представників ППБ – відмічено зменшення частоти їх висівання на 40,0% та достовірне зниження концентрації *St. aureus* (до lg (2,5±0,3) КУО/г), *Citrobacter* (до lg (3,7±0,4) КУО/г), *Proteus* (до lg (4,3±0,5) КУО/г), а також тенденцію до зниження концентрації *Klebsiella*, *Enterobacter* та грибів роду *Candida*. Відмічено також зменшення вдвічі частоти виявлення трьохвидових асоціацій потенційно-патогенних мікроорганізмів у дітей основної групи.

Отже, отримані результати динамічних мікробіологічних досліджень свідчать, що включення до терапії лізатів *Lactobacillus rhamnosus* V чинить позитивний вплив на стан мікробіоценозу кишечника у дітей з ХА і супутніми порушеннями мікробіоценозу кишечника – веде до збільшення популяції БЛФ, зменшення ступеня колонізації потенційно-патогенними мікроорганізмами, такими як *St. aureus*, гриби роду *Candida*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* (рис.).

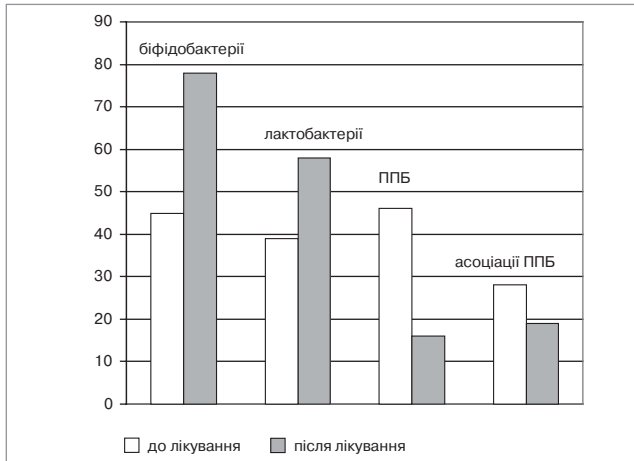


Рис. Динаміка мікробного пейзажу кишечника у дітей з харчовою алергією на тлі прийому дієтичної добавки «Дел-Імун V®»

Позитивний вплив на кількісний та якісний склад мікробіоти кишечника лізатів *Lactobacillus rhamnosus V* вказує на їх пребіотичні та біфідогенні властивості.

Враховуючи властивості лізатів *Lactobacillus rhamnosus V* щодо індукції інтерферону-гамма (IFN-gamma) [9,10,12], проведена порівняльна оцінка частоти та тривалості захворювання на гострі респіраторні вірусні інфекції пацієнтів на тлі прийому добавки та без включення її до складу комплексної терапії пацієнтів з ХА.

Серед пацієнтів основної групи відмічено тільки два випадки захворювання на ГРЗ за час спостереження, тривалість епізоду ГРЗ склала

в середньому чотири дні. У групі порівняння на ГРЗ захворіло четверо дітей, тривалість епізоду захворювання склала 9 днів. Індивідуальна переносимість препарату була хорошою у всіх дітей основної групи.

У процесі виконання дослідження не було відмічено алергічних або інших негативних реакцій на прийом препарату, у тому числі не було виявлено алергічних реакцій або посилення клінічної симптоматики захворювання у дітей з ХА, що свідчить про безпеку застосування лізатів *Lactobacillus rhamnosus V* у цієї категорії пацієнтів.

Висновки

1. Призначення лізату клітин штаму молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus V* дітям дошкільного віку призводить до зменшення частоти та важкості гастроінтестинальних, шкірних та респіраторних проявів ХА, що підвищує ефективність лікування.

2. Прийом дієтичної добавки «Дел-Імун V®» у дітей віком від 2-х до 6-ти років по 1 капсулі один раз на день за 30 хвилин до їжі (вміст однієї капсули можна розчинити у невеликій кількості рідини) протягом двох місяців є ефективним та безпечним при застосуванні у складі комплексної терапії гастроінтестинальних, шкірних та респіраторних проявів харчової алергії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мачарадзе ДШ. (2013). Клинические особенности пищевой аллергии у детей?. Педиатрия. 92;3:110–116.
2. Охотнікова ОМ. (2013). Гастроінтестинальна харчова алергія у дітей. Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. Збірник клінічних рекомендацій. 2:5–15.
3. Уманец ТР, Шадрин ОГ, Клименко ВА та ін. (2015). Основні положення настанов з ведення хворих з алергією до коров'ячого молока. Современная педиатрия. 3(67):20–28.
4. Хаитов РМ, Пинегин БВ, Ярилин АА. (2009). Руководство по клинической иммунологии: диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 352.
5. Шадрин ОГ, Гайдучик ГА, Ковальчук АА та ін. (2015). Оптимізація лікування гастроінтестинальної харчової алергії в дітей раннього віку. Перинатология и педиатрия. 3(63):84–88.
6. Burks A, Tang M, Sicherer S. et al. (2012). ICON. Food Allergy J. Allergy Clin. Immunol. 129: 906–920.
7. Elson G, Dunn-Siegrist I, Daubeuf B, Pugin J. (2007). Contribution of Toll-like receptors to the innate immune response to Gram-negative and Gram-positive bacteria. Blood. 109:1574–1583.
8. Iliev ID, Kitazawa H, Shimosato T, Katoh S, Morita H et al. (2005). Strong immunostimulation in murine immune cells by *Lactobacillus rhamnosus* GG DNA containing novel oligodeoxynucleotide pattern. Cell Microbiol. 7:403–414.
9. Meyer R, Flemming C, Michaelis L. et al. (2012). Manifestations of gastrointestinal food allergies presenting to a single tertiary pediatric gastroenterology unit. J Pediatr. Gastroenterol. Nutr. (in press).
10. Nowak-Wegrzyn A. (2015, May-Jun). Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. Allergy Asthma Proc. 36(3):172–84.
11. Takeda K, Akira S. (2005). Toll-like receptors in innate immunity. Int Immunol 17: 1–14.
12. Watanabe T, Asano N, Murray PJ, Ozato K, Taylor P et al. (2008). Muramyl dipeptide activation of nucleotide-binding oligomerization domain 2 protects mice from experimental colitis. J Clin Invest. 118: 545–559.
13. Wenink MH, Santegoets KC, Broen JC, van Bon L, Abdollahi-Roodsaz S et al. (2009). TLR2 promotes Th2/Th17 responses via TLR4 and TLR7/8 by abrogating the type I IFN amplification loop. J Immunol. 183: 6960–6970.
14. Windheim M, Lang C, Peggie M, Plater LA, Cohen P. (2007). Molecular mechanisms involved in the regulation of cytokine production by muramyl dipeptide. Biochem J. 404: 179–190.

Сведения об авторах:

Шадрин Олег Геннадиевич — д.мед.н., проф., зав. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.

Гайдучик Галина Андреевна — к.мед.н., ст.н.с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Любовь Сичел — Pure Research Products, LLC, 6107 Chelsea Manor Court, Boulder, Colorado 80301, USA. Тел. (303) 530-77-61.

Статья поступила в редакцию 11.06.2018 г., принята к печати 15.11.2018 г.