

**Mirva Viljanen¹, Mikael Kuitunen¹, Tari Haahela¹,
Kaisu Juntunen-Backman¹, Riitta Korpela^{2,3}, Erkki Savilahti⁴**

Вплив пробіотиків на маркери запалення і IgA у випорожненнях немовлят із харчовою алергією і синдромом atopічної екземи/дерматиту

¹ Клініка дерматології та алергології (The Skin and Allergy Hospital), Гельсінський університет (University of Helsinki), Фінляндія

² Valio Research and Development, м. Гельсінкі, Фінляндія

³ Інститут біомедицини (Institute of Biomedicine), відділення фармакології, Гельсінський університет, Фінляндія

⁴ Дитячо-підліткова лікарня (The Hospital for Children and Adolescents), Гельсінський університет, Фінляндія

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):20-25

*Вважається, що пробіотичні бактерії зменшують виразність симптомів синдрому atopічної екземи/дерматиту (САЕД) у дітей із харчовою алергією. Було досліджено вплив пробіотичних бактерій на IgA і маркери кишкового запалення (ФНП- α , α 1-антитрипсин і еозинофільний катіонний білок) у випорожненнях дітей із такою патологією. Після рандомізації 230 дітей протягом чотирьох тижнів вживали подвійним сліпим методом *Lactobacillus GG* (LGG), суміш чотирьох пробіотичних штамів або плацебо. Одночасно вони дотримувалися елімінаційної дієти.*

Через чотири тижні після закінчення лікування діагностували алергію до коров'ячого молока за допомогою подвійного сліпого плацебо-контрольованого провокаційного тесту. У 102 дітей, випадковим методом відібраних для аналізу, збирали зразки фекалій до лікування, після 4-тижневого лікування і у перший день провокаційної проби. Після лікування у групах пробіотиків спостерігалася тенденція до вищого рівня IgA, ніж у групі плацебо (LGG vs плацебо, $p=0,064$; суміш пробіотиків vs плацебо, $p=0,064$), а рівень α 1-антитрипсину зменшувався у групі LGG, на відміну від інших груп. Після провокаційного тесту у випорожненнях дітей із IgE-асоційованою алергією до коров'ячого молока рівень IgA був вищим у групі LGG, ніж у групі плацебо ($p=0,014$), а рівень ФНП- α у групі LGG був нижчим порівняно з плацебо, проте ця різниця не була достовірною ($p=0,111$). Таким чином, 4-тижневе лікування LGG може зменшувати кишкове запалення у немовлят із САЕД і алергією до коров'ячого молока.

Ключові слова: atopічний дерматит, запалення, кишечник, *Lactobacillus GG*, пробіотик, лікування.

Вступ

Функціями імунної системи шлунково-кишкового тракту є модулювання толерантності до антигенів харчових продуктів і нормальної флори, а також захист від патогенних організмів [1]. Згодовування антигенів мишам призводить до системної толерантності, асоційованої з імунною реакцією слизової оболонки за IgA-типом [2]. При народженні IgA немає, але протягом першого року життя їхні рівні збільшуються [3], ймовірно, через підвищену стимуляцію нормальною флорою і харчовими антигенами. IgA утворюють комплекси з антигенами, запобігаючи тим самим контакту між слизовою оболонкою кишечника і харчовим продуктом, який провокує захворювання [4], завдяки чому зменшується місцева запальна реакція.

У дітей із синдромом atopічної екземи/дерматиту (САЕД) і харчовою алергією виявляють кишкове запалення [5], на яке вказує підвищення рівня фекальних маркерів запалення під час харчової провокації, супроводжуваної шкірними симптомами [6]. Крім того, у дітей з алергією на коров'яче молоко (АКМ) і шкірними симптомами виявляють підвищену проникність кишечника [7], а у дітей із САЕД — більш інтенсивний транспорт антигенів [8].

Н. Мајамаа та Е. Ісолаурі [9] показали, що лікування із застосуванням *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) протягом одного місяця полегшує перебіг запалення кишечника у дітей із САЕД і харчовою алергією. Вони спостерігали помітне зниження концентрації у фекаліях α 1-антитрипсину (АТ) і фактора некрозу пухлини (ФНП- α), але не еозинофільного катіонного білка (ЕКБ). Вплив пробіотиків на маркери постпровокаційного запалення кишечника та на вміст кишкових IgA у немовлят із САЕД і АКМ не досліджувався.

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні група вчених М. Viljanen et al. досліджувала

вплив пробіотичних бактерій LGG, суміші чотирьох пробіотиків і плацебо на вміст IgA і маркерів кишкового запалення (ФНП- α , АТ і ЕКБ) у фекаліях (після курсу лікування та після провокації) у немовлят із САЕД і підозрою на АКМ.

Матеріал і методи дослідження

Пацієнти

У клінічному дослідженні впливу пробіотиків на симптоми САЕД у немовлят у період з листопада 1999 р. по березень 2002 р. брали участь пацієнти Клініки дерматології та алергології Центральної лікарні Гельсінського університету (Фінляндія). Немовлят із екземою та підозрою на АКМ скеровували лікарі загальної практики безпосередньо з медичних центрів, розмір популяції — 900 000 пацієнтів [10]. Загалом 230 дітей (віком 1,4–11,9 міс., середній вік — 6,4 міс; 62% хлопчиків) із САЕД і підозрою на АКМ завершили дослідження. Один із батьків кожної дитини давав письмову інформовану згоду. Протокол дослідження був схвалений місцевим комітетом з етики.

Від початку дослідження немовлята та їхні матері-годувальниці дотримувалися суворої дієти без вживання коров'ячого молока (КМ). Усі діти отримували високогідролізовану суміш на основі білка молочної сироватки (Peptidi-Tutteli®; Valio Ltd, Гельсінкі, Фінляндія). У разі підозри на алергію до будь-яких інших продуктів їх теж вилучали. Крім того, досвідчена медсестра інструктувала батьків щодо місцевого лікування шкірних проявів.

Під час першого візиту немовлята були рандомізовані (відповідно до згенерованої комп'ютером блокової рандомізації групами по шість немовлят) для отримання за подвійним сліпим принципом одного з трьох продуктів, змішаного з їжею, двічі на день протягом чотирьох тижнів (рис. 1):

1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	Візити
	4 тижні		4 тижні		Інтервал
	-----		-----		
	-----		=====		
Зразок фекалій до лікування		Зразок фекалій після лікування /до провокації		Зразок фекалій після провокації	Діагноз алергії на коров'яче молоко

----- *Lactobacillus* GG, суміш пробіотиків або плацебо; ----- Усунення коров'ячого молока; ===== Провокаційна проба на переносимість коров'ячого молока за схемою подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, кожен суміш вживали протягом 5 днів

Рис. 1. Протокол дослідження

- група LGG (n=80) отримувала капсули, що містили 5×10^9 колонієутворювальних одиниць (КУО) *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103);
- група суміші (n=76) отримувала комбінацію пробіотиків: 5×10^9 КУО LGG; 5×10^9 КУО *L. rhamnosus* LC705; 2×10^8 КУО *Bifidobacterium breve* Bbi99; 2×10^9 КУО *Propionibacterium freudenreichii* spp. *Shermanii* JS;
- група плацебо (n=74) отримувала тільки інертний матеріал, мікрокристалічну целюлозу.

Ці продукти (постачальник Valio Ltd) мали ідентичний вигляд, запах і смак. Від батьків вимагали не давати немовлятам жодного іншого пробіотичного препарату під час дослідження.

Клінічне поліпшення оцінювали під час другого візиту (після 4-тижневого періоду лікування) і під час третього візиту (через чотири тижні після закінчення лікування).

Діагностика алергії на коров'яче молоко

Після 8-тижневого періоду успішної елімінації, через чотири тижні після закінчення лікування пробіотиками, прояви екземи у всіх пацієнтів значно зменшилися, і під час третього візиту було розпочато провокаційну пробу на переносимість КМ за подвійним сліпим плацебо-контрольованим принципом. Для провокації використовували адаптовану суміш на основі КМ (Tutteli®, Valio Ltd). Щоб цю суміш було неможливо відрізнити від плацебо (тільки високогідролізована суміш), її змішували з ним (1:2). Суміш для провокації спочатку наносили на шкіру, а потім вводили перорально в об'ємах 2, 10, 50 і 100 мл з інтервалом 30 хвилин. З наступного дня немовлята без симптомів продовжували щодня отримувати таку саму суміш у дозі 400–600 мл на добу протягом наступних чотирьох днів. Під час четвертого візиту, після періоду «вимивання» (2–9 днів), суміш для провокації міняли і процедуру повторювали. Після цього оцінювали симптоми у період провокації і код молока розкривали. Алергію до коров'ячого молока було діагностовано у 120 дітей, у яких під час проведення провокаційного тесту сумішшю з вмістом КМ було виявлено кропив'янку, чітке погіршення проявів САЕД, блювання, пронос, утруднене свистяче дихання (візінг), алергічний риніт або кон'юнктивіт. Побічні реакції під час проведення провокації з'являлися в середньому через 23 години (0–74 год.). У 110 немовлят результати провокаційної проби виявилися негативними, і діагноз АКМ було виключено.

Прик-тест і концентрація IgE у сироватці

Під час першого відвідування було проведено прик-тести з комерційними екстрактами алергенів яєчного білка (Alyostal prick test®; Stallergenes S.A., Антоні, Франція), кішки, собаки і берези (Soluprick®; ALK-Abello, Хьорсхольм, Данія) за стандартною методикою [11]. Дубльовані проби проводилися для визначення реакції на такі про-

дукти: знежирене КМ; широко використовувані комерційно доступні суміші для вигодовування немовлят (панель із 10 сумішей: на основі КМ (адаптованих), високогідролізованого білка, амінокислот і соєвого білка); зерна злаків і очищений гліадин [12]. Якщо діаметр папули перевищував негативний контроль на ≥ 3 мм, результат вважали позитивним. Концентрації сироваткових специфічних IgE до КМ і пшениці визначали із застосуванням системи для проведення радіоалергосорбентних тестів CAP system Pharmacia RAST FEIA (Pharmacia Ltd, Упсала, Швеція).

Вважалося, що немовлята, у яких результати провокаційних проб із КМ і прик-тестів були позитивними або концентрація специфічних IgE до будь-якого антигену становила понад 0,7 кО/л, страждають на IgE-асоційовану АКМ.

Зразки фекалій

Зразки калу були зібрані в день першого візиту (до початку лікування) і в день другого візиту (після 4-тижневого курсу лікування) (рис. 1). У 102 дітей, випадковим методом відібраних для аналізу, збирали зразки фекалій. Для аналізу вмісту IgA, ФНП- α , АТ і ЕКБ були доступні відповідно 90, 87, 91 і 81 парний зразок.

Зразки фекалій також збирали при перших випороженнях удома після закінчення доби, в яку проводили провокацію КМ у лікарні. Аналізували тільки зразки після провокації сумішшю на основі КМ (середній час забору зразків – 8,2 год., діапазон 0–94,3 год. після провокації). Період «вимивання» був коротким, і, щоб уникнути впливу провокації після її закінчення, як допровокаційний використовували зразок, взятий під час другого відвідування. Парні (до- і післяпровокаційні) зразки калу немовлят із АКМ для вимірювання концентрації IgA, ФНП- α , АТ і ЕКБ були доступні відповідно у 66, 67, 67 і 60 пацієнтів. Кожен зразок, узятий в домашніх умовах, був заморожений при $t -20$ °C протягом 15 хв., доставлений у замороженому стані до лікарні і зберігався при $t -40$ °C до проведення аналізу.

Методи

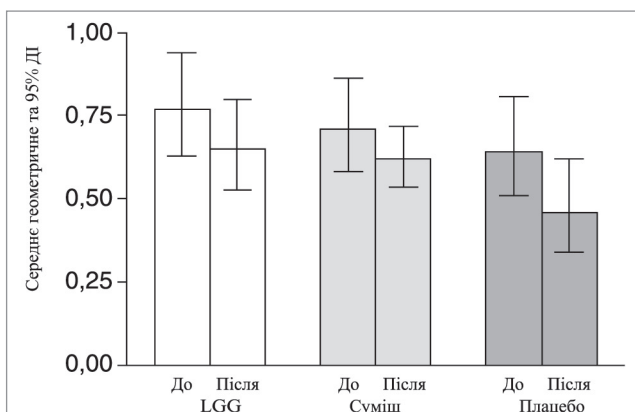
Зразки фекалій гомогенізували у фосфатно-сольовому буфері (ФСБ) у співвідношенні вага/об'єм 1:4 протягом 30 хв. при $t +4$ °C. Гомогенати центрифугували протягом 15 хв. при 10 000 g при $t +4$ °C. Супернатанти збирали і зберігали при $t +70$ °C для подальшого аналізу.

Зрілість кишечника і ступінь стимуляції локального імунітету оцінювали, вимірюючи вміст загального IgA у калі. Це здійснювали за допомогою імуноферментного аналізу. Мікротитраційні планшети (Nunc-Immuno Plates, Nunc, Роскілле, Данія) покривали антитілами до IgA (Dako, Глоструп, Данія) у розведенні 1:1000 в 50 мМ NaHCO₃, рН 9,5, 100 мкл/лунку, і залишали на ніч при тем-

Вміст IgA, ФНП-α, АТ і ЕКБ у фекаліях після 4-тижневого лікування у немовлят із САЕД (вся популяція дослідження) і АКМ залежно від групи терапії

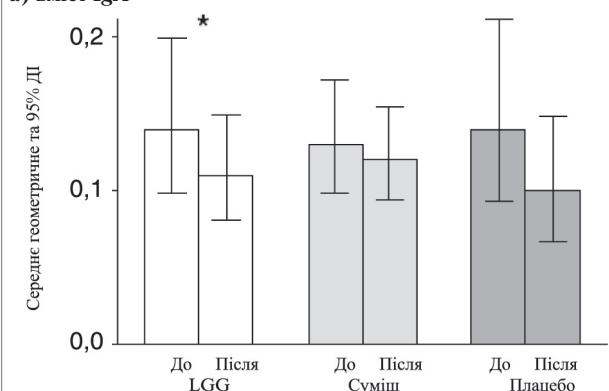
Показник	LGG	Суміш	Плацебо	р		
				Коваріаційний аналіз	LGG проти плацебо	Суміш проти плацебо
САЕД						
	n=30	n=36	n=23			
IgA (г/г)	0,62	0,62	0,49	0,114	0,064	0,64
ФНП-α (пг/г)	37,3	36,0	32,1	0,928	0,710	0,764
АТ (мг/г)	0,11	0,12	0,10	0,747	0,895	0,495
ЕКБ (мкг/г)	33,9	25,5	24,8	0,484	0,304	0,920
АКМ						
	n=22	n=26	n=16			
IgA (г/г)	0,63	0,64	0,58	0,743	0,571	0,453
ФНП-α (пг/г)	35,4	41,0	29,5	0,802	0,721	0,510
АТ (мг/г)	0,11	0,12	0,11	0,911	0,954	0,763
ЕКБ (мкг/г)	33,0	27,7	29,3	0,843	0,726	0,866

Примітки. 1. Показники скориговані щодо значень до лікування. 2. САЕД – синдром атопічної екземи/дерматиту; ФНП-α – фактор некрозу пухлини α; АТ – α1-антитрипсин; ЕКБ – еозинофільний катіонний білок; АКМ – алергія на коров'яче молоко.



Примітки. Значення до лікування не скориговані. Значення після лікування скориговані щодо значень до лікування: LGG проти плацебо, $p=0,064$; суміш проти плацебо, $p=0,064$.

а) вміст IgA



* Показники значуще зменшилися в групі LGG ($p=0,033$), але не в групі суміші ($p=0,445$) або плацебо ($p=0,111$).

б) вміст α1-антитрипсину

Рис. 2. Показники вмісту IgA і α1-антитрипсину у фекаліях немовлят із САЕД до і після лікування

пературі +4 °С. Потім планшети промивали ФСБ (0,02 М Тріс, 0,5 М NaCl, рН 7,5), витримували протягом години при кімнатній температурі із 2% розчином бичачого сироваткового альбуміну (БСА) на ФСБ і знову промивали ФСБ.

Розведені (зазвичай 1:10 000) буфером (1% БСА, 0,05% Твін 20 на ФСБ) фекальні екстракти і калібрівочні

станданти (Orion Diagnostica, Еспоо, Фінляндія) розподіляли по мікропланшетах (100 мкл/лунку) та інкубували протягом ночі при кімнатній температурі. Планшети тричі промивали 0,05% Твін на ФСБ. Додавали кон'югат антитіл проти людського IgA з лужною фосфатазою (Dako, Глоstrup, Данія), розведений (1:1000) буфером (БСА-Твін 20 на ФСБ). Далі алгоритм був такий самий, як описано раніше для дослідження антитіл до КМ [13].

Межа виявлення загального IgA становила 5 мкл/л розведеного фекального екстракту; усі зразки були проаналізовані в двох паралельних тестах. Вміст у випороженнях АТ, маркера кишкової втрати білка, вимірювали методом простої радіальної імунодифузії. Антисироватку (Orion Diagnostica) розводили агаром у співвідношенні 1:37,5. Використовували стандартний калібратор сироваткових білків (Orion Diagnostica). Дифузія відбувалася протягом одного тижня при t +4 °С. Вміст ЕКБ – маркера локальної дегрануляції еозинофілів у кишечнику – вимірювали, застосовуючи набір Pharmacia CAP system (Pharmacia & Upjohn Diagnostics, Уппсала, Швеція). Концентрацію ФНП-α визначали за допомогою імуноферментного набору Quantikine HS TNF-α (R&D Systems, Inc., Міннеаполіс, Міннесота, США). Усі зразки були проаналізовані в двох паралельних тестах.

Статистичний аналіз

Оскільки розподіл неперервних даних був асиметричним, усі порівняння проводилися після логарифмічного перетворення. Для множинних порівнянь було використано коваріаційний аналіз (ANCOVA). При проведенні коваріаційного аналізу кожену групу порівнювали з іншими стосовно значень після лікування. Оскільки були відмінності у вихідних значеннях (до лікування), їх аналізували як незалежні змінні. Із скоригованих – із поправкою на вихідні дані – середніх геометричних були взяті антилогарифми для отримання початкових одиниць вимірювання. Коваріаційний аналіз використовували також для множинних порівнянь між групами лікування стосовно показників після проведення провокації. Оскільки спостерігалися відмінності у значеннях до провокації (при другому візиті), їх аналізували як незалежні змінні. Для порівняння парних вимірювань використовували парний t-критерій Стьюдента. Дані представлені геометричними середніми з 95% довірчими інтервалами

¹ Тут і далі по тексту: скоригований показник – показник, скоригований із поправкою на вихідні дані (тобто з урахуванням значень до лікування або до провокаційної проби)



Клінічно
Доведено^{1,2}

Якщо тільки дієта при алергії не допомагає, додай Према^{®3}

Лактобактерії, що входять до складу Према[®], – *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG[®])

- 🌀 підвищують ефективність терапії харчової алергії на 40%³
- 🌀 мають найбільшу в світі доказову базу ефективності та безпеки при atopічному дерматиті¹

ПРЕМА[®] капсули



Дітям з 12 років та дорослим –
однократно 1-2 капсули на добу

ПРЕМА[®] для дітей



Дітям від народження –
однократно 10 крапель на добу

ПРЕМА[®] саше



Якщо алергія супроводжується
закрепами, – однократно 1 саше на добу



1. Prebiotics and probiotics: the prevention and reduction in severity of atopic dermatitis in children, N. Foolad and A.W. Armstrong Department of Dermatology, University of California at Davis School of Medicine, 3301 C Street, Suite 1400, Sacramento, CA 95816, USA; Wageningen Academic Publishers, Beneficial Microbes, 2014; 5(2): 151-160

2. Мається на увазі, що клінічно доведено ефективність та безпеку діючої речовини Према[®] – *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG[®]).

3. Majamaa H., Isolauri E. Пробиотики: современный подход к лечению пищевой аллергии // J. Allergy Clin. Immunol., 1997; 99 (2): 179-85.

Представництво «Дельта Медікал Промоушнз АГ» (Швейцарія) в Україні, 08132, м. Вишневе, вул. Чорновола, 43, тел. (044) 585-00-41. На правах реклами. Не є лікарським засобом. Према саше висновок ДСЕС №05.03.02-03/100841 від 17.07.2011. Према капс. висновок ДСЕС №05.03.02-03/115038 від 29.11.2011. Према/Према, проБіоSWISS, SCHONEN – товарні знаки Дельта Медікал Промоушнз АГ (Швейцарія)/Delta Medical Promotions AG (Switzerland). LGG – торговельна марка, що використовується за ліцензією від Valio Ltd., Фінляндія. DM.PREE.15.03.03. Є протипоказання. Дивіться листок-вкладиш та текст етикетки.

Таблиця 2

Вміст IgA, ФНП-α, АТ і ЕКБ у фекаліях після провокаційного дослідження у немовлят із АКМ та IgE-асоційованою АКМ залежно від групи терапії

Показник	LGG	Суміш	Плацебо	p		
				Коваріаційний аналіз	LGG проти плацебо	Суміш проти плацебо
АКМ						
	n=24	n=27	n=16			
IgA (г/л)	0,60	0,63	0,54	0,661	0,556	0,365
ФНП-α (нг/г)	22,8	24,9	37,0	0,426	0,209	0,297
АТ (мг/г)	0,16	0,13	0,10	0,280	0,112	0,361
ЕКБ (мкг/л)	26,9	28,5	17,3	0,375	0,245	0,182
IgE + АКМ						
	n=14	n=14	n=9			
IgA (г/л)	0,76	0,61	0,47	0,045	0,014	0,187
ФНП-α (нг/г)	18,8	25,8	41,9	0,275	0,111	0,327
АТ (мг/г)	0,15	0,14	0,08	0,167	0,075	0,115
ЕКБ (мкг/л)	26,9	24,7	17,2	0,590	0,309	0,500

Примітки. 1. Показники скориговані щодо значень до лікування. 2. АКМ – алергія на коров'яче молоко ФНП-α – фактор некрозу пухлини α; АТ – α1-антитрипсин; ЕКБ – еозинофільний катіонний білок; IgE + АКМ – IgE-асоційована АКМ.

(ДІ). Статистично значущою вважали різницю при значенні $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Загалом у досліджуваній вибірці рівень IgA у фекаліях значуще знизився під час лікування в групі плацебо (парний t-критерій Стьюдента, $p=0,010$), а зниження в групах пробіотиків було незначущим (група LGG, $p=0,114$; група суміші, $p=0,114$) (рис. 2). Тому після лікування спостерігалася тенденція до вищого скоригованого¹ показника вмісту IgA у фекаліях в групах LGG і суміші порівняно з групою плацебо (табл. 1; рис. 2). Скориговані показники вмісту ФНП-α у випорожненнях після лікування не відрізнялися між групами (табл. 1). Рівень АТ значно знизився під час лікування в групі LGG (парний t-критерій Стьюдента, $p=0,033$), але не в групах суміші ($p=0,445$) і плацебо ($p=0,111$) (рис. 2). Проте не було виявлено відмінностей між групами за вмістом АТ у фекаліях після лікування (табл. 1 і рис. 2). Концентрація ЕКБ у калі зменшилася під час терапії в усіх групах (парний t-критерій Стьюдента, група LGG, $p=0,0001$; група суміші – $p=0,0001$; група плацебо – $p=0,008$). Після лікування скориговані показники вмісту ЕКБ були однаковими в усіх групах (табл. 1).

У немовлят із АКМ після лікування скориговані показники вмісту IgA, ФНП-α, АТ і ЕКБ у випорожненнях достовірно не відрізнялися між групами терапії (табл. 1).

Після провокаційного тесту у немовлят із АКМ скориговані показники вмісту IgA, ФНП-α, АТ і ЕКБ у фекаліях також статистично значуще не відрізнялися між групами (табл. 2).

У немовлят із IgE-асоційованою АКМ скоригований показник вмісту IgA в калі після провокації був вищим у групі LGG, ніж у групі плацебо. Крім того, у групі LGG після провокації виявлено тенденцію до нижчого (хоча й не достовірно) скоригованого показника вмісту ФНП-α, ніж у групі плацебо (табл. 2, рис. 3). Скориговані показники вмісту АТ після провокації у немовлят із IgE-асоційованою АКМ були вищими в групі LGG порівняно з групою плацебо (табл. 2). Післяпровокаційні скориговані показники вмісту ЕКБ не мали значних відмінностей між групами (табл. 2).

Було проаналізовано вплив 4-тижневого лікування пробіотиками на вміст IgA, ФНП-α, АТ і ЕКБ у випорожненнях немовлят. Загальний IgA є маркером зрілості і ступеня сти-

муляції локального імунітету [14]. ФНП-α – прозапальний цитокін клітин Th1- і Th2-типу [15] і маркер підвищеної кишкової проникності [16]. Підвищення показника АТ вказує на втрату білка в кишечнику [6], а ЕКБ накопичується у вогнищах алергічного запалення і є маркером локальної деградації еозинофілів у кишечнику [17].

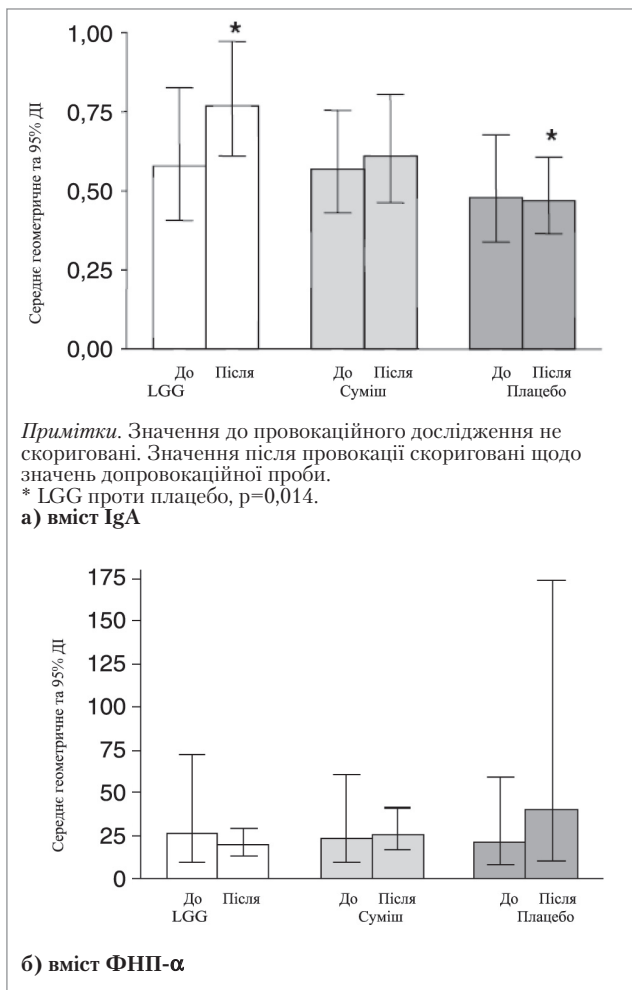


Рис. 3. Показники вмісту IgA і ФНП-α у фекаліях немовлят із IgE-асоційованою алергією до коров'ячого молока до і після провокаційного тесту

Загалом у досліджуваній виборці після лікування спостерігалася тенденція до більш високого вмісту IgA в групах пробіотиків, ніж у групі плацебо. У немовлят із IgE-асоційованою АКМ вміст IgA у фекаліях після провокації був вищим у групі LGG, ніж у групі плацебо. Раніше показано, що життєздатна культура LGG сприяє підвищенню кількості IgA-секретуючих клітин у сироватці в період одужання після ротавірусної діареї [18]. У здорових дітей споживання суміші з додаванням біфідобактерій підвищувало продукцію IgA в кишечнику [19]. Крім того, *Bifidobacterium bifidum* посилював продукцію кишкового IgA у мезентеріальних лімфовузлах і пейєрових бляшках мишей [20]. Також є припущення, що збільшення під час провокації вмісту IgA у випорожненнях немовлят, як із АКМ, так і без неї, відображає перехід на дієту з більшим антигенним навантаженням [5].

Після лікування не було виявлено відмінностей між групами за вмістом у фекаліях ФНП- α . Однак у немовлят із IgE-асоційованою АКМ після провокації спостерігали тенденцію до зменшення вмісту ФНП- α в групі LGG порівняно з групою плацебо. Раніше проведене дослідження продемонструвало помітне зниження рівня ФНП- α у немовлят із АКМ після лікування LGG протягом одного місяця [9]. При хворобі Крона штами молочнокислих бактерій пригнічували підвищену продукцію ФНП- α в умовах *ex vivo* [21]. В експериментах *in vitro* LGG знижували секрецію ФНП- α активованими макрофагами мишей [22]. Є докази на користь того, що збільшення продукції ФНП- α задіяне в розвитку САЕД і харчової алергії. Так, збільшення вмісту ФНП- α у фекаліях спостерігалось після провокації в немовлят із АКМ, що мали реакцію гіперчутливості уповільненого типу [6] і шлунково-кишкові симптоми [23]. Крім того, виявлено збільшене виділення ФНП- α мононуклеарними клітинами периферичної крові у дітей із шкірними симптомами при АКМ [24]. Також показано підвищений вміст цього цитокіну в плазмі дітей із САЕД [25]. Посилення секреції ФНП- α мононуклеарними клітинами периферичної крові немовлят із АКМ знижувало бар'єрну функцію клітин кишечника в культурах *in vitro* [16].

Лікування LGG, але не сумішшю пробіотиків або плацебо, сприяло зниженню вмісту АТ у випорожненнях немовлят із САЕД. Однак скориговані показники вмісту АТ після лікування не відрізнялися між групами. Раніше було показано, що лікування LGG протягом одного місяця сприяло зниженню рівня АТ у кишечнику в немовлят із АКМ [9]. У дослідженні M. Viljanen et al. у немо-

влят із IgE-асоційованою АКМ спостерігали тенденцію до вищого вмісту АТ після провокації в групі LGG порівняно з групою плацебо. Хоча вихідні рівні вмісту АТ у випорожненнях були досить низькими, цінність отриманих даних залишається під питанням. В інших дослідженнях вміст АТ після провокації був вищим у немовлят із АКМ, ніж у дітей, які не страждали на АКМ [5,6]. Запалення слизових оболонок пов'язане з підвищеною міграцією (інфлюксом) плазматичних білків у секрет, про що свідчить збільшення вмісту АТ в індукованому мокротинні хворих на астму [26] і у фекаліях пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника [27,28].

Вживання пробіотичних бактерій не вплинуло ні на вміст ЕКБ у випорожненнях дітей із САЕД і підозрою на АКМ після лікування, ні на рівень ЕКБ після провокації у немовлят із АКМ. Вміст ЕКБ поступово знижувався протягом періоду дослідження в усіх групах. За результатами інших досліджень, рівні ЕКБ в групах LGG і плацебо залишалися незмінними під час лікування [9]. У немовлят із АКМ вміст ЕКБ у фекаліях після провокації залишався низьким [23]. У дітей із реакцією гіперчутливості уповільненого типу рівень ЕКБ був вищим, ніж у немовлят із негайними реакціями [5]. В іншому ж дослідженні рівень ЕКБ збільшувався після провокації у дітей із реакцією негайного типу [6].

Таким чином, у немовлят із IgE-асоційованою АКМ внаслідок лікування LGG спостерігалось підвищення вмісту IgA і тенденція до зниження вмісту ФНП- α у випорожненнях після провокаційної проби. Загалом у досліджуваній виборці після лікування рівень IgA став вищим в групі LGG, ніж у групі плацебо, а рівень АТ зменшився в групі LGG, але не в інших групах. Збільшення вмісту IgA у фекаліях, можливо, спрямоване на захист кишечника від харчових антигенів, що провокують захворювання, а зниження вмісту ФНП- α й АТ дають змогу припустити, що лікування LGG може сприяти зменшенню запалення в кишечнику. Ці дані узгоджуються з результатами інших досліджень, але доказів на користь застосування пробіотиків з метою пригнічення запалення у кишечнику поки що небагато. Крім того, для підтвердження отриманих висновків необхідні подальші контрольовані дослідження.

Реферативний огляд підготовано за матеріалами:

Viljanen M., Kuitunen M., Haahntela T., Juntunen-Bac-
kman K., Korpela R., Savilahti E. **Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants** // *Pediatr Allergy Immunol.* — 2005. — Vol. 16 (1). — P. 65–71.