

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ *LACTOBACILLUS REUTERI* (BIOGAYA) НА СЛИЗОВУ ОБОЛОНКУ СТРАВХОДУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЕОЗИНОФІЛЬНОГО ЕЗОФАГІТУ У ШКОЛЯРІВ

У статті розглянуто сучасні підходи до лікування еозинοфільного езофагіту в дітей шкільного віку. Встановлено, що введення у комплекс терапії еозинοфільного езофагіту пробіотичного препарату "*Lactobacillus reuteri* Protectis" істотно впливає на результати лікування дітей, що проявляється достовірним зменшенням кількості еозинοфілів у слизовій оболонці стравоходу дітей порівняно з дітьми, які не отримували пробіотичного препарату в комплексі лікування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: діти, еозинοфільний езофагіт, пробіотики, Біогая.

ВСТУП. Еозинοфільний езофагіт (ЕоЕ) є одним із проявів харчової алергії (ХА), яку часто розглядають як варіант аномальної імунної відповіді слизових оболонок травної системи на різноманітні харчові алергени, переважно внаслідок порушення бар'єрних функцій слизових оболонок [7].

Механізм дії пробіотиків інтенсивно вивчають. На сьогодні чітко доведено, що певні пробіотичні штами можуть впливати на імунні функції за допомогою різних шляхів, включаючи дію на ентероцити, антигенпрезентуючі клітини, локальні дендритні клітини, регуляторні Т-клітини, ефекторні Т- і В-клітини [1]. Науково доведено, що бактерії коменсали зменшують місцевий запальний процес [2], і, як мінімум, один пробіотичний штам здатен сприяти зміцненню кишкового бар'єру [3], потенційно зменшуючи можливість антигенного навантаження. Декілька протизапальних ефектів пробіотиків здійснюється опосередковано через толл-лайкрецептори (TLR), включаючи TLR9 і, можливо, TLR2, TLR3 та TLR4 ентероцитів [9]. Інтестинальна мікробіота також сприяє продукуванню ентероцитами TNF-β і простагландину E2, які, у свою чергу, сприяють розвитку імунологічної толерантності з участю дендритних клітин [5]. У роботах вчених було показано, що споживання пробіотичних бактерій дітьми з atopічними захворюваннями або ХА призводить до збільшення інтерферону-γ (IFN-γ), інтерлейкінів (IL) – IL-5, IL-10, фактора некрозу пухлин-α (TNF-α). Інші дослідження довели, що пробіотики підвищують активність дендритних клітин, посилюють активність і диференціацію Т1-хелперів, © М. І. Городиловська, 2014.

збільшують імунорегулюючу активність у травній системі [8], посилюють синтез імунорегуляторних цитокінів (IL-10) [4]. Відомо, що алергічні захворювання частково пов'язані з порушенням Th1/Th2-цитокінового балансу в бік активації Th2-клітин, що призводить до збільшення Th2-цитокінів, таких, як IL-4, IL-5 й IL-13, що, у свою чергу, зумовлює індукцію синтезу IgE й IgA, активацію опасистих клітин та еозинοфілів, які пов'язані з більшістю алергічних симптомів. Пробіотичні бактерії здатні інгібувати Th2- й активізувати Th1-відповідь, продукцію Th1-цитокінів, таких, як IFN-γ, IL-2 і IL-12 [6].

Метою роботи було визначити ефективність використання пробіотичних штамів *Lactobacillus reuteri* в комплексі лікування еозинοфільного езофагіту в дітей шкільного віку.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Під нашим спостереженням перебувало 40 дітей віком 6–17 років з діагнозом ЕоЕ, які лікувалися у відділенні дитячої гастроентерології міської дитячої клінічної лікарні м. Львова. Залежно від схеми лікування дітей розподілили на 2 групи.

Основну групу склали 20 дітей, яким було призначено елімінаційну або гіпоалергенну дієту (залежно від результатів шкірних алергопроб), левоцетиризин у дозі 5 мг 1 раз на добу вранці натще, пробіотичні бактерії *L. reuteri* в дозі 10<sup>8</sup> життєздатних бактерій по таблетці (Біогая) 1 раз на добу незалежно від приймання їжі. Контрольну групу становили 20 дітей, які отримували елімінаційну або гіпоалергенну дієту та левоцетиризин у дозі 5 мг 1 раз на добу вранці натще. Курс лікування тривав один місяць, після чого проводили повторну ЕФГДС з біопсією

слизової оболонки (СО) стравоходу для визначення ефективності проведеного лікування.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Визначальною методикою при встановленні діагнозу ЕоЕ є ендоскопічне дослідження з біопсією. Слід зазначити, що присутність еозинофілів у нормі не характерна для стравоходу. Згідно з отриманими нами даними, в дітей основної групи у біоптатах СО стравоходу в середньому було (18,4±3,27) еозинофіла у полі зору як у дистальному, так і в середньому відділах стравоходу, а в дітей контрольної групи – (17,8±2,19) еозинофіла. Еозинофільні мікроабсцеси виявлено в 45 і 40 % біоптатів дітей основної та контрольної груп, дегрануляцію еозинофілів – у 25 та 30 %, гіперплазію базального шару епітелію (понад 20 % товщини епітелію) – у 60 % дітей основної та 50 % дітей контрольної групи, міжклітинний набряк – у 85 та 75 % дітей відповідно.

Після проведеного лікування спостерігали покращення усіх показників в обох групах дітей

(табл.). Так, множинні білісуваті нальоти діаметром 0,1–0,2 см за типом “крипт-абсцесів”, які було виявлено при первинній ЕФГДС, повністю регресували в 75 % дітей основної та 55 % дітей контрольної групи, частково – у 25 і 45 % дітей відповідно.

Кількість еозинофілів у біоптатах СО стравоходу зменшилась у двох групах, зокрема в основній групі вона становила (4,7±1,56) еозинофіла в п/з проти (18,4±3,267) еозинофіла в п/з на початку дослідження, а у групі контролю – (9,95±2,09) еозинофіла в п/з проти (17,8±2,19) еозинофіла відповідно. Істотно кращу динаміку спостерігали в дітей основної групи ( $p < 0,05$ ). Через місяць лікування у біоптатах СО стравоходу дітей обох груп не було виявлено еозинофільних мікроабсцесів та дегрануляції еозинофілів, утримувалися гіперплазія базального шару епітелію у 10 % біоптатів дітей основної групи та 15 % біоптатів дітей контрольної групи, міжклітинний набряк – у 10 і 20 % відповідно.

Таблиця – **Ендоскопічні та морфологічні показники слизової оболонки стравоходу в дітей основної і контрольної груп**

Ознака	На початку дослідження		Після проведеного лікування			
	основна група	контрольна група	основна група		контрольна група	
<i>Ендоскопічні:</i> множинні білісуваті нальоти (%)	100	100	повний регрес 75	частковий регрес 25	повний регрес 65	частковий регрес 35
<i>Морфологічні:</i> 1. Еозинофільна інфільтрація СО (еоз. у п/з)	18,4±3,26	17,8±2,19	4,7±1,56*		9,95±2,09*	
2. Еозинофільні мікроабсцеси (%)	45	40	0		0	
3. Дегрануляція еозинофілів (%)	25	30	0		0	
4. Гіперплазія базального шару епітелію (%)	60	50	5		15	
5. Міжклітинний набряк (%)	85	75	10		15	

Примітка. \* – вірогідність відмінностей між показниками основної і контрольної груп при другому дослідженні ( $p < 0,05$ ).

**ВИСНОВКИ.** Введення в комплекс терапії еозинофільного езофагіту пробіотичного препарату “Lactobacillus reuteri Protectis” (Біогая) 1 раз на добу незалежно від приймання їжі протягом одного місяця позитивно впливає на результати лікування дітей з ЕоЕ, що проявля-

ється достовірним зменшенням кількості еозинофілів у слизовій оболонці стравоходу дітей порівняно з дітьми, які не отримували цього препарату в комплексі лікування. Пробіотичний препарат “Біогая” є безпечним, добре переноситься дітьми і не викликає побічних реакцій.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Clinical effects of probiotics are associated with increased interferon-gamma responses in very young children with atopic dermatitis / S. L. Prescott, J. A. Dunstan, J. Hale [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2005. – **35**. – P.1557–1564.

2. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA / D. Kelly, J. I. Campbell, T. P. King [et al.] // Nat. Immunol. – 2004. – **5**. – P.104–112.

3. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis / V. Rosenfeldt, E. Benfeldt, N. H. Valerius [et al.] // J. Pediatr. – 2004. – **145**. – P. 612–616.

4. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cell / K. M. Lammers, P. Brigidi, B. Vitali [et al.] // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2003. – **38**. – P. 165–172.

5. Newberry R. D. Spontaneous and continuous cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin E2 production by stromal cells in the murine small intestine lamina propria: directing the tone of the intestinal immune response / R. D. Newberry, J. S. McDonough, W. F. Stenson // J. Immunol. – 2001. – **166**. – P. 4465–4472.

6. Probiotics in Treatment and/or Prevention of Allergies. From: Nutrition and Health: Probiotics in Pediatric Medicine Edited by: S. Michail and P. M. Sherman © Humana Press. – P. 243–261.

7. Sampson H. A. Update on food allergy / H. A. Sampson // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2004. – **113**. – P. 805–819.

8. Streptococcus pyogenes and Lactobacillus rhamnosus differentially induce maturation and production of Th1-type cytokines and chemokines in human monocyte-derived dendritic cells / V. Veckman, M. Miettinen, J. Pirhonen [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2004. – **75**. – P. 764–771.

9. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis / D. Rachmilewitz, K. Katakura, F. Karmeli [et al.] // Gastroenterology. – 2004. – **126**. – P. 520–528.

**М. И. Городиловская**

ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ LACTOBACILLUS REUTERI (BIOGAIA) НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ПИЩЕВОДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА У ШКОЛЬНИКОВ

### Резюме

*В статье рассмотрены современные подходы к лечению эозинофильного эзофагита у детей школьного возраста. Установлено, что включение в комплекс терапии эозинофильного эзофагита пробиотического препарата "Lactobacillus reuteri Protectis" существенно влияет на результаты лечения детей, что проявляется достоверным уменьшением количества эозинофилов в слизистой оболочке пищевода детей по сравнению с детьми, которые не получали пробиотического препарата в комплексе лечения.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **дети, эозинофильный эзофагит, пробиотики, Биогайя.**

**М. I. Horodylovska**

DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

## STUDY OF LACTOBACILLUS REUTERI (BIOGAIA) ACTION ON THE ESOPHAGEAL MUCOSA IN COMPLEX TREATMENT OF EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS IN SCHOOLCHILDREN

### Summary

*The article describes the new approaches to the treatment of eosinophilic esophagitis in schoolchildren. It is established that the inclusion of probiotic Lactobacillus reuteri Protectis into the complex therapy of eosinophilic esophagitis significantly affect into the results of treatment of children. It manifests with significant decrease in the number of eosinophils in the esophageal mucosa in children compared with children who did not receive probiotic in combination treatment.*

KEY WORDS: **children, eosinophilic esophagitis, probiotics, BioGaia.**

Отримано 08.07.14

Адреса для листування: М. І. Городиловська, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна.