

# **Дисбиоз кишечника у детей с пищевой аллергией: патогенетические аспекты и современные методы коррекции**

С.Г. Макарова, Т.Э. Боровик, «ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ», 2008,  
ТОМ 7/ № 2

В обзоре литературы анализируются роль микрофлоры кишечника на этапе становления иммунитета, значение нарушений в составе кишечной микрофлоры в развитии аллергических заболеваний, прежде всего — пищевой аллергии, а также механизмы влияния дисбиоза на тяжесть аллергического процесса у детей. Обсуждаются механизмы лечебного и профилактического действия проб биотиков при аллергических заболеваниях у детей. Изложены современные подходы к коррекции дисбиотических отклонений у детей с пищевой аллергией. Рассматриваются возможности диетологического и медикаментозного лечения пищевой аллергии, предложен новый алгоритм поэтапной терапии, направленной на коррекцию дисбиоза у данной категории больных.

*Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, дисбиоз, пробиотики, пребиотики, диетотерапия.*

#### Контактная информация:

Макарова Светлана Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей РАМН Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел. (499) 132В26В00 Статья поступила 14.12.2007 г., принята к печати 31.03.2008 г.

В настоящее время общепризнанным является тот факт, что формирование иммунного ответа кишечника и организма в целом происходит под влиянием бактерий, в том числе и кишечной группы. В связи с этим все большее значение придается иммуногенной функции кишечника, которую, по значимости для организма человека, в последние годы приравнивают к его дигестивной функции. Следовательно, согласно современным представлениям — кишечный биоценоз — это важнейший фактор, принимающий участие в становлении иммуногенной функции кишечника, формировании пищевой толерантности, или же напротив — в патогенезе аллергических заболеваний, в первую очередь — пищевой аллергии. В последние годы появились доказательства того, что еще до развития аллергического процесса у детей, склонных к атопии, отмечаются особенности состава флоры кишечника. Так, М. Kalliomaki и соавт., изучая кишечную микрофлору новорожденных детей из группы риска по аллергии, показали, что у

детей с развившимся впоследствии аллергическим заболеванием отмечается преобладание клостридий и сниженное содержание бифидобактерий, в отличие от детей, оставшихся в дальнейшем здоровыми [1]. Показано также, что для здоровых детей и детей с атопией характерна колонизация кишечника различными штаммами

бифидобактерий. Так, у здоровых детей чаще встречаются *Bifidobacterium breve*, *B. infants* и *B. longum*. У детей с аллергией чаще, чем у здоровых, выявляется *B. adolescentis*, более характерная для микробиоценоза кишечника взрослых [2].

Makarova, T.E. Borovik Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

## **Intestinal dysbiosis in children with food allergy: pathogenetic aspects and modern correction methods**

Background paper analyses the role of intestinal microflora at the stage of forming immunity, the importance of intestinal microflora abnormalities during the periods of allergic diseases development (primarily food allergies), as well as mechanisms of dysbiosis effect on the allergic processes in child's body. The study discusses the mechanisms of treatment and prevention effect of probiotics for cases of child allergic diseases. The work also specifies modern approaches to correcting dysbiotic abnormalities for children with food allergies, reviews the options of diet and medication treatment of food allergy, suggests a new algorithm of gradual treatment that targets correction of dysbiosis in this patient category.  
*Key words: children, food allergy, dysbiosis, probiotics, prebiotics, diet therapy.*

Считается, что бактерии в комменсалы, которые колонизируют желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), являются ответственными за индукцию аллергии или толерантности. По-видимому, микробная стимуляция обеспечивает контррегуляторные сигналы, необходимые для того, чтобы преодолеть превалирование Th2 клеток лимфоидной ткани слизистой и предотвратить аллергическое заболевание. В настоящее время признается, что нарушение состава кишечной микрофлоры, особенно в периоде первоначальной микробной колонизации, может являться фактором, запускающим каскад реакций, ведущих к формированию аллергических реакций и заболеваний в детском возрасте [3]. В свою очередь развитие аллергического процесса, в особенности пищевой аллергии, приводит к более выраженным нарушениям биоценоза. Так, аллергическая реакция слизистой оболочки пищеварительного тракта, а также различные нарушения со стороны функции органов пищеварения, возникающие как реакция гиперчувствительности к пище, изменяют среду обитания кишечных микроорганизмов, приводя к нарушению тонких иммуногенных взаимодействий, что в свою очередь, отражается на составе кишечного биоценоза. Исследователи, изучавшие состояние кишечного биоценоза детей, страдающих пищевой аллергией, указывают на высокую частоту (до 96%) выявления у этой категории больных различных дисбиотических отклонений [4]. Независимо от того, являются ли нарушения состава кишечного биоценоза первичным пусковым механизмом или возникают на фоне аллергического заболевания, наличие дисбиотических сдвигов в составе кишечной микрофлоры неизбежно отражается на состоянии макроорганизма и, по-видимому,

может влиять на течение аллергического процесса. Возможные механизмы такого влияния активно изучались как в клинических, так и в экспериментальных работах 1970–1980 гг. и освещены в литературе тех лет. Суммируя данные литературы на эту тему, можно выделить следующие механизмы влияния бактерий условно-патогенной группы на течение аллергического процесса, в частности — пищевой аллергии:

Усиление пищевой сенсибилизации.

- Влияние на проницаемость кишечного барьера [7–9].
- Адьювантный механизм [10].
- Непосредственное пусковое воздействие на клетки мишени аллергии [11–15].
- IgE опосредованный механизм.
- Лектин зависимый механизм.
- Сочетанный IgE опосредованный и лектинзависимый механизм.

Образование биогенных аминов в просвете кишечника [16–19].

IV. Бактериальная аллергия [10, 20–22].

Действительно, клинические исследования у детей с атопическим дерматитом, обусловленным пищевой сенсибилизацией, продемонстрировали наличие глубоких изменений в составе биоценоза кишечника. Они выражаются в подавлении защитной микрофлоры и активном вегетировании таких представителей условно патогенной флоры, как *Staphylococcus aureus*, бактерий рода *Klebsiella*, *Proteus*, гемолизирующих штаммов *Escherichia coli*, грибов рода *Candida*, что сопровождается явлениями интоксикации,

повышением проницаемости кишечного барьера, оказывает влияние на течение аллергического процесса, способствуя его утяжелению [6]. Таким образом, замыкает порочный круг: «нарушение формирования кишечного биоценоза в процессе первичной колонизации кишечника — атопия — аллергическая реакция слизистой оболочки кишечника — нарушение кишечного биоценоза — усиление проявлений аллергии». Нарушения состава кишечного биоценоза детей с пищевой аллергией, как и любой другой дисбиоз, с со временных позиций рассматриваются как изменения вторичного характера, возникающие на фоне имеющегося аллергического и воспалительного процесса в кишечнике, нарушения процессов пищеварения и иммунных сдвигов. Вторичный характер дисбиотических нарушений подтверждается данными ранее проведенных исследований, в которых показано, что у большинства детей с атопическим дерматитом, обусловленным пищевой аллергией, элиминационная диета и комплексное лечение основного заболевания приводит к положительным изменениям в составе кишечного биоценоза, причем без применения каких-либо специальных препаратов, направленных на его коррекцию. В то же время, анализ анамнестических данных детей с атопическим дерматитом и дисбактериозом кишечника, получавших лечение, направленное на коррекцию биоценоза без назначения элиминационной диеты, говорит о неэффективности такой терапии, в отношении как уменьшения проявлений пищевой аллергии, так и состояния кишечной микрофлоры [23, 24]. Следует отметить, что в настоящее время при коррекции любых дисбиотических нарушений наиболее эффективными считаются не столько методы

эрадикации (подавление условно-патогенной микрофлоры), сколько мероприятия, направленные на поддержку роста защитной микрофлоры. Этого удается достичь за счет специальных про- и пребиотических штаммов бактерий и создания с их помощью в кишечнике оптимальных условий для роста защитной флоры. Профилактическое и лечебное действие пробиотиков при пищевой аллергии. Согласно современным представлениям, пробиотики — это живые микроорганизмы, которые, попадая в организм в определенном количестве, приносят пользу здоровью хозяина, выходящую за пределы чисто питательного эффекта. К лечебным эффектам пробиотиков относятся их защитная активность в отношении патогенных бактерий и вирусов, положительное влияние на микрофлору кишечника и иммунную систему, ферментативная активность, в частности — уменьшение проявлений лактазной недостаточности, антиаллергический эффект. В качестве пробиотических бактерий используются специально отобранные штаммы, в первую очередь бифидо и лактобактерий. Это экологически чистые штаммы, устойчивые к действию ферментов ЖКТ, способные довольно продолжительное время персистировать в кишечнике, обладающие хорошими адгезивными свойствами и, в идеале, способностью к репродукции в просвете кишечника человека. Изучение свойств пробиотических бактерий в настоящее время продолжается также в направлении отбора штаммов, обладающих прогипоаллергенным эффектом [25]. Считается, что в будущем должен проводиться более тщательный отбор штаммов пробиотиков с учетом их влияния на развитие аллергической сенсibilизации, на основании

чего будут созданы рекомендации по питанию с целью профилактики аллергии [26]. В последние годы пробиотики стали широко использоваться как в составе лекарственных препаратов, так и в виде пробиотических продуктов. Пробиотические продукты традиционно включают ферментированные молочные продукты, а в последнее время — ферментированные и неферментированные, обогащенные пробиотиками, продукты. Изучение иммуногенных эффектов пробиотиков дает основание для нового понимания механизмов их действия. Так, показано, что подавляющее число механизмов защиты от инфекций, инициированных пробиотическими штаммами бактерий, реализуется через неспецифические факторы иммунного ответа толстой кишки [27]. Кроме того, изменение состава и/или метаболической активности кишечной микрофлоры может влиять на эксВ позицию пищевых антигенов. Показано, что ферменты, выделенные из *Lactobacillus GG* (штамм из Американской коллекции культур № 53103), способствуют деградации антигенов, делая их неаллергенами [28]. Некоторые продукты обмена пробиотиков, такие как, например, бутират, являются важнейшей энергетической субстанцией для эпителиоцитов. Это важно для функционирования эпителия и его барьерной роли [29]. *Lactobacillus GG* снижает проницаемость кишечника для антигенов на фоне воспалительного процесса и усиливает деградацию антигенов в мукозальном слое в эксперименте на крысах [30]. Механизмы этих феноменов до конца не ясны, но предположительно это может быть связано с улучшением питания слизистой оболочки и активностью самих бактерий. Влияние пробиотиков на иммунную систему при аллергических болезнях может иметь еще

большее значение, чем непосредственное изменение состава и/или метаболической активности кишечной микрофлоры. Так, некоторые штаммы лакто и бифидобактерий могут способствовать более активной продукции IgA [31, 32]. Это усиливает барьерную функцию кишечника, поскольку IgA связываются с аллергенами и снижают их пенетрацию через эпителий. Комплексы IgA антиген также легче захватываются в пейеровых бляшках, где они стимулируют дальнейшую продукцию IgA. В отличие от IgE, IgA антиген комплексы не вызывают воспалительной реакции и не приводят к утяжелению аллергического заболевания. Поступления бактериальных антигенов в пейеровы бляшки может вести к снижению секреции IgE, снижению активности эозинофилов, что уменьшает выраженность аллергического воспаления. Действительно, *Lactobacillus casei* Shirota ингибируют продукцию IgE у мышей в ответ на интраперитонеальное введение овальбумина [33]. Иммунный ответ способны модулировать различные компоненты бактерий— пробиотиков. Антигены бактериальной стенки — пептидогликан и тейкоовые кислоты, а также цитоплазматические компоненты вызывают иммунную реакцию. Иммуногенным действием обладают также нуклеиновые кислоты бактерий. Употребление обогащенных пробиотиками продуктов сопровождается поступлением в организм нуклеиновых кислот, составляющих до 50% сухой массы бактерий. Точные механизмы иммуногенных взаимодействий в настоящее время интенсивно изучаются. Большое значение имеет адгезия и плотный контакт пробиотика со слизистой оболочкой. Возможная транслокация пробиотика ведет к взаимодействию его с клетками иммунной системы. В результате

этого взаимодействия «наивные» Т клетки дифференцируются в Th1 клетки под действием интерферона , интерлейкинов (ИЛ) 2 и 12, при этом дифференцировка Th 2 клеток снижается под влиянием ИЛ 4. В результате снижается секреция IgE и повышается секреция IgA [34, 35], что ведет к редукции аллергического ответа. В настоящее время в пробиотических продуктах наиболее широко используются лактобактерии, как ключевой микроорганизм кишечной микрофлоры, обладающий высокой ферментативной активностью. Показано, что пробиотические лактобактерии влияют также на активность бифидобактерий и клостридий [36, 37]. При этом преобладание бифидобактерий над клостридиями рассматривается в качестве важнейшего фактора профилактики аллергии [38]. Наибольшее количество исследований действия пробиотиков у детей посвящено штамму *Lactobacillus GG*, поскольку для этого штамма доказана безопасность применения в раннем детском возрасте, показана его эффективность в плане улучшения иммунной защиты кишечника и повышения резистентности к патогенным бактериям. Кроме того, показана его хорошая выживаемость во время пассажа через ЖКТ и способность к колонизации [39–41]. Многочисленные данные подтверждают эффективность использования указанного штамма лактобактерий как с целью профилактики, так и при лечении аллергии. В проведенном E. Isolauri и соавт. рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании 159 младенцам из семей с отягощенным семейным анамнезом по atopическим заболеваниям в течение 6 мес и их матерям в течение 2–4 нед до родов давались капсулы, содержащие плацебо (64 пары) или *Lactobacillus GG* (68 пар). Дети

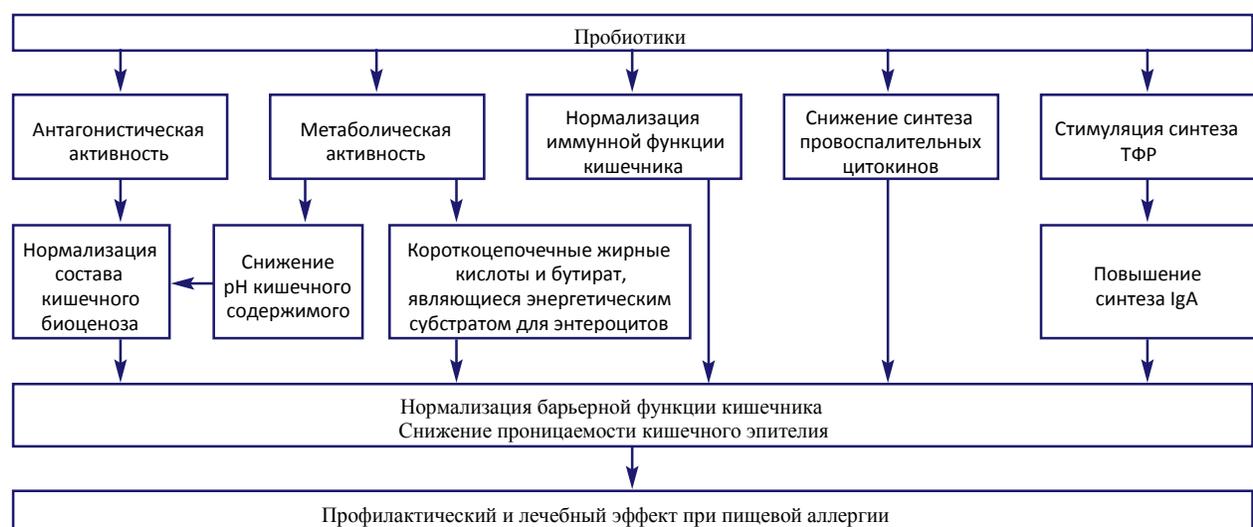
обследовались в возрасте 3, 6, 12, 18 и 24 мес. Частота развития atopического дерматита в «пробиотической» группе была наполовину меньше, чем в группе детей, получавших плацебо (23 и 46% соответственно). Спустя 2 года действие пробиотика продолжалось: atopический дерматит наблюдался у 14 из 53 детей, получавших *Lactobacillus GG*, в сравнении с 25 из 54, получавших плацебо, что предполагало превентивное действие *Lactobacillus GG* в отношении atopического дерматита, которое распространялось за пределы грудного возраста [42]. Показано также, что назначение *Lactobacillus GG* матерям в периоде беременности и лактации приводит к повышению содержания трансформирующего фактора роста (ТФР) в грудном молоке более чем в 2 раза в сравнении с контрольной группой, получавшей плацебо [43]. Появились первые экспериментальные работы, в которых выявлено, что добавление ТФР в физиологических количествах в питание позволяло добиться противоаллергического эффекта [44]. Не исключено, что полученные результаты могут лечь в основу разработки противоаллергических продуктов питания, обогащенных этим фактором. Доказана эффективность добавления специфических пробиотиков (*B. lactis Bb12* или *Lactobacillus GG*) к смеси на основе высоко гидролизованных белков молочной сыворотки, предназначенных для младенцев с atopическим дерматитом [45, 46]. Так, через месяц от начала лечения отмечено снижение концентрации в фекалиях таких маркеров воспаления, как антистрептолизин и фактор некроза опухоли (ФНО). Назначение детям с atopическим дерматитом и непереносимостью коровьего молока *Lactobacillus GG* приводило к увеличению выработки противовоспалительного цитокина ИЛ 10 и

уменьшению клинических проявлений заболевания. Одновременно отмечалось снижение характерного для этих больных высокого уровня провоспалительного цитокина — ФНО [47]. Специально изучена эффективность применения пробиотиков у детей с аллергией старше года. В исследовании V. Rosenfeldt и соавт. проводилась оценка эффективности применения пробиотиков (2 штамма лактобактерий *L. casei* GG и *L. reuteri* DSM) у детей в возрасте 1–13 лет с тяжелым течением атопического дерматита [48]. Выявлено достоверное снижение выраженности показателя SCORAD по сравнению с группой больных, получавших плацебо, а также снижение уровня эозинофильного протеина в крови. Авторы исследования считают, что пробиотики как лечебные препараты должны применяться у детей с атопическим дерматитом, когда назначение их в виде продуктов питания невозможно или недостаточно эффективно. Применение препарата, содержащего в составе 2 вида лактобактерий и термофильный стрептококк у детей старшего возраста с такими проявлениями атопии, как аллергический ринит, атопический дерматит, бронхиальная астма, крапивница и пищевая аллергия, в течение 30 дней привело к снижению уровня циркулирующих CD34+ клеток и редукции симптомов аллергии [49]. Изучается также пробиотическое действие бифидобактерий. Применение в течение 1 мес препарата лиофилизированных бифидобактерий у детей с атопическим дерматитом и дефицитом бифидофлоры привело к повышению количества бифидобактерий в кишечной флоре, пропорциональному снижению количества аэробных бактерий и регрессии клинической симптоматики [50]. В настоящее время

исследования сфокусированы на изучении особенностей отдельных штаммов бифидобактерий. Доказано, что бифидобактерии, выделенные от здоровых детей, обладают более выраженными адгезивными свойствами, чем таковые от больных аллергией. Адгезивные свойства бифидобактерий могут отражать их колонизационную способность. Некоторые штаммы бифидобактерий, как уже отмечалось, являются аллергенами. В связи с этим чрезвычайно важным является отбор специальных, гипоаллергенных штаммов бифидобактерий для обогащения продуктов, предназначенных для снижения риска аллергии. Основываясь на результатах собственных исследований К. Laiho и соавт. считают, что наиболее перспективными штаммами бифидобактерий в отношении обогащения специальных гипоаллергенных продуктов и придания им пробиотических свойств, являются *B. breve*, *B. infantis*, *B. bifidum* [51]. Таким образом, положительными эффектами пробиотиков при пищевой аллергии являются: восстановление нормальной проницаемости кишечного барьера, нормализация кишечного биоценоза, улучшение иммунной барьерной функции кишечника, снижение уровня проВ воспалительных цитокинов — и, соответственно, уменьшение воспалительных явлений со стороны слизистой оболочки желудочнокишечного тракта. На основе данных литературы, посвященной этой теме, можно представить следующую схему механизмов влияния пробиотиков на развитие и выраженность проявлений пищевой аллергии (рис. 1). Пребиотики — это неперевариваемые компоненты пиВ щц, которые оказывают положительное влияние на состояние здоровья человека путем селективной стимуляции роста

и/или активности благоприятных для здоровья бактерий кишечника [60]. Научно доказанным пребиотическим эффектом обладает ряд олигосахаридов — инулин, галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды. Естественным источником пребиотиков являются такие продукты как топинамбур, цикорий, лук, артишок, спаржа, бананы.

В настоящее время пребиотические компоненты включаются в состав современных детских смесей — заменителей грудного молока, каш для детского питания, различных лечебнопрофилактических продуктов. К пребиотикам нередко относят также синтетический олигосахарид лактулозу.



Однако существует мнение, что имеющихся научных данных недостаточно для доказательства ее пребиотического эффекта [53]. Дополнительным фактором, способствующим нормализации кишечного биоценоза, являются пищевые волокна. Пищевые волокна определяются как сумма полисахаридов и лигнина, которые не перевариваются эндогенными секретами ЖКТ человека. К пищевым волокнам относят целый ряд различных по химическому составу

веществ: целлюлозу, гемицеллюлозы, пектин, лигнин, камеди и слизи. Среди многочисленных биологических эффектов пищевых волокон при аллергических заболеваниях важными являются такие как абсорбция аллергенов из ЖКТ, влияние на метаболическую активность микрофлоры, и, за счет этого — снижение выработки гистамина и других биогенных аминов. Основными источниками пищевых волокон являются овощи, фрукты, крупы, а также отруби и

водоросли. Рассматривая функциональное питание как оптимальный способ введения про и пребиотиков и анализируя современные данные литературы по применению данных факторов питания в профилактике и лечении атопии, К. Laiho и соавт. выделяют следующие перспективные направления исследований в указанной области (табл. 1) [51]. Коррекция дисбиотических нарушений кишечника у детей с пищевой аллергией Как указывалось выше, нарушения состава кишечной микрофлоры у детей с пищевой аллергией в целом носят вторичный характер, однако могут играть важную патогенетическую роль, как на этапе развития аллергических проявлений, так и при уже сформировавшемся заболевании, влияя на тяжесть и клинические проявления основного заболевания. Исходя из вышесказанного, можно сформулировать основные принципы коррекции биоценоза кишечника у данной категории больных. Во-первых, коррекция состава кишечного флоры у детей с пищевой аллергией может быть эффективна только в условиях комплексного лечения основного заболевания, включающего элиминационную диету, противоаллергическую медикаментозную терапию и лечение, направленное на нормализацию функции органов пищеварения. Во-вторых, предпочтение следует отдавать диетическим методам коррекции — введению про и пребиотиков в составе специализированных продуктов питания. Диетотерапия проводится не только с учетом характера и выраженности изменений в составе кишечной микрофлоры, но и таких факторов, как особенности течения и фаза основного заболевания, спектр пищевой сенсибилизации, наличие сопутствующей патологии, в первую очередь со стороны органов пищеварения, состояние общей иммунорезистентности организма. При этом

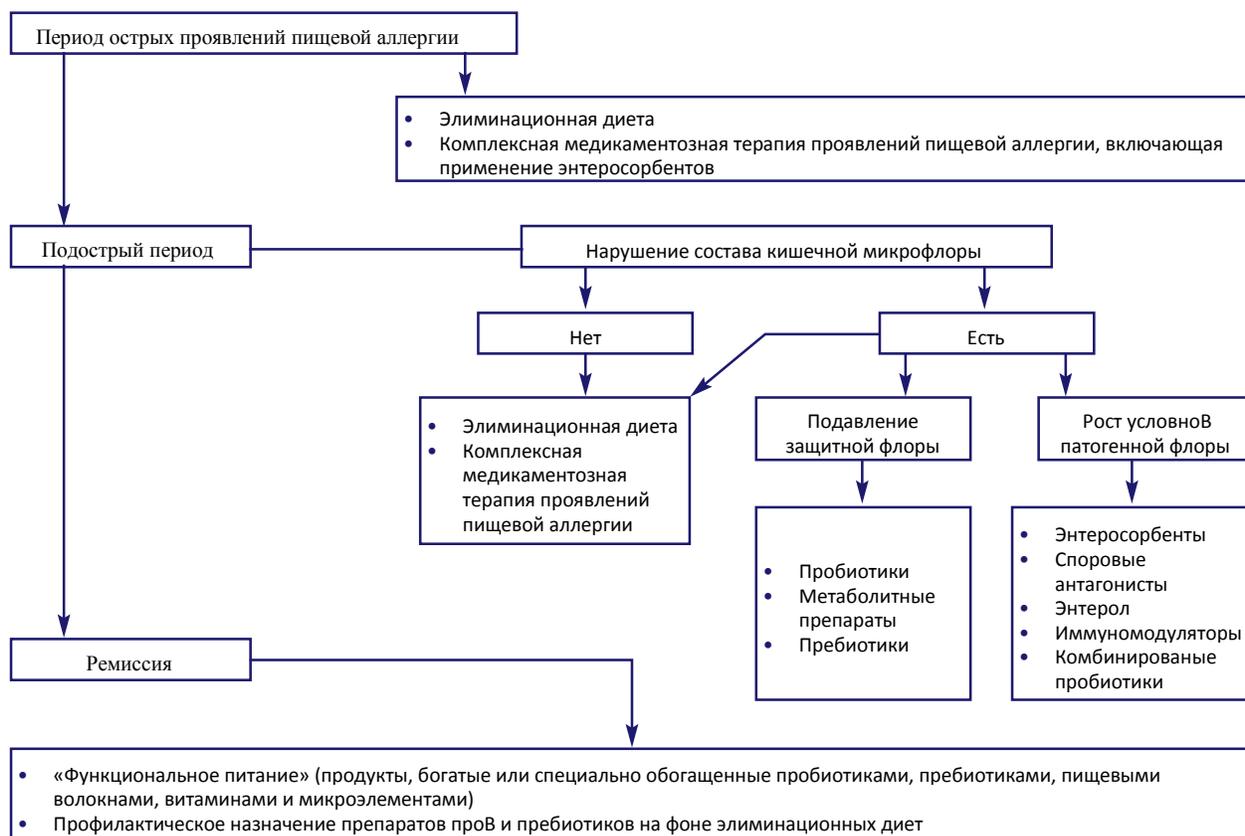
продукты подбираются исходя из элиминационного принципа. Так, наВ пример, детям с аллергией к белку коровьего молока на первом этапе диетотерапии могут быть введены в питание только продукты, не содержащие молочные белки. ВВтретьих, дети, страдающие пищевой аллергией, представляют собой особую категорию больных с высоким риском развития аллергических реакций на лекарственные препараты, поэтому терапия, направленная на коррекцию дисбиотических нарушений должна проводиться только по определенным показаниям со строго индивидуальным подбором лекарственных препаратов и контролем их переносимости. В фазу обострения основного заболевания, когда больной нуждается в активВ ном лечении, направленном на достижение ремиссии, от терапии пробиотиками целесообразнее воздержаться во избежание возможных аллергических реакций и утяжеления состояния ребенка. В этот период наиболее оправдано применение энтеросорбентов, как препаратов, обладающих детоксикационными свойствами и показанных как при обострении аллергического процесса, так и для коррекции дисбактериоза кишечника. В подостром периоде заболевания коррекция дисбиотических сдвигов должна проводиться дифференцированно в зависимости от имеющихся изменений: при подавлении защитной флоры целесообразно назначение пробиотиков; при повышенном росте условнопатогенной флоры — курсы энтеросорбентов и препаратов, содержащих лактобактерии; при наличии гастроинтестинальных расстройств на фоне упорного роста условно патогенной флоры — поведение деконтаминации. И наконец, в случае необходимости соблюдения длительной элиминационной диеты с исключением

молочных и кисломолочных продуктов, дети могут нуждаться в профилактическом назначении пробиотиков и пребиотиков с целью поддержки биоценоза, предпочтительно — в виде специализированных продуктов питания.

**Таблица 1.** Современные направления исследований проблемы функционального питания в профилактике и лечении atopических заболеваний [51].

| <b>Цель</b>  | <b>Предполагаемые направления для исследований</b>   |
|--|--|
| Изучение возможности развития аллергии под влиянием aberrантной микрофлоры | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дальнейшая разработка методов идентификации кишечной микрофлоры</li> <li>• Выявление различий кишечной микрофлоры у здоровых и больных аллергией в разные возрастные периоды</li> <li>• Детальная характеристика бифидофлоры и бифидогенных факторов при сбалансированной флоре</li> </ul>  |
| Разработка функционального питания для профилактики и лечения аллергии     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Характеристика эффективных штаммов</li> <li>• Характеристика механизмов влияния пробиотиков на риск развития аллергии</li> <li>• Выявление эффективных компонентов питания и механизмов их влияния</li> <li>• Выбор пребиотических компонентов, селективно влияющих на «здоровые» виды и штаммы бифидобактерий</li> <li>• Изучение нюансов взаимодействия нутриент — пробиотик</li> <li>• Подбор пребиотиков, пробиотиков, нутриентов и пищевой основы для продуктов функционального питания</li> </ul> |

**Рис. 2.** Алгоритм коррекции кишечного микробиоценоза у детей с пищевой аллергией.



Разработанный нами алгоритм коррекции нарушений состава кишечной микрофлоры у детей с пищевой аллергией представлен на рис. 2. Использование продуктов с про и пребиотическими свойствами является безусловно предпочтительным по сравнению с назначением лекарственных препаратов, поскольку представляет собой наиболее физиологичный и не ограниченный по длительности способ их применения. Однако следует подчеркнуть, что у детей с пищевой аллергией использование продуктов функционального питания возможно только при условии их переносимости. В настоящее время создан целый спектр продуктов, обогащенных про и пребиотиками, предназначенных как для детей первого года

жизни, так и более старшего возраста. К сожалению, их применение у детей с пищевой аллергией ограничено. Такие детские молочные смеси, как «НутрилакВБифи», «ХиПП 2 с лактобактериями», «НАНВ2» с добавлением бифидо и лакто бактерий, предназначенные для питания здоровых детей первого года жизни, не могут применяться у детей с аллергией, так как, согласно современным рекомендациям, даже при отсутствии явной реакции на белок коровьего молока, для питания детей, склонных к аллергии, следует использовать специальные продукты на основе частично гидролизованного молочного белка [54, 55]. Лечебные и профилактические продукты, применяемые для коррекции биоценоза

кишечника у детей с пищевой аллергией, представлены в табл. 2. Среди большого количества гипоаллергенных продуктов в отношении влияния на микробиоценоз кишечника следует отметить следующие смеси, обогащенные пребиотиками — «Беби ГА», «Тёма ГАВ2», «Нутрилон ГА» 1 и 2, «Нутрилон Комфорт» 1 и 2, «Хумана ГАВ2», а также гипоаллергенные продукты, обогащенные бифидобактериями — «НАН ГА 1» и «НАН ГА 2». Указанные смеси могут применяться у детей с нетяжелыми проявлениями аллергии при отсутствии сенсибилизации к белкам коровьего молока, а также на втором этапе диетотерапии — этапе расширения рациона за счет введения молочных продуктов. Разработана новая лечебная смесь на основе гидролизата молочного белка высокой степени гидролиза, обогащенная лактобактериями — «Nutramigen

LGG», однако пока она не представлена на российском рынке детских продуктов. При отсутствии сенсибилизации к белку коровьего молока у детей с легкими проявлениями пищевой аллергии также могут быть использованы кисломолочные смеси, поскольку в процессе брожения изменяется структура белка с частичной утратой его аллергенных свойств. В детском питании используются также сухие сквашенные смеси «Нутрилак КМ», «НАН кисломолочный», а также жидкие кисломолочные продукты «Агуша» 1 и 2, «Адалакт», «Ацидолакт», «Наринэ», «Биолакт», «Биокефир», «Бифидокефир», «Бифидок»; для детей более старшего возраста (старше 3 лет) — «Активиа» и «Актимель». Эти же продукты могут быть использованы в периоде ремиссии на этапе расширения рациона.

| Смеси  | Особенности состава  | Показания к применению   |
|--|--|--|
| I. Гипоаллергенные смеси на основе частично гидролизованного молочного белка, обогащенные пре и пробиотиками | Гидролизированные смеси — заменители женского молока   |  |
| «Беби ГА» (Дрога Колинска, Словения)   | Содержит галактоолигосахариды  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Профилактическое питание детей первого года жизни из группы риска по развитию аллергии</li> <li>Легкие формы пищевой аллергии при отсутствии IgE к белкам коровьего молока</li> <li>Второй этап диетотерапии — этап расширения рациона</li> </ul> |
| «Нутрилон ГА» (1 и 2) (Нутриция, Голландия)  | Содержит галактоВ и фруктоолигосахариды  |  |
| «НутрилонВКомфорт» (1 и 2) (Нутриция, Голландия)   | Содержит галактоВ и фруктоолигосахариды  |  |
| «Тёма ГА» (Юнимилк, Россия/Германия)   | Содержит галактоолигосахариды  |  |
| «Хумана ГАВ2» (Хумана, Германия)   | Содержит галактоолигосахариды  |  |
| «НАН ГА 2» (Нестле, Швейцария)   | Содержит бифидобактерии  |  |
| II. Кисломолочные продукты   |  |  |
| 1. Сухие смеси-заменители женского молока  |  |  |
| «Нутрилак кисломолочный» (Нутритек, Россия)  | Содержит бифидобактерии  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Легкие формы пищевой аллергии при отсутствии сенсibilизации к белкам коровьего молока</li> <li>Второй этап диетотерапии — этап расширения рациона</li> </ul>  |
| «НАН кисломолочный» (Нестле, Швейцария)  | Содержит бифидобактерии  |  |
| 2. Жидкие кисломолочные продукты для детей раннего возраста  |  |  |
| «Агуша кисломолочная» (1 и 2*) (ВиммВБильВДанн, Россия)  | Содержит лактоВ и бифидобактерии, пребиотики (*)   |  |
| Йогурт питьевой натуральный для детей «Агуша» (ВиммВБильВДанн, Россия)                                       | Йогуртная закваска — болгарская палочка и термофильный стрептококк, обогащен полиненасыщенными жирными кислотами |  |
| «Бифидокефир Агуша» (ВиммВБильВДанн, Россия)   | Кефирные грибки, бифидобактерии  |  |
| Йогурт детский «Тёма» (Юнимилк, Россия)  | Йогуртная закваска — болгарская палочка и термофильный стрептококк, без сахара                                   |  |
| 3. Кисломолочные продукты для детей старше 3 лет   |  |  |
| «Активиа» (Данон, Франция)   | Йогуртная закваска — болгарская палочка, термофильный стрептококк, <i>B. animalis (essensis)</i>                 |  |
| «Актимель» (Данон, Франция)  | Йогуртная закваска — болгарская палочка, термофильный стрептококк, <i>L. casei (defenses)</i>                    |  |
| «Биобаланс» (Юнимилк, Россия)  | Йогуртная закваска — болгарская палочка, содержит <i>L. casei</i> , бифидобактерии                               |  |

У детей с аллергией к белку коровьего молока и дисбактериозом кишечника хороший эффект дает сквашенный продукт на соевой основе «Ацидолакт соевый» [56]. Новым направлением в детском лечебном питании стало обогащение про и пребиотиками каш, в том числе и гипоаллергенных: «Рисово

кукурузная каша с бифидо бактериями» (Нестле), «Кукурузная низкоаллергенная каша с инулином» (Колинска), «Нутрилак. Кукуруза с лактулозой» (Нутритек), «Нутрилак. Овсянка с лактулозой» (Нутритек), «Низкоаллергенная рисовая каша с пребиотиками» (Хайнц), «Фрутолино. Кукуруза с инулином»

(Подравка) и других продуктов прикорма. Указанные продукты значительно расширяют возможности диетологического воздействия по нормализации кишечной микрофлоры у детей, находящихся на длительной элиминационной диете с исключением молочных продуктов. Медикаментозная коррекция биоценоза кишечника у детей с пищевой аллергией

Препараты пробиотики разделяют на несколько групп: монокомпонентные — содержащие представителей только одного штамма (бифидо и лактосодержащие монопробиотики), ассоциированные, или поликомпонентные, пробиотики — включающие ассоциацию штаммов нескольких видов микроорганизмов, и комбинированные пробиотики, или синбиотики [57]. Препараты колибактерий в детской практике применяются крайне редко по строгим показаниям при стойком дефиците колифлоры.

Бифидосодержащие препараты показаны при дисбактериозах с подавлением защитной флоры. Основное назначение бифидосодержащих препаратов — достижение быстрой нормализации состава микрофлоры кишечника. Сорбирование бифидобактерий на угле (в таких препаратах, как «Бифидумбактерин форте», «Пробифор») позволяет достичь более плотной колонизации бактерий в кишечнике. Поэтому эти препараты считаются более эффективными. Однако следует помнить, что частые повторные курсы препаратов бифидо бактерий у детей, склонных к аллергии, могут приводить к развитию сенсibilизации и возникновению аллергических реакций, в связи с этим, назначение бифидосо держащих препаратов у детей с пищевой аллергией должно проводиться строго по показаниям.



**Мне говорили,  
что я сладенькая.  
Но неужели  
настолько?**

*детские сухие молочные смеси*

## Тема на сегодня:

### Гармоничное развитие и хорошая переносимость

Начиная с 6 месяцев, малыш всё активнее познает окружающий мир. В этот важный период жизни:

- ♥ он сталкивается с большим числом болезнетворных бактерий – «Тёма» содержит пребиотики, которые обеспечивают защиту кишечника и укрепляют иммунитет
- ♥ ему нужно больше витаминов – «Тёма» удовлетворяет потребности в необходимых витаминах даже при частичном использовании в рационе.
- ♥ малышу требуется активное восполнение запасов железа и йода – «Тёма» полностью удовлетворяет потребности в йоде и обеспечивает хорошее усвоение железа

Грудное молоко - лучшее питание для младенца на протяжении всего первого года жизни.



[www.mir-tema.ru](http://www.mir-tema.ru)

Это твой мир



Поскольку лактобактерии обладают выраженной антагонистической активностью, препараты, их содержащие («Лактобактерин», «Ацилакт», «Биобактон»), применяют при дефиците лактофлоры, а также при дисбактериозах, характеризующихся чрезмерным ростом условно патогенных микроорганизмов. Препараты — полипробиотики («Бифиформ», «Линекс») создаются на основе нескольких видов пробиотических бактерий. Считается, что это позволяет достичь комплексного эффекта, при этом происходит не только суммирование полезных свойств различных бактерий, но и взаимоусиливающее влияние, что значительно повышает эффективность проводимой пробиотикотерапии. Препарат «Бифиформ» содержит также пребиотический фактор — лактулозу. Комбинированные пробиотики позволяют сочетать полезные свойства бактерии пробиотика и дополнительного компонента, обладающего антибактериальными («Бифилиз» — лизоцим) или иммуномодулирующими свойствами («Аципол» — полисахариды кефирного грибка). В настоящее время для коррекции микрофлоры и поддержания нормобиоза применяется целый ряд препаратов, содержащих пробиотические бактерии и относящихся к группе биологически активных добавок в паранутрицевтиков. Известно об эффективности применения у детей таких препаратов, как «Наринэ», «Экофлор», «Биобактон», «Биовестин», «БиовестинВлакто», «Примадофиллюс», «Флорадофиллюс», «БифиформВмаВ лыш», «Нормофлорин Б и Л» [57, 58]. Однако, следует отметить, что у детей, а тем более у детей с пищевой аллергией предпочтение должно отдаваться пробиотикам в форме лекарственных средств, как препаратам более изученным и строго стандартизованным. Помимо назначения пробиотиков эффективным является

применение препаратов, способствующих росту индигенной флоры — пребиотиков и метаболических препаратов. Лекарственные формы пребиотиков созданы на основе лактулозы, наибольшее применение получили «Дюфалак», «Нормаза», «Лактусан». Лактулоза — дисахарид, который не расщепляется и не всасывается в тонкой кишке, в связи с чем является безопасным средством, наиболее показанным при дисбактериозах на фоне констипационного синдрома. Лактулоза входит также в состав энтеросорбента «Лактофильтрум», поликомпонентного пробиотика «Бифиформ». При дисбактериозе II–III степени, сопровождающемся активным ростом условно патогенной флоры и гастроинтестинальными расстройствами, а также рецидивирующим течением кожного аллергического процесса может быть показана деконтаминация. Предпочтение отдается препаратам, созданным на основе микроорганизмов, обладающих высокой антагонистической активностью, но не относящихся к представителям нормального биоценоза человека, или так называемых самоэлиминирующихся антагонистов [57]. Это препараты апатогенных представителей родов *Bacillus*, *Aerococcus*, *Saccharomyces*. Наиболее изучен и широко применяется в мировой практике препарат «Энтерол 250», содержащий *S. boulardii*. Препарат обладает хорошей переносимостью и высокой антагонистической активностью в отношении клостридий, клебсиелл, эшерихий, стафилококков, псевдомонас, грибков *Candida* и других микроорганизмов. За счет комплекса ферментов (лактазы, мальтазы) препарат оказывает положительное влияние на процессы пищеварения. Кроме того, «Энтерол 250» высвобождает полиамины (спермин, спермидин), оказывающие местное трофогенное действие на слизистую оболочку

кишки, стимулирует выработку секреторного IgA. Считается, что препарат также обладает антитоксическим действием, наиболее выраженным в отношении токсинов *Clostridium difficile*. Показана эффективность применения препарата «ЭтеролВ250» у детей с аллергическими заболеваниями [57]. К группе антагонистов относятся также препараты, приготовленные на основе *Bacillus subtilis* — «Бактиспорин», «Споробактерин». Эти средства обладают высокой антагонистической активностью по отношению к сальмонеллам, шигеллам, энтеропатогенной кишечной палочке, протее, стафилококку. К их недостаткам относят высокую реактогенность, в связи с чем эти препараты с осторожностью назначают детям с поливалентной лекарственной аллергией, а также при микробной аллергии. В настоящее время разработаны комплексные препараты этой группы, содержащие микроорганизмы разных видов — это «Биоспорин», «Витаспорин», «Ирилис», «Субтикол», обладающие более высокой антагонистической активностью, за счет расширения спектра чувствительной условно патогенной флоры. Показана эффективность указанных препаратов у больных с кишечными инфекциями, однако, учитывая их высокую реактогенность, возможность применения их у детей с аллергией требует дополнительно изучения [58]. В ходе недавних исследований безопасности штамма *B. cereus* IP 5832B35, входящего в состав препарата «Бактисубтил», показано, что эта бактерия обладает вирулентностью, токсичностью и токсигенностью, в связи с чем до получения новых данных от применения данного препарата у детей, по-видимому, целесообразно воздержаться [59]. Безусловно, патогенетически обоснованным является назначение у детей с пищевой аллергией энтеросорбентов. Эти препараты применяются

с целью сорбции аллергенов пищевого и микробного происхождения — бактерий и их токсинов, назначение их позволяет снизить содержание в кишечнике биологически активных веществ — серотонина, гистамина, бактериальных токсинов и др. Энтеросорбенты включают в комплексное лечение всем детям с пищевой аллергией в остром периоде заболевания. В подостром периоде или периоде частичной ремиссии показанием для назначения повторных курсов энтеросорбции являются сохраняющиеся выраженные дисбиотические нарушения кишечной микрофлоры, сопровождающиеся активным вегетированием условно патогенной флоры. При сравнительном исследовании эффективности сорбции высокомолекулярных соединений, к которым относится большинство токсинов бактерий, наибольшая активность сорбции отмечена у диосмектита, далее следовали энтеросгель и лигнин [60]. Показана так же эффективность диосмектита при дисбактериозе II–III степени в плане подавления роста таких представителей условно патогенной флоры, как золотистый стафилококк, грибы *Candida*, гемолизирующая кишечная палочка, условно патогенные энтеробактерии. Положительным качеством препарата является его доказанная эффективность и безопасность, а также хорошая переносимость. Энтеросорбент энтеросгель характеризуется выраженной селективностью — наиболее активно сорбирует среднемолекулярные токсические метаболиты и практически не связывает электролиты, что делает возможным его назначение в виде длительных — в течение 1 мес и более — курсов. Препарат не повреждает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, не нарушает пристеночного пищеварения, угнетает рост патогенных и условно патогенных микроорганизмов, подавляя их токсины, не действуя при этом на индигенную

флору. Широко применяются также сорбенты на основе лигнина, один из которых («Лактофильтрум») кроме сорбента содержит в своем составе пребиотический фактор — лактулозу, что делает его предпочтительным при дисбактериозах, сопровождающихся подавлением защитной флоры, особенно у детей со склонностью к запорам. Интерес представляет также сорбент на основе пектина, который в настоящее время выпускается в виде лечебного напитка, содержащего пектин (яблочный или свекловичный) и лактозу и может применяться у детей с пищевой аллергией как дополнение к лечебному питанию в подостром периоде заболевания и в периоде ремиссии. Таким образом, биоценоз кишечника с современных позиций рассматривается как важнейший фактор, влияющий на формирование иммунного ответа ребенка. В раннем детском возрасте, и особенно на этапе первичной колонизации кишечника, микрофлора кишечника может играть одну из ключевых ролей при формировании толерантности к микробным и пищевым антигенам. В то же время сам процесс первичной колонизации у детей, имеющих генетическую предрасположенность к атопии, имеет свои особенности. У больных с пищевой аллергией в подавляющем большинстве случаев отмечаются различной степени выраженности дисбиотические нарушения, которые возникают на фоне аллергического воспаления кишки и нарушения процессов пищеварения. Коррекция этих нарушений базируется в первую очередь на комплексном лечении самого аллергического процесса. При необходимости специальных мероприятий, направленных на нормализацию кишечного биоценоза, лекарственные препараты подбираются индивидуально, исходя из микробиологических отклонений, особенностей течения аллергического

заболевания. В качестве поддерживающей терапии предпочтение отдается диетотерапии с использованием продуктов функционального питания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kalliomaki M., Kirjavainen P., Eerola E. et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants developing or not developing atopy // *J. Allergy Clinical Immunology*. — 2001. — № 107. — P. 129–134.
2. Ouwehand A.C., Isolauri E., He F. et al. Differences in Bifidobacterium flora composition in allergic and healthy infants // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2001. — № 108. — P. 144–145.
3. Ogden N.S., Bielory L. Probiotics: a complementary approach in the treatment and prevention of pediatric atopic disease // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2005. — № 5. — P. 179–184.
4. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микрoэкологические и иммунные нарушения у детей. — М.: Медицина, 1991. — С. 432.
5. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. — М.: Медицина, 1999. — С. 240.
6. Макарова С.Г., Боровик Т.Э., Ладодо К.С. и др. Состояние кишечного микробиоценоза у детей с атопическим дерматитом в зависимости от особенностей клинической картины и формы заболевания // *Педиатрия*. — 1997. — № 2. — С. 19–24.
7. Isolauri E., Gotteland M., Heyman M. et al. Antigen absorption in rabbit bacterial diarrhea // *Dig. Dis. Sci* — 1990. — V. 35. — P. 350–366.
8. Batt R.M., Hall E.J., McLean L., Simpson K.W. Small intestinal bacterial overgrowth and enhanced intestinal permeability in healthy beagles // *Am J. Vet. Res.* — 1992. — V. 53, № 10. — P. 1935–1940.
9. Salzman A.L., Wang H., Wollert P.S. et al. Endotoxin-induced ileal mucosal hyperpermeability in pigs: role of tissue acidosis // *Am. J. Physiol.* — 1994. — V. 266, № 4. — P. 633–646.
10. Беклемишев Е.Д., Суходоева Д.С. Аллергия к микробам в клинике и эксперименте. — М.: Медицина, 1979. — С. 315.
11. Martin R.R., White A. The in vitro release of leukocyte histamine by staphylococcal antigens // *J. Immunology*. — 1969. — V. 102. — P. 437–441.
12. Espersen F., Jarlov J.O., Jensen C. et al. Staphylococcus aureus peptidoglycan induces histamine release from basophil human leukocytes in vitro // *Infection and Immunity*. — 1984. — V. 46. — P. 710–714.
13. Gross B., Weege V., Konig V., Scheffer J., Nimmich W. Induction of histamine release from rat mast cells and human basophilic granulocytes by clinical Escherichia coli isolates and relation to hemolysin production and adhesin expression // *J. Clinical Microbiology*. — 1988. — V. 26, № 9. — P. 1831–1837.

14. Norn S., Jarlov J.O., Jensen C. et al. Bacteria and their products peptidoglycan and teichoic acid potentiate antigen induced histamine release in allergic patients // *Agents and Actions*. — 1987. — V. 20. — P. 174–179.
15. Jensen C., Norn S., Stahl Skov P. et al. Bacterial histamine release by immunological and non-immunological lectin mediated reactions // *Allergy*. — 1986. — V. 39. — P. 371–377.
16. Адо А.Д. Аллергия без иммунологии // *Клиническая медицина*. — 1983. — № 5 — С. 4–7.
17. Smith A.M., Hayden M.A., McCay S.G. et al. Detection and confirmation of histamine producing bacteria // *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* — 1982. — V. 29. — P. 618–623.
18. Nugon B., Baudon L., Szylił O., Chaignean M. et al. Production diamines in vitro et in vivo par une souche de lactobacille isolée d'un jabot de cag // *Ann. Inst. Pasteur Microbiol.* — 1985. — T. 136 B. — S. 63–73.
19. Шендеров Б.А., Климноук С.И., Кардашева Е.В. Медицинские аспекты микробной экологии. — М., 1994. — Ч. 1, Вып. 7–8. — С. 71–82.
20. Мазитова О.И., Фиш Н.Г., Кулинич Л.И. и др. Оценка сенсбиВ лизации к кишечной микрофлоре при аллергических заболеваниях // *Советская медицина*. — 1987. — № 5. — С. 31–33.
21. Dhar S., Kanwar A.J., Kaur S. et al. Role of bacterial flora in the pathogenesis and management of atopic dermatitis // *Indian. J. Med. Res.* — 1992. — № 95. — P. 234–238.
22. Leung D.Y., Harbeck R., Bina P. et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens // *J. Clin. Invest.* — 1993. — V. 92, № 3. — P. 1374–1380.
23. Макарова С.Г., Боровик Т.Э., Балаболкин И.И. Роль диетотерапии в коррекции дисбиотических нарушений у детей раннего возраста с atopическим дерматитом, обусловленным пищевой сенсбилизацией // *Вопросы детской диетологии*. — 2003. — № 1. — С. 34–38.
24. Макарова С.Г., Балаболкин И.И., Боровик Т.Э. Пищевая аллергия и дисбактериоз кишечника. Диетологические подходы // *Вопросы детской диетологии*. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 56.
25. He F., Ouwehand A.C., Isolauri E. et al. Comparison of mucosal adhesion and species identification of bifidobacteria isolated from healthy and allergic infants // *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. — 2001. — № 30. — P. 43–47.
26. Laiho K., Hoppu U., Ouwehand A.C. et al. Probiotics: ongoing research on atopical individuals // *British J. / Nutrition*. — 2002. — V. 88, № 1. — P. 19–27.
27. Morelli L. Probiotics: clinics and/or nutrition // *Digest Liver Dis.* — 2002. — V. 34, № 2. — P. 8–11.

28. Sutas Y., Hurme M. & Isolauri E. Down regulation of antiBCD3 antibody induced IL 4 production by bovine caseins hydrolysed with Lactobacillus GG derived enzymes // *Scandinavian J. Immunology*. — 1996. — № 43. — P. 687–689.
29. Wollowski I., Rechkemmer G., PoolBZobel B.L. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer // *American Journal of Clinical Nutrition*. — 2001. — № 73. — P. 451–455.
30. Pessi T., Sutas Y., Marttinen A. & Isolauri E. Probiotics reinforce mucosal degradation of antigens in rats: implications for therapeutic use of probiotics // *J. Nutrition*. — 1998. — № 128. — P. 1312–1318.
31. Majamaa H., Isolauri E., Saxelin M & Veskari T () Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis // *J. Pediatric Gastroenterology Nutrition*. — 1995. — № 20. — P. 333–338.
32. Yasui H., Nagaoka N., Mike A. et al. Detection of Bifidobacterium strains that induce large quantities of IgA // *Microbiol Ecology Health Disease*. — 1992. — № 5. — P. 155–162.
33. Matsuzaki T., Yamazaki R., Hashimoto S., Yokokura T. The effect of oral feeding of Lactobacillus casei strain Shirota on immunoglobulin E production in mice // *J. Dairy Science*. — 1998. — № 81. — P. 48–53.
34. Kirjavainen P.V., Apostolou E., Salminen S.J., Isolauri E. New aspects of probiotics — a novel approach in the management of food allergy // *Allergy*. — 1999. — № 54. — P. 909–915.
35. Sanfilippo L., Li C.K., Seth R. et al. Bacteroides fragilis enterotoxin induces the expression of IL 8 and transforming growth factor beta (TGF-beta) by human colonic epithelial cells // *Clinical Exp. Immunol*. — 2000. — № 119. — P. 456–463.
36. Benno Y., He F., Hosoda M. et al. Effect of Lactobacillus GG yogurt on human intestinal microecology in Japanese subjects // *Nutrition Today*. — 1996. — № 31, Suppl. 6. — P. 9–11.
37. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo controlled trial // *Lancet*. — 2001. — № 357. — P. 1076–1079.
38. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo controlled trial // *Lancet*. — 2001. — № 357. — P. 1076–1079.
39. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo controlled trial // *Lancet*. — 2001. — № 357. — P. 1076–1079.
40. Pessi T., Sutas Y., Hurme M. et al. Interleukin 10 generation in atopic children following oral Lactobacillus rhamnosus GG // *Clin. Exp. Allergy*. — 2000. — № 30. — P. 1804–1808.
41. Kalliomaki M., Isolauri E. Pandemic of atopic diseases — a lack of microbial exposure in early infancy? // *Curr. Drug Targets Infect. Disord*. — 2002. — № 2. — P. 193–199.
42. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T. et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow up of a randomised placebo controlled trial // *Lancet*. — 2003. — № 361. — P. 1869–1871.

43. Isolauri E., Arvola T., Sutas Y. et al. Probiotics in the management of atopic eczema // *Clin. Exp. Allergy*. — 2000. — 30. — P. 1604–1610.
44. Penttila I. Effects of transforming growth factor beta and formula feeding on systemic immune responses to dietary beta lactoglobulin in allergy prone rats // *Pediatr. Res.* — 2006. — V. 59, № 5. — P. 650–655.
45. Rautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against disease in the infant // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — V. 109, № 1. — P. 119–121.
46. Majamaa H., Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — № 99. — P. 179–185.
47. Bai A.P., Ouyang Q., Zhang W. et al. Probiotics inhibit TNF $\alpha$  induced interleukin 8 secretion of HT29 cells // *J. Gastroenterology*. — 2004. — V. 10, № 3. — P. 455–457.
48. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Nielsen S.D. et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — № 112. — P. 223–227.
49. Mastrandrea F., Coradduzza G., Serio G. et al. Probiotics reduce the CD34+ hemopoietic precursor cell increased traffic in allergic subjects // *Allerg. Immunol.* — 2004. — № 36. — P. 118–122.
50. Hattori K., Yamamoto A., Sasai M. et al. Effects of administration of bifidobacteria on fecal microflora and clinical symptoms in infants with atopic dermatitis // *Arerugi*. — 2003. — № 52. — P. 20–30.
51. Laiho K., Hoppu U., Ouwehand A.C. et al. Probiotics: ongoing research on atopic individuals // *British J. Nutrition*. — 2002. — V. 1, № 88. — P. 19–27.
52. Gibson G.R., Roberfroid M. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics // *J. Nutr.* — 1995. — № 1256. — P. 1401–1412.
53. Roberfroid M.B. Inulin type fructans: functional food ingredients // *J. Nutr.* — 2007. — V. 137. — P. 830S–837S.
54. European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. Hydrolysed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. An ESPACI position // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1995. — № 6. — P. 56.
55. ESPGAN Committee on Nutrition. Comment on antigen-reduced infant formulae // *Acta Paediatr.* — 1993. — № 82. — P. 314–319.
56. Макарова С.Г., Боровик Т.Э., Балаболкин И.И., Ревякина В.А. Использование продуктов, способствующих нормализации кишечного биоценоза, при пищевой аллергии у детей раннего возраста // *Аллергология*. — 2001. — № 1. — С. 29–33.
57. Мазанкова Л.Н., Лыкова Е.А., Шевелева С.А. Пробиотики: систематизация препаратов и тактика их применения у детей // *Вестник педиатрической фармакологии инутрициологии*. — 2005. — Т. 2, № 3. — С. 4–10.

58. Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника у детей. Руководство для врачей. — М., 2006. — С. 240.

59. Осипова И.Г. Экспериментально клиническое изучение споровых пробиотиков: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2006. — С. 48.

60. Щербаков П.Л., Петухов В.А. Сравнительная эффективность энтеросорбентов при диарее у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 86–90.