

И.Ю. Мельникова, М.М. Горюнова, М.В. Самсонова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Восстановление микробиоценоза кишечника в комплексной терапии атопического дерматита у детей

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ (АТД) — ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩЕЕСЯ ЗАБОЛЕВАНИЕ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА. НЕРЕДКО РАЗВИТИЕ АТД У ДЕТЕЙ СОПРОВОЖДАЕТСЯ ДИСБАКТЕРИОЗОМ КИШЕЧНИКА, КОРРЕКЦИЯ КОТОРОГО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОБИОТИКОВ НЕ ВСЕГДА ЭФФЕКТИВНА. ЦЕЛЬЮ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЯВИЛОСЬ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ (БАД) «ПРИМАДОФИЛУС ДЕТСКИЙ» ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С АТД. В ОТКРЫТОМ ИССЛЕДОВАНИИ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ 102 ПАЦИЕНТА В ВОЗРАСТЕ ОТ 6 МЕС ДО 6 ЛЕТ. В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БЫЛО УСТАНОВЛЕНО, ЧТО У БОЛЬШИНСТВА ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ БАД НА ФОНЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ, ДОСТИГНУТО ВОССТАНОВЛЕНИЕ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА. ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ ДИНАМИКА КОЖНОГО ПРОЦЕССА, ОЦЕНЕННОГО ПО ШКАЛЕ SCORAD, БЫЛА ОТМЕЧЕНА У 76% ДЕТЕЙ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ И У 68% — КОНТРОЛЬНОЙ. ПРИ ЭТОМ НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ СНИЖЕНИЕ ИНДЕКСА SCORAD (НА 16–20 БАЛЛОВ) ОТМЕЧЕНО У 52% ДЕТЕЙ ОСНОВНОЙ И ТОЛЬКО У 30% КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ ($P < 0,05$). ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ НЕ ЗАФИКСИРОВАНЫ. ТАКИМ ОБРАЗОМ, ПОКАЗАНО, ЧТО БАД «ПРИМАДОФИЛУС ДЕТСКИЙ» ЯВЛЯЕТСЯ ЭФФЕКТИВНЫМ И БЕЗОПАСНЫМ СРЕДСТВОМ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АТД У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МИКРОБИОЦЕНОЗ КИШЕЧНИКА, ПРОБИОТИКИ, АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ДЕТИ.

123

Контактная информация:

Мельникова Ирина Юрьевна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой педиатрии № 1
Санкт-Петербургской медицинской
академии последипломного образования
Адрес: 191015, Санкт-Петербург,
ул. Кирочная, д. 41,
тел. (812) 717-00-20
Статья поступила 02.04.2007 г.,
принята к печати 13.08.2007 г.

Атопический дерматит (АтД) является одной из важных медицинских проблем современности, особенно у детей. По данным статистики, в России АтД страдают 15–20% детей, что обуславливает социальную дезадаптацию этой группы, представленной детьми разного возраста. Современные методы лечения и профилактики заметно снизили распространенность этого заболевания в детской популяции, однако целый ряд генетических и неблагоприятных средовых факторов продолжает играть негативную роль в его развитии.

Важное патогенетическое значение в развитии АтД у детей, по всей видимости, принадлежит и нарушению микробиоценоза кишечника. Известно, что его состав контролируется иммунной системой слизистой оболочки кишечника, а продукты жизнедеятельности нормальной микрофлоры, в свою очередь, регулируют как гуморальные, так и клеточные компоненты иммунитета. С момента рождения желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека подвергается постоянному воздействию аллергенов, поступающих с пи-

I.Yu. Melnikova, M.M. Goriunova, M.V. Samsonova

Saint Petersburg Medical Academy of the Postgraduate Education

Restoration of microbiocenosis of the intestines within the complex therapy for atopic dermatitis in children

ATOPIC DERMATITIS IS A WIDE-SPREAD DISEASE IN THE PRACTICES OF THE PEDIATRICIAN. QUITE OFTEN, THE DEVELOPMENT OF ATOPIC DERMATITIS AMONG CHILDREN IS ACCOMPANIED BY DYSBACTERIOSIS OF THE INTESTINES, WHOSE CORRECTION ASSISTED BY THE PROBIOTICS IS NOT ALWAYS EFFICIENT. THE PURPOSE OF THE PRESENT RESEARCH WAS TO STUDY THE «PRIMADOPHILUS FOR CHILDREN» DIETARY SUPPLEMENT EFFICACY AND SAFETY TO RESTORE MICROBIOCENOSIS OF THE INTESTINES AMONG CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS. 102 PATIENTS AGED BETWEEN 6 MONTHS AND 6 YEARS TOOK A PART IN THE OPEN RESEARCH. IT WAS DISCOVERED THAT MOST CHILDREN, WHO RECEIVED THE DIETARY SUPPLEMENT ALONG WITH THE BASIC THERAPY, SHOWED RESTORATION OF THE NORMAL INTESTINAL MICROFLORA. THE POSITIVE DYNAMICS OF THE SKIN PROCESS EVALUATED ACCORDING TO SCORAD SCALE WAS MARKED AMONG 76% OF CHILDREN FROM THE MAIN GROUP AND AMONG 68% OF CHILDREN FROM THE SCREENING GROUP. THE MOST DRASTIC REDUCTION OF THE SCORAD INDEX (BY 16–20 POINTS) WAS NOTED AMONG 52% OF CHILDREN FROM THE MAIN GROUP AND ONLY AMONG 30% OF CHILDREN FROM THE SCREENING GROUP ($P < 0,05$). NO SIDE EFFECTS WERE REPORTED DURING THE TREATMENT. THUS, THE RESEARCHERS PROVED THAT «PRIMADOPHILUS FOR CHILDREN» WAS AN EFFICIENT AND SAFE MEANS FOR THE COMPLEX THERAPY FOR ATOPIC DERMATITIS AMONG CHILDREN.

KEY WORDS: MICROBIOCENOSIS OF THE INTESTINES, PROBIOTICS, ATOPIC DERMATITIS, CHILDREN.

щей. Перед иммунной системой кишечника стоит сложная задача: пропустить «безопасные» и полезные вещества, которые способствуют развитию Th1-обусловленных реакций и в то же время атаковать потенциально опасные белковые молекулы. Развитие пищевой толерантности является одним из основных условий выживания любого организма. В то же время к моменту рождения иммунную систему ребенка нельзя считать функционально зрелой. В ней преобладают реакции Th2-го типа, способствующие развитию аллергических проявлений. Со временем в результате контакта с внешней средой, становления и роста нормальной микрофлоры кишечника иммунные реакции смещаются в сторону толерантности. В этой связи основной задачей всех профилактических мероприятий следует считать сдвиг иммунных реакций в сторону формирования пищевой толерантности. И этого можно достичь как на фоне поддержания, так и активного восстановления нормальной кишечной микрофлоры, в отсутствие которой толерантность к пище, как известно, не формируется [1, 2].

Принципиально новым подходом к решению проблемы профилактики аллергии у человека является использование пробиотиков для модулирования иммунного эффекта, обусловленного влиянием кишечной флоры [3–7]. В настоящее время все большее внимание уделяется разработке пробиотиков, в состав которых входит несколько микроорганизмов, принадлежащих к различным родам и видам. При этом учитываются взаимосвязи микроорганизмов в естественной среде обитания, в частности бифидобактерий и лактобацилл, так как именно они доминируют в микробиоценозе ЖКТ ребенка. Наиболее перспективными являются пробиотики на основе симбиотических систем с доказанными эффектами синтрофии и синергизма отдельных штаммов.

В качестве лекарственной субстанции пробиотика содержат жизнеспособные микроорганизмы. Конкретные механизмы лекарственного действия пробиотиков из-за сложности взаимодействующих систем, к сожалению, практически не известны. В формировании спектра бактериальной популяции участвуют продукты их метаболизма, выступающие в роли ауторегуляторов. Использование пробиотиков в лечении непереносимости белков коровьего молока изучалось в ряде исследований [8]. Влияние пробиотиков на функционирование иммунной системы изучается как у здоровых, так и у пациентов с различными заболеваниями [9]. Многие авторы отмечают снижение концентрации секреторного иммуноглобулина А (sIgA) при наличии кишечного дисбактериоза, обращая в то же время внимание на следующее обстоятельство: прием пробиотиков на основе *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus acidophilus* в течение 28 дней восстанавливает концентрацию этого иммуноглобулина [10]. Кроме того, установлено, что назначение пробиотиков увеличивает количество Т лимфоцитов, Т хелперов, активированных Т лимфоцитов (CD25⁺) и NK-клеток (естественных киллерных клеток) в периферической крови. При этом возрастают также фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов крови и опухоцидная активность NK-клеток. Однако полученные клинические результаты могут быть связаны не столько со свойствами всего класса лекарственных веществ — пробиотиков, сколько с конкретными их представителями, используемыми в экспериментах. Поэто-

му, когда речь идет о детях с АтД, к выбору пробиотика следует относиться особенно осторожно. Ассоциации бифидобактерий следует выбирать соответственно возрасту пациентов. Пробиотические штаммы должны находиться в состоянии максимальной биосовместимости и минимальной антагонистической активности. Пробиотические штаммы лактобактерий должны способствовать стимулированию Th 1 варианта развития Т-клетки. Дефицит бифидобактерий сопровождается увеличением проницаемости кишечника, что на фоне дефицита sIgA способствует развитию atopического процесса. В работе V. Veckman et al. (2004) показано влияние *Streptococcus pyogenes* и *L. rhamnosus* на дендритные клетки кишечника и формирование Th1 иммунного ответа. Причем продукция интерлейкина (ИЛ) 12 и фактора некроза опухоли (ФНО) дендритными клетками была обусловлена не только воздействием кишечной флоры, но и синергическими и антагонистическими взаимодействиями грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [11].

В экспериментальных работах обоснована симбиотическая активность *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, а также *B. infantis*, *B. longum*. Сочетание этих микроорганизмов было воспроизведено в составе лиофилизированной микробной биомассы «Примадофилус Детский» (Nature's Way Inc., США), предназначенной для восстановления микрофлоры кишечника детей с рождения и до 6 лет, т.е. в том возрастном периоде, когда в кишечнике преобладают именно *B. infantis* и *B. longum*. В литературе имеются сведения о роли кишечной микрофлоры в предотвращении пищевой сенсibilизации. В связи с этим представлялось важным оценить возможность использования пробиотиков, особенно комбинированных, лакто- и бифидосодержащих, в комплексном лечении пищевой аллергии и АтД, сочетающихся с дисбактериозом кишечника.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности использования биологически активной добавки «Примадофилус Детский» в коррекции дисбактериоза кишечника у детей с АтД.

В сплошное открытое исследование, проведенное в период с ноября 2006 по апрель 2007 г., было включено 102 пациента с АтД в возрасте от 6 мес до 6 лет. Все пациенты находились на стационарном лечении в аллергологическом отделении консультативно-диагностического центра по поводу обострения АтД. Основную группу составили 52 пациента с АтД, которым к базисной терапии был добавлен пробиотик «Примадофилус Детский», содержащий штаммы лиофилизированных антагонистически активных высокоимплантируемых лакто- и бифидобактерий: *L. rhamnosus*, *B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus* (на момент выпуска — 1,5 млрд микроорганизмов на 3 г продукта). Контрольную группу составили 50 детей с АтД, получавших только базисное лечение. Группы были сопоставимы по полу (мальчиков 49%), форме заболевания (локализованная форма АтД — у 79% больных), тяжести течения заболевания (тяжелый АтД — у 60% больных). Критериями включения в исследование являлись:

- возраст пациентов от 1 мес до 6 лет;
 - длительность заболевания от 1 мес до 5 лет;
 - подострая или хроническая форма заболевания.
- Пациентов с АтД обследовали в соответствии с разработанной индивидуальной регистрационной картой.

Пробиотик назначали внутрь 1 раз в день по 150–300 мг сухого порошка во время еды, предварительно разведя его в кипяченой воде комнатной температуры. Длительность курса составила 20 дней; ежедневная доза составляла: 150 мг — у детей в возрасте до 1 года, 200 мг — у детей в возрасте 1–3 лет и 300 мг — в возрасте 3–5 лет.

Эскалация дозы пробиотика проводилась поэтапно у детей до 1 года, а также при наличии тяжелой степени АтД, вне зависимости от возраста. При такой тактике эскалации доз побочных эффектов, связанных с применением пробиотического препарата, не отмечалось.

Для оценки степени тяжести АтД использовалась визуальная аналоговая шкала SCORAD (рис.).

Проведенный анализ показал, что для большинства детей (82%) характерно наличие сочетанной соматической патологии (табл. 1). Чаще выявлялись дискинезия желчевыводящих путей (28,8%) и лактазная недостаточность (28,8%). Указанная полиморбидность, на наш взгляд, является важной особенностью современных хронически текущих патологических состояний. И это обстоятельство диктует необходимость полиэтиотропного подхода в определении тактики медикаментозной терапии. В свою очередь, назначение нескольких лекарственных препаратов неизбежно приводит к полипрагмазии, усугубляющей течение патологического процесса.

Изучение анамнеза позволило выявить ряд неблагоприятных моментов, в частности патология беременнос-

Таблица 1. Клинический диагноз у обследованных детей

Диагноз	Частота обнаружения, %
Пищевая аллергия	100
Дискинезия желчевыводящих путей	28,8
Лактазная недостаточность	28,8
Лямблиоз	21,0
Респираторный аллергоз	11,5
Реактивный панкреатит	7,6
Инфантильная дисchezия	7,6
Бронхиальная астма	5,7
Аллергический трахеобронхит	5,7
Аллергический гастрит	5,7
Дискинезия толстой кишки	5,7
Целиакия	1,9
Хронический колит	1,9

ти (токсикозы, угроза прерывания) у матери имела место в 27% случаев. Кроме того, обращает на себя внимание, что только каждый 10-й ребенок (11,8%) на первом году жизни находился на грудном вскармливании; большинство детей получали смешанное (39,2%) или искусственное (49,0%) кормление. Анализ формы АтД, в



Примадофилус Детский ПОЧЕМУ профессионалы выбирают ПРИМАДОФИЛУС?

- подходит для детей с рождения
- комплексное действие пробиотика и пребиотика
- принимается 1 раз в день
- гипоаллергенный продукт

В Примадофилусе Детском используются высокопроизводительные штаммы Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus в сочетании с мальтодекстрином.

Телефон для справок: (495) 746 85 29

свид. о гос. регистрации 77.99.20.916.Б.000493.04.04

Рис. Визуальная аналоговая шкала SCORAD

* Показатель в скобках используется для детей младше 2 лет

А: Распространенность		Площадь поражения (%)	
В: Интенсивность		Общий балл	

Критерий	Выраженность (балл)			
	0	1	2	3
Эритема				
Отек/папула				
Корки/мокнутые				
Экскориации				
Лихенификация				
Сухость кожи*				

0 – отсутствует
1 – слабо
2 – умеренно
3 – сильно
* сухость кожи оценивается визуально и пальпаторно на непораженных участках кожи

Способ расчета
 $A/5 + 7B/2 + C$

С: Субъективные симптомы

Зуд + нарушение сна

Зуд (от 0 до 10)

Нарушение сна (от 0 до 10)

Визуальная аналоговая шкала (средний показатель за последние 3 дня и/или ночи)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

зависимости от характера вскармливания ребенка показал, что частота распространенной и локализованной форм заболевания остается почти неизменной во всех возрастных группах с преобладанием локализованной формы АтД. Это позволяет сделать вывод, что развитию АтД, безусловно, способствует раннее введение в пищу ребенка коровьего молока. Но степень тяжести патологического процесса определяется не столько характером вскармливания в грудном возрасте или давностью болезни, сколько функциональным состоянием ЖКТ.

У 36,2% детей отмечен высокий инфекционный индекс. Хронические очаги инфекции со стороны носоглотки выявлены у 21,1% детей; указания в анамнезе на глистную и протозойную инвазию имелись у 38,0%; неоднократно болели острыми кишечными инфекциями 24 (23,5%) ребенка, чаще — в раннем возрасте. У 2 детей в анамнезе было указание на оперативные вмешательства на органах брюшной полости.

Дисбактериоз кишечника у детей старше 3 лет во многих (72%) случаях сопровождался возникновением абдоминального синдрома, частота которого в группах сравнения была одинаковой. При этом абдоминальный синдром характеризовался клиническим полиморфизмом: недифференцированная локализация, разная интенсивность независимо от характера принимаемой пищи.

У детей в возрасте до 3 лет объективно и достоверно оценить болевой синдром не представлялось возможным. Однако матери 4 детей отмечали у них болезненные гримасы лица, иногда плач ребенка, «натуживание» и «сучение» ножками перед дефекацией, что позволяло поставить диагноз: «инfantильная дисchezия».

В ходе лечения болевой синдром был купирован у 48 (92%) детей основной группы. Сроки купирования абдоминального синдрома в этой группе составили 5 ± 3 дня, в контрольной — 7 ± 2 дня ($p < 0,05$). У 4 детей (3 ребенка — из основной и 1 ребенок, в возрасте 3,5 лет, — из контрольной группы) болевой синдром полностью не купировался даже к 10-му дню наблюдения. Углубленное обследование этих детей позволило поставить клинический диагноз: «лактазная недостаточность, вторичная». Всем 4 пациентам дополнительно к проводимой терапии был назначен фермент лактаза («Лактаза Бэби»), на фоне приема которого болевой синдром был полностью купирован в среднем на 2-е сут. Параллельно с этим отмечалась регрессия диспепсических явлений в виде метеоризма, а также нормализация консистенции стула. У 2 детей из основной группы удалось сохранить грудное вскармливание без назначения безлактозных смесей.

Улучшение консистенции каловых масс на фоне приема пробиотика достигнуто у 89% детей основной группы. У 3 (5,8%) больных отмечалось незначительное ухудшение копрограммы, выражавшееся в увеличении содержания в кале жирных кислот и нейтрального жира при обнаружении цист лямблий. Углубленное обследование этих пациентов позволило выявить патологию поджелудочной железы. УЗИ органов брюшной полости указывало на увеличение размеров поджелудочной железы, изменение ее эхогенности. Повышение концентрации амилазы крови позволило поставить диагноз: «реактивный панкреатит». Исходно концентрация амилазы крови была повышена в 19,2% случаев (у 10 пациентов, в основном с тяжелой степенью АтД). После курса базисной терапии в сочетании с приемом пробиотического препарата амилаза крови нормализовалась у 6 из 10 пациентов без применения ферментных препаратов. У 4 детей потребовалось дополнительное введение ферментов, последующее УЗИ поджелудочной железы подтвердило восстановление УЗ-эхогенности и размеров железы. В контрольной группе улучшение консистенции каловых масс достигнуто у 61% детей ($p < 0,05$).

Нарушение микробиоценоза кишечника сопровождалось снижением содержания бифидо- и лактобактерий ниже возрастной нормы (Ig^{8-9} в 1 г фекалий) в 60% случаев, выделением условно-патогенных микроорганизмов в различных ассоциациях, что в 40% случаев сочеталось со снижением уровня бифидобактерий до Ig^{5-6} в 1 г фекалий и лактобацилл — до Ig^{3-4} в 1 г фекалий. У 28 (27,4%) детей в фекалиях была обнаружена *Klebsiella pneumoniae* — до Ig^{5-6} в 1 г фекалий. Во всех случаях *K. pneumoniae* ассоциировалась с золотистым стафилококком или протеом. У 27 (26,5%) детей был выделен цитробактер в сочетании со стафилококком и протеом на фоне дефицита лактобактерий.

В основной группе на фоне приема пробиотика количество лакто- и бифидобактерий увеличилось до Ig^{8-9} в 1 г фекалий соответственно в 96 и 100% случаев ($p < 0,01$), достоверно понизилось процентное содержание условно-патогенной микрофлоры в 1 г фекалий ($p < 0,05$), вероятно, за счет антагонистической активности пробиотика. В группе сравнения количество бифидо- и лактофлоры (Ig^{8-9} в 1 г фекалий) нормализовалось лишь в 76% случаев ($p > 0,05$), процент выявления условно-патогенных микроорганизмов не изменился.

Динамику кожного процесса у детей оценивали с помощью шкалы SCORAD (рис.). В основной группе на фоне добавления к базисной терапии пробиотика ухудшения клинических проявлений АТД не отмечалось ни у одного пациента. Положительная динамика кожного процесса по индексу SCORAD зарегистрирована в 76% случаев (табл. 2). У 12 (24%) детей основной группы с тяжелой степенью АТД, несмотря на базисную терапию, значительного уменьшения площади пораженных кожных покровов достичь не удалось, и, естественно, не было значимого уменьшения индекса SCORAD. В контрольной группе ухудшение кожных проявлений АТД зарегистрировано у 2 (4%) пациентов. Это потребовало назначения гормональных препаратов. Положительная динамика кожного процесса по индексу SCORAD отмечена в 68% случаев, отсутствие ее — в 28%. Сравнительный анализ показал, что больше всего детей с максимальным снижением индекса SCORAD (положительная динамика) было в группе, получавших пробио-

тик (снижение на 16–20 баллов у 51,9% детей; в контрольной — 30,0%; $p < 0,05$) (табл. 2). Таким образом, проведенное исследование показало безопасность рекомендуемых детских доз пробиотика «Примадофилус» в порошке для внутреннего применения. Побочных эффектов, связанных с добавлением к базисной терапии АТД пробиотика, не отмечено ни в одном случае. Применение пробиотика в составе комплексной терапии АТД нормализует микробиоценоз кишечника, способствуя, таким образом, купированию сопровождающих его нарушение клинических проявлений (абдоминального синдрома, дисфункции кишечника). Кроме того, добавление пробиотика снижает степень выраженности кожных проявлений АТД, ослабляя воспалительный процесс и зуд кожи в большей степени, чем при использовании только базисной терапии. Полученные данные указывают на целесообразность включения продукта «Примадофилус Детский» в комплексную терапию АТД у пациентов детского возраста.

Таблица 2. Динамика индекса SCORAD у детей с atopическим дерматитом

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Повышение, абс (%)	—	2 (4,0)
Без динамики, абс (%)	12 (24)	14 (28,0)
Снижение, абс (%)		
≤ 10 баллов	9 (17,3)	10 (20,0)
на 11–15 баллов	4 (7,6)	9 (18,0)
на 16–20 баллов	27 (51,9)	15 (30,0)*

Примечание:

* — различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Isolauri E., Gronlund M.M., Salminen S. et al. Why don't we bud? // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2000. — V. 30, № 4. — P. 214–216.
2. Sudo N., Sawamura S., Tanaka K. The requirement of intestinal bacteria flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction // J. Immunology. — 1997. — V. 159, № 6. — P. 1739–1745.
3. Isolauri E. Probiotics in the prevention and treatment of allergic disease // Pediatr. Allerg. Immunol. — 2001. — V. 12, № 4. — P. 56–59.
4. Kalliomaki M., Salminen A., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial // Lancet. — 2001. — V. 357, № 9262. — P. 1076–1079.
5. Isolauri E., Rautava S., Kalliomaki M. et al. Role of probiotics in food hypersensitivity // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. — 2002. — № 2. — P. 236–271.
6. Matricardi P.M., Bjorksten B., Bonini S. et al. For the EAACI Task Force 7. Microbial products in allergy prevention and therapy // Allergy. — 2003. — № 58. — P. 461–471.
7. Rautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against atopic diseases in the infant // J. Allergy. — 2002. — № 109. — P. 119–121.
8. Isolauri E., Rautava S., Kalliomaki M. et al. Role of probiotics in food hypersensitivity // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. — 2002. — V. 2, № 3. — P. 263–271.
9. Kelly D., Conway S., Aminov R. Commensal gut bacteria: mechanisms of immune modulation // J. Immunology — 2005. — V. 26, № 6. — P. 326–323.
10. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Пробиотики и функциональное питание. — М.: Грантъ, 2001. — Т. 3. — 288 с.
11. Veckman V., Miettinen M., Pirhonen J. et al. Streptococcus pyogenes and Lactobacillus rhamnosus differentially induce maturation and production of Th1-type cytokines and chemokines in human monocyte-derived dendritic cells // J. Leukoc. Biol. — 2004. — V. 75, № 5. — P. 764–771.