

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ОРЕНБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

НОСЫРЕВА СВЕТЛАНА ЮРЬЕВНА

**ПРОФИЛАКТИКА РАННЕЙ АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ ПУТЕМ
МОДУЛЯЦИИ МИКРОБНОГО ФАКТОРА ГИСТАМИНООБРАЗОВАНИЯ**

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Л.А. Литяева

Оренбург – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. РОЛЬ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА В РЕАЛИЗАЦИИ АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ	10
1.1. Факторы, способствующие реализации аллергической настроенности у ребенка «группы риска» в аллергопатологию	10
1.2. Особенности формирования микробиома кишечника детей «группы риска» по развитию аллергопатологии	21
1.3. Роль микробного фактора в формировании пула свободного гистамина и его регуляции	35
1.4. Методы первичной профилактики аллергопатологии у детей «группы риска» и их регулирующее влияние на пул свободного гистамина	41
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	52
2.1. Объект и объем исследования	52
2.2. Клиническое обследование детей	56
2.3. Лабораторные методы исследования	58
2.4. Статистическая обработка полученных данных	65
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	67
Глава 3. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП	67
3.1. Клинико-anamnestическая характеристика детей исследуемых групп..	67
3.2. Клинические проявления аллергопатологии у детей исследуемых групп	82
3.3. Лабораторные данные обследования детей	85

Глава 4. МИКРОБНАЯ ЭКОЛОГИЯ КИШЕЧНИКА И ГИСТАМИНОБРАЗУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ЕГО БАКТЕРИЙ У ДЕТЕЙ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП	89
4.1. Микробная экология кишечника детей исследуемых групп	89
4.2. Гистаминообразующая активность кишечной микробиоты детей исследуемых групп	97
4.3. Состояние кишечной микробиоты в парах «мать-дитя» исследуемых групп	108
Глава 5. ВЛИЯНИЕ ПРЕВЕНТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА ГИСТИДИНДЕКАРБОКСИЛАЗНУЮ АКТИВНОСТЬ БАКТЕРИЙ И РИСК РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП	111
Заключение	117
Выводы	126
Практические рекомендации	127
Перспективы дальнейшей разработки темы	128
Список литературы	129
Список сокращений и условных обозначений	170

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. В течение последних десятилетий отмечается устойчивый рост аллергических заболеваний, в том числе пищевой аллергии (Балаболкин И.И., 2010; Макарова С.Г., 2015; Ревякина В.А., 2017). Среди детей, страдающих атопическим дерматитом (АтД), частота пищевой аллергии (ПА) превышает 30% (Flocchi A., 2010; Koletzko S., 2012; Venter C., 2016). Эта проблема наиболее актуальна в раннем детском возрасте – периоде становления кишечного микробиома и иммунной системы (Намазова-Баранова Л.С., 2010-2011; Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., 2014).

Микробная экосистема кишечника, ассоциированная в биопленку, осуществляет регуляцию иммунного ответа как на локальном уровне – формирование оральной толерантности к пищевым аллергенам, так и на системном – за счет стимуляции продукции противовоспалительного ИЛ-10 и фактора роста TGF- β , который переключает дифференцировку лимфоцитов с Th-2 на Th-1 (Tanata K., Sawamura S., Alba Y. et al., 1996; Knipe D.M., Howley P.M., 2013).

Именно для ранних проявлений аллергии у детей характерно наличие «не IgE-опосредованных форм заболеваний», в развитии которых большое значение имеет гистамин, а органами-мишенями наиболее часто становятся кожа и желудочно-кишечный тракт (Баранов А.А., Ревякина В.А., Короткий Н.Г., 2004; Согласительный документ АДАИР, 2010). При этом аллергическое поражение желудочно-кишечного тракта может манифестировать под маской острых кишечных инфекций (Усенко Д.В., Горелов А.В., Самарина А.Н., Шабалина С.В., 2012).

Микробиота кишечника, как физиологический регулятор пула гистамина, может участвовать в развитии псевдоаллергических реакций (Шендеров Б.А.,

2013; Богданова Н.М., Булатова Е.М., 2013; Maintz L., Novak N., 2007; Bieber T., Cork M., Reitamo S., 2012).

Степень разработанности темы исследования. Установлена способность бактерий различных биотопов индуцировать выделение свободного гистамина при некоторых аллергических заболеваниях, а так же их способность к деструкции данного медиатора (Макарова С.Г., 1992; Воропаева Е.А., 2002; Матвеева Н.И., 2005; Ключева Л.А., 2008; Алешукина А.В., 2012; Кулакова Ю.В., 2013).

Выявлена ведущая роль лактобацилл в регулировании как всего пула гистамина, так и его свободной части (Ляшенко А.В., 2006; Sakurai T., Kataoka K., 2007; Callejón S., Sendra R., 2014).

Однако, имеющиеся в литературе сведения о роли микробного фактора в регуляции метаболизма гистамина и программировании аллергопатологии в системе «мать-плод-новорожденный» недостаточны.

Отсутствуют данные о степени выраженности гистидиндекарбоксилазной активности (ГДА) кишечной микробиоты у матерей с аллергическими заболеваниями и их новорожденных детей, о влиянии превентивной коррекции микрoэкологических нарушений кишечника на модуляцию содержания пула гистамина и снижение риска аллергопатологии.

Цель исследования: разработать эффективный метод первичной профилактики аллергопатологии путем модуляции микробного механизма гистаминообразования у новорожденных «группы риска».

Задачи исследования:

1. Проанализировать факторы риска нарушения здоровья и становления кишечной микробиоты у детей «группы риска» по аллергопатологии, их связь с развитием ранних проявлений аллергии.
2. Выявить особенности формирования микробиоценоза кишечника у новорожденных «группы риска» по аллергопатологии и их связь с микрoэкологическим статусом матерей.

3. Определить наличие гистидиндекарбоксилазной активности у штаммов, выделенных из кишечника пар «мать-дитя», выявить индикаторные группы кишечных штаммов.

4. Оценить влияние гистаминообразующей активности кишечной микробиоты на частоту развития гастроинтестинальных и кожных проявлений аллергии у детей.

5. Изучить эффективность применения пробиотической композиции с диаминооксидазной активностью для модуляции гистаминообразования и снижения частоты развития ранних аллергических проявлений у детей «группы риска».

Научная новизна исследования. Уточнено влияние особенностей становления кишечной микробиоты в системе «мать-плод-новорожденный» с аллергической настроенностью на реализацию аллергопатологии в первый год жизни.

Впервые у беременных женщин с аллергическими заболеваниями и их новорожденных детей выявлена высокая интенсивность продукции гистамина кишечными микроорганизмами, прогностически значимая в реализации аллергической настроенности в заболевание и установлена взаимосвязь степени интенсивности гистаминообразования кишечных штаммов у этих детей с частотой и сроками развития ранних проявлений аллергии.

Выявлены индикаторные группы кишечных штаммов, обнаружение которых ассоциируется с высокой степенью гистаминообразования.

Показана целесообразность и уточнена эффективность метода первичной профилактики аллергопатологии с использованием пробиотической композиции, содержащей в своем составе штамм лактобактерий с диаминооксидазной активностью, физиологически снижающей пул гистамина у новорожденных детей «группы риска».

Теоретическая значимость работы. Изучение особенностей становления кишечной микробиоты и степени интенсивности ГДА у детей «группы риска»

позволило уточнить факторы, способствующие реализации аллергической настроенности в первый год жизни и предложить эффективный метод первичной профилактики путем модуляции механизмов гистаминообразования.

Практическая значимость работы. Результаты исследования определяют новый подход к профилактике аллергопатологии у детей «группы риска», заключающийся в определении гистидиндекарбоксилазной активности кишечных штаммов у беременных женщин и целенаправленной коррекции с использованием композиции штаммов лактобактерий с диаминооксидазной активностью, физиологически снижающей пул гистамина у новорожденных.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных по формированию кишечной микробиоты и влиянию гистидиндекарбоксилазной активности ее представителей у новорожденных «группы риска» на развитие аллергопатологии; оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы; выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования. Методологической основой стало применение комплекса анамнестических, клинических, микробиологических и статистических методов исследования. Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Осложненное течение беременности и родов, а так же нарушения микроэкологической системы кишечника у женщин с аллергопатологией, обусловленные наличием у них соматической и гинекологической патологии, негативно влияют на формирование кишечной микробиоты и состояние здоровья их новорожденных детей.

2. Нарушения становления микробиоты кишечника в системе «мать-плод-новорожденный» способствуют активной колонизации микроорганизмами с

высокой гистидиндекарбоксилазной активностью и развитию гастроинтестинальных и кожных аллергических проявлений у детей в первые месяцы жизни.

3. Антенатальная коррекция с использованием пробиотика, содержащего штамм лактобактерий с диаминооксидазной активностью, уменьшая количественное содержание кишечных микроорганизмов с высокой гистидиндекарбоксилазной активностью и ее интенсивность, эффективно снижает частоту развития и степень выраженности ранних аллергических проявлений в первый год жизни.

Апробация научных результатов. Результаты проведенного исследования были представлены и обсуждены на международных, всероссийских и региональных конференциях: XV Конгрессе детских инфекционистов России (Москва, 2016), второе место в конкурсе молодых ученых в рамках работы Конгресса; V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием молодых ученых (Оренбург, 2016), получен диплом за лучший доклад по секции «Педиатрия»; Научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые – от технологий 21 века к практическому здравоохранению» (Самара, 2016), получен диплом за лучший доклад по секции «Педиатрия»; Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии на современном этапе» (Оренбург, 2016); Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфекционной патологии» (Санкт-Петербург, 2017), IX Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2017), участие в конкурсе молодых ученых в рамках Конгресса.

Личный вклад автора. Автор принимала непосредственное участие в организации и выполнении исследований по всем разделам диссертации: отбор пациентов, забор материалов, клиническое и микробиологическое обследование, наблюдение в динамике, анализ и статистическая обработка полученных данных,

формулировка научных положений работы, подготовка патентов, научных публикаций и докладов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.08 – педиатрия по области исследования: 3. Физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в работу консультативной детской поликлиники ГАУЗ ГKB №2 г. Оренбурга, детских поликлиник №3 и №4 ГАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга, в лекционный курс и практические занятия для студентов и ординаторов на кафедре эпидемиологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

Степень достоверности полученных результатов. Достоверность полученных результатов и научных выводов подтверждена достаточным и репрезентативным объемом выборок обследуемых групп, использованием современных методов исследований, отвечающих задачам научного поиска. Полученные данные были подвергнуты обработке с применением адекватно подобранных методов статистического анализа.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 22 печатные работы, из них – 5 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, в том числе 1 статья в журнале, входящем в международную базу данных Scopus. Получены 2 патента РФ на изобретения.

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, заключения, списка литературы. Работа иллюстрирована 16 таблицами, 30 рисунками. Библиографический указатель включает 365 источников, из которых 148 опубликованы в отечественной и 217 в зарубежной литературе.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. РОЛЬ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА В РЕАЛИЗАЦИИ АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

1.1 Факторы, способствующие реализации аллергической настроенности у ребенка «группы риска» в аллергопатологию

На современном этапе в мире отмечался рост аллергических заболеваний, который особенно заметен в экономически и индустриально развитых странах [76; 281]. В настоящее время среди наиболее распространенных хронических заболеваний в детском возрасте аллергической патологии принадлежит первое место [10; 311].

Данные эпидемиологических исследований последних десятилетий указывают на то, что распространенность аллергических заболеваний увеличилась более чем в 3 раза, представляя в настоящее время не только серьезную медицинскую проблему, но и социально-экономическую [189; 195].

При этом именно ранние формы проявлений аллергии, являющиеся первым шагом «атопического марша», представляют собой наибольший научный и практический интерес в плане раскрытия процессов формирования толерантности, патогенеза аллергических болезней и с точки зрения профилактики более тяжелых, инвалидизирующих форм аллергической патологии [281; 102; 77].

Rhodes et al. наблюдали 63 пациента с атопической болезнью в анамнезе от рождения до 22 лет. Двадцать пациентов имели положительные результаты уколочной пробы на коровье молоко и / или яйца в первый год жизни. Подобная сенсibilизация была связана с развившейся в дальнейшем у этих детей бронхиальной астмой [302].

Schroeder et al. изучили 567 детей с наследственной отягощенностью по аллергопатологии. Они обнаружили, что у пациентов с аллергией на коровье

молоко, яйца, арахис и орехи астма развивается чаще и раньше, чем у детей без пищевой аллергии [313].

Priftis et al. провели исследование случай -контроль 69 детей с аллергией на яйца и/или рыбу в первые 3 года жизни. Они сообщили, что дети с пищевой аллергией в младенческом возрасте подвергаются повышенному риску развития бронхиальной астмы в школьном возрасте [292].

Проблема пищевой аллергии у детей в последние годы особенно актуальна и прогноз при этом в большей степени зависит от своевременной диагностики состояний, связанных с нарушением толерантности к пище [68].

Являясь первой, по времени развития, сенсibilизацией, именно пищевая аллергия играет ведущую роль в формировании и последующем развитии аллергических заболеваний у детей. Пищевая аллергия у ребенка может быть причиной развития в последующем респираторных, кожных и гастроинтестинальных проявлений аллергопатологии [104]

Точная распространенность пищевой аллергии неизвестна, однако почти 20% населения ссылаются на несколько симптомов, которые могут быть связаны с пищевой аллергией, и большинству из них приходится отказаться от причинно-значимого продукта с потерей из рациона питания части необходимых организму веществ [353].

Такая ситуация особенно неблагоприятна для детей, потому что они могут иметь несколько клинических симптомов, а ограничение в питании может сказаться на развитии растущего организма [353; 317].

Под термином «пищевая аллергия» понимается патологическая реакция на макромолекулы пищи, основу развития которой составляют иммунные реакции (IgE-опосредованные формы аллергии), клеточные иммунные реакции (не-IgE-опосредованные формы аллергии), а так же сочетание этих реакций (смешанная форма аллергии) [291].

Именно для ранних проявлений аллергии у детей характерно наличие «не IgE-опосредованных форм заболеваний», патогенез которых требует в настоящее время детального изучения [149].

Пищевая аллергия обусловлена сложным взаимодействием внешних воздействий, генетических вариантов, взаимодействий ген-среда и эпигенетических изменений [215].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о важности экологических воздействий, которые могут быть обусловлены такими факторами, как питание, микробиом кишечника или их сочетание [247].

Причинно-значимыми аллергенами при пищевой аллергии у детей в большинстве случаев выступают белки пищевых продуктов. При этом способность пищевого белка выступать в роли аллергена у ребенка, имеющего генетическую предрасположенность, зависит от наличия в его составе особых структур – «эпитопов», которые вызывают активацию Th2 и выработку IgE-антител [76;278].

Большое значение имеет количество поступивших в организм ребенка белковых молекул. При этом к избыточному контакту иммунокомпетентных клеток и белковых антигенов с последующей сенсibilизацией ребенка приводит несостоятельность барьерной функции его желудочно-кишечного тракта [13].

Клинические проявления, связанные с пищевой аллергией, очень многообразны. Наблюдения отечественных и зарубежных ученых показали, что у детей раннего возраста наиболее часто встречаются две основные группы симптомов – это аллергическое поражение кожи и гастроинтестинальные нарушения, которые могут возникать либо изолированно, либо в сочетании друг с другом [10; 101].

Установлена возможность манифестации аллергического поражения желудочно-кишечного тракта при атопическом дерматите под маской острых кишечных инфекций [123; 124].

Аллергическое поражение желудочно-кишечного тракта у детей протекают тяжелее, чем у взрослых. Это связано с недостаточной зрелостью функциональных механизмов, которые регулируют деятельность их гастроинтестинальной системы [169; 278].

Пищевая аллергия в виде гастроинтестинального поражения проявляется такими симптомами как тошнота, обильные срыгивания, рвота, боли в животе после приема пищи, беспокойство ребенка, которые манифестируют достаточно быстро после попадания причинно-значимого продукта в пищеварительную систему ребенка [237].

Аллергическое поражение желудочно-кишечного тракта манифестирует энтероколитом, энтеритом или аллергической энтеропатией, которые обусловлены развитием не-IgE-опосредованных реакций. Эти проявления наиболее характерны для детей первых трех месяцев жизни [102].

Аллергическое поражение желудочно-кишечного тракта поражает как детей, находящихся на искусственном вскармливании, так и детей, получающих материнское молоко, в ответ на аллергены, которые в нем содержатся [104].

Течение аллергической энтеропатии часто осложняется вторичной лактазной недостаточностью [103].

Пищевой проктоколит протекает так же по не-IgE-опосредованному типу. Патологические изменения возникают на 2–8 неделе жизни ребенка [10].

Наряду с гастроинтестинальными симптомами у детей раннего возраста часто отмечаются кожные проявления пищевой аллергии [349].

Атопический дерматит является одним из самых распространенных аллергических заболеваний среди детей, составляя 50-75% всей аллергопатологии и поражая 13% – 28% детской популяции в экономически развитых странах [167].

В Российской Федерации частота атопического дерматита в различных регионах колеблется от 10% до 35%, а у детей первого года жизни составляет до 40% [101].

С возрастом уровень заболеваемости атопическим дерматитом снижается, составляя 10% – 15%, однако риск развития у этих детей других аллергических заболеваний остается выше общепопуляционных показателей и достигает 40% – 60% [134; 131].

В многочисленных исследованиях показано, что атопический дерматит зачастую является фактором риска возникновения респираторной аллергии [345; 129; 51].

Более чем у трети детей с атопическим дерматитом в дальнейшем возможно развитие аллергического поражения респираторного тракта, при тяжелом течении атопического дерматита в последующем возможно развитие бронхиальной астмы и аллергического ринита [110; 164].

В настоящее время бесспорным является то, что в основе аллергических заболеваний лежит генетическая предрасположенность. Но увеличивающееся количество случаев аллергии в мире нельзя объяснить только лишь изменением генотипа [86].

Исследование 58 пар близнецов, один из которых имеет аллергию на арахис, показало, что степень конкордантности составляет 64% среди монозиготных близнецов и только 6,8% в дизиготных парах. Такое наблюдение предполагает роль генетики в формировании чувствительности к определенному пищевому аллергену [320].

Исследованиями последних лет установлено, что часто возможность проявления наследственной информации определяет влияние внешней среды. В связи с этим много работ посвящено определению факторов риска развития аллергопатологии [50].

Некоторые дети рождаются уже гиперчувствительными к определенным продуктам. Было показано, что в плаценте человека определяются аллергены продуктов питания в концентрациях, достаточных для стимуляции лимфоцитов плода [338].

Strachan et al. опубликовали данные, которые положили начало развитию "гигиенической теории" развития аллергии [330].

«Гигиеническая теория» объясняет развитие аллергии дисбалансом субпопуляций Th1-лимфоцитов и Th2-лимфоцитов. При этом клиническое проявление заболевания зависит от того, по Th1- или по Th2-пути развивается иммунный ответ у ребенка [285].

При этом Th1-лимфоциты участвуют в клеточно-опосредованных реакциях воспаления и синтезе определенного профиля биологически активных веществ [267;214].

Th2-лимфоциты стимулируют синтез антител, в том числе IgE, провоцируют развитие воспалительной реакции. При этом возникновение аллергической реакции более вероятно в случае реализации именно этого пути. Кроме того, цитокины Th1-профиля, подавляют активность Th2-профиля, и наоборот [127].

В постнатальном периоде происходит переключение Th2-пути активации иммунной системы на Th1-путь, что необходимо для предупреждения развития atopических реакций. Причины, блокирующие данный процесс в настоящее время активно изучаются [14; 301].

В поддержку «гигиенической теории» приводятся сведения о том, что наличие домашних животных, большого количества братьев и сестер связаны с более низким риском развития аллергопатологии в детском возрасте [149].

Эпигенетические факторы воздействуют на врожденную иммунную систему ребенка и могут определять дальнейшее направление ответа адаптивного иммунитета [102;88].

Установление риск-факторов, которые стимулируют дифференцировку нулевых Th-лимфоцитов в направлении Th1-лимфоцитов является перспективным направлением в формировании подходов к профилактике и лечению аллергических заболеваний детского возраста [92; 124].

По современным данным, процесс дифференцировки иммунной системы плода по Th2-пути, а именно становление атопии, начинается еще во внутриутробном периоде вследствие изменений, происходящих в организме беременной женщины [128;143].

С одной стороны, Th2-путь активации иммунной системы беременной женщины способствует вынашиванию плода, но при этом служит предрасполагающим фактором рождения женщинами, имеющими аллергическое заболевание, детей с атопией [100;103].

В связи с этим, механизмы внутриутробной сенсibilизации плода, факторы, которые влияют на раннюю манифестацию атопии у детей, продолжают активно изучаться с позиции их практической значимости.

Данные литературы свидетельствуют, что установление риска развития атопических заболеваний – выполнимая задача [50; 4; 8].

Наследственная предрасположенность к аллергии проявляется системными генетическими механизмами, связанными как с особенностями генетически обусловленного иммунного ответа на антиген, так и с нарушениями генетического контроля продукции провоспалительных цитокинов, интерлейкинов и других биологически активных веществ [147;86].

К ним относится ИЛ-4, нарушение синтеза которого сопровождается повышением продукции IgE, специфичностью ответных реакции на определенный аллерген и генерализованной гиперчувствительностью, которые ассоциированы с HLA- системой [119;265].

Однако генетическая предрасположенность “на молекулярном уровне” доказана только для респираторной аллергии [80; 82].

Доказано, что при наличии аллергического заболевания у одного из родителей риск развития аллергии у ребенка достигает 60%, если оба родителя имеют аллергическое заболевание, он увеличивается до 80%, в то время как у детей, имеющих родителей без атопии, риск формирования аллергии составляет примерно 20% [9;92].

По линии матери связь с атопическими заболеваниями выявляется достоверно чаще (60-70%), чем по линии отца (18-22%) [119].

В последние годы наблюдается рост аллергических заболеваний у беременных женщин [24;78]. Распространенность аллергических заболеваний среди этого контингента варьирует от 5% до 20% [18;36].

Частота атопического дерматита у них колеблется в широком диапазоне 1% – 50% [285]. Аллергическое заболевание беременной женщины оказывает негативное влияние на состояние здоровья плода и способствует возникновению нарушений уже в раннем неонатальном и постнатальном периодах развития ребенка [87;89].

В когортном исследовании 2803 детей в возрасте до 2,5 лет, Eggesbo et al. отметили, что роды кесаревым сечением были связаны с более высокой частотой аллергии на яйца. Разница была статистически значимой [183].

Laubereau et al. изучено 865 доношенных младенцев по риску развития пищевой сенсибилизации в зависимости от способа родоразрешения. В возрасте 12 месяцев определялась сенсибилизация к пяти пищевым аллергенам (альфа-лактальбумину, бета-лактглобулину, казеину, соевым бобам, овальбумину). Наличие сенсибилизации по крайней мере к одному аллергенов среди детей, рожденных кесаревым сечением, составило 17% против 9% в группе детей с естественным родоразрешением [251].

Вопрос о значении пищевых аллергенов, которые входят в рацион питания беременной женщины и кормящей матери в развитии аллергических заболеваний у ее ребенка в настоящий момент остается все еще спорным.

Ряд некоторых авторов приводит сведения, согласно которым рациональное питание беременной женщины с исключением высокоаллергенных продуктов уменьшает риск развития аллергического заболевания более чем в три раза [147; 197].

Сроки воздействия пищевых аллергенов в рационе матери и ребенка обычно оцениваются путем определения возраста, в котором вводится первая твердая

пища, характера кормления и грудного вскармливания. Однако существуют разногласия относительно того, является ли прием аллергенов матерью во время беременности и лактации фактором риска развития пищевой аллергии или других atopических заболеваний [233].

В проспективном исследовании Falth-Magnusson и Kjellman, включающем 212 беременных женщин, 104 из них было предложено исключить яйца и молоко из их рациона питания с 28 недели беременности до родов, пока другие 108 женщин питались обычно. К 18 месяцам, была замечена статистически значимая разницы в частоте аллергия к молоку или яйцу у младенцев этих групп. В последующем эти дети в 3 и 5 лет, не имели достоверной разницы по частоте аллергопатологии [186].

Исследования зарубежных авторов, изучающие зависимость уровня потребления питательных веществ беременными и последующее развитие atopического заболевания у их детей, были сосредоточены на продуктах с противовоспалительными (омега-3 жирные кислоты) и антиоксидантными свойствами, такими как витамин Е и цинк [192].

Проведенные исследования показали, что более высокое потребление рыбы или рыбьего жира во время беременности связано с более низким риском развития atopических заболеваний (в частности, atopического дерматита) у детей в возрасте до 6 лет [353; 245].

Аналогичным образом, более высокие уровни пренатального потребления витамина Е и цинка ассоциированы с более низким риском развития аллергопатологии в возрасте до 5 лет [200].

Ряд исследователей приводят доказательства того, что воздействие аллергена во внутриутробном периоде развития плода не является ведущим фактором в формировании atopического фенотипа у ребенка [241].

Так, A.Kihlstrom с соавторами (2003) показали, что постнатальное воздействие аллергена более значительно влияет на развитие клинических

признаков аллергопатологии по сравнению с антенатальным воздействием аллергена [234;337].

Эта исследовательская работа подтверждает то, что воздействие аллергена во внутриутробном периоде развития плода не является негативным и полное исключение аллергического воздействия на беременную женщину имеет небольшое значение для профилактики аллергопатологии у ее ребенка [241].

Доказано, что явления пищевой аллергии у детей могут быть обусловлены поступлением в их желудочно-кишечный тракт пищевых антигенов и провоспалительных цитокинов, присутствующих в грудном молоке матери [102; 202].

Hattevig et al. отметили, что когда матери избегали некоторых продуктов питания в первые 3 месяца лактации, наблюдалась статистически значимая разница в частоте возникновения сенсibilизации их младенцев к этим продуктам [203].

Некоторые исследования показали, что исключение высокоаллергенных продуктов питания в период лактации приводило к снижению заболеваемости экземой, но не другими аллергическими заболеваниями [209].

Saarinen и Kajosaari сообщили о более низкой распространенности пищевой аллергии у младенцев, которые вскармливались грудью не менее 1 месяца [307].

Еще одно исследование Saarinen et al. показало защитный эффект грудного вскармливания в отношении развития пищевой аллергии у детей группы риска по развитию аллергопатологии до 3 летнего возраста [306; 173].

Пищевые факторы, связанные с более высокой распространенностью пищевой аллергии, также включают дефицит витамина D или чрезмерное потребление витамина D, дефицит незаменимых жирных кислот [321].

Исследования показывают, что недостаточность витамина D, большей частью вызванная нехваткой солнечного света, было связано с более высоким риском астмы и других форм аллергии [246; 161].

Vassallo et al. отметили, что сезон рождения является фактором риска развития пищевой аллергии, так как дети, рожденные зимой, имели более высокий риск развития пищевой аллергии [339].

Фактором высокого риска развития аллергических реакций у детей являются острые респираторные вирусные инфекции, которые перенесла женщина во время беременности [169;223].

Прием медикаментов женщиной во время беременности так же способствует развитию внутриутробной сенсибилизации плода [129]. Поэтому фармакотерапия беременных женщин должна быть адекватной и оправданной [8;12].

Hirsch et al. установлено, что прием антибиотиков в первый год жизни был связан с пищевой аллергией у детей раннего возраста [212; 260]. Love et al. отметили, что назначение нескольких антибиотиков было тесно связано с увеличением шансов на развитие пищевой аллергии у детей [261; 225].

Курение женщины во время беременности предрасполагает к развитию внутриутробной сенсибилизации ее будущего ребенка [201; 108]. Антенатальное воздействие табакокурения предрасполагает к развитию аллергического ринита, атопического дерматита у детей уже на первом году жизни, а так же увеличению риска развития бронхиальной астмы [4; 49].

Доказано, что воздействие негативных профессиональных факторов на женщину во время беременности зачастую способствует развитию аллергических заболеваний у ее ребенка. Минимизация действия этих профессиональных вредностей может рассматриваться как одна из весомых мер снижения риска развития аллергической патологии у детей [10; 297].

Asher et al. приводят результаты исследования из 56 различных странах, которые показали, что группы населения с высоким уровнем потребления табачных изделий, транс-жиров, лекарственных препаратов, имели более высокий уровень аллергии, чем популяции с высоким потреблением растительных продуктов [153; 158].

Высокое потребление антиоксидантов, таких как витамин С и бета-каротин, связано со снижением частоты развития сезонной аллергии у детей. Эти питательные вещества должны поступать из различных фруктов и овощей, а не из аптечных пищевых добавок [315; 266].

Наличие осложнений в течение беременности и родов, которые могут быть причинами развития фето-плацентарной недостаточности с острой или хронической гипоксией плода, способствуют ранней манифестации аллергических поражений у ребенка [163; 318].

Результаты, полученные Н.И. Ахминой, указывают на то, что адекватная подготовка беременных женщин к родам, снижение частоты и тяжести гестозов, уменьшение количества преждевременных родов и послеродовых осложнений способствует снижению заболеваемости у детского контингента [8; 132].

В связи с вышеизложенным, изучение факторов риска внутриутробной сенсибилизации плода к аллергенам, которые могут поступать из организма матери, способствующих реализации аллергической настроенности в развитие аллергического заболевания в первые месяцы жизни не теряет своей актуальности.

Настоящее исследование будет посвящено, в том числе, изучению роли микроэкологического здоровья беременной женщины в становлении микроэкологического статуса младенца и влиянии этого фактора на риск развития аллергопатологии у ребенка. Также будут изучены и проанализированы эпигенетические факторы риска реализации аллергической настроенности в аллергопатологию у детей группы риска.

1.2 Особенности формирования микробиома кишечника детей «группы риска» по развитию аллергопатологии

Известно, что иммунная система человека в немалой степени зависит от активности микробиома кишечника. Без физиологического формирования

микробной экологической системы полноценное созревание иммунной системы затруднено [221; 253].

На постнатальное развитие иммунного гомеостаза слизистой оболочки влияет тип комменсальной микробиоты, присутствующей в неонатальном периоде, а также сроки введения и доза антигенов пищи [168].

Zutavern et al. в своем исследовании показали, что нарушения в микробиоме кишечника новорожденных предшествуют развитию атопии, что предполагает роль комменсальных кишечных бактерий в профилактике аллергии. Это исследование привело к гипотезе о том, что пробиотики могут способствовать развитию оральной толерантности [365].

В последние годы многие исследования были направлены на понимание молекулярно-иммунологического механизма аллергического ответа и, в частности, было продемонстрировано значение микробиоты кишечника для поддержания не только физиологии кишечника, но и для правильного развития иммунной системы и индукции оральной толерантности [310; 142].

Иммунная система кишечника состоит из пейеровых бляшек, которые представляют собой объединения лимфоидных клеток; одиночные лимфоциты, рассеянные в собственной пластинке и внутриэпителиальные лимфоциты, располагающиеся в эпителии кишечника [272].

Иммунная система выполняет две одинаково важные основные функции: реагировать на вредные антигены или не реагировать на безвредные антигены, такие как питательные вещества и ткани организма [325].

Исследования показывают, что эти функции взаимосвязаны. Микробная стимуляция иммунной системы снижает реактивность организма к безвредным антигенам, что является одной из причин интереса ученых к взаимосвязи между составом и активностью микробиоты кишечника и развитием аллергии [155].

Исследования показывают, что состав микробиоты кишечника в популяциях западного мира менялся на протяжении десятилетий и отличается от таковой людей в развивающихся странах [179].

Кишечная микробиота шведских детей состоит из меньшего количества штаммов, чем у детей из Пакистана, что может быть причиной большего количества аллергических заболеваний в развитых странах [171].

Исследования показывают, что у детей, страдающих аллергией на коровье молоко, выработка IgA недостаточна и повышена проницаемость слизистой оболочки кишечника. Это приводит к увеличению поглощения макромолекул слизистой оболочкой кишечника. Повышенная проницаемость вызвана местным воспалением, вызванным иммунологическими реакциями на аллерген [362].

В последнее время образ жизни людей резко изменился в отношении гигиенических мер, диеты, уровня жизни и использования медицинских препаратов. Рацион детей часто состоит из стерилизованных пищевых продуктов промышленного производства и использования различных консервантов. Это привело к уменьшению колонизации бактериями, в частности молочнокислыми бактериями [317; 253].

Кишечник кроме своей пищеварительной и всасывающей функций играет ключевую роль в функционировании иммунной системы. Часть кишечного барьера представлена бактериальной микрофлорой, которая повышает активность физиологических функций кишечника и обеспечивает защиту от внешних патогенов. Кроме того, микрофлора кишечника является важнейшим источником микробной стимуляции и играет центральную роль в созревании иммунной системы и поддержании гомеостаза кишечника [273; 182].

Клинические наблюдения врачей и экспериментальные данные, полученные учеными различных областей науки в последние годы, подтверждают ведущее значение представителей нормальной микробиоты кишечника в формировании и поддержании адекватного уровня пищевой толерантности у ребенка и профилактике у них различных аллергических заболеваний [95; 131].

В роли аллергенов у детей с генетической предрасположенностью чаще всего выступают пищевые белки, которые приводят к активации Th2 и выработке

IgE-антител [76; 13]. Значение при этом имеет не только качество белка, но и количество поступающих в организм ребенка белковых молекул [70; 340].

При этом именно несостоятельность барьерной функции желудочно-кишечного тракта ребенка, выступая триггерным фактором, способствует избыточному контакту иммунокомпетентных клеток слизистой кишечника с белковыми антигенами [69; 327].

В литературных источниках в последние годы все чаще появляются данные о том, что естественная микробиота кишечника, представленная бифидобактериями, лактобактериями, оптимальным количеством условно-патогенных бактерий, имеет очень большое значение на этапе формирования защитных систем ребенка (особенно в первые месяцы его жизни) посредством воздействия на Toll-like рецепторы, активации постнатального Th1-иммунного ответа и снижения антенатальных Th2-реакций [217].

У новорожденных детей доминирует Th2-иммунный ответ, который важен на этапе формирования защитных систем ребенка для создания нормального баланса в субпопуляциях Th1/Th2/Treg-лимфоцитов [149; 152].

Антигены, представленные микробными клетками и их компонентами, играют важную роль в стимуляции иммунной системы ребенка, путем подавления интранатального Th2-ответа и переходом либо к постнатальному Th1-иммунному ответу, либо к активации Treg-лимфоцитов слизистой оболочки кишечника [155; 206].

Взаимодействие клеток иммунной системы с условно-патогенной микробиотой желудочно-кишечного тракта является одним из экологических сигналов, поддерживающих созревание Т-клеток (в основном Th1) [271].

Толерантность к микробиоте поддерживается способностью условно-патогенных бактерий подавлять воспалительный ответ (нисходящим регулированием активности клеток NK-kB) и отсутствием факторов вирулентности, выраженных комменсальными бактериями, которые могут быть

распознаны Toll-подобными рецепторами (TLRs) на поверхности клеток иммунной системы [250].

В настоящее время большинство исследователей поддерживают обе модели развития аллергических заболеваний, представляющихся как возможные причины формирования атопии (отсутствие иммунной девиации и отсутствие иммунной супрессии) [204].

Важность комменсальных бактерий подчеркивается недавно выдвинутой «гипотезой старых друзей» (пересмотренная версия «гигиенической гипотезы»), в которой утверждается, что присутствие этих бактерий имеет решающее значение для созревания регуляторных дендритных клеток, которые способствуют дифференцировке Т-регуляторных клеток (Tregs) через продукцию TGF- β и IL-10 [213].

Этот механизм связан с подавлением воспалительного ответа против комменсальных бактериальных антигенов, что приводит к созреванию большого количества регуляторных дендритных клеток, обработке собственных или пищевых антигенов и индукции иммунологической толерантности [154].

Недавние исследования клеточных механизмов аутоиммунных и аллергических заболеваний привели к открытию еще одного подвида Т-клеток, Th17, который играет определенную роль в патогенезе аллергических заболеваний [342; 274].

Изменения в симбиотической микробиоте могут иметь важную роль в балансе между воспалительными Th17-клетками и клетками Tregs Foxp3+ действующими в кишечнике [255; 310].

Активация Th1-иммунного ответа адекватными антигенами или Treg-клеток подавляет внутриутробно доминирующий Th2-ответ и таким образом может предотвратить развитие аллергопатологии даже у предрасположенного к аллергическим заболеваниям ребенка [80].

Для развития адекватно функционирующей системы, представленной Th1/Th2/Treg-клетками, важно иметь адекватное функционирование антиген-

представляющих клеток, которые обрабатывая информацию от поступающих в организм антигенов [248; 337].

Установлено, что на механизм дифференцировки Т-лимфоцитов могут оказывать влияние микроорганизмы, компоненты микробных клеток и продуцируемые ими вещества [206].

В работах зарубежных авторов было показано, что у детей, выросших в сельской местности достоверно реже регистрируется аллергическое поражение различных систем организма и связали этот факт с микроорганизмами, которые колонизировали среду обитания этих детей [167].

Выявленный эффект сельскохозяйственной среды, модулирующий иммунный ответ детей и защищающий их от развития аллергопатологии, расценивается учеными как результат активации врожденного иммунитета микроорганизмами [181].

Ранний период детства также известен как «critical window of opportunity» (критическое окно возможностей), когда иммунная система ребенка тренируется в реагировании и толерантности к симбиотической микробиоте. Слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта вступают в контакт с большим количеством бактерий и вирусов [149].

IgA-первичные медиаторы гуморального слизистого иммунитета, присутствующие в слизистых оболочках, связываются с микроорганизмами, которые они распознают и действуют как барьер, предотвращая их попадание в слизистую ткань и создавая иммунные реакции, которые могут предотвратить повреждение окружающих тканей [178].

Первые сведения об онтогенезе иммунной системы появились после установления факта, свидетельствующего о способности плода и новорожденного к активному иммунному ответу. Важнейший орган иммунной системы ребенка – вилочковая железа, закладывается на втором месяце внутриутробной жизни [201].

Предшественниками Т- и В-лимфоцитов являются полипотентные стволовые клетки костного мозга, которые определяются среди лимфоцитов плода на 10-12 неделе внутриутробного развития [133;289].

При этом В-клетки в норме не продуцируют антител. В тоже время Т-клетки способны к активному функционированию уже на ранних стадиях внутриутробного развития. Есть данные о том, что эмбриональные Т-клетки отличаются от Т-лимфоцитов взрослых степенью зрелости [146; 285].

После рождения лимфоидная ткань ребенка получает мощный стимул к развитию. Главным источником антигенной стимуляции является микробиота желудочно-кишечного тракта [256; 214]. В результате антигенной стимуляции лимфоидная ткань ребенка быстро развивается [62; 331].

Разнообразие и состав бактерий являются основными факторами нормального созревания иммунитета слизистых оболочек. Нарушения в этой симбиотической связи между иммунной системой и кишечной микробиотой в ранний период жизни в значительной степени коррелируют с риском развития астмы и аллергических заболеваний у ребенка [192; 252].

Адекватное и своевременное формирование иммунологической толерантности у ребенка является важнейшим фактором профилактики аллергических заболеваний и связано с тремя взаимодействующими и взаимосвязанными между собой компонентами кишечника: лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой, факторами межклеточного взаимодействия и естественными бактериями кишечника [289; 263].

Биопленка является продуктом взаимной деятельности физиологической индигенной микробиоты и организма человека [329;289].

В норме биопленка представляет собой специфический «микробный фильтр», предупреждающий инвазию в эпителий патогенных микроорганизмов, а так же их токсинов во внутреннюю среду организма [282; 191].

Особенностью становления и развития микробиотической системы кишечника является то, что эти процессы максимально активны в наиболее

незащищенный возрастной период жизни ребенка – рождения и неонатальный [139;137].

Исследованиями последних лет установлено, что кишечник плода не является стерильным, уже на внутриутробном этапе развития происходит его первичная колонизация микроорганизмами [182; 329].

Предполагается, что в основе этого процесса лежит бактериальная транслокация, что доказывается обнаружением в амниотической жидкости здоровых новорожденных отдельных представителей энтеробактерий [210; 214].

Современные молекулярно-генетические методы позволяют обнаружить рибосомальную РНК микроорганизмов в меконии новорожденных детей, что свидетельствует о заселении кишечника младенца бактериями уже во внутриутробном периоде и это носит название «условно-асептической» фазы [1; 276].

Становление кишечной микробиоты в этом периоде определяется большим количеством действующих на плод факторов: микрoэкологическое состояние биотопов беременной женщины, наличие осложненного течения беременности и родов [16; 322].

Это указывает на важную роль микрoэкологического здоровья беременной и родильницы, в частности ее урогенитальной, кишечной и кожной микробных систем, в становлении микрoэкологического статуса младенца [31; 113].

Постнатальный период развития ребенка характеризуется с микробиологической точки зрения формированием новой экосистемы – микробиоты кишечника [361; 358]. В то время как у взрослого человека ряд барьеров оказывает мощное избирательное действие на бактерии, поступающие из окружающей среды, на раннем этапе жизни функционирование этих барьеров находится на низком уровне и особое значение приобретает микрoэкологическое окружение ребенка [81].

Сразу после рождения ребенка начинается активное обсеменение его слизистых бактериями, особенно активно заселяется желудочно-кишечный тракт [257; 324].

В это же время новорожденный ребенок переходит к новому типу питания от гематогенного к энтеральному, поэтому характеру вскармливания в этот период отводится ведущая роль в становлении кишечной микробиоты новорожденного [16; 216].

Установлено, что грудное вскармливание поддерживает заселение кишечника новорожденного бифидобактериями более эффективно, чем искусственное вскармливание. При поддержке грудного вскармливания в кишечнике здоровых новорожденных в течение первых недель жизни бифидобактерии становятся преобладающим видом [314; 19].

Наиболее часто встречающиеся бактериальные группы грудного молока включают стафилококки, стрептококки, коринебактерии, лактобациллы, микрококки, пропионибактерии и бифидобактерии, которые колонизируют соски и окружающую их кожу, а также молочные протоки молочной железы [271].

Грудное молоко является важным источником лактобактерий для новорожденных, особенно *L.acidophilus*, *L.casei*, *L.paracasei*, *L.reuteri*. В кишечнике детей, получающих адаптированные смеси, тоже присутствуют эти бактерии, но на более низком уровне [250].

Kull I.et al. при обследовании более 4 тысяч детей выявили, что длительное грудное вскармливание снижает риск развития не только пищевой, но и респираторной аллергии [138;43].

Количественное содержание и видовой состав представителей кишечной микробиоты у детей приближается к таковому взрослого человека уже к концу первого года жизни [216; 16].

Однако микробный пейзаж кишечника у детей раннего возраста менее стабилен и подвержен значительным изменениям под воздействием различных факторов [257; 331].

Взаимодействие микробиоты и организма-хозяина может быть симбиотическим или синантропным. Бактерии микробиоты могут способствовать как усвоению питательных веществ, так и предотвращению колонизации кишечника патогенными микроорганизмами [165; 316].

Р.В. Eskburg и соавтрами на основании молекулярно-генетических методов исследования установили, что преобладающими микроорганизмами в кишечнике ребенка, составляющие более 90% всех бактерий этого биотопа, являются представители типа *Bacteroidetes* и *Firmicutes* (бациллы, стрептококки, стафилококки, клостридии, лактобациллы, энтерококки, пептококки, пептострептококки и другие) [21; 83; 84].

В настоящее время состав пристеночной микробиоты тонкого кишечника у детей группы риска по развитию аллергических заболеваний изучен мало [137].

Микробиологические исследования, проведенные на лабораторных мышах показали, что колонизация их кишечника *B. fragilis* приводит к восстановлению баланса Th1/Th2 клеток и играет важную роль в защите от аллергических заболеваний в эксперименте [55; 118].

В исследовании эстонских ученых было показано, что бифидобактерии реже выявлялись у детей с аллергическими заболеваниями, чем у здоровых детей, а клостридии составляли более высокую долю среди их кишечных микроорганизмов. У этих детей отмечалась корреляция количества клостридий с уровнем IgE в сыворотке крови [317; 229].

Однако в исследовании детей с аллергическими заболеваниями возраста пять-двенадцать лет Т. Drell и соавторы показали, что численность *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* в кишечной микробиоте здоровых детей и детей с аллергопатологией достоверно не отличалась, различия регистрировались только по группе *Verrucomicrobia*, представители которой у детей с аллергией встречались значительно реже [181; 55].

Поэтому литературные сведения о составе кишечной микробиоты у детей с аллергопатологией и их взаимосвязи достаточно противоречивы.

Наиболее изученными анаэробными представителями нормобиоты кишечника детей являются бифидобактерии и лактобациллы [31]. Данные бактерии стимулируют лимфоидную систему кишечника и участвуют в синтезе иммуноглобулинов [85; 96].

Аэробными бактериями, наиболее часто высеваемыми из кишечника детей, являются кишечная палочка и энтерококки. Остаточную микробиоту составляют стафилококки, клостридии, протей, грибы [182; 361].

Уменьшение концентрации бифидобактерий в кишечнике ребенка увеличивает проницаемость эпителиального барьера слизистой оболочки для веществ, поступающих из внешней среды, усиливает пищевую сенсibilизацию, ослабляя оральную толерантность, что способствует формированию аллергопатологии в раннем детском возрасте [324; 288].

Лактобациллы колонизируют кишечник новорожденного ребенка в раннем постнатальном периоде [145]. Лактабактерии стимулируют образование секреторного IgA слизистой кишечника, который способствуя нейтрализации пищевых аллергенов и уменьшая их всасывание в кишечнике, повышает местный иммунитет ребенка [44; 117].

Видовой состав бифидобактерий и лактобактерий не стабилен, он меняется в зависимости от возраста ребенка, изменения характера питания, других факторов внешней и внутренней среды [34; 44].

Преобладающими видами бифидобактерий у детей первого месяца жизни являются *B.bifidum*, *B.infantis*, *B.longum*, у детей, начавших получать прикорм преобладают *B.longum*, *B.bifidum*, *B.breve*, у подростков и взрослых чаще выявляется *B.adolescentis*, *B.catenulatum*, *B.longum* [145; 358].

Различия видового состава представителей нормобиоты отражаются в различиях их функций [170]. Так, бифидобактерии и лактобациллы, которые характерны для детей раннего возраста, продуцируют провоспалительные цитокины в гораздо меньшей концентрации и способствуют формированию механизмов иммунологической толерантности [332; 210].

Механизм оральной толерантности устанавливается в раннем детском возрасте и вызывает подавление местного и системного иммунного ответа на пищевые аллергены и бактерии эндогенной микробиоты кишечника [227].

Организм ребенка может развить эффективный иммунный ответ против чужеродных антигенов, но не вызывает реакции активации по отношению к собственным антигенам [175].

Это состояние, определяемое как «specific immunologic hyporesponsiveness», зависит от интактного и иммунологически активного желудочно-кишечного барьера [254].

Измененная микробная флора допускает сохранение Th2-пути с выработкой цитокинов (IL4, IL13, IL5), преобладающих при рождении, и запрещает переход к преобладающему Th1-ответу с продукцией IFN-g и IL12 [165].

Виды бифидобактерий, преобладающие в микробиоте кишечника детей раннего возраста, способны усиливать продукцию макрофагами главного противовоспалительного цитокина ИЛ-10, в то время как виды бифидобактерий, характерные для детей более старшего возраста (*B.adolescentis*), не влияют на синтез этого биологически активного вещества [282; 210].

Сравнительный анализ состава бифидобактерий новорожденных из стран с высокой частотой встречаемости аллергопатологии и стран с низкой частотой аллергических заболеваний показал, что у новорожденных детей из Ганы, где аллергопатология не является ведущей в структуре заболеваемости детей, доминирующим видом была *B.infantis*, тогда как у новорожденных из стран с высокой частотой аллергопатологии, этой разновидности бифидобактерий выявлено не было [358; 288].

Изучение действия *B.infantis* показало, что эта разновидность бифидобактерий оказывает подавляющее действие на синтез клетками селезенки лабораторных мышей ИЛ-17 – одного из основных провоспалительных интерлейкинов [332; 206].

Клинико-микробиологическими исследованиями было установлено, что видовая структура бифидобактерий у детей с атопическим дерматитом изменяется в сторону увеличения количества видов, типичных для более старшего возрастного контингента детей [236; 269].

Так, японскими исследователями было показано, что у детей раннего возраста с атопическим дерматитом преобладали *B.adolescentis*, *B.pseudocatenulatum*, типичные для более старшего возраста [287; 269].

Протективная роль лактобактерий является более дискуссионной. Концентрация и частота встречаемости лактобактерий у детей первого месяца в составе нормальной кишечной микробиоты меньше аналогичных показателей бифидобактерий [6; 42].

По данным исследований Л.И. Кафарской и соавторов, лактобактерии были частью нормобиоты кишечника менее чем у половины здоровых новорожденных детей [135]. В этом исследовании было показано, что видовое разнообразие лактобактерий у детей первых месяцев жизни ограничивается одним-двумя видами, чаще всего *L.salivarius*, *L.gasseri* [282; 344].

В последнее время отмечается увеличение контингента новорожденных со сниженной естественной резистентностью, что проявляется медленным заселением кишечника представителями нормобиоты и длительной персистенцией представителями условно-патогенной флоры, что отражается нарушением формирования иммунологической толерантности организма ребенка [32; 73].

Ряд авторов отмечают у детей с аллергопатологией смещение вектора кишечной микробиоты в сторону ее условно-патогенного звена за счет пролиферации полимикробных ассоциаций [111; 347].

Не Ф. и соавторы отмечают, что у детей с атопическим дерматитом регистрируется повышенная концентрация эшерихий с измененными свойствами, бактериоидов, снижение уровня бифидобактерий и их адгезивных свойств [205; 160].

Исследования показали, что состав микробиоты у детей с атопией отличается от состава микробиоты детей без атопии уже на доклиническом этапе [6; 335].

Выявлена связь между преобладанием в кишечной микробиоте клостридий и эшерихий и развитием в последующем экземы/атопического дерматита [286; 357].

По данным Джумагазиева А.А. с соавторами, увеличение численности колоний *Clostridium* и *Klebsiella* в микробиоте кишечника ассоциировано с высоким риском развития атопического дерматита у ребенка [361; 14].

Результаты исследования Яковлевой О.П. с соавторами подтверждают данные других авторов о том, что состав кишечной микробиоты у детей с атопическим дерматитом характеризуется высокой колонизационной активностью золотистого стафилококка, кишечной палочки с измененными свойствами, клебсиеллы и некоторых других аэробных условно-патогенных бактерий [146; 245].

Важность микробиоты для регуляции иммунных реакций подтверждается наблюдениями различного состава кишечной микробиоты у детей с аллергопатологией и без нее зарубежными авторами. Björkstén et al., показали высокую распространенность золотистого стафилококка и более низкий процент бактероидов и бифидобактерий у детей с аллергией в возрасте 2 лет [165].

Другое исследование позже подтвердило эти результаты и показало более высокую распространенность клостридии у детей с аллергией [323; 155].

Хотя роль микробного фактора в возникновении кожных аллергических проявлений признается большинством экспертов и клиницистов, работающих в этой области, конкретные данные, подтверждающие значимость микроорганизмов при этой патологии всё ещё неоднозначны.

Целью настоящего исследования, материалы которого будут изложены ниже, явилось получение данных об особенностях формирования микробиоценоза кишечника детей группы риска в зависимости от эпигенетических условий их

развития, так же позволяющих подтвердить, что манифестация кожных и гастроинтестинальных аллергических проявлений у них в ранние сроки зависит от дисбаланса многочисленных микробных ассоциаций, населяющих кишечник, и появления или увеличения таких групп микроорганизмов, которые образуют медиаторы, способствующие развитию клинических проявлений аллергопатологии.

Известно, что микробиота кишечника принимает активное участие в метаболизме различных соединений в организме ребенка. С позиций настоящей работы особый интерес представляет участие кишечной микробиоты в синтезе гистамина – одного из ведущих медиаторов аллергии и воспаления.

1.3 Роль микробного фактора в формировании пула свободного гистамина и его регуляции

Известно, что именно для ранних проявлений аллергии у детей характерно наличие так называемых «не IgE-опосредованных форм заболеваний», в развитии которых большое значение имеет гистамин, а органами-мишенями наиболее часто становятся кожа и желудочно-кишечный тракт [249; 285].

Общеизвестно, что гистамин выполняет в организме человека ряд физиологических функций, однако, повышенная продукция этого важного медиатора, приводит к аллергическим, воспалительным и иммунным реакциям [30; 41; 45].

Гистамин обнаружен почти во всех органах и тканях организма человека. Наибольшая его концентрация в органах, непосредственно соприкасающихся с окружающей средой, а именно в коже, желудочно-кишечном тракте, легких [115].

Аминокислота L-гистидин, подвергаясь декарбоксилированию как тканевыми ферментами, так и представителями микробиоты различных биотопов организма человека, является источником гистамина [138].

Установлено, что состояние иммунной системы зависит от того, как бактерии желудочно-кишечного тракта влияют на гистамин.

Гистамин может иметь и провоспалительное, и противовоспалительное влияние на иммунную систему в зависимости от того, какие рецепторы к гистамину активируются [150].

В настоящее время известно четыре разновидности рецепторов гистамина. H_1R и H_4R считаются провоспалительными и инициируют иммунную реакцию. H_2R и H_3R считаются противовоспалительными и останавливают иммунную реакцию [294].

В одном исследовании, было продемонстрировано, что бактерии, синтезирующие гистамин, стимулируют H_1R . Так же эти бактерии обладают способностью блокировать H_2R [157].

Увеличение уровня гистамина отмечается у пациентов с синдромом раздраженного кишечника и воспалительными заболеваниями кишечника, кроме того, активность H_2R у этих пациентов была понижена. Это связывают с наличием у этих пациентов бактерий, продуцирующих высокие количества гистамина [174].

Исследование Pugin показало, что синтез или деградация гистамина и других биогенных аминов является общей функцией представителей микробиоты. Небольшое число штаммов может вырабатывать гистамин на уровнях, значительно превышающих максимально безопасные, однако их число резко возрастает при инкубации с другими биогенными аминами (особенно каведеином и путресцином) [295].

Это привело исследователей к выводу, что гистамин имеет сложную систему регуляции с другими биогенными аминами. Например, *Escherichia coli*-гистаминпродуцирующие штаммы увеличивают свою активность в присутствии других биогенных аминов [156].

Еще одно исследование 2017 года, когда из 51 образцов слюны, собранных у пациентов с респираторными аллергическими заболеваниями, были выделены и

протестированы 255 бактерий, показало, что 11 из 50 выделенных штаммов *Klebsiella pneumoniae* продуцировали гистамин [187].

Сведения о негативном влиянии пробиотиков на течение аллергического заболевания могут быть связаны с тем, что некоторые штаммы фактически повышают уровень гистамина. По способности воздействовать на уровень гистамина пробиотические штаммы классифицируют как гистамин продуцирующие бактерии, нейтральные бактерии, гистамин разрушающие бактерии [156; 174].

Результаты исследований, полученные при обследовании пациентов с различными аллергическими, воспалительными, аутоиммунными заболеваниями позволяют изучать механизмы синтеза и разрушения гистамина [45; 359].

Несколько исследований отечественных ученых посвящены изучению метаболизма гистамина кишечной микробиотой при аллергических заболеваниях у подростков и взрослого контингента пациентов [28; 72].

Показано, что наличие микробиологических изменений слизистой полости рта при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите ассоциировано с повышенной концентрацией гистаминообразующих бактерий [45; 144].

Выявлено, что золотистый стафилококк, выделенный с кожи взрослых пациентов, больных атопическим дерматитом, обладает способностью к образованию гистамина [121].

Исследования иностранных авторов посвящены изучению биогенных аминов, синтез которых связан с активностью бактерий продуктами питания и возникновения пищевых отравлений [235].

Проведенное исследование микробиоты ротовой полости при парадонтозе у пациентов с вредными привычками выявило глубокие изменения в составе слюнной жидкости, которые способствовали высокой продукции гистамина [159; 130].

Изучение физиологических свойств гистамина, а так же его патологических эффектов находится в центре внимания исследований последних лет [41; 45].

Посредством активации H_2R гистамин повышает ингибирующие свойства CD8-клеток, ингибирует хелперную и цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, уменьшает антителообразование [30; 41; 56].

Эти эффекты гистамина имеют физиологическое значение в обратном развитии реакций гиперчувствительности немедленного типа. Но нарушение механизмов его продукции и синтеза ведет к срыву регуляции иммунных механизмов [30; 130].

Гистамин ответственен за клинические проявления атопического дерматита и других аллергических поражений кожи посредством модифицирующего воздействия на гены эпителия слизистых оболочек и рогового эпителиального слоя [360]. Гистамин является биорегулятором своего собственного синтеза у человека [280; 137].

Желудочно-кишечный тракт как самая мощная экологическая система организма играет решающую роль в процессах метаболизма этого медиатора [41; 140].

Разрушение гистамина – это очень длительный процесс, поэтому существуют различные физиологические механизмы, препятствующие его избыточному образованию в желудочно-кишечном тракте, которые в настоящее время активно изучаются [23; 27].

Физиологическое функционирование организма человека подразумевает нахождение этого медиатора преимущественно в связанном состоянии или неактивной форме [305; 45].

В связанном состоянии гистамин находится в тканях слизистой кишечника (большая часть) и в тучных клетках (меньшая его часть) [41; 45; 138].

Свободный гистамин подвергается гидролитическому дезаминированию ферментом диаминооксидазой (гистаминазой), инактивируется посредством тканевой гистамин-метилтрансферазы [41; 27].

Существует несколько процессов, приводящие к активации и появлению свободного гистамина в тканях и биологических жидкостях – высвобождение

биологически активного вещества из тканевых депо за счет активации иммунных и неиммунных механизмов [41; 46], поступление его с пищей [41; 57], участие микроорганизмов в образовании гистамина [268; 279].

Повышению концентрации гистамина в крови за счет его освобождения из тканей способствует активность гемофильных бактерии, а также других микроорганизмов, таких как грибы рода кандиды и кишечные палочки с гемолизирующими свойствами [30; 41].

Высвободить гистамин из депо могут также золотистый стафилококк, псевдомонасы, кишечные палочки [41; 45; 238].

Важно, что не только сами микроорганизмы, но и их эндотоксины, особенно грамотрицательных бактерий, способны увеличивать выход гистамина из клеточных депо [23; 45; 105].

Исследованиями доказан неиммунный механизм высвобождения гистамина клетками под воздействием микробного фактора (лектинообусловленные реакции) [45; 61].

Лектинообусловленные реакции не являются специфическими для микроорганизмов, поэтому различные представители экосистем организма могут вызывать фенотипически сходные реакции [45; 61].

Доказана способность отдельных представителей микробиоты (например, хеликобактер пилори, выделенные со слизистой желудка) дезактивировать промотор гистидиндекарбоксилазы [41; 350].

В ряде исследований было показано, что некоторые иммунологические показатели, например, уровень сывороточных IgE, коррелируют с высокой гистидиндекарбоксилазной способностью бактерий различных биотопов организма человека [41; 72].

Доказано, что микроорганизмы за счет иммунных и неиммунных реакций способны индуцировать высвобождение не только гистамина, но и других биогенных аминов, которые в свою очередь, потенцируют действие друг друга [30; 41; 109].

Тирамин продуцирующие бактерии – большинство энтерококков, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*. Эти же бактерии активно продуцируют гистамин [187; 56].

Путресцин и кадаверин продуцирующие бактерии – большинство грамотрицательных бактерий, включая *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Helicobacter pylori*, *Salmonella*, *Escherichia fergusonii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia marcescens* [295; 41].

Золотистый стафилококк, выделенный от больных с хроническим отитом с гиперпродукцией IgE, способен к активному синтезу гистамина, что подтверждает связь в цепочке бактерия-гистамин-иммунные механизмы аллергии [2; 23].

Доказано, что неиммунные механизмы активации синтеза гистамина имеют большее значение, по сравнению с иммунными, которые функционируют довольно непродолжительное время [30; 41].

В последние годы данные о механизмах синтеза, накопления и разрушения гистамина в организме человека накапливаются и систематизируются [30; 45; 144].

Доказано, что наиболее активными поставщиками экзогенного гистамина в организме являются представители родов протей, стафилококк, псевдомонас, коринебактерии, стрептококки, обитающие на коже и слизистых оболочках и способные к активному синтезу гистамина за счет дезаминирования [41; 53].

В исследовании Б.А. Шендерова, Е.А. Воропаевой было установлено, что у детей с бронхиальной астмой изменяется микробиоценоз верхних дыхательных путей, а его представители становятся активными поставщиками гистамина, что сопровождается более частыми и тяжелыми рецидивами заболевания [23; 140].

При дисбиотических нарушениях кишечника, сопровождающихся снижением количества типичных *E. coli* и повышением числа атипичных форм наблюдалось увеличение их декарбоксилирующей активности [52; 57].

Учитывая вышеизложенное, можно утверждать, что именно микробиоте желудочно-кишечного тракта принадлежит ведущая роль в синтезе и деструкции такого важного медиатора аллергии и воспаления как гистамин.

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению гистаминообразования бактериями различных биотопов, в литературе мы не встретили сведений о возможности бактерий, колонизирующих кишечник беременных женщин с аллергопатологией и их новорожденных детей, декарбоксилировать гистидин.

Перспективы оценки уровня гистаминообразования представителями кишечной микробиоты состоят в том, что это позволит разработать микрoэкологические подходы к профилактике аллергопатологии у детей путем модуляции состава микробиоты кишечника у детей и свойств отдельных ее представителей.

1.4 Методы первичной профилактики аллергопатологии у детей «группы риска» и их регулирующее влияние на пул свободного гистамина

Наиболее перспективным видом профилактики аллергопатологии у детей является первичная профилактика, направленная на предупреждение возникновения заболевания [12].

Даже при наличии многих неясных аспектов клеточного и молекулярного взаимодействия между микробиотой кишечника и иммунной системой, важность адекватного формирования микробиоты для снижения риска развития аллергических заболеваний признается большинством отечественных и зарубежных авторов и возможное использование пробиотических штаммов в качестве является центральным аргументом в научной дискуссии [272].

В рамках этой задачи многочисленные исследования посвящены применению пробиотиков. Критическая роль кишечной микробиоты в развитии иммунной толерантности определила интерес к применению этих средств,

которые могут повысить колонизационную резистентность и обеспечить гомеостаз кишечника.

Определение «пробиотиков» развивалось на протяжении многих лет, и в 2001 году группа экспертов FAO/WHO дала определение понятия пробиотиков как «живых микроорганизмов, которые при введении в достаточных количествах, несут пользу для здоровья хозяина» [207].

В начале 20-го века И. Мечников постулировал свою гипотезу о влиянии кишечной микрофлоры на старение человека. Он утверждал, что гнилостные процессы в кишечнике приводят к образованию токсинов, которые способствуют дегенерации клеток организма. Он предположил, что добавление в пищу молочнокислых бактерий уменьшает отрицательные эффекты гнилостных бактерий на организм человека [171].

Благодаря способности пробиотических штаммов адгезироваться к эпителиоцитам кишечника (IELs), модулировать и стабилизировать состав микробиоты кишечника, пробиотики играют важную роль в регуляции кишечного и системного иммунитета. Пробиотики могут влиять на функциональную активность дендритных клеток, НК-клеток, моноцитов, макрофагов и, в меньшей степени, В-клеток [362].

Адгезия некоторых пробиотических микроорганизмов, в частности молочнокислых бактерий, к эпителиальной кишечной стенке повышает их захват в пейеровых бляшках, где они модулируют и активируют пролиферацию DCs. Пробиотики способны стимулировать как продукцию Ил-10, так и Ил-12 миелоидным DC (mDCs), что способствует поляризации Th1-Th2/Treg, а также TNF-а и ИЛ-6 посредством DCs [275].

Также есть данные об индуцировании пробиотическими штаммами созревания DCs путем индукции производства ИЛ-12 и TNF-а, продукции IFN- α плазмацитоидными DCs (PDC). Зрелые DCs являются мощными активаторами НК-клеток посредством производства цитокинов, таких как ИЛ-12 и ИЛ-15, которые индуцируют активацию НК-клеток, пролиферацию и цитотоксическую

активность. Некоторые штаммы пробиотиков также способны стимулировать моноциты к продукции IL-12 и NK клеток для синтеза IFN-g [303].

Способность пробиотических штаммов формировать перекрестную дезактивацию NK/DCs и непосредственно стимулировать активацию NK подчеркивает важность некоторых штаммов пробиотических бактерий в продвижении NK-зависимой продукции IFN-g и, следовательно, поляризации Th1 [309].

Назначение пробиотиков в раннем возрасте может быть полезно для усиления поляризации Th1 и предотвращения Th2-опосредованных нарушений [326].

Общеизвестно, что микробиота слизистой оболочки кишечника играет решающую роль в созревании иммунитета с рождения. В частности, баланс между Th1 и Th2 иммунным ответом и индукцией иммунной толерантности регулируется в кишечнике взаимодействием бактериальных антигенов микрофлоры и иммунных клеток [290].

Заключение о том, что изменения в составе микробиоты кишечника причастны к патогенезу аллергических расстройств, обусловило интерес исследователей к применению пробиотиков в лечебных и профилактических целях [252].

Пробиотические штаммы оказывают свое действие на организм человека различными механизмами и уровнями воздействия [341; 221].

Первый уровень включает действие пробиотиков в просвете кишечника, в виде препятствия колонизации слизистой патогенными микроорганизмами, продукции различных биологически активных веществ, оказывающих антимикробное действие [363].

На втором уровне пробиотический штамм воздействует на эпителиальные клетки слизистой оболочки, улучшая их функциональное состояние путем укрепления межклеточных соединений, повышения продукции секреторного иммуноглобулина А [39].

На третьем уровне пробиотики регулируют иммунный ответ организма посредством активации продукции противовоспалительных цитокинов (ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-10), стимуляцией врожденного иммунитета, модулированием функций дендритных клеток и моноцитов [26; 198].

Исследования последних лет посвящены использованию штаммов пробиотиков при атопическом дерматите и других кожных аллергических проявлениях [166; 175].

Нарушение кожного барьера инициирует последующий атопический марш, который может привести к аллергическим заболеваниям дыхательных путей: дети, страдающие атопическим дерматитом, более склонны к развитию аллергической астмы [258].

Измененный состав микробиоты кишечника у детей с аллергией позволяет предположить, что немедленная модификация послеродовой колонизации может быть полезна для профилактики аллергических заболеваний [231].

Выявление многочисленных положительных эффектов пробиотических штаммов, повлекло за собой предположение, что профилактическое назначение пробиотика в период беременности может предотвратить развитие атопических реакций в первые два года жизни ребенка [341].

Членами Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (Antonella Muraro, Graham Roberts) было проанализировано 74 исследования, которые включали 15 систематических обзоров, 32 рандомизированных контролируемых исследования, девять неслучайных сравнительных исследований (12%) и 19 когортных исследований. Большинство исследований было сосредоточено на предотвращении развития пищевой аллергии с раннего возраста [278].

Kalliomäki et al., предложено введение пробиотиков беременным женщинам и новорожденным в раннем постнатальном периоде. Они сообщили о снижении на 50% детской экземы [226; 160].

Та же группа также сообщила, что введение *Lactobacillus GG* матерям и младенцам в течение первых 6 месяцев после родов оказало положительное влияние на предотвращение появления ранних атопических заболеваний у детей высокого риска с заметным снижением астмы и экземы по сравнению с группой плацебо [229].

Это исследование проложило путь многим последующим исследованиям по использованию различных пробиотических штаммов для лечения и профилактики аллергических заболеваний, но результаты оказались спорными и противоречивыми [198; 239].

В частности, Корр et al. сообщает, что добавка *Lactobacillus GG* у беременных женщин и детей раннего возраста не была эффективной в снижении частоты заболеваемости атопическим дерматитом, либо тяжести заболевания у детей, но была связана с увеличением частоты эпизодов у них бронхообструкции [179].

Кроме того, в крупном мета-анализе было проведено сравнение между несколькими исследованиями, проведенными в 2001 и 2009 годах по назначению пробиотиков во время беременности и в раннем возрасте. Мета-анализ показал, что прием лактобактерий у беременных женщин может быть полезным в профилактике атопического дерматита у детей от 2 до 7 лет [242], в то время как смесь различных пробиотических штаммов не влияет на развитие атопического дерматита [351].

Результаты доклада Мајата с соавторами, показали умеренное снижение атопического дерматита у детей после одного месяца лечения *L. rhamnosus* и сопутствующее снижение TNF- α и α 1-АТ в фекалиях детей после потребления пробиотиков, по сравнению с группой плацебо [262].

В итальянском исследовании, проведенном в 2007 году на когорте 187 детей дошкольного возраста (119 с астмой, 131 с аллергическим ринитом и 63 с двумя этими проявлениями) было показано, что потребление кисломолочных продуктов,

содержащих *L. casei* DN-114 снижало на 33% количество рецидивов в год по сравнению с плацебо [354; 171].

Влияние смеси различных пробиотических штаммов были исследованы Kukkonen et al. в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании в когорте беременных женщин, которые принимали в течение 2 – 4 недель до родов смесь из штаммов *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *Bifidobacterium breve* Bb99, *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS, содержащую галакто-олигосахариды. Пробиотическое лечение не снизило частоту IgE-ассоциированных заболеваний у детей к 2 годам, но существенно предотвратило развитие атопического дерматита [243].

Другое недавнее исследование продемонстрировало отсутствие эффективности *Lactobacillus rhamnosus* в изменении состава микрофлоры кишечника. Потребление пробиотика 50 женщинами на поздних сроках беременности не влияло на состав кишечной микрофлоры новорожденных после 7 дней грудного вскармливания по сравнению с контрольной группой [220].

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало эффективность лечения атопического дерматита у взрослых добавлением на протяжении 16 недель *Lactobacillus salivarius* LS01. *Lactobacillus salivarius* LS01 ассоциировались с улучшением кожных проявлений, достоверным снижением стафилококков в фекалиях опытной группы и модуляцией Th1/Th2 цитокинового профиля [180; 277].

Широко исследовано применение пробиотических штаммов в терапии аллергических заболеваний и выдвинута гипотеза о том, что терапевтический потенциал этих бактериальных штаммов снижается с возрастом в связи с завершением колонизации кишечника и установлением аллергического фенотипа [196].

Большое количество исследований было посвящено главным образом терапевтическому применению пробиотиков в педиатрической практике, в частности в младенчестве и раннем детстве [220].

Исследование влияние добавок молочных смесей с *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116 или *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446 у детей в возрасте 3-6 месяцев, страдающих атопической экземой, по сравнению с плацебо не показало никакой пользы в лечении экземы после приема *L. paracasei* или *B. lactis* и никакого влияния на прогрессирование аллергии от 1 до 3 лет [180].

В 2015 г. Zuccotti et al. представили результаты мета-анализа, в котором на основании многочисленных исследований (4755 детей) пришли к выводу, что несмотря на неоднородность материалов и методов исследований, применение пробиотиков во время беременности и в течение первых месяцев жизни ребенка статистически достоверно снижает риск возникновения атопического дерматита [284; 363].

Японскими исследователями была доказана эффективность применения бифидобактерий *Bifidobacterium breve* M-16 V и *Bifidobacterium longum* BB536 у беременных женщин за 1 месяц до родов, а затем у их новорожденных детей в течение первых 6 месяцев жизни для первичной профилактики аллергопатологии [277; 190].

Fiocchi A. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в которое были включены женщины с аллергопатологией, показал, что назначение пробиотиков, содержащих штаммы *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* BB-12 беременным и кормящим женщинам почти на 70% уменьшает риск возникновения атопического дерматита у их детей в течение первых двух лет по сравнению с группой плацебо [188; 75].

В исследовании Karla Gale 415 беременных женщин, которые получали молочную пробиотическую добавку или плацебо за месяц до родов и три месяца кормления грудью, не было выявлено статистически достоверной разницы между группами сравнения [232; 38].

В исследовании Taylor AL et al. (2007) было показано, что использование *L. acidophilus* у детей до полугода жизни увеличивало риск развития аллергопатологии по сравнению с группой плацебо [218; 79].

В другом исследовании в комплексе с *L.rhamnosus* использовали *B.longum*, но не получили заметного положительного эффекта [328].

Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии издала согласительный документ по пищевой аллергии и анафилаксии, в котором сказано, что нет достоверных сведений, позволяющих рекомендовать назначение беременным женщинам пробиотических добавок для снижения риска развития у их детей пищевой аллергии [278].

Другие ведущие ассоциации и организации не представляют в своих документах данных по рекомендации назначения пробиотикотерапии беременным женщинам [198; 167].

Однако Всемирная аллергологическая организация дает рекомендацию по антенатальному назначению пробиотиков у детей группы риска по аллергопатологии, так как это позволяет снизить риск развития кожных проявлений аллергии [277; 334].

Рекомендации по ведению пациентов с атопическим дерматитом, принятые Американской академией дерматологии включают назначение пробиотиков в период беременности и лактации [198; 200].

В исследованиях, ставящих целью предотвращение развития аллергопатологии, чаще других использовались такие штаммы пробиотиков, как лактобактерии *L. rhamnosus* (в основном HN001 и GG), *L. Lactis*, *L. reuteri*, *L. acidophilus* и бифидобактерии *B. longum*, *B. bifidum*, *B. animalis*, *B. Lactis* [160;170].

Из тех микроорганизмов, которые участвуют в синтезе и разрушении гистамина, особый интерес представляют лактобациллы как физиологические регуляторы количества гистамина в различных локусах организма человека [222; 137].

Лактобациллы обладают широким перечнем свойств. Благодаря выраженным свойствам колонизационной резистентности лактобактерии подавляют рост патогенных и условно-патогенных бактерий, обеспечивая

сохранение нормобиоты экосистем кишечника и урогенитального тракта [125; 141].

У детей с пищевой аллергией на белок коровьего молока добавление в питание *Lactobacillus GG* улучшает клиническое течение аллергии путем протеолитического воздействия на казеин и подавления продукции IgE [127; 14; 97].

Некоторые разновидности лактобацилл обладают способностью воздействовать на цитокиновый профиль, например, штамм *Lactobacillus rhamnosus GG* [138; 170].

Установлено, что штаммы лактобактерий отличаются по своим свойствам, в том числе по иммуномодулирующей активности, которую некоторые виды лактобактерий проявляют, влияя на клеточные и гуморальные звенья иммунитета [37; 208; 299].

Один из основных механизмов действия лактобактерий на иммунную систему человека заключается в модулировании выработки провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а так же экспрессии рецепторов для восприятия цитокинов и антигенов [37; 221].

Поступая в кишечник, лактобактерии обеспечивают улучшение иммунологического барьера различных отделов пищеварительного тракта посредством достижения адекватного уровня IgA и уменьшения воспалительных реакций [221; 240].

В настоящее время большинство ученых сходятся во мнении, что лактобактерии способны уменьшать продукцию специфических иммуноглобулинов E в результате модуляции дифференцировки Th1 и Th2 лимфоцитов в сторону доминирования Th1 субпопуляции и изменения продукции цитокинов [283; 184].

Штамм *L. plantarum* NRIC0380 способен к индуцированию продукции ИЛ - 12 макрофагами, значительному увеличению синтеза спленоцитами интерферона- γ , увеличению продукции интерлейкина-10 и снижению уровня ИЛ-4 [352].

Эти результаты подтверждаются исследованиями других штаммов лактобактерий [259; 301]. Исследованиями с участием штамма *L. plantarum* NRIC0380 был доказан еще один механизм ингибирования продукции иммуноглобулина E, который связан с индукцией регуляторных клеток – CD4+CD25+ Treg клеток [40; 357].

Исследованиями выявлено, что лактобактерии кроме декарбоксилаз могут содержать гистаминазы, которые способны метаболизировать гистамин. Учитывая наличие этого свойства, лактобактерии могут использоваться для создания смеси микроорганизмов для получения гистаминаз в промышленных масштабах. Первоначально это свойство было выявлено у *L. leichmannii*, *L. delbrueckii*, *L. bulgaricus* [39;41].

Рубальским Е.О. с соавторами разработаны пробиотические композиции на основе консорциума штаммов *L. helveticus* JCH, *L. helveticus* NKJC и *L. casei* КАА, применение которых у *Mascara mulatta* способствовало либо полной элиминации бактерий, обладающих гистидиндекарбоксилазной активностью, либо существенно снижало концентрацию этих бактерий [107; 230].

Данное исследование доказало возможность применения консорциума штаммов, обладающих гистаминазной активностью для снижения аллергической настроенности организма [333; 50].

Способность этого консорциума к снижению риска аллергопатологии обусловлена двойным механизмом – с одной стороны гидролитическим дезаминированием гистамина ферментными системами штаммов, входящих в состав композиции, с другой стороны – антагонистической активностью применяемых штаммов в отношении бактерий, обладающих способностью к синтезу гистамина [44; 244].

Единичные исследования по экспериментальному применению пробиотических штаммов лактобацилл с учётом их диаминооксидазной активности показали эффективность для коррекции нарушений микрофлоры и

нормализации соотношения содержания гистамина в слюне у лиц групп риска по круглогодичному аллергическому риниту и атопическому дерматиту [56; 230].

Вышеизложенные данные свидетельствуют, что применение пробиотиков в качестве средства профилактики развития аллергических заболеваний находится в фокусе внимания ученых уже на протяжении долгого времени.

В связи с ростом распространенности аллергопатологии у детей первого года жизни необходимы дальнейшие исследования и усовершенствование методов ее первичной профилактики.

Исследования, проводимые в рамках данной работы, направлены на формирование микрoэкологических подходов в снижении степени риска реализации аллергической настроенности организма ребенка в заболевание посредством применения пробиотиков с заданными свойствами.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект и объем исследования

В работе представлены результаты сравнительного клинико-микробиологического обследования 110 пар «мать-дитя» с отягощенным наследственным анамнезом по аллергопатологии (основная группа): из них 70 – с нарушениями репродуктивного и соматического здоровья у женщин (группа I); 40 – условно здоровые (группа II). Группу сравнения составили 20 пар «мать-дитя» без наследственной отягощенности по аллергопатологии.

Критериями включения в основную группу являлись: срок гестации 32-34 недели, наличие аллергопатологии в анамнезе у беременной женщины, наличие у беременной женщины соматического и/или гинекологического заболеваний в стадии обострения или ремиссии (группа I) или отсутствие у беременной женщины соматических и гинекологических заболеваний (группа II). **Критериями включения** в группу сравнения были – срок гестации 32-34 недели, отсутствие аллергопатологии в анамнезе у беременной женщины, отсутствие соматических и гинекологических заболеваний у женщины.

В зависимости от вида превентивной коррекции I группа пар «мать-дитя» были разделены на три подгруппы, репрезентативные по степени выраженности микробиологических нарушений кишечника: подгруппа I А (n=24) – антенатальная профилактика, подгруппа I Б (n=28) – постнатальная, подгруппа I В (n=18) – не получившие по разным причинам биокоррекции.

У беременных (32-34 недели гестации) использовали пробиотический комплекс, разрешенный к применению у данной категории женщин, содержащий *L.acidophilus* NK-1 с доказанной диаминоксидазной активностью, *L.plantarum*, *L.casei*, *B.bifidum*, *B.longum*, *B.adolescentis*, инулин, олигофруктозу, курсом 14 дней по 1 капсуле 3 раза в день во время еды («Normospectrum for adults». Свидетельство о государственной регистрации №: 77.99.88.003.Е.002283.05.16).

У детей (1-3 месяца) использовали препарат, разрешенный к применению с 1 месяца жизни, содержащий штаммы *Lactobacillus rhamnosus* GG и фруктоолигосахариды, по 1 саше в день 14 дней («Normobact L». Свидетельство о государственной регистрации №: 16.01.78.003.Е.002243.08.13).

Оценка эффективности корригирующей терапии проводилась суммарно по клинико-микробиологическим данным. Учитывались – частота и сроки развития кожного аллергического процесса, тяжесть кожных аллергических реакций, частота и выраженность гастроинтестинальных проявлений, наличие инфекционно-воспалительных заболеваний (гнойно-воспалительные заболевания глаз, кожи, пупочной ранки, мочевых и дыхательных путей, кишечника), восстановление или повышение количественного и качественного уровня нормобиоты кишечника, снижение титра или исчезновение представителей условно-патогенных бактерий, признака гистаминообразования выделенных штаммов. Проспективное наблюдение осуществлялось до достижения детьми двухлетнего возраста. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Диагноз АтД ставился на основании критериев Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению атопического дерматита» (Москва, 2013). Для определения степени тяжести АтД использовалась полуколичественная шкала SCORAD-TIS.

Кожные высыпания, не соответствующие этим критериям, учитывались как кожные проявления пищевой аллергии (L27.2). Учитывались гастроинтестинальные проявления аллергии – тошнота, рвота, диарея, боли в животе, вызванные приемом пищи, оценивались копрологические данные. Согласно клиническим рекомендациям «Пищевая аллергия» Союза педиатров России (2016), назначалась диагностическая элиминационная диета сроком 1-3 недели, диагностическое введение продукта.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Бактериологическое обследование женщин проводилось однократно на сроке 32-34 недели гестации, детей дважды – до 1 месяца жизни и после проведенной коррекции в соответствии с отраслевым стандартом (Приказ МЗ РФ № 231 от 2003 г.).

Гистидиндекарбоксилазная активность определялась у 551 идентифицированных штаммов, изолированных из кишечника детей (303

штаммов при первичном обследовании и 248 при повторном) и 425 штаммов матерей качественным методом на среде Moeller с 1% L-гистидином (методика освоена в ФБУН МНИИЗМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии).

Интенсивность ГДА штамма оценивалась по степени изменения цвета индикатора (4-х бальная шкала) и учитывалась как высокая при обнаружении одного штамма на 3 или 4 балла, либо более двух на 1 или 2 балла. Низкая – не более двух штаммов на 1 или 2 балла.

Количественное определение гистаминообразования было определено у 42 кишечных штаммов ускоренным фотоэлектрокалориметрическим методом (в описании В. М. Никитина). Методы исследования представлены на рисунке 2.

Обследования проводились на базе консультативной детской поликлиники ГАУЗ ГКБ №2 г. Оренбурга (главный врач – Нефедов Д.В.), детских поликлиник №3 и №4 ГАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга (главный врач – к.м.н. С.Б.Чолоян), бактериологической и клинической лабораторий ГАУЗ ГКБ №2 (врач-бактериолог – Кушкенбаева Д.Р.), санитарно-гигиенического отдела лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Оренбургской области» (заведующая лабораторией – Е.В. Ахримова).

Метод качественного определения гистидиндекарбоксилазной активности бактерий освоен автором на базе лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им.Г.Н.Габричевского» (заведующая лабораторией д.б.н. Воропаева Е.А.).

Беременным женщинам была предоставлена подробная информация о цели и ходе проводимого исследования, получено письменное информированное согласие. Диссертационное исследование одобрено с этической позиции локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава РФ.

<p>Анализ анамнестических данных и клиническое обследование</p> <ul style="list-style-type: none"> - медицинская карта амбулаторного больного (форма № 025/у-04), - материалы анкетирования матерей, - данные объективного осмотра детей, - оценка тяжести АтД по шкале SCORAD-TIS, качество жизни младенцев, по шкале IDLQI, - оценка диагностической элиминационной диеты, - оценка диагностического введения продукта 	<p>Специальные методы исследования (проведены автором диссертации)</p> <ul style="list-style-type: none"> - бактериологическое исследование фекалий, - бактериологическое исследование посевов с кожи, - определение антибиотикограммы, - определение гистидиндекарбоксилазной активности штаммов кишечника и кожи качественным методом, - определение гистидиндекарбоксилазной активности кишечных штаммов ускоренным фотоэлектрокалориметрическим методом в описании В. М. Никитина 	<p>Общеклинические и инструментальные методы исследования (по данным историй развития ребенка)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ОАК с расчетом лейкоцитарных индексов, - копрограмма, - УЗИ органов пищеварительной системы: печени, желчного пузыря, поджелудочной железы,
---	---	---

Рисунок 2 – Методы исследования

2.2. Клиническое обследование детей

Анализ показателей анте/интра/постнатальных факторов риска микрoэкологических нарушений кишечника проводился с помощью анализа проведенного анкетирования беременных женщин. Анкета содержала информацию о наследственном анамнезе, аллергологическом статусе матерей, особенностях течения беременности, родов, послеродового периода у матери, особенности течения неонатального периода, наличие и характер соматической патологии матери и ребенка, характер вскармливания ребенка.

Кожные высыпания, соответствующие критериям, представленным в «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению atopического дерматита» (2013), учитывались как АтД.

У детей с АтД оценивались: сроки манифестации заболевания, тяжесть кожного поражения, характер течения заболевания. Оценка степени тяжести АтД проводилась с использованием полуколичественной шкалы SCORAD-TIS (Severity scoring of atopical dermatitis: the SCORAD index – Three Item Severity) [293].

Индекс SCORAD разработан Европейской целевой группой по atopическому дерматиту (ETFAD) и является наиболее широко используемой и валидированной шкалой оценки тяжести atopического дерматита и включает как субъективные, так и объективные показатели. Поскольку индекс SCORAD является трудоемким и сложным для использования в повседневной практике, кроме того, дети до 7 лет не могут достоверно оценить степень своих субъективных ощущений, была разработана оценка тяжести по трем пунктам (TIS). Оценка TIS является более простой и менее трудоемкой системой подсчета, используя только 3 (из 6) элементов интенсивности индекса SCORAD.

Оценивалась распространенность кожных поражений (А) – по правилу «девяток» и интенсивность клинических проявлений (В), расчет производился по формуле $A/5 + 7B/2$.

Оценивалось качество жизни младенцев по IDLQI (дерматологический индекс качества жизни младенца) автоматическим способом через сайт «Общество помощи больным atopическим дерматитом, 2015», <http://www.atopic.ru/phase/idlqi.php>.

Кожные высыпания, не соответствующие этим критериям, учитывались как кожные проявления пищевой аллергии (L27.2 – дерматит, связанный с приемом пищи).

Учитывались гастроинтестинальные проявления аллергии – тошнота, рвота, диарея, боли в животе, вызванные приемом пищи, оценивались копрологические данные. Согласно клиническим рекомендациям «Пищевая

аллергия» Союза педиатров России, 2016, назначалась диагностическая элиминационная диета сроком 1-3 недели, диагностическое введение продукта.

Учитывалась частота развития инфекционно-воспалительных заболеваний (гнойно-воспалительные заболевания глаз, кожи, пупочной ранки, мочевых и дыхательных путей, кишечника).

2.3. Лабораторные методы исследования

В ходе работы проведено 200 бактериологических исследований фекалий детей и 130 матерей, выделены и идентифицированы до рода 1156, до вида 757 штаммов микроорганизмов.

Проведено 25 бактериологических исследований посевов с кожи.

Чувствительность к 18 антимикробным препаратам определена у 772 штаммов.

Гистидиндекарбоксилазная активность кишечных бактерий определялась качественным методом у 551 идентифицированного штамма, выделенного из кишечника детей (303 штаммов при первичном обследовании и 248 при повторном) и 425 штаммов матерей на среде Moeller с 1% L-гистидином.

Дополнительно у 42 кишечных штаммов гистидиндекарбоксилазная активность была определена ускоренным фотоэлектрокалориметрическим методом в описании В.М. Никитина.

Была определена гистидиндекарбоксилазная активность 25 штаммов, выделенных с кожи детей, больных атопическим дерматитом.

Исследование состава микробиоты кишечника детей с определением гистидиндекарбоксилазной активности выделенных штаммов осуществляли первый раз в возрасте до 1 месяца, второй раз – через 14-30 дней после проведенной коррекции и/или при манифестации гастроинтестинальных и/или кожных проявлений аллергии. Исследование состава микробиоты кишечника

матерей с определением гистидиндекарбоксилазной активности штаммов проводили однократно на сроке 32-34 недели гестации.

2.3.1. Бактериологическое исследование фекалий

Выделение и идентификацию микроорганизмов проводили по общепринятым методикам на основании морфологических, культуральных и биохимических свойств (Приказ № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений», руководству по микробиологии «Медицинская микробиология») [98; 95; 48].

Оценку полученных данных проводили по отраслевому стандарту «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003).

Забор материала для бактериологического исследования осуществляли из последней порции фекалий в одноразовый стерильный контейнер с завинчивающейся крышкой и ложечкой, после чего доставляли в лабораторию в течение 1,5-2 часов. В лаборатории в стерильные пенициллиновые флаконы к навеске кала добавляли физиологический раствор и гомогенизировали, чтобы получить взвесь фекалий с исходным разведением 1:10. Из полученной взвеси фекалий готовили десятикратные серийные разведения от 10^3 до 10^8 . Затем по 0,1 мл из соответствующих разведений исследуемого материала засеивали на селективные питательные среды.

Для выделения бифидобактерий и анаэробных кокков использовали полужидкую бифидум-среду (г. Оболенск, Россия). Среду разливали в пробирки высоким столбиком по 10 мл, после чего стерилизовали при 0,5 Мпа в течение 30 мин. Перед посевом пробирки со средой прогревали на водяной бане при 80°C в течение 20 мин и охлаждали до 37°C . Затем производили посев из 10^7 и 10^8 разведений. Метод определения бифидобактерий основан на способности бифидобактерий расти в питательных средах, разлитых высоким столбиком в

пробирках при температуре 37°C и образовывать в них через 48-72 ч гвоздикообразные характерные колонии. Анаэробные кокки росли в толще среды, образуя белый осадок на дне пробирки. Из изолированных колоний делали препараты, окрашивали по Граму и микроскопировали. В мазках бифидобактерии обычно располагались в форме «китайских иероглифов» или имели форму палочек с раздвоенными на концах или булавовидными утолщениями, расположенных в форме буквы «V», «X», «Y». Для идентификации бифидобактерий и анаэробных кокков использовали тест – систему API® 20A (bio Mérieux, Франция) согласно инструкции.

Лактобактерии выделяли на среде MRS AGAR (Spain). Посев производили из 10^3 и 10^5 разведений с добавлением в средусорбиновой кислоты для подавления роста грибов. Чашки с посевами инкубировали в анаэроостатах, продутых газовой смесью, в течение 48 ч при температуре 37°C. На этой среде лактобактерии образовывали мелкие нежные колонии с гладкими или изрезанными краями. Из всех типов колоний делали мазки и окрашивали по Граму.

Бактероиды выделяли на кровяном анаэробном бактоагар с канамицином и желчью. Чашки инкубировали в анаэробных условиях в течение 2-х суток при температуре 37°C. Колонии на кровяном агаре круглые, гладкие, блестящие, слизистые, мелкие. Рост сопровождался характерным специфическим запахом. Подсчет колоний проводили с учетом морфологии и каталазного теста. Делали мазки из всех типов колоний, изучая морфологию микроорганизмов, окрашивали по Граму.

Клостридии выделяли путем посева на плотную среду RCM OXOID CM 151. Селективными средами были TSC agar TSN agar. Готовую к применению среду разливали в стерильные пробирки. Исследуемый материал перемешивали со средой по всему объёму пробирки. Пробирки закрывали стерильными ватно-марлевыми пробками, инкубировали при 37°C в течение 16-18 часов. Клостридии растут в виде чёрных колоний, часто давая почернение всего столбика среды. Для

идентификации использовали тест – систему API® 20A (bio Mérieux, Франция) согласно инструкции.

Бактерии из семейства Enterobacteriaceae выделяли на среде агар Эндо-ГРМ (г. Оболенск, Россия) и среде Левина-ГРМ (г. Оболенск, Россия). Посев производили из 10⁵ и 10⁷ разведений и инкубировали в термостате при 37°C в течение 48ч. На среде Эндо E.coli образовывали крупные темно- красные колонии с металлическим отливом, на среде Левина – черные колонии, также с металлическим отливом. Лактозо-отрицательные энтеробактерии образовывали светлые колонии, от светло-розовых до прозрачных, бесцветных. Идентификацию проводили с помощью биохимических тест-систем API® 20 E (bio Mérieux, Франция) согласно инструкции.

Стафилококки выделяли на питательной среде для выделения стафилококков «Стафилококкагар» (г. Оболенск, Россия) из 10¹ и 10⁴ разведений. Чашки Петри инкубировали в термостате при 37°C в течение 48 ч. S. aureus образует на этой среде большие, круглые, золотисто-желтые колонии. Морфологические свойства микроорганизмов изучали в мазках, окрашивали по Граму. Определение видовой принадлежности проводили с помощью тестов на плазмокоагулазу, хлопьеобразование, способности сбраживать маннит, наличия гемолизирующих свойств, выявляемых при росте на кровяном агаре, а также с помощью биохимических тест-систем API® 20 Staph (bio Mérieux, Франция) согласно инструкции.

Энтерококки выделяли на энтерококкагаре (г. Оболенск, Россия). Посев производили из 10³ и 10⁵ разведений. Чашки инкубировали в термостате при 37°C в течение 48 ч. Энтерококки чаще вырастали в виде мелких, выпуклых, гладких, полупрозрачных серовато-белых колоний. Морфологические свойства микроорганизмов изучали в мазках, окрашенных по Граму, проводили тесты на наличие каталазы и оксидазы (отсутствие активности). Идентификацию проводили с помощью биохимических тест – систем API® 20 Strept (bio Mérieux, Франция) согласно инструкции.

Дрожжеподобные грибы выделяли на среде Sabouraud Dextrose agar (Spain) с добавлением ампиокса 500 мг/л для подавления роста сопутствующей микрофлоры. Посев производили из 10^1 и 10^3 разведений. Чашки Петри инкубировали при 28°C в течение 48 ч. Грибы рода *Candida* определяли по наличию белых матовых колоний на чашках. При микроскопии колония микроорганизмов из рода *Candida* состояла из овальных, почкующихся клеток размером 6-10 мкм в диаметре, по периферии колоний могли встречаться нити псевдомицелия. Морфологические свойства плесневых грибов определяли микроскопически. Идентификацию грибов производили с помощью биохимических тест-систем API® 20 C AUX (bio Mérieux, Франция).

Количество микроорганизмов каждого вида в грамме исследуемого материала подсчитывали по формуле:

$$K = E * 10^{n+1},$$

где K – количество микроорганизмов,

E – количество выросших колоний в данном разведении,

n – степень разведения.

Данные, полученные при проведении количественного микробиологического анализа были представлены в lg числа колониеобразующих единиц на 1 г исследуемого материала (КОЕ/г).

2.3.2 Бактериологическое исследование посевов с кожи

Забор материала осуществлялся стерильным тампоном-зондом с пораженного участка кожи, помещался в полимерную пробирку с транспортной средой (Ningbo Greetmed, China) и доставлялся в лабораторию в течение 24 часов.

Посев осуществлялся на кровяной агар для выделения энтеробактерий, стафилококков, стрептококков, грибов), на ЖСА для выделения стафилококков, среду Сабуро для выделения грибов.

С выращенных колоний делали мазки, окрашивали по Грамму. Отсеивали на чистую культуру на кровяной агар. Проводили ее идентификацию.

2.3.3 Определение антибиотикочувствительности бактерий

Определение чувствительности к антибиотикам проводили диско-диффузионным методом (тест Кирби и Бауэра) на агаре Мюллера-Хинтона и АГВ, а также других питательных средах, соответствующих пищевым потребностям микроорганизмов. После инкубации при 37°C в течение времени, необходимого для роста тестируемой культуры, в аэробных или анаэробных условиях, измеряли диаметры зон задержки роста в миллиметрах. Размеры зон, полученные в опыте, сравнивали с величинами зон задержки роста, указанными в инструкциях, прилагаемых к дискам, после чего выделенные микроорганизмы относили к чувствительным, умеренно чувствительным или резистентным.

2.3.4 Методика качественного определения гистидиндекарбоксилазной активности микроорганизмов

Методика освоена в ФБУН МНИИЗМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии, заведующая лабораторией д.б.н. Е.А. Воропаева. Методика описана в пособии для врачей-микробиологов и аллергологов "Гистаминпродуцирующие бактерии ротоглотки как дополнительный прогностический показатель степени тяжести заболевания и развития острого приступа бронхоспазма у детей, страдающих бронхиальной астмой", д. м. н., проф. Б. А. Шендеров, к. б. н. А. М. Амерханова, к. б. н. О. А. Кондракова, Е.А. Воропаева, утверждено МЗ РФ 25 декабря 2001 г.

Качественное определение продукции гистамина микроорганизмами проводили на среде Moeller ("Difco", США), традиционно используемой для определения бактериальных декарбоксилаз аминокислот, содержащей на 1 литр:

пептон – 5 г,

мясной экстракт – 5 г,

бромкрезоловый пурпурный – 0,01 г,

крезоловый красный – 0,005 г,

декстрозу – 0,5 г,

пиридоксаль – 0,005 г,
 1% L-гистидина,
 рН 6,0±0,2.

Среду разливали по 3 мл в серологические пробирки. Стерилизовали при 0,5 атм 30 минут. Готовая среда имела соломенно-жёлтый цвет. Для определения гистидиндекарбоксилазной активности в пробирки со средой вносили 0,1 мл суспензии 24 часовой агаровой культуры в 0,9% физиологическом растворе хлорида натрия (концентрация 3,0 единицы для определения мутности бактериальных взвесей на приборе дансилومتر). Для создания анаэробных условий на поверхность среды наносили стерильное вазелиновое масло (слоем 4-5 мм). Результаты качественной реакции учитывали через 24, 48, 72 и 96 часов инкубации при 37° С. Степень изменения цвета индикатора (от соломенно-желтого до темно-фиолетового) учитывали по 4-х бальной шкале.

Рассчитывается средний балл (СБ) по формуле:

$$\text{СБ} = \frac{n_1x_1 + n_2x_2 + n_3x_3 + n_4x_4}{N}, \text{ где}$$

n_1, n_2, n_3, n_4 – число штаммов с положительной реакцией;

1, 2, 3, 4 – баллы;

N – общее число исследованных культур.

2.3.5 Определение гистидиндекарбоксилазной активности чистой выделенной культуры микробов или смывой микробной взвеси ускоренным методом в описании В.М. Никитина

Метод описан в патенте на изобретение № 2195666, 27.12.2002 «Способ комплексной диагностики аллергии у детей с инфекционной патологией» Мотавкина Н.С., Чубенко Г.И.

Принцип метода заключается во взаимодействии бактериальных гистидиндекарбоксилаз с аминокислотой гистидином, в процессе которого

происходит его дезаминирование. Под влиянием добавленного реактива Несслера освобождаются амины, в данном случае гистамин, выпадающие в виде мутного осадка, который регистрируется на аппарате фотометр КФК-3-«ЗОМЗ».

Последовательность выполнения реакции:

1. Суточную культуру микробов (или смесь) смывают изотоническим раствором, или дистиллированной водой, или ацетатным буфером с рН 5,4. Дважды отмывают в нем центрифугированием.

2. Отмытый бактериальный осадок ресуспендируют в 5-6 мл ацетатного буфера и разливают по 2 пробиркам по 1,5-2 мл.

3. В первую пробирку вносят 0,1 мл 0,02 М раствора гистидина. Во второй пробирке (контроль) культуру убивают кипячением, остужают и также добавляют ту же аминокислоту.

4. Пробирки встряхивают, инкубируют при + 37°C в течение часа.

5. Пробирки с содержимым центрифугируют при 2000-3000 тыс. об/мин. в течение 10-20 мин.

6. Берут 0,1-0,2 мл надосадочного субстрата приливают дистиллированную воду до 2 мл и 0,2 мл реактива Несслера.

7. Учет результатов проводят на КФК против контрольной (кипяченой) пробы при длине волны 400 нм.

2.4. Статистическая обработка полученных данных

Использовались методы параметрической и непараметрической статистики [93]. Математическая обработка данных проведена на персональном компьютере Intel ® Core (TM) i7 CPU в среде Windows 7 с использованием программы Microsoft Office Excel 2010, статистического пакета Statistica 6.0 фирмы STATSOFT [25; 60]. Определяемые величины: средняя арифметическая (M), ошибка средней арифметической (m). Критерии достоверности: χ^2 Пирсона, угловой критерий Фишера. Вычислялись показатели отношения шансов (ОШ) и

его 95% доверительный интервал (ДИ). Направление и сила корреляции оценивалась с помощью анализа ранговой корреляции по Spearman (r). Общее направление сдвига исследуемых признаков оценивалось по G- критерию знаков. Статистически достоверными принимались результаты при p не более 0,05. При p близкой к 0, применяли запись $p \approx 0$.

ГЛАВА 3. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

3.1. Клинико-anamнестическая характеристика детей исследуемых групп

В целях выявления факторов риска внутриутробной сенсибилизации плода к аллергенам, поступающим из организма матери и способствующих реализации аллергической настроенности, нами были проанализированы течение беременности и родов у матерей, а также здоровье их детей в зависимости от условий их внутриутробного развития.

Анализ состояния здоровья матерей группы I, показал, что до наступления беременности у этих женщин имелись нарушения репродуктивной системы: миома матки $8,6 \pm 3,4\%$, дисфункция яичников $11,5 \pm 3,8\%$. У $18,6 \pm 4,7\%$ женщин в анамнезе случался выкидыш на ранних сроках беременности, у $14,3 \pm 4,2\%$ – замершая беременность. Прерывание беременности в анамнезе было у $31,5 \pm 5,6\%$ женщин. Почти у половины женщин группы I регистрировался рецидивирующий кандидозный кольпит ($45,8 \pm 6,0\%$). Лечение эрозии шейки матки перенесли $42,9 \pm 5,9\%$ женщин. У $31,5 \pm 5,6\%$ обследованных имел место хронический аднексит, у $34,3 \pm 5,7\%$ – бактериальный вагинит, у $17,2 \pm 4,5\%$ – хламидиоз, $11,5 \pm 3,8\%$ – уреаплазмоз.

У матерей группы II также были нарушения репродуктивного здоровья, однако встречались они значительно реже: эрозия шейки матки ($15,0 \pm 5,6\%$), дисфункция яичников ($12,5 \pm 5,2\%$), кандидозный кольпит ($17,5 \pm 6,0\%$), бактериальный вагиноз ($15,0 \pm 5,6\%$) (таблица 3.1.1).

У большинства женщин группы I ($82,9 \pm 4,5\%$) отмечалась соматическая патология. Часто у женщин группы I регистрировались заболевания желудочно-кишечного тракта ($51,4 \pm 6,0\%$) относительно женщин группы II, где заболевания ЖКТ регистрировались у $22,5 \pm 6,6\%$ (ОШ=2,6 (ДИ=1,1-5,8); $\chi^2=4,1$; $p=0,042$). У

25,8±5,2% женщин группы I отмечалась патология гепатобилиарной системы и у 12,5±5,2% группы II (ОШ=2,5 (ДИ=0,9-7,1); $\chi^2=2,4$; $p=0,125$).

Таблица 3.1.1 – Гинекологические заболевания матерей группы I и группы II (M±m, %)

Нозология	Группа I (n=70)	Группа II (n=40)	ОШ (ДИ); χ^2 ; p
Кандидозный кольпит*	45,8±6,0	17,5±6,0	ОШ=4(ДИ=1,5-10,2); $\chi^2=7,7$; $p=0,006$
Эрозия шейки матки*	42,9 ±5,9	15,0±5,6	ОШ=4,3(ДИ=1,6-11,4); $\chi^2=7,8$; $p=0,005$
Хронический аднексит*	31,5±5,6	12,5±5,2	ОШ=3,2 (ДИ=1,1-9,3); $\chi^2=4$; $p=0,047$
Бактериальный вагинит*	34,3±5,7	15,0±5,6	ОШ=3 (ДИ=1,1-8); $\chi^2=3,9$; $p=0,05$
Хламидиоз	17,2±4,5	12,5±5,2	ОШ=1 (ДИ=0,3-2,7); $\chi^2=0$; $p=0,83$
Уреаплазмоз	11,5±3,8	7,5±4,2	ОШ=1,6 (ДИ=0,4-6,4); $\chi^2=0,1$; $p=0,741$

* – разница статистически значима ($\chi^2>3,84$; $p<0,05$)

У матерей группы I чаще регистрировалась патология сердечно-сосудистой системы (37,1±5,8%) по сравнению с матерями группы II (15,0±5,6%) (ОШ=3,1 (ДИ=1,2-7,8); $\chi^2=4,9$; $p=0,026$). Хроническая патология респираторного тракта наблюдались у 31,4±5,5% матерей группы I и 12,5±5,2 % матерей группы II (ОШ=3 (ДИ=1,1-7,9); $\chi^2=4$; $p=0,047$). Хронической патологией мочеполовой системы страдали 31,4±5,5% матерей группы I, 7,5±4,2% матерей группы II (ОШ=3,4 (ДИ=1,2-9,1); $\chi^2=4,8$; $p=0,028$). Патология желез внутренней секреции отмечалась у 25,8±5,2% матерей группы I и у 7,5±4,2% матерей группы II (ОШ=4 (ДИ=1,3-12,3); $\chi^2=4,9$; $p=0,026$). Анемия регистрировалась у 40±5,9% матерей группы I (ОШ=3,2 (ДИ=1,3-7,8); $\chi^2=5,5$; $p=0,02$), 15,0±5,6% матерей группы II.

У большинства женщин группы I (65,8±5,7%) отмечалась сочетанная соматическая патология и патология половой сферы, патология нескольких систем и органов (рисунок 3.1.1).

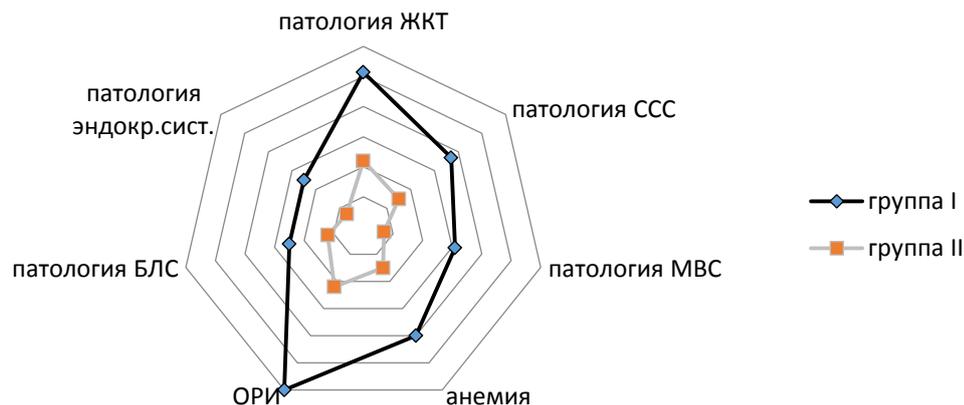


Рисунок 3.1.1 – Структура соматической патологии беременных женщин обследуемых групп

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) во время беременности перенесли $60,0 \pm 5,9\%$ матерей группы I (ОШ=3,6 (ДИ=1,6-8,4); $\chi^2=8,2$; $p=0,004$), по сравнению с $22,5 \pm 6,6\%$ в группе II.

Наличие большего количества соматических и гинекологических заболеваний у женщин группы I стало причиной достоверно более частого назначения им лекарственных препаратов во время беременности по сравнению с матерями группы II (ОШ=3,8 (ДИ=1,6-8,9); $\chi^2=8,9$; $p=0,003$).

В наблюдаемых группах детей установлено, что $22,9 \pm 5,0\%$ матерей группы I курили во время беременности, незначительно снизив количество выкуриваемых сигарет в день, в то время как в группы II курили лишь $7,5 \pm 4,2\%$ матерей (ОШ=4,1 (ДИ=1,2-13,8); $\chi^2=4,5$; $p=0,033$).

Не вызывает сомнений тот факт, что для формирования здоровья будущего ребенка необходимым условием является полноценное питание его матери. Питание женщины – питание ее микробиоты и микробиоты ребенка. Рациональное питание беременной женщины обеспечивает поддержание ее микрoэкологического здоровья и адекватное становление микробиоты ребенка.

В рационе матерей обследуемых групп присутствовали высокоаллергенные продукты. У $54,3 \pm 8,4\%$ матерей группы I и у $38,7 \pm 5,6\%$ матерей группы II отмечалось употребление цельного коровьего молока; у $62,9 \pm 8,2\%$ матерей группы I, $42,5 \pm 5,6\%$ матерей группы II яиц; цитрусовые, красные ягоды употребляли $57,2 \pm 8,4\%$ матерей группы I и $45,0 \pm 5,5\%$ матерей группы II; рыбу и морепродукты $37,2 \pm 8,2\%$ матерей группы I, $34,7 \pm 5,5\%$ матерей группы II; хлебобулочные изделия $65,8 \pm 8,0\%$ матерей группы I, $57,5 \pm 5,7\%$ матерей группы II; орехи, кондитерские изделия $71,5 \pm 7,6\%$ матерей группы I и $47,5,0 \pm 5,8\%$ матерей группы II (рисунок 3.1.2).

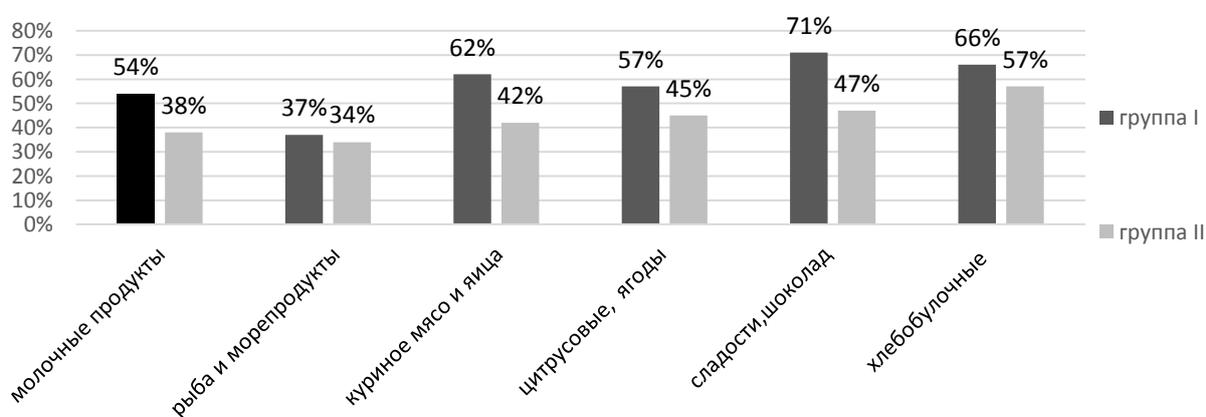


Рисунок 3.1.2 – Пищевые предпочтения женщин во время беременности

Женщины основной группы имели в анамнезе различные проявления аллергопатологии (рисунок 3.1.3), которые обострялись во время беременности у $27,2 \pm 7,7\%$ беременных женщин группы I и у $12,5 \pm 5,2\%$ группы II. Наличие аллергопатологии у обоих родителей отмечалось в половине случаев ($54,3 \pm 9,1\%$).

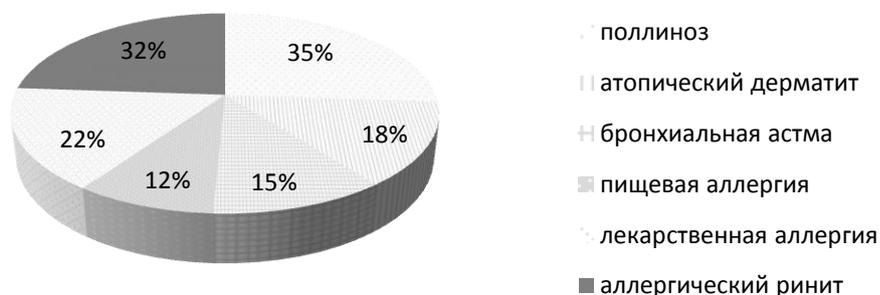


Рисунок 3.1.3 – Структура аллергической патологии родителей

Неблагополучие в здоровье женщин группы I нашло свое отражение в особенностях протекания у них беременности. Мониторинг течения беременности женщин этой группы выявил наличие осложнений у большинства из них ($85,8 \pm 4,2\%$).

Основными неблагоприятными факторами первого триместра беременности были: ранний токсикоз, который отмечался у $65,8 \pm 5,7\%$ беременных, угроза прерывания беременности ($57,2 \pm 5,9\%$), кровянистые выделения из половых путей, требовавшие терапевтического вмешательства ($17,2 \pm 4,5\%$).

Второй триместр протекал относительно благоприятно, но у $17,2 \pm 4,5\%$ женщин имела место угроза прерывания беременности. В третьем триместре течение беременности осложнилось развитием гестоза у $45,8 \pm 6,0\%$ женщин, проявлениями которого были отеки ($37,2 \pm 5,8\%$), нефропатия ($20,0 \pm 4,8\%$), повышение артериального давления ($14,3 \pm 4,2\%$). По данным инструментальных методов исследования, признаки фетоплацентарной недостаточности (ФПН) были зарегистрированы у $42,9 \pm 5,9\%$, многоводия – у $25,8 \pm 5,2\%$, маловодия – у $14,3 \pm 4,2\%$, хронической внутриутробной гипоксии плода (ХВГП) у $38,6 \pm 5,8\%$ (рисунок 3.1.4).

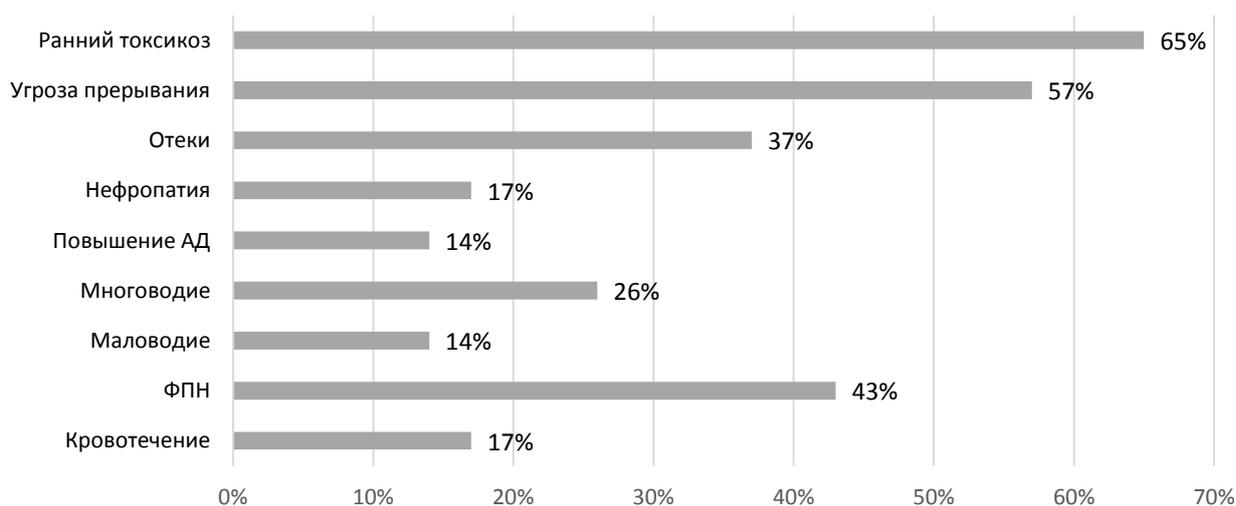


Рисунок 3.1.4 – Факторы риска беременности матерей группы I

Осложнения в родах наблюдались у $25,8 \pm 5,2\%$ матерей группы I. Родоразрешение через естественные родовые пути произошло у $82,8 \pm 4,5\%$ женщин, путем кесарева сечения у $25,8 \pm 5,0\%$. Слабость родовой деятельности была в $22,9 \pm 5,0\%$ случаев, стимуляция родовой деятельности проводилась у $14,3 \pm 4,2\%$ рожениц. Стремительные роды имели место в $11,5 \pm 3,8\%$ случаев. Длительный безводный период (более 6 часов) имел место у $20,0 \pm 4,8\%$ женщин. Мекониальные воды отмечались в $17,2 \pm 4,5\%$ случаев.

У большинства женщин группы I ($60,0 \pm 5,9\%$) послеродовый период протекал относительно благоприятно. Однако в структуре осложнений присутствовали отклонения в сроках субинволюции матки ($17,2 \pm 4,5\%$), $22,9 \pm 5,0\%$ женщин получали антибактериальную терапию в связи с наличием у них бактериальных осложнений послеродового периода в виде эндометрита ($5,8 \pm 2,8\%$), мастита ($8,6 \pm 3,4\%$), повышения температуры тела ($11,5 \pm 3,8\%$).

Особенности течения беременности, родов и послеродового периода в группе I и группе II приведены в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2 – Частота встречаемости перинатальных факторов риска у детей группы I и группы II ($M \pm m$, %)

Факторы риска	Группа I (n=70)		Группа II (n=40)		ОШ (ДИ); χ^2 ; p
	Абс.	%	Абс.	%	
Ранний токсикоз*	46	$65,8 \pm 5,7$	9	$22,5 \pm 4,8$	ОШ=6,6(ДИ=2,7-16,1); $\chi^2=17,3$; p=0
Угроза прерывания*	40	$57,2 \pm 5,9$	8	$20,0 \pm 4,7$	ОШ=5,3(ДИ=2,2-13,2); $\chi^2=12,8$; p=0
Кровотечения*	12	$17,2 \pm 4,5$	1	$2,5 \pm 2,5$	ОШ=8,1(ДИ=1-64,6); $\chi^2=3,9$; p=0,048
Отеки*	26	$37,2 \pm 5,8$	6	$15,0 \pm 4,1$	ОШ=3,3(ДИ=1,2-9); $\chi^2=5$; p=0,025
Нефропатия*	14	$20,0 \pm 4,8$	1	$2,5 \pm 2,5$	ОШ=9,8(ДИ=1,2-77); $\chi^2=5,2$; p=0,022
Повышение АД	10	$14,3 \pm 4,2$	2	$5,0 \pm 2,6$	ОШ=3,2(ДИ=0,7-15,2); $\chi^2=1,4$; p=0,236

Факторы риска	Группа I (n=70)		Группа II (n=40)		ОШ (ДИ); χ^2 ; p
	Абс.	%	Абс.	%	
Многоводие*	18	25,8±5,2	3	7,5±2,9	ОШ=4,3(ДИ=1,2-15); $\chi^2=4,4$; p=0,037
Маловодие	10	14,3±4,2	3	7,5±2,9	ОШ=2,1(ДИ=0,5-8); $\chi^2=0,6$; p=0,451
ФПН*	30	42,9±5,9	7	17,5±4,4	ОШ=3,5(ДИ=1,4-9,1); $\chi^2=6,2$; p=0,012
ХВГП*	27	38,6±5,8	6	15,0±5,6	ОШ=3,6(ДИ=1,3-9,6); $\chi^2=5,7$; p=0,017
Кесарево сечение*	18	25,8±5,0	3	7,5±2,9	ОШ=4,3(ДИ=1,2-15); $\chi^2=4,4$; p=0,037
Стремительные роды	8	11,5±3,8	3	7,5±2,9	ОШ=1,6(ДИ=0,4-6,4); $\chi^2=0,1$; p=0,741
Стимуляция родов	10	14,3±4,2	4	10,0±3,4	ОШ=1,5(ДИ=0,4-5,1); $\chi^2=0,1$; p=0,725
Длительный безводный период	14	20,0±4,8	4	10,0±3,4	ОШ=2,3(ДИ=0,7-7,4); $\chi^2=1,2$; p=0,273
Субинволюция матки	12	17,2±4,5	2	5,0±2,9	ОШ=3,9(ДИ=0,8-18,6); $\chi^2=2,4$; p=0,123
Эндометриит	4	5,8±2,8	-	-	-
Послеродовая гипертермия	8	11,5±3,8	-	-	-
Антибиотикотерапия*	16	22,9±5,0	2	5,0±2,3	ОШ=5,6(ДИ=1,2-25,9); $\chi^2=4,7$; p=0,03
Мекониальные воды*	1 5	21,5 ±4,5	1 5	5,0 ±2,3	ОШ=5,2(ДИ=1,1-24); $\chi^2=4,1$; p=0,044

* – разница статистически значима ($\chi^2 > 3,84$; p < 0,05)

Из приведенных данных следует, что осложнения беременности, родов, послеродового периода имели место у матерей группы I и группы II. Однако в большинстве случаев частота их встречаемости была значительно ниже ($\chi^2 > 3,84$;

$p < 0,05$) у матерей группы II: ФПН ($17,5 \pm 4,4\%$), ранний токсикоз ($22,5 \pm 4,8\%$), угроза прерывания ($20,0 \pm 4,7\%$), отеки ($15,0 \pm 4,1\%$), кровотечение ($2,5 \pm 2,5\%$), мекониальное окрашивание околоплодных вод ($5,0 \pm 2,3\%$), антибиотикотерапия ($5,0 \pm 2,3\%$), многоводие ($7,5 \pm 2,9\%$). У женщин этой группы не регистрировались такие осложнения, как эндометрит, послеродовая гипертермия.

Анализ течения перинатального периода в исследуемых группах показал, что нарушение соматического и репродуктивного здоровья женщины негативно отражается на течении ее беременности, что в свою очередь приводит к неблагоприятным внутриутробным условиям жизни плода и его хронической гипоксии. Эти факторы, вызывая гипоксию внутренних органов будущего ребенка, в том числе кишечника, формируют предпосылки для нарушения микроэкологической адаптации, внутриутробного инфицирования плода, врожденного снижения микроэкологической и иммунологической резистентности ребенка.

Достоверно чаще ($21,5 \pm 4,5\%$) дети группы I рождались раньше срока по сравнению с $5,0 \pm 2,3\%$ детей группы II ($\chi^2 = 4,1$; $p = 0,044$).

У $21,5 \pm 4,5\%$ новорожденных группы I была низкая оценка по шкале Апгар (5-6 баллов), по сравнению с $5,0 \pm 2,3\%$ новорожденными группы II ($\chi^2 = 4,1$; $p = 0,044$). Результаты анализа антропометрических данных новорожденных выявили, что у детей группы I показатели массы и длина тела были ниже по сравнению с детьми группы II (таблица 3.1.3.).

Таблица 3.1.3 – Показатели физического развития новорожденных детей (M±m)

Параметры	Группа I	Группа II
Масса тела (г)	$2807,2 \pm 97,5^*$	$3495,0 \pm 154,1$
Длина тела (см)	$47,9 \pm 0,9$	$51,7 \pm 1,5$

* – разница статистически значима ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$)

Реанимационные мероприятия в родильном зале были предприняты у $4,3\pm 2,5\%$ новорожденных группы I. В группы II реанимационные мероприятия детям не требовались.

У большинства детей группы I состояние в родильном зале было оценено как удовлетворительное и $84,3\pm 6,9\%$ из них были приложены к груди в первые два часа жизни ($7,2\pm 3,8\%$ детей по состоянию здоровья матерей прикладывались к груди в более поздние сроки, $8,6\pm 4,2\%$ – по состоянию здоровья самих детей). В группы II $97,5\pm 9,8\%$ детей были приложены к груди в родзале.

У части детей группы I уже с первых дней жизни имели место клинические признаки нарушения здоровья (рисунок 3.1.5).

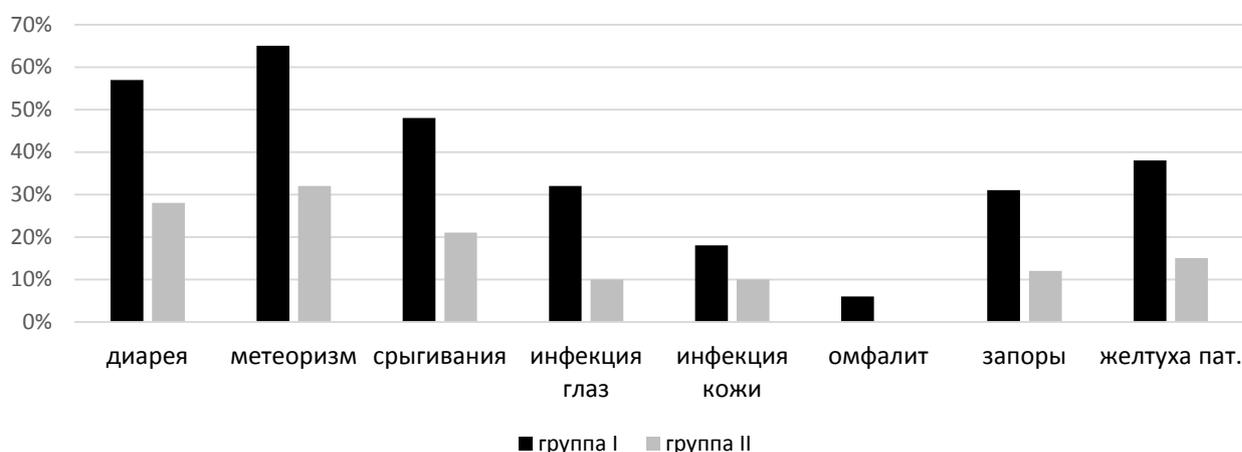


Рисунок 3.1.5 – Патология неонатального периода в исследуемых группах

У $18,6\pm 4,7\%$ новорожденных группы I регистрировались клинические признаки инфекции кожных покровов, которые проявлялись везикулопустулезом. В большем числе случаев отмечалось инфекционное поражение глаз (гнойный конъюнктивит, дакриоцистит) – у $32,9\pm 5,6\%$. Неудовлетворительное состояние пупочной ранки было у $5,8\pm 2,8\%$ детей.

В группе II клинические признаки инфекции проявлялись у $17,5\pm 6,0\%$ новорожденных: конъюнктивит ($10,0\pm 4,7\%$), единичные гнойничковые элементы сыпи по телу ($7,5\pm 4,2\%$).

В последующие 2-3 дня у большинства детей ($55,8\pm 5,9\%$) выявлялись кишечные дисфункции, проявляющиеся, в основном, метеоризмом ($61,5\pm 5,2\%$), запорами ($31,5\pm 5,3\%$), диареей ($25,8\pm 5,2\%$), срыгиваниями ($48,6\pm 5,2\%$).

В группе II кишечные дисфункции в первые дни жизни у детей наблюдались достоверно реже $17,5\pm 6,0\%$ ($\chi^2=28,3$; $p=0$).

Появление желтухи с первых суток жизни отмечено у $12,9\pm 2,3\%$ детей, на вторые сутки желтуха появилась у $17,2\pm 2,8\%$, на третьи сутки – у $61,5\pm 5,3\%$ новорожденных группы I.

В группе II патологическое течение синдрома желтухи зарегистрировано только у $12,5\pm 2,5\%$. Все дети группы I были выписаны из роддома в удовлетворительном состоянии на третьи ($42,9\pm 5,2\%$), четвертые ($31,5\pm 3,8\%$), пятые ($14,3\pm 2,7\%$), позже пятых суток ($11,5\pm 2,4\%$). В группе II почти все дети ($95,0\pm 9,6\%$) были выписаны на 3-4 сутки.

Антибактериальную терапию в родильном доме получали $15,8\pm 3,1\%$ детей группы I и $5,0\pm 1,2\%$ группы II.

У большинства детей группы I уже на первом месяце жизни отмечались гастроинтестинальные проявления в виде обильных срыгиваний ($62,3\pm 5,8\%$), диареи ($48,8\pm 5,8\%$), запора ($12,9\pm 3,2\%$), кишечных колик ($42,3\pm 4,3\%$), метеоризма ($38,6\pm 4,4\%$), наличием большого количества прозрачной слизи ($22,9\pm 3,8\%$), воды ($18,6\pm 2,6\%$), пены ($8,6\pm 1,6\%$), зелени ($7,2\pm 1,8\%$).

Гастроинтестинальные проявления у детей II группы наблюдались достоверно реже $17,5\pm 6,0\%$ ($\chi^2=28,3$; $p=0$).

Признаки конъюнктивита сохранялись у $12,9\pm 3,4\%$ детей группы I, кандидозный стоматит имел место у $14,3\pm 4,2\%$.

Следует отметить, что у $38,6\pm 4,8\%$ детей группы I не произошло купирования желтушного синдрома к 14-му дню жизни. Кроме того, у части из них ($12,9\pm 2,2\%$) было выявлено усиление иктеричности кожи и склер.

Проспективное наблюдение детей показало, что после года у большинства детей ($75,8\pm 5,1\%$) группы I отмечались различные проявления неблагополучия со

стороны желудочно-кишечного тракта в виде изменения характера и/или частоты стула, болей в животе, вздутия, частых срыгиваний после еды, сниженного аппетита, недостаточной прибавки в весе.

В группе II на конец периода наблюдения проявления дисфункции кишечника регистрировались менее чем у трети детей ($27,5 \pm 3,5\%$).

В структуре соматической патологии за период наблюдения у детей группы I, по сравнению с детьми группы II, чаще диагностировались такие заболевания, как функциональные нарушения кишечника (ФНК) (75,8% против 27,5%, ОШ=81,9 (ДИ=17,1-392,5); $\chi^2=52,5$; $p=0$), острые кишечные инфекции (ОКИ) (28,6% против 10,0%, ОШ=5,9 (ДИ=1,8-18,8); $\chi^2=8,8$; $p=0,003$), реактивная панкреатопатия (24% против 6%, ОШ=3,6 (ДИ=1,2-10,7); $\chi^2=4,6$; $p=0,033$), персистирующая инфекция верхних дыхательных путей (ПИВДП) (24,3% против 12,5%, ОШ=3,6 (ДИ=1,2-10,7); $\chi^2=4,6$; $p=0,033$), анемия (28,6% против 12,5%, ОШ=4,6 (ДИ=1,6-13,5); $\chi^2=7,1$; $p=0,008$), патология ЦНС (перинатальная энцефалопатия, ликвородинамические нарушения) – 57,2% против 17,5%, ОШ=14,5 (ДИ=5,3-39,4); $\chi^2=30,2$; $p=0$) (рисунок 3.1.6).

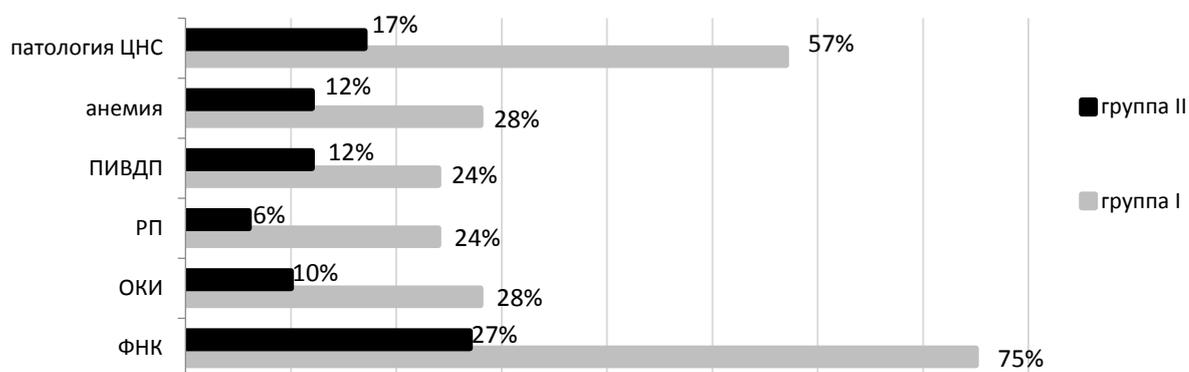


Рисунок 3.1.6 – Встречаемость сопутствующей соматической патологии у детей обследуемых групп

Распределение детей группы I по группам здоровья после выписки из родильного дома было следующим – 1 группа здоровья – $25,8 \pm 5,2\%$, 2 группа –

58,6±5,9%, 3 группа – 14,3±4,1%. К концу первого года жизни эти же дети распределялись следующим образом – 1 группа здоровья – 15,8±4,3%, 2 группа – 64,3±5,7%, 3 группа – 20,0±4,8%.

Распределение детей группы II по группам здоровья после выписки из родильного дома было следующим – 1 группа здоровья – 40,0±7,7%, 2 группа – 55,0±7,9%, 3 группа – 5,0±3,4%. К концу первого года жизни эти же дети распределялись следующим образом – 1 группа здоровья – 27,5±7,0%, 2 группа – 57,5±7,8%, 3 группа – 15,0±5,6% (таблица 3.1.4).

Таблица 3.1.4 – Распределение детей исследуемых групп по группам здоровья (M±m, %)

Группа здоровья	группа I (n=70)		Группа II (n=40)	
	после выписки из роддома	в 1 год жизни	после выписки из роддома	в 1 год жизни
1 группа	25,8±5,2	15,8±4,3	40,0±7,7	27,5±7,0
2 группа	58,6±5,9*	64,3±5,7*	55,0±7,9	57,5±7,8
3 группа	14,3±4,1	20,0±4,8	5,0±3,4	15,0±5,6

* – разница статистически значима ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$)

Адекватное формирование кишечной микробиоты ребенка определяется характером его вскармливания, особенно в первые 6 месяцев жизни и своевременным введением соответствующих продуктов прикорма.

Большинство детей «группы риска» по аллергопатологии на первом месяце жизни получали исключительно грудное молоко без статистически достоверной разницы по группам сравнения. К трем месяцам количество таких детей значительно уменьшилось, составив 45,8% в группе I и 52,5% в группе II ($\chi^2 = 0,4$; $p = 0,528$) (рисунок 3.1.7).

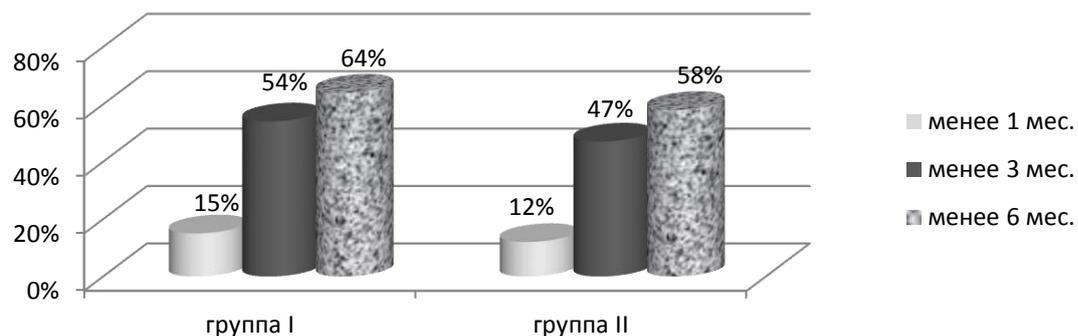


Рисунок 3.1.7 – Продолжительность грудного вскармливания детей исследуемых групп

Было выявлено, что у детей, которые переводились на смешанное и искусственное вскармливание более чем в половине случаев применялись негидролизированные смеси ($65,8 \pm 6,8\%$), первым прикормом часто становились соки и фруктовые пюре ($32,9 \pm 5,4\%$), раньше положенного срока вводились яйца ($28,6 \pm 4,5\%$), рыба ($12,9 \pm 2,6\%$).

Более половины кормящих матерей ($62,9 \pm 6,2\%$) не придерживались принципов гипоаллергенного питания, они часто употребляли цельное коровье молоко, глютеносодержащие каши, орехи, яйца.

Результаты проведенного анализа показали, что состояние здоровья матерей определило течение беременности и здоровье их новорожденных детей. В группе I достоверно чаще встречались дети со сниженными адаптационными возможностями, определившими у большинства из них высокий риск внутриутробного инфицирования плода, его гипоксического поражения и развития инфекционных осложнений.

Кожные аллергические проявления были зарегистрированы у $44,3 \pm 4,6\%$ детей группы I (из них АтД у $14,3 \pm 2,8\%$). Частота данных проявлений у детей группы II была достоверно ниже ($20,0 \pm 3,2\%$; ОШ=3,2; ДИ=1,3-7,9; $\chi^2=5,5$; $p=0,019$, из них АтД у $7,5 \pm 2,1\%$).

Для оценки эпигенетических факторов риска развития кожных аллергических проявлений у детей был проведен расчет риска по отношению шансов и его доверительного интервала.

Учитывались анамнестические данные – нарушение репродуктивного и соматического здоровья матерей, факторы патологического течения беременности и родов. Так же оценивались клинические параметры – особенности неонатального периода, признаки соматического здоровья, характер вскармливания детей.

Наиболее существенное влияние среди анамнестических факторов, отягощающих внутриутробное развитие плода и способствующих манифестации кожного аллергического процесса в ранние сроки у детей оказывали факторы: хроническая внутриутробная гипоксия плода (ОШ=3,2 (ДИ=1,4-7,5); $\chi^2=6,4$; $p=0,012$), фето-плацентарная недостаточность (ОШ=3,2 (ДИ=1,4-7,4); $\chi^2=6,7$; $p=0,01$), гестоз (ОШ=5 (ДИ=1,4-17,6); $\chi^2=5,8$; $p=0,016$), кесарево сечение (ОШ=3,1 (ДИ=1,2-8,1); $\chi^2=4,2$; $p=0,040$). Среди клинических признаков – раннее искусственное вскармливание (ОШ=3,6 (ДИ=1,6-8); $\chi^2=8,5$; $p=0,004$), антибиотикотерапия (ОШ=4,3 (ДИ=1,5-12,7); $\chi^2=6,5$; $p=0,011$) (таблица 3.1.5).

Таким образом, результаты исследования показали, что наличие у беременных женщин гинекологических и соматических заболеваний, чаще в виде поражения нескольких функциональных систем, являются триггерными факторами осложненного течения беременности угрозой прерывания, кровотечениями, гестозом и хронической плацентарной недостаточностью.

Эти риск-факторы, являясь причинами хронической гипоксии плода, способствуют нарушению становления кишечной микробиоты и врожденному снижению колонизационной резистентности ребенка.

Таблица 3.1.5 – Оценка степени влияния выделенных факторов риска на развитие кожных аллергических проявлений у детей

Анализируемый фактор	Кожные аллергические проявления		ОШ (ДИ); χ^2 ; p
	есть (n=39) Абс.; M±m, %	нет (n=71) Абс.; M±m, %	
Ранний токсикоз	22 56,4±7,9	33 46,4±5,9	1,6 (0,8-3,6); $\chi^2=1,1$; p=0,289
Угроза прерывания	21 53,8±8,0	27 38,1±7,8	2 (0,9-4,5); $\chi^2=2,3$; p=0,127
Кровотечения	4 10,2±4,8	3 4,2±2,4	2,6 (0,5-12,2); $\chi^2=0,7$; p=0,406
Гестоз*	9 39,1±7,8	4 5,6±2,7	5 (1,4-17,6); $\chi^2=5,8$; p=0,016
Хроническая внутриутробная гипоксия плода*	18 46,1±8,0	15 21,1±4,8	3,2 (1,4-7,5); $\chi^2=6,4$; p=0,012
Фето-плацентарная недостаточность*	19 48,7±8,0	18 25,3±5,2	3,2 (1,4-7,4); $\chi^2=6,7$; p=0,01
Длительный безводный период	7 17,9±6,1	6 8,5±3,3	2,4 (0,7-7,6); $\chi^2=1,4$; p=0,243
Кесарево сечение*	12 30,8±7,4	9 12,7±4,0	3,1 (1,2-8,1); $\chi^2=4,2$; p=0,040
Инфекционно-воспалительные заболевания	17 43,6±7,9	18 25,3±5,2	2,2 (1-5); $\chi^2=2,7$; p=0,098
Меконияльные воды	9 39,1±7,8	8 11,3±3,8	2,1 (0,8-6,1); $\chi^2=1,4$; p=0,238
Раннее искусственное вскармливание*	26 66,6±7,6	24 33,8±5,6	3,6 (1,6-8); $\chi^2=8,5$; p=0,004
Антибиотикотерапия *	12 30,8±7,4	6 8,5±3,3	4,3 (1,5-12,7); $\chi^2=6,5$; p=0,011

* – разница статистически значима ($\chi^2 > 3,84$; p < 0,05)

3.2. Клинические проявления аллергопатологии у детей исследуемых групп

У детей исследуемых групп отмечались клинические проявления себорейного дерматита – в группе I у $14,3 \pm 2,9\%$, в группы II у $7,5 \pm 1,8\%$, в группе сравнения у $10,0 \pm 2,2\%$ ($\chi^2=0,6$; $p=0,451$).

Так же регистрировались проявления пеленочного дерматита без достоверной разницы по группам сравнения – в группе I у $15,7 \pm 3,1\%$, в группы II у $17,5 \pm 3,6\%$, в группе сравнения у $20,0 \pm 4,2\%$ детей ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$).

Кожные аллергические проявления отмечались у $44,3 \pm 4,6\%$ детей группы I (из них АтД у $14,3 \pm 2,8\%$). Возрастная структура заболевших представлена – до 3-х месяцев ($35,5 \pm 3,6\%$), 3-6 месяцев ($38,7 \pm 3,8\%$), 6-12 месяцев ($19,4 \pm 2,5\%$), старше 1 года ($6,4 \pm 2,2\%$) детей.

Частота кожных аллергических проявлений у детей группы II была достоверно ниже ($20,0 \pm 3,2\%$; ОШ=3,2; ДИ=1,3-7,9; $\chi^2=5,5$; $p=0,019$, из них АтД у $7,5 \pm 2,1\%$). Кожный синдром характеризовался более поздней манифестацией – до 3-х месяцев (1), 3-6 месяцев (2), 6-12 месяцев (3), старше года (2) детей (рисунок 3.2.1).

В группе детей без наследственной отягощенности по аллергопатологии кожные аллергические проявления отмечались у $20,0 \pm 3,8\%$ детей.

Чаще всего первые проявления отмечались в результате употребления кормящей женщиной продуктов питания, включенных в перечень «большой восьмерки», после перевода ребенка на смешанное или искусственное вскармливание, после неадекватного возрасту введения продуктов прикорма, особенно при введении фруктовых соков, пюре с добавлением цельного молока, молочной каши, рыбы, глютенной каши. У части детей ($18,2 \pm 2,6\%$) матери не смогли определить провоцирующий фактор.

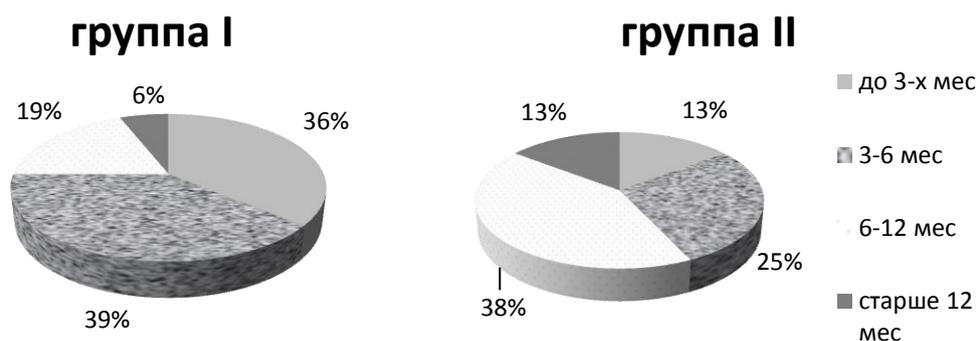


Рисунок 3.2.1 – Сроки манифестации кожного аллергического процесса у детей исследуемых групп

По степени тяжести у $67,7 \pm 5,2\%$ детей группы I было легкое течение ($11 \pm 1,76$ балла), у $25,8 \pm 3,8\%$ – среднетяжелое ($31,03 \pm 1,45$ балла), у $6,4 \pm 2,6\%$ – тяжелое ($57,24 \pm 2,64$ балла).

В группе II: у $75,0 \pm 6,4\%$ детей – легкое, у $25,0 \pm 3,9\%$ – среднетяжелое, тяжелого течения не было (рисунок 3.2.2).

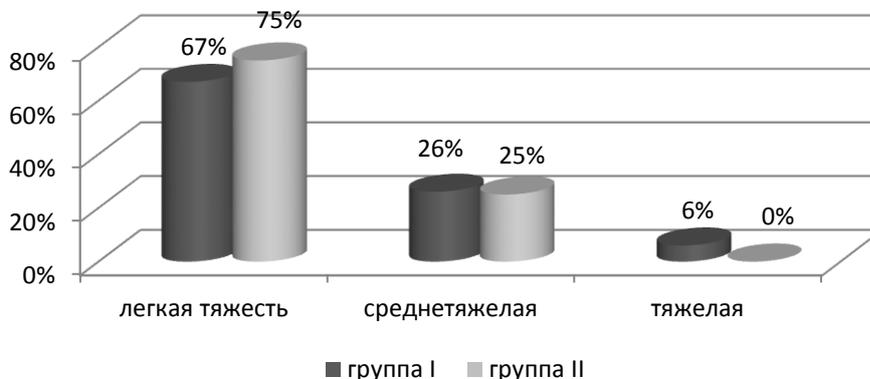


Рисунок 3.2.2 – Распределение детей исследуемых групп по степени тяжести атопического дерматита

У большинства детей исследуемых групп ($64,1 \pm 7,7\%$) регистрировалась эритематозно-сквамозная форма атопического дерматита, у трети ($35,9 \pm 7,6\%$) с экссудативным компонентом.

Кожный патологический процесс был преимущественно локализованным у $71,8 \pm 7,3\%$ детей, распространенным у $23,1 \pm 6,7\%$, лишь в единичных случаях ($5,1 \pm 3,5\%$) отмечалось диффузное поражение кожи.

Отмечалась преимущественная локализация кожного патологического процесса на лице в $56,4 \pm 6,4\%$, ягодицах и нижних конечностях у $53,8 \pm 6,2\%$ детей.

Перспективное наблюдение показало, что у большинства детей отмечалось непрерывно рецидивирующее течение заболевания, факторами обострения часто служили – погрешность в диете, нарушение гигиенических рекомендаций.

Качество жизни младенцев с атопическим дерматитом, оцененое с помощью дерматологического индекса выявило, что умеренное ухудшение качества жизни было у $75,0 \pm 6,4\%$ детей группы II и $67,7 \pm 5,2\%$ группы I.

Выраженное ухудшение качества жизни отмечено у $25,0 \pm 3,8\%$ младенцев группы II и $25,8 \pm 3,9\%$ группы I. Сильно выраженное ухудшение качества жизни было только у $6,4 \pm 2,6\%$ младенцев группы I, в группе II такого не отмечалось.

У большинства детей группы I уже на первом месяце жизни отмечались гастроинтестинальные проявления в виде обильных срыгиваний ($62,3 \pm 5,9\%$), диареи ($48,8 \pm 4,6\%$), запора ($12,9 \pm 2,9\%$), кишечных колик ($42,3 \pm 5,2\%$), метеоризма ($38,6 \pm 4,5\%$), наличием большого количества прозрачной слизи ($22,9 \pm 3,4\%$), воды ($18,6 \pm 2,9\%$), пены ($8,6 \pm 1,7\%$), зелени ($7,2 \pm 1,4\%$).

Гастроинтестинальные проявления у детей II группы наблюдались достоверно реже $17,5 \pm 6,0\%$ ($\chi^2=28,3$; $p \approx 0$). Достоверная разница отмечалась по таким симптомам как обильные срыгивания, беспокойство после еды, диарея, наличие патологических примесей в каловых массах (рисунок 3.2.3).

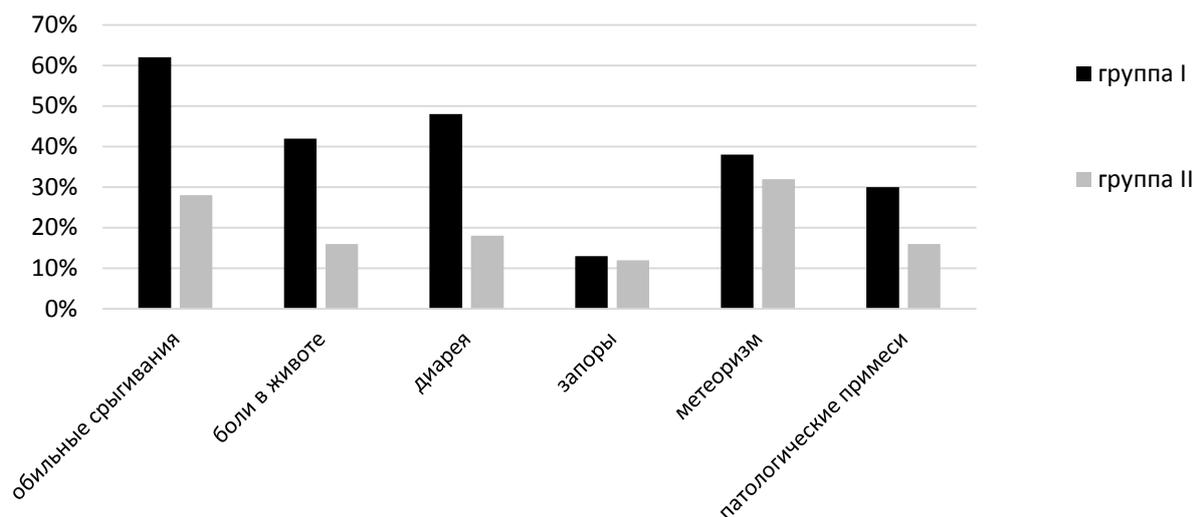


Рисунок 3.2.2 – Частота развития гастроинтестинальных проявлений аллергии в исследуемых группах детей

Установлено, что у большинства детей гастроинтестинальные проявления предшествовали появлению кожного аллергического процесса.

3.3. Лабораторные данные обследования детей

Всем детям исследуемых групп в возрасте 1 месяца и 1 года был проведен клинический анализ крови, по показаниям копроцитограмма и УЗИ органов пищеварения (печень, поджелудочная железа, желчный пузырь), определение общего IgE в сыворотке крови.

Клинический анализ крови детей группы I в 1 месяц выявил следующие показатели: гемоглобин $143 \pm 18,83$ г/л, менее 110 г/л у 8%. У 18% детей отмечался лейкоцитоз ($14-16 \times 10^9$). Эозинофилия (6-9%) отмечалась у 5,3%.

Клинический анализ крови детей этой же группы, проведенный в возрасте 1 года, выявил следующие показатели: гемоглобин $129 \pm 15,33$ г/л, менее 110 г/л у 18%, эозинофилия отмечалась у 8,2%.

Установлены достоверные различия в уровне гемоглобина у детей группы I по сравнению с детьми группы II ($5,4 \pm 1,9$ против $2,2 \pm 1,1$) ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$). По остальным показателям гемограммы достоверных различий не выявлено.

Лейкоцитарные индексы являются одним из показателей степени выраженности эндогенной интоксикации, которая составляет важное звено в патогенезе развития атопического дерматита. Они отражают интегральные характеристики гомеостатических систем организма, которые формируют адаптационные неспецифические реакции организма ребенка.

На основе данных клинического анализа крови, у всех детей дважды были рассчитаны: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), ядерный индекс Даштаянца (ЯИ), индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК), лимфоцитарный индекс (ЛИ), индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ), индекс аллергизации (ИА).

Анализ полученных данных показал, что у детей обеих групп достоверно изменялись ЯИ, ИА и ИСЛЭ. Так, ядерный индекс у 19% детей группы I был повышен (в среднем 0,22) уже в первый месяц жизни, а в год он был изменен уже у большинства детей этой группы (68,5%). В группе II данный индекс был повышен только у двух детей в первый месяц жизни и у трех в возрасте года.

Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов был достоверно ниже ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$) у детей группы I (22,3%) уже в первый месяц жизни, в возрасте года у 70,2% и коррелировал со степенью тяжести процесса. В то время как в группы II ИСЛЭ был понижен лишь у одного ребенка.

Индекс аллергизации был повышен у 25,4% детей группы I в возрасте 1 месяца. При клинически проявленном АтД этот показатель увеличивался у более половины детей (58,3%) и не зависел от степени тяжести заболевания. В группе II ИА был повышен у 15,2% детей.

Важно отметить, что выявленные на доклиническом этапе развития АтД изменения гематологических индексов наиболее часто регистрировались у детей с осложненным течением внутриутробного периода.

Лейкоцитарный индекс интоксикации был достоверно ниже ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$) только при манифестации АтД и лишь у части детей (6,4%), которые имели кожный процесс в распространенной форме. Аналогичные данные

получены и при изучении лимфоцитарного индекса, который снижался только при манифестации аллергического заболевания (53,0%). Индекс сдвига лейкоцитов крови на всем периоде наблюдений у детей обеих групп статистически достоверно не превышал пороговых значений.

Таким образом, результаты исследования лейкоцитарных индексов у детей с наследственной предрасположенностью к аллергопатологии выявили информативность таких показателей, как ЯИ, ИА, ИСЛЭ на доклиническом этапе. Расчет этих показателей может служить дополнительным, но в то же время прогностически значимым показателем реализации аллергической настроенности организма ребенка в заболевание.

Определение общего IgE проводили некоторым детям с АтД. При этом диапазон колебаний уровня общего IgE был достаточно широким: от 26 до 215 МЕ/мл. Средний уровень общего IgE составил $41,7 \pm 4,6$ МЕ/мл.

Копроцитологическое исследование, проведенное в возрасте 1 месяца выявило у части детей группы I (15,5%) большое количество солей жирных кислот, реже – жирных кислот и нейтрального жира (синдром нарушенного всасывания) и у 12,3% наличие вне- и внутриклеточного крахмала, йодофильной микрофлоры (синдром брожения), изменение уровня рН.

У части детей (12,3%) в копрограмме обнаруживались лейкоциты, большое количество слизи, иногда единичные эритроциты.

В группе II подобных изменений не отмечалось.

В возрасте года копроцитологическое исследование выявило более существенные отклонения. В копрограмме более половины детей группы I (64,2%) были обнаружены нейтральный жир и зерна крахмала, которые характеризовали синдром нарушения внешней секреции поджелудочной железы.

Так же у более половины детей регистрировались признаки нарушения пищеварения (65,4%) как в тонкой кишке (внеклеточный крахмал) у 30,2%, так и в толстой кишке (внутриклеточный крахмал) у 35,6%.

У некоторых детей (14,2%) отмечались признаки воспалительного процесса (лейкоциты, большое количество слизи, сдвиг показателей рН кала в щелочную сторону). Кроме того, у части детей (18,6%) отмечался сдвиг рН кала в кислую сторону, что можно расценить как признак мальабсорбции.

В группы II изменения в копроцитограмме были менее выраженные.

УЗИ органов пищеварения проводилось по показаниям в период наблюдения и выявило диффузные изменения различных отделов поджелудочной железы (38,4%), эхопризнаки дискинезии желчевыводящих путей (10,2%), гепатомегалию (6,3%) у детей группы I.

В группы II практически не было показаний для проведения УЗИ органов пищеварения, поэтому статистически достоверные данные не установимы.

ГЛАВА 4. МИКРОБНАЯ ЭКОЛОГИЯ И ГИСТАМИНОБРАЗУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ КИШЕЧНЫХ ШТАММОВ ДЕТЕЙ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

4.1. Микробная экология кишечника детей исследуемых групп

В результате первоначального бактериологического исследования фекалий детей группы I было выявлено, что у большинства из них (78,6%) не произошло формирования популяционного уровня бифидобактерий и лактобактерий.

Дефицит нормобиоты в сочетании с наличием атипичных эшерихий был у 64,3% детей. У 7,2% детей уровень бифидо-, и лактобактерий был снижен незначительно (не более 10^8 КОЕ/г). Оптимальный количественный уровень бифидобактерий (в титре 10^9 - 10^{11} КОЕ/г) и лактобактерий (в титре 10^7 - 10^8 КОЕ/г) имел место у 14,2% детей группы I.

Снижение количества кишечных палочек с типичными свойствами (менее 10^7 КОЕ/г) было у 64,3% детей. При этом у половины детей (54,3%) регистрировался синдром атипичных эшерихий (избыточный рост лактозонегативных, лактозодефективных (более 10^5 КОЕ/г), появление гемолизирующих кишечных палочек).

На фоне нарушений нормобиоты, в кишечнике детей группы I регистрировалась высокая колонизационная активность различных аэробных микроорганизмов ($>10^4$ КОЕ/г) как грамположительных, так и грамотрицательных.

Спектр и частота обнаружения условно-патогенных бактерий в микробиоте кишечника детей группы I представлена на рисунке 4.1.1.

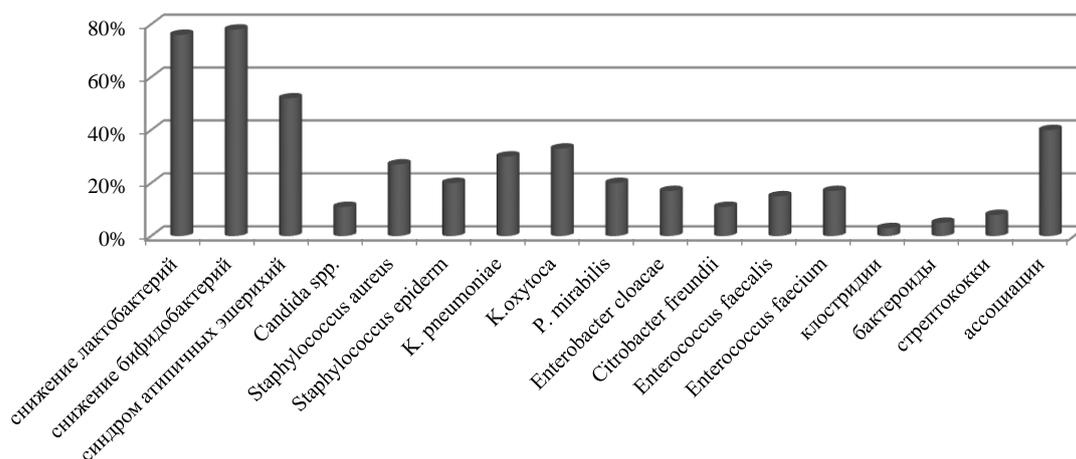


Рисунок 4.1.1 – Спектр и частота обнаружения условно-патогенных бактерий кишечной микробиоты детей группы I при первичном обследовании, (частота обнаружения в %)

Доминирующими видами грамотрицательных бактерий кишечника детей группы I были: *Enterobacter* spp. (18,6%), *Proteus* spp. (20,0%), *Klebsiella* spp. (35,8%), *Citrobacter freundii* (11,5%), *Enterococcus* spp. (28,6%), кишечные палочки с измененными свойствами (55,8%), в том числе с гемолизирующими свойствами 17,2%, лактозонегативных форм 20,0% и лактозодефективных форм 17,2%.

Из аэробных грамположительных бактерий, представителей кишечной микробиоты, наиболее часто высевались *Staphylococcus* spp. (47,2%). Из них золотистый стафилококк встречался в 20,0% случаев, эпидермальный стафилококк – в 27,2%. Стрептококки регистрировались у 8,6% детей.

Грамотрицательные бактерии кишечной микробиоты обнаруживались в титре, превышающем 10^7 КОЕ/г, грамположительные микроорганизмы высевались в титре 10^5 и более КОЕ/г.

Дрожжеподобные грибы высевались в 11,5% случаев.

Были выделены следующие представители анаэробных микроорганизмов – бактериоды 5,8%, клостридии 7,2%, пептострептококки 4,3%.

У половины детей группы I (54,3%) наблюдался ассоциативный рост условно-патогенных бактерий в фекалиях. При этом двухкомпонентные ассоциации регистрировались у 41,5%, многокомпонентные – у 25,8%.

Из двухкомпонентных ассоциаций наиболее часто обнаруживалось сочетание *Klebsiella* spp. и *Staphylococcus* spp. (22,9%), атипичной кишечной палочки и *Staphylococcus* spp. (18,6%).

Многокомпонентные ассоциации были представлены чаще всего сочетанием *Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp., гемолизирующими кишечными палочками (12,9%), *Proteus* spp. (10,0%), дрожжеподобными грибами (7,2%).

При первичном бактериологическом исследовании фекалий детей, включенных в группу II, также были обнаружены некоторые отклонения.

Так, у 45,0% из них отмечалось снижение количественного уровня бифидобактерий ниже 10^7 КОЕ/г, у 37,5% снижение лактобактерий ниже 10^8 КОЕ/г. Дефицит кишечных палочек с типичными свойствами регистрировался у 22,5% детей.

Помимо изменений со стороны нормобиоты кишечника в фекалиях детей группы II была обнаружена пролиферация некоторых представителей условно-патогенных бактерий. У них высевались – *Klebsiella* spp. (17,5%), атипичные *Escherichia coli* (27,5%), *Staphylococcus* spp. (25,0%), *Streptococcus* spp. (7,5%).

Количественное содержание в кишечнике всех указанных представителей превышало диагностические значения.

Условно-патогенные бактерии детей группы II характеризовались более низкой колонизационной активностью по сравнению с группой I.

Следует отметить, что спектр условно-патогенных бактерий в фекалиях детей группы II был более узким по сравнению с группой I (рисунок 4.1.2).

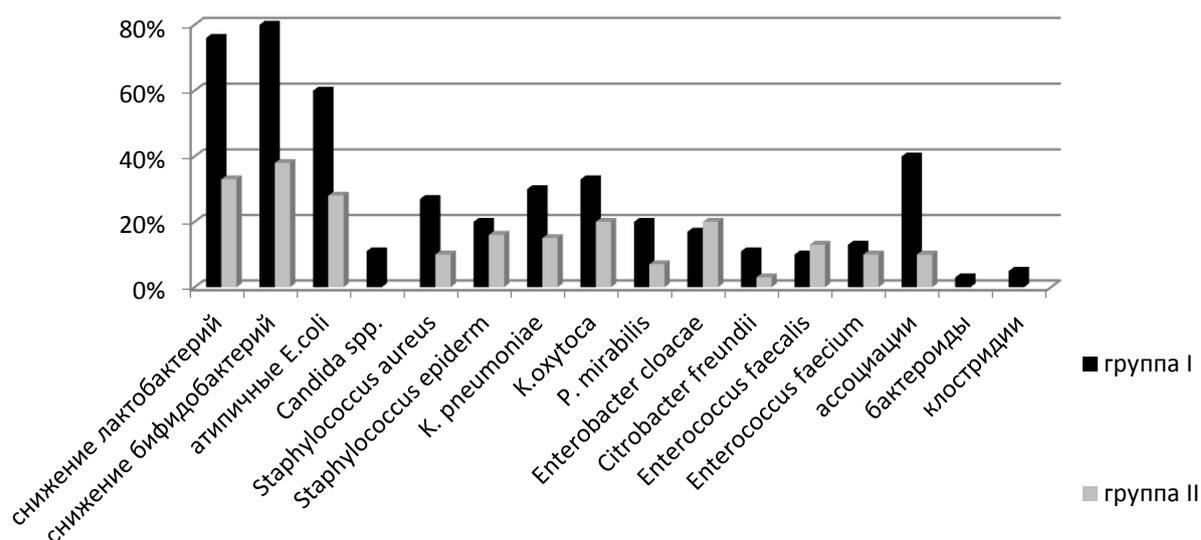


Рисунок 4.1.2 – Микробиота кишечника детей первого месяца жизни в исследуемых группах (частота обнаружения в %)

Количественное содержание УПБ в фекалиях детей исследуемых групп при первичном исследовании приведено в таблице 4.1.1.

Сравнение микробного пейзажа детей обеих групп показало, что в кишечнике детей группы II в первый месяц жизни не встречается пролиферации таких бактерий, как клубридии, бактероиды, дрожжеподобные грибы. Титр клебсиелл, протей, цитробактера, гемолизирующей кишечной палочки, стафилококка достоверно ниже ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$). Ассоциативный рост у них обнаруживается в 3 раза реже, чем у детей группы I, причем количество микроорганизмов в ассоциациях не превышает двух.

Таблица 4.1.1 – Микробиота толстой кишки детей исследуемых групп (lg КОЕ/г) при первичном обследовании

Название микроорганизмов	Группа I	Группа II
Бифидобактерии	7±0,5	7,2±0,15
Лактобактерии	5,67±0,18	6,03±0,29
Кишечные палочки с типичными свойствами	6,5±0,24	7,5±0,1

Название микроорганизмов	Группа I	Группа II
Кишечные палочки: лактозонегативные	1,36±0,2	0,4±0,01
Кишечные палочки: лактозодефективные	1,22±0,5	0,92±0,2
Кишечные палочки: гемолизирующие	1,1±2,36	0,38±0,3
Клебсиелла	3,81±3,6	2,2±0,53
Протей	2,6±1,99	0,38±0,3
Грибы рода Candida	2,8±0,04	-
Стафилококки	3,3±2,41	1,6±1,2
Стрептококки	0,8±0,31	0,62±0,4
Энтеробактер	2,8±1,83	-
Клостридии	0,33±0,11	-
Бактероиды	0,52±0,3	-
Цитробактер	2,8±0,44	0,8±0,31

Наиболее частыми сочетаниями УПБ у детей группы II были *Klebsiella* spp. и *Staphylococcus* spp. У большинства детей (65,0%) отмечалась пролиферация только одного вида УПБ (рисунок 4.1.3).

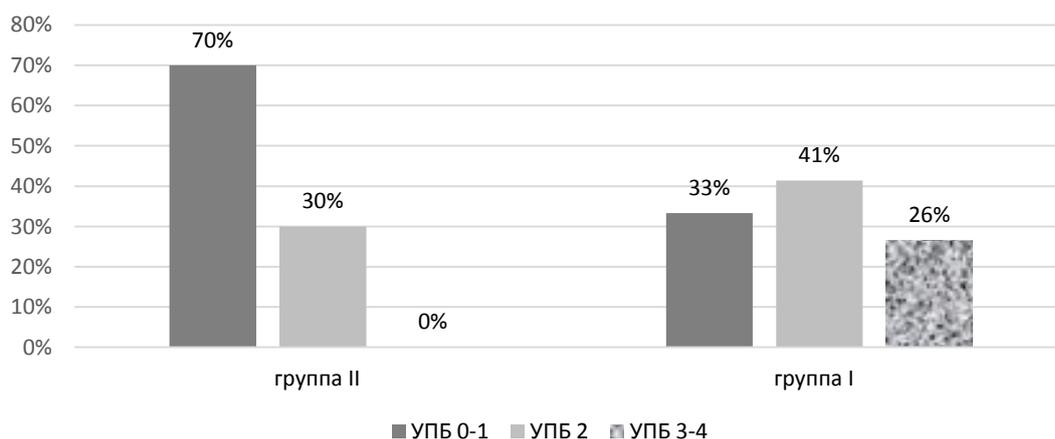


Рисунок 4.1.3 – Ассоциации УПБ в фекалиях детей исследуемых групп

При бактериологическом исследовании фекалий в период манифестации кожного аллергического процесса у большинства детей (95,8%) положительных изменений в составе кишечной микробиоты не отмечалось.

У них регистрировалось увеличение длительности активной колонизации кишечника условно-патогенными бактериями с увеличением случаев их ассоциативного роста (рисунок 4.1.4)

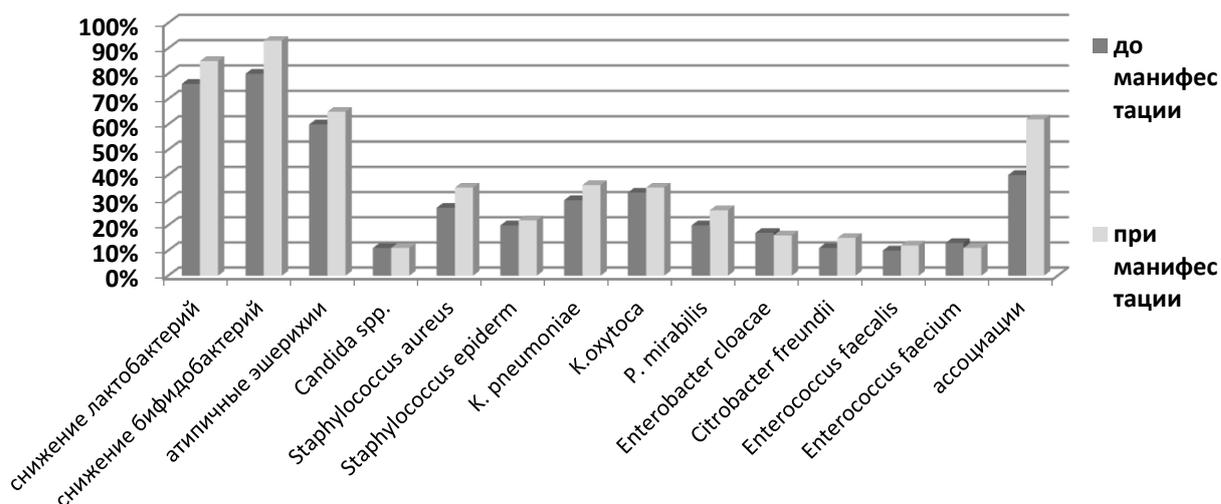


Рисунок 4.1.4 – Микробиота кишечника детей группы I при манифестации кожного аллергического процесса

Сопоставление данных микрoэкологических показателей фекалий с перинатальными факторами риска их нарушений выявило ряд наиболее значимых из них.

Наиболее существенное влияние среди факторов, способствующих нарушению нормального становления кишечной микробиоты у детей оказывали: ХВГП (ОШ=3,6(ДИ=1,3-9,6); $\chi^2=5,7$; $p=0,017$), ФПН (ОШ=3,5 (ДИ=1,4-9,1); $\chi^2=6,2$; $p=0,012$), воспалительные заболевания мочеполовой сферы у матери (ОШ=5,2 (ДИ=1,1-24); $\chi^2=4,1$; $p=0,044$), длительный безводный период (ОШ=5,6 (ДИ=1,2-25,9); $\chi^2=4,7$; $p=0,03$), раннее искусственное вскармливание (ОШ=4,3

(ДИ=1,2-15,6); $\chi^2=4,4$; $p=0,037$), кесарево сечение (ОШ=4,6(ДИ=1,3-16,7); $\chi^2=5$; $p=0,026$), применение антибиотиков в периоде новорожденности (ОШ=3,9 (ДИ=1,2-12,2); $\chi^2=4,7$; $p=0,03$) (рисунок 4.1.5).

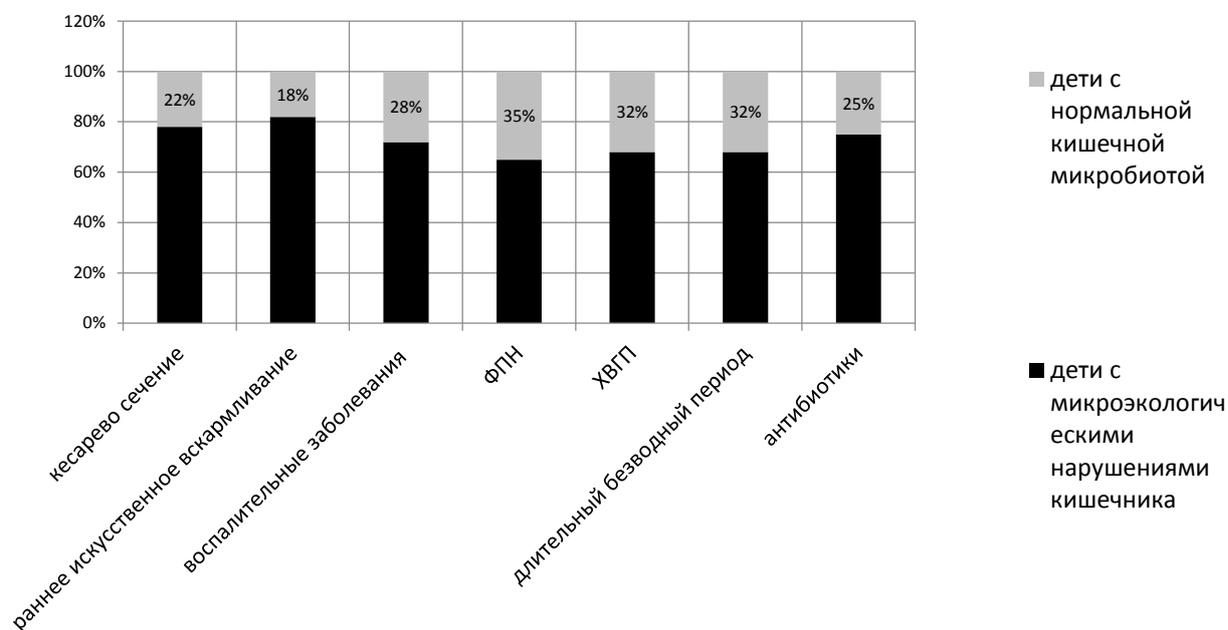


Рисунок 4.1.5 – Факторы, способствующие нарушению становления кишечной микробиоты у исследуемых групп детей

В результате исследования было установлено, что почти у всех детей с кожным и гастроинтестинальным аллергическим процессом (88,6%) микроэкологические нарушения кишечника регистрировались уже при первичном обследовании. Так, еще на доклиническом этапе заболевания у детей отмечалась высокая колонизационная активность различных УПБ на фоне дефицита нормобиоты (рисунок 4.1.6).

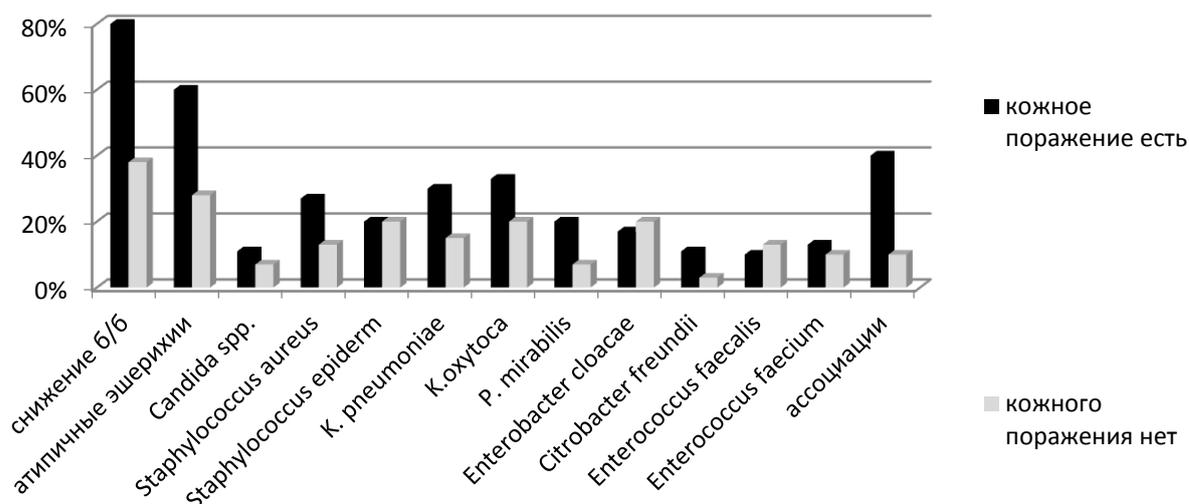


Рисунок 4.1.6 – Первичные показатели микробиоты кишечника детей с развившемся и не развившемся в последствии кожным аллергическим процессом

Важно отметить, что степень выраженности микробиологических нарушений кишечника соотносилась со степенью выраженности кожных аллергических проявлений. У детей, имеющих среднетяжелое и тяжелое течение АД отмечалось статистически достоверное увеличение компонентности высеваемых ассоциаций ($r=0,661$; $p<0,05$) (таблица 4.1.2).

Таблица 4.1.2 – Количество баллов по шкале Scorad-TIS и ассоциации УПБ в фекалиях детей с атопическим дерматитом

Баллы по Scorad-TIS	12±1,56 (n=27)			32,03±1,43 (n=11)			58,14±2,63 (n=2)		
Количество УПБ в ассоциациях	0-1 (13)	2 (14)	3-4 (3)	0-1 (2)	2 (6)	3-4 (5)	0-1 (0)	2 (0)	3-4 (2) *

* – разница статистически значима между легкой и тяжелой формами АД ($\chi^2>3,84$; $p<0,05$)

Сопоставление данных микрoэкологических показателей фекалий с тяжестью АтД у детей выявило корреляционную взаимосвязь между снижением количественного уровня нормобиоты кишечника и степенью тяжести АтД.

Так, у детей с отсутствием бифидобактерий (менее 10^6 КОЕ/г) средний балл по шкале Scorad-TIS был $42,03 \pm 2,43$, в то время как при пониженном уровне бифидобактерий (менее 10^8 КОЕ/г) средний балл по шкале Scorad-TIS был значительно ниже $18 \pm 1,58$ ($\chi^2=4,1$; $p=0,0433$) (таблица 4.1.3).

Таблица 4.1.3 – Показатели количества баллов по шкале Scorad-TIS и бифидобактерий кишечника детей

Количество бифидобактерий в фекалиях	Баллы по Scorad-TIS	p
менее 10^6 КОЕ/г	$42,03 \pm 2,43$	$p < 0,05$
10^7 КОЕ/г	$28 \pm 1,74$	$p > 0,05$
10^8 КОЕ/г	$18 \pm 1,58$	$p > 0,05$

Таким образом, результаты проведенных бактериологических исследований показали, что у детей с кожными проявлениями аллергии уже на доклиническом этапе имеют место глубокие нарушения становления нормобиоценоза кишечника с высокой колонизационной активностью различных представителей условно-патогенных бактерий кишечника, чему способствуют факторы, отягощающие внутриутробный и постнатальный периоды развития ребенка.

4.2. Гистаминообразующая активность кишечной микробиоты детей исследуемых групп

Как уже указывалось в литературном обзоре, гистамин является одним из ведущих медиаторов аллергии. Микробный фактор в значительной степени определяет количество как общего, так и свободного гистамина в биологических жидкостях и тканях. В связи с этим нами была изучена способность

микроорганизмов, колонизирующих кишечник детей исследуемых групп, участвовать в метаболизме гистамина.

Определение гистидиндекарбоксилазной активности качественным методом было проведено у 551 штамма, выделенного из кишечника детей исследуемых групп (303 штаммов при первичном обследовании и 248 при повторном): *Escherichia coli* тип (128), *Escherichia coli* гемолиз (36), *Escherichia coli* лн (52), *Escherichia coli* лд (44), *Staphylococcus aureus* (37), *Staphylococcus epiderm.* (30), *Klebsiella pneumonia* (44), *Klebsiella oxytoca* (48), *Proteus mirabilis* (31), *Candida* (18), *Enterobacter cloacae* (26), *Enterobacter aerogen.* (22), *Citrobacter freundii* (16), *Enterococcus faecium* (22) и у 425 штаммов матерей (таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1 – Гистидиндекарбоксилазная активность исследуемых кишечных штаммов (качественная реакция)

Микроорга низмы	Беременные					Новорожденные				
	Абс.чис ло/ ГДА + 425/96	Положительная реакция (баллы)				Абс.чис ло/ ГДА+ 551/125	Положительная реакция (баллы)			
		1	2	3	4		1	2	3	4
<i>Candida spp.</i>	12/4	1	2	1	-	18/5	1	2	2	-
<i>E. coli</i> тип	110/3	2	1	-	-	128/3	2	1	-	-
<i>E. coli</i> гемолиз	32/10	1	2	3	4	36/12	1	2	4	5
<i>E. coli</i> лн	46/6	-	1	3	2	52/8	-	1	4	3
<i>E. coli</i> лд	38/4	-	2	1	1	44/6	1	2	2	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	26/8	3	3	2	-	37/10	4	4	2	-
<i>Staphylococcus epid.</i>	24/6	4	2	-	-	30/7	4	3	-	-
<i>K. pneumonia</i>	37/14	2	4	3	5	44/16	2	4	4	6
<i>K. oxytoca</i>	41/11	1	3	3	4	48/12	1	3	4	4
<i>P. mirabilis</i>	24/16	2	4	3	6	31/17	2	4	4	6
<i>Enterobacter</i>	18/4	3	1	-	-	26/5	3	1	1	-

cloacae										
Enterobacter aerogen	15/4	2	1	1	-	22/5	2	2	1	-
Citrobacter freundii	8/14	-	2	4	8	16/16	1	2	5	8
Enterococcus faecium	14/2	1	1	-	-	22/3	1	12	-	-

Гистидиндекарбоксилазной активностью обладали 22,3% кишечных штаммов детей без достоверной разницы по исследуемым группам – 21,2% в группе I, 19,7% в группе II, 17,3% в группе сравнения (рисунок 4.2.1).

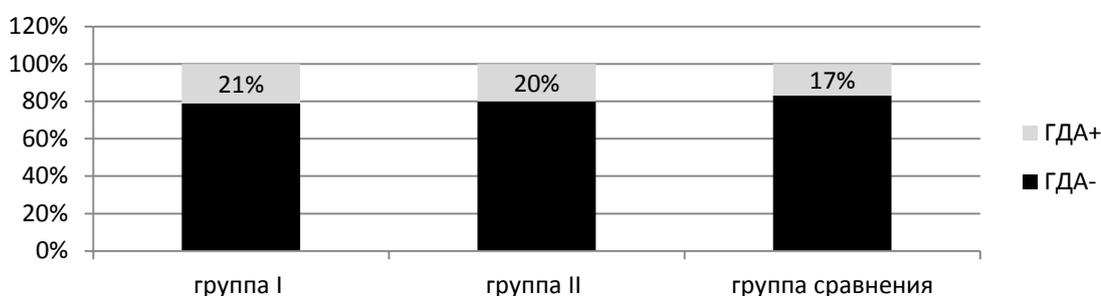


Рисунок 4.2.1 – Частота встречаемости штаммов, обладающих гистидиндекарбоксилазной активностью у детей исследуемых групп

Выявлено, что интенсивность гистидиндекарбоксилазной активности выделенных кишечных штаммов значительно отличалась уже на доклиническом этапе по исследуемым группам детей.

Так, у детей группы I количество штаммов с высокой выраженностью этого признака (обнаружение одного штамма с интенсивностью гистаминообразования на 3 или 4 балла, либо более двух на 1 и 2 балла) было максимальным (64,4%), достоверно превышая этот показатель у детей группы II (27,7%, ОШ=3,9(ДИ=1,2-12,8); $\chi^2=4,1$; $p=0,042$) и группы сравнения (22,2%, ОШ=6,3(ДИ=1,2-34,2); $\chi^2=3,9$; $p=0,049$) (рисунок 4.2.2).

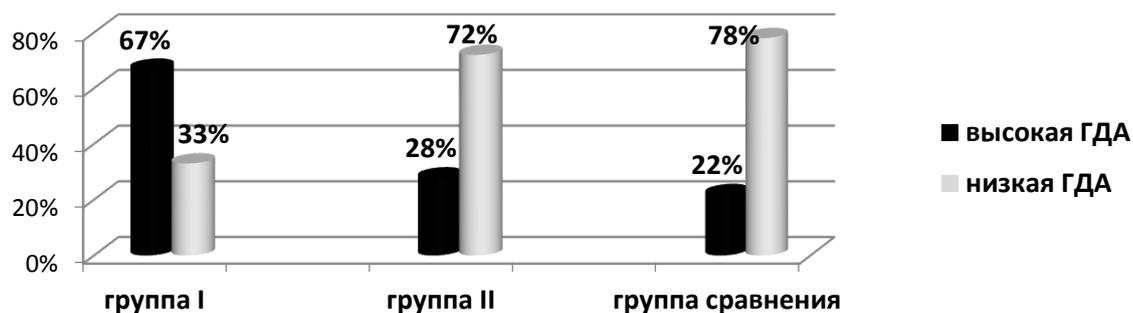


Рисунок 4.2.2 – Интенсивность гистидиндекарбоксилазной активности кишечной микрофлоры детей исследуемых групп

С целью подтверждения достоверности качественной реакции у 20 штаммов, выделенных от детей группы II, и у 22 штаммов, выделенных от детей группы I, было проведено количественное определение гистамина ускоренным фотоэлектрокалориметрическим методом в описании В.М. Никитина.

Результаты качественной реакции оказались сопоставимы с количественной и представлены в таблице (таблица 4.2.2).

Таблица 4.2.2 – Результаты качественной и количественной реакций определения гистидиндекарбоксилазной активности штаммов, выделенных из кишечника детей исследуемых групп

Микроорганизм	Качественная реакция (баллы)	Количественная реакция (оптическая плотность – спектрофотометрически)
<i>E. coli</i> гемолиз	2	0,388
<i>E. coli</i> тип	0	0,023
<i>Candida</i> spp.	1	0,233
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0,256
<i>Citrobacter freundii</i>	4	0,543
<i>Enterococcus faecium</i>	1	0,245
<i>K. oxytoca</i>	3	0,422
<i>P. mirabilis</i>	3	0,422
<i>Citrobacter freundii</i>	4	0,554
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0,013

<i>Candida spp.</i>	2	0,358
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0,218
<i>Citrobacter freundii</i>	3	0,438
<i>Enterococcus faecium</i>	1	0,235
<i>K. oxytoca</i>	2	0,392
<i>P. mirabilis</i>	3	0,452

В результате исследования установлено, что частота обнаружения признака гистаминообразования у кишечных штаммов была различной.

Наиболее выраженным этот признак был у аэробных Гр- бактерий (56% – 100%), значительно менее выраженным у Гр+ бактерий и грибов (14% – 32%).

Для иллюстрации вышеизложенного положения использовался средний балл (СБ) гистидиндекарбоксилазной активности (рисунок 4.2.3).

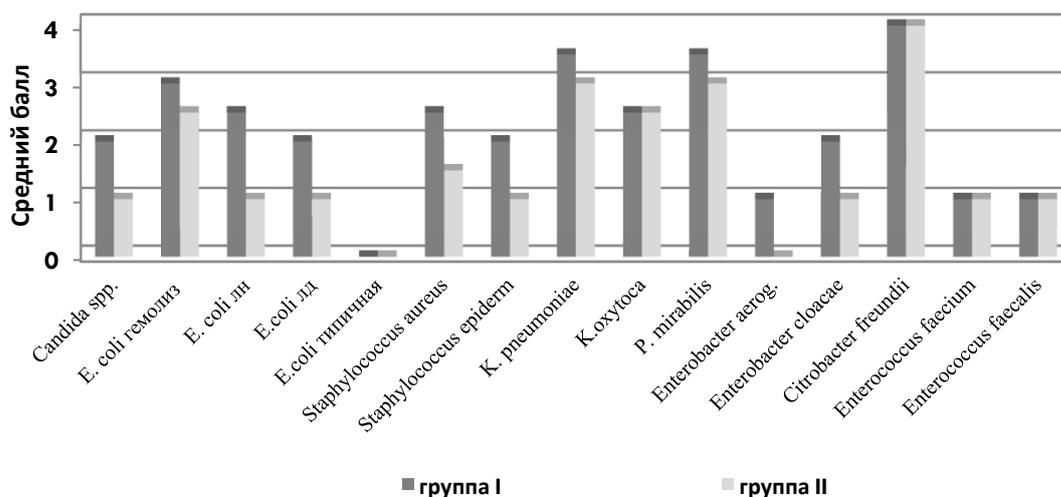


Рисунок 4.2.3 – Спектр УПБ кишечника и интенсивность гистидиндекарбоксилазной активности (средний балл) при первичном обследовании у детей исследуемых групп

В ходе исследования были выявлены индикаторные группы кишечных штаммов, обнаружение которых ассоциируется с высокой степенью гистаминообразования (таблица 4.2.3).

В результате исследования было выявлено, что интенсивность признака гистаминообразования зависела от выраженности микробиологических нарушений кишечника.

Так, типичные кишечные палочки лишь в единичных случаях обладали декарбоксилирующей активностью, интенсивность которой была низкой.

При уменьшении количества типичных кишечных палочек и увеличении их атипичных форм, особенно обладающих гемолитическими свойствами, интенсивность гистаминообразования достоверно увеличивалась ($\chi^2=4,5$; $p=0,035$).

Таблица 4.2.3 – Сила и достоверность корреляции выделенных групп кишечных штаммов с интенсивностью их гистаминообразования

Группа кишечных штаммов	Корреляция с высокой ГДА, r; p
<i>E. coli</i> гемол.+ <i>K. pneumonia</i> *	r=0,76; p<0,05
<i>E. coli</i> гемол.+ <i>P. mirabilis</i> *	r=0,74; p<0,05
<i>E. coli</i> гемол.+ <i>K. oxytoca</i> *	r=0,72; p<0,05
<i>K. pneumonia</i> + <i>Citrobacter freundii</i> *	r=0,72; p<0,05
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Citrobacter freundii</i> *	r=0,72; p<0,05
<i>Citrobacter freundii</i> + <i>P. mirabilis</i>	r=0,68; p<0,05
<i>K. pneumonia</i> + <i>P. mirabilis</i>	r=0,58; p<0,05
<i>K. oxytoca</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	r=0,56; p<0,05

* – сильная достоверная связь ($r>0,7$; $p<0,05$)

Так же при увеличении числа компонентов в высеваемых микробных ассоциациях значительно возрастала интенсивность гистаминообразования составляющих их штаммов ($\chi^2=4,5$; $p=0,035$) (рисунок 4.2.4).

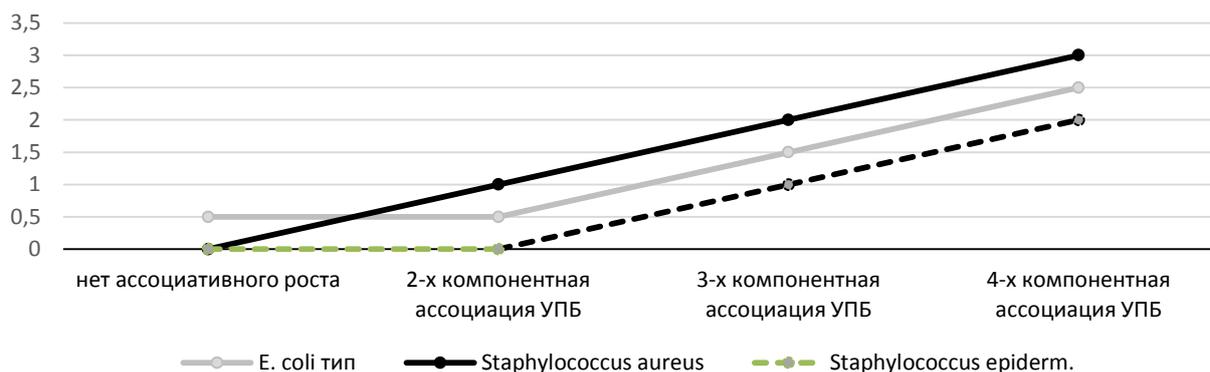


Рисунок 4.2.4 – Зависимость интенсивности гистаминообразования кишечными штаммами (средний балл) от компонентности ассоциаций УПБ

Высокая способность к гистаминообразованию кишечных штаммов детей регистрировалась уже на доклиническом этапе развития кожного аллергического процесса. Преимущественно у детей с выраженными нарушениями формирования кишечной микробиоты уже на первом месяце жизни и высокой гистидиндекарбоксилазной активностью их аэробных грамотрицательных штаммов и происходит манифестация кожного аллергического процесса преимущественно в первые месяцы жизни (таблица 4.2.4).

Таблица 4.2.4 – Частота манифестации кожных аллергических проявлений у детей в зависимости от интенсивности гистидиндекарбоксилазной активности кишечных штаммов

Интенсивность ГДА до манифестации заболевания	Есть поражение кожи (n=39) Абс.; M±m, %	Нет поражения кожи (n=71) Абс.; M±m, %	ОШ (ДИ); χ^2 ; p
Высокая*	21 53,9±8,0	15 21,2±4,8	4,4 (1,9-10,2); $\chi^2=10,8$; p=0,001
Низкая	11 28,2±7,2	29 40,8±5,8	0,5 (0,2-1); $\chi^2=2,8$; p=0,095
Отсутствие ГДА активности*	7 17,9±6,1	27 38±5,8	2,8 (1,1-7,2); $\chi^2=3,9$; p=0,049

* – разница статистически значима ($\chi^2 > 3,84$; p < 0,05)

Кроме того, при манифестации АтД выраженность гистидиндекарбоксилазной активности кишечных штаммов коррелировала со стадией и тяжестью заболевания.

В периоде обострения у детей увеличивалась интенсивность продукции гистамина кишечными штаммами относительно периода ремиссии ($r=0,661$; $p<0,05$), что отражено в рисунке (рисунок 4.2.5).

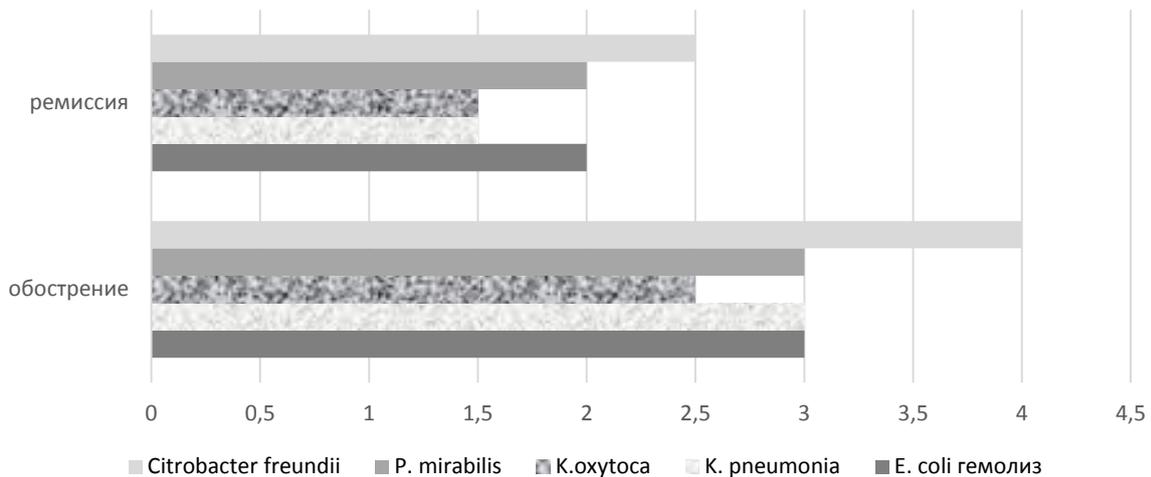


Рисунок 4.2.5 – Зависимость интенсивности продукции гистамина кишечными штаммами (средний балл) от стадии АтД

Проведенное исследование показало, что у детей, имеющих среднетяжелое и тяжелое течение АтД, уже на доклиническом этапе регистрировалась более выраженная продукция гистамина кишечными штаммами относительно детей с легким течением заболевания ($\chi^2=4,5$; $p=0,035$) (рисунок 4.2.6).

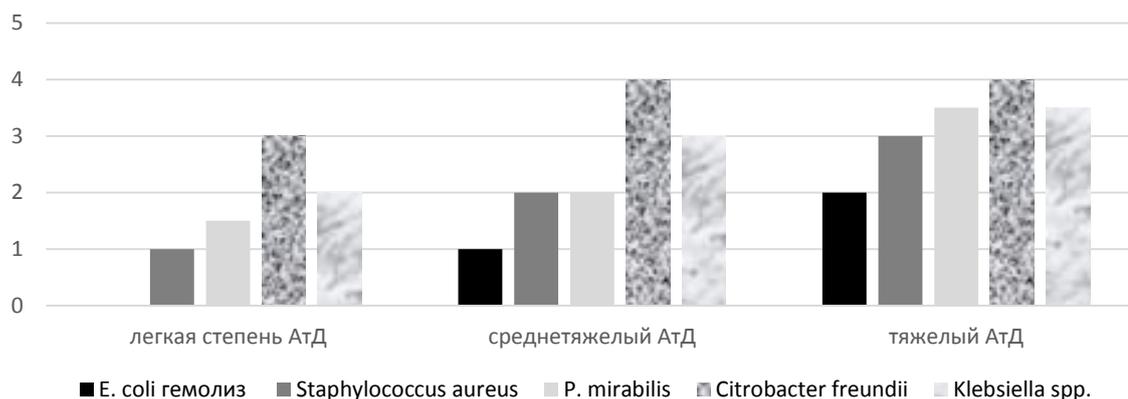


Рисунок 4.2.6 – Зависимость интенсивности продукции гистамина кишечными штаммами (средний балл) от тяжести АтД

При этом достоверная разница отмечалась между группами с легким течением и среднетяжелым, тяжелым течением. Между группами со среднетяжелым и тяжелым течением разница статистически не достоверна.

В ходе исследования была изучена способность штаммов, выделенных с кожи детей, больных АтД к продукции гистамина. Был проведен посев с очагов кожного поражения у 25 детей. У 16 детей получен рост, у троих из них – двухкомпонентный. Спектр высеваемых бактерий и грибов представлен в таблице (таблица 4.2.5).

Таблица 4.2.5 – Спектр микроорганизмов, высеянных с кожи детей, больных АтД

Представители микробиоты кожи	Количество (n=19)
<i>Candida</i> spp.	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	4
<i>Staphylococcus epiderm.</i>	8
<i>E. coli</i>	2
<i>Klebsiella</i> spp.	2
<i>Neisseria</i>	1

Исследование способности выделенных штаммов к продукции гистамина показало, что треть из них (32%) было способно декарбоксилировать гистидин.

Интенсивность продукции гистамина была преимущественно 1-2 балла и наиболее часто регистрировалась у грамположительных представителей микрофлоры кожи (рисунок 4.2.7).

Полученные данные подтверждают значение представителей микрофлоры кожи в формировании пула свободного гистамина, однако ведущая роль в этом процессе принадлежит представителям биотопов слизистых оболочек, особенно желудочно-кишечного тракта.

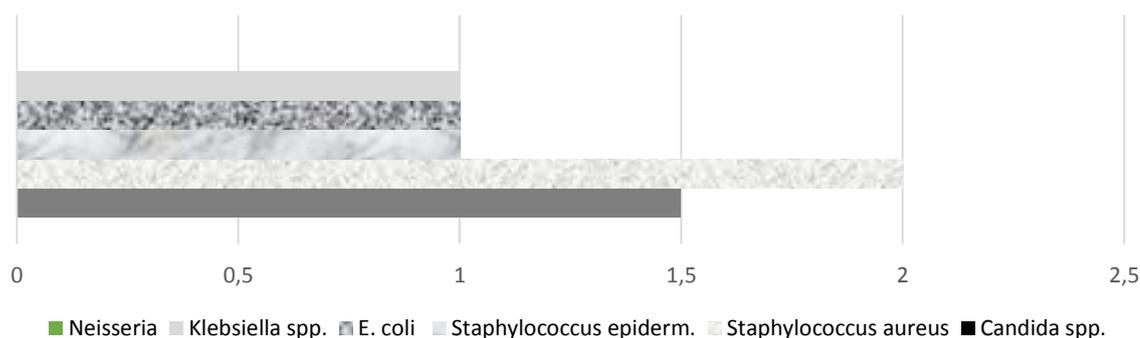


Рисунок 4.2.7 – Интенсивность продукции гистамина штаммами, выделенными с кожи детей, больных АтД (средний балл)

Установлено, что у большинства детей гастроинтестинальные проявления предшествовали появлению кожного аллергического процесса, а частота их возникновения достоверно коррелировала с интенсивностью гистаминообразования кишечными штаммами – обильные срыгивания ($r=0,72$; $p<0,05$), боли в животе после приема пищи ($r=0,78$; $p<0,05$), диарея ($r=0,76$; $p<0,05$) (таблица 4.2.6).

Таблица 4.2.6 – Корреляция частоты гастроинтестинальных симптомов с высокой продукцией гистамина кишечными бактериями

Гастроинтестинальный симптом	Корреляция с высокой ГДА штаммов rs; p
диарея*	r=0,77; p<0,05
кишечные колики*	r=0,76; p<0,05
обильные срыгивания*	r=0,74; p<0,05
патологические примеси в кале	r=0,64; p<0,05
вздутие живота	r=0,56; p<0,05
запоры	r=0,34; p<0,05

* – сильная достоверная связь (r>0,7; p<0,05)

Таким образом, результаты проведенного исследования гистидиндекарбоксилазной активности бактерий кишечной микробиоты детей исследуемых групп показали, что аэробные грамотрицательные бактерии, высеваемые из фекалий, обладают высокой гистаминообразующей активностью уже на доклиническом этапе аллергопатологии у детей. Индикаторными группами, обнаружение которых ассоциируется с высокой гистидиндекарбоксилазной активностью, были протей, цитробактер, клебсиелла, кишечная палочка с измененными свойствами.

Это позволяет отнести данный признак к дополнительным, прогностически значимым критериям реализации аллергической настроенности организма ребенка в заболевание.

Нарушения становления кишечной микробиоты у детей «группы риска» способствуют увеличению выраженности декарбоксилазной активности аэробных грамотрицательных бактерий кишечного происхождения с первых дней жизни и манифестации кожного и гастроинтестинального аллергического процесса в первый год жизни.

Интенсивность продукции гистамина кишечного происхождения коррелирует с выраженностью микробиологических нарушений этого биотопа.

Полученные данные подтверждают роль кишечной микробиоты в патогенезе реализации аллергической настроенности организма ребенка в заболевание и возможности микробиологических подходов в профилактике данной патологии у детей.

4.3. Состояние кишечной микробиоты в парах «мать-дитя» исследуемых групп

Учитывая, что здоровье ребенка формируется еще на внутриутробном этапе его развития и напрямую зависит от здоровья матери, исследование микробиологического здоровья беременных женщин является актуальной задачей.

С этой целью было проведено исследование состава микробиоты кишечника матерей с определением гистидиндекарбоксилазной активности штаммов однократно на сроке 32-34 недели гестации.

Бактериологический анализ фекалий беременных группы I выявил статистически достоверную разницу относительно женщин группы II в виде снижения количественного уровня бифидобактерий ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$) и активной пролиферации различных условно-патогенных бактерий.

Было установлено, что выраженность микробиологических изменений кишечника младенцев достоверно коррелировала с выраженностью таковых у их матерей по таким показателям, как количество бифидобактерий ($r=0,71$; $p < 0,05$), лактобактерий ($r=0,78$; $p < 0,05$), количество типичной *E.coli* ($r=0,69$; $p < 0,05$), гемолизирующей *E.coli* ($r=0,72$; $p < 0,05$), *Klebsiella spp.* ($r=0,74$; $p < 0,05$), *Proteus spp.* ($r=0,68$; $p < 0,05$), *Citrobacter freundii* ($r=0,71$; $p < 0,05$). Видовой состав УПБ у большинства пар «мать-дитя» был практически идентичным (рисунок 4.3.1).

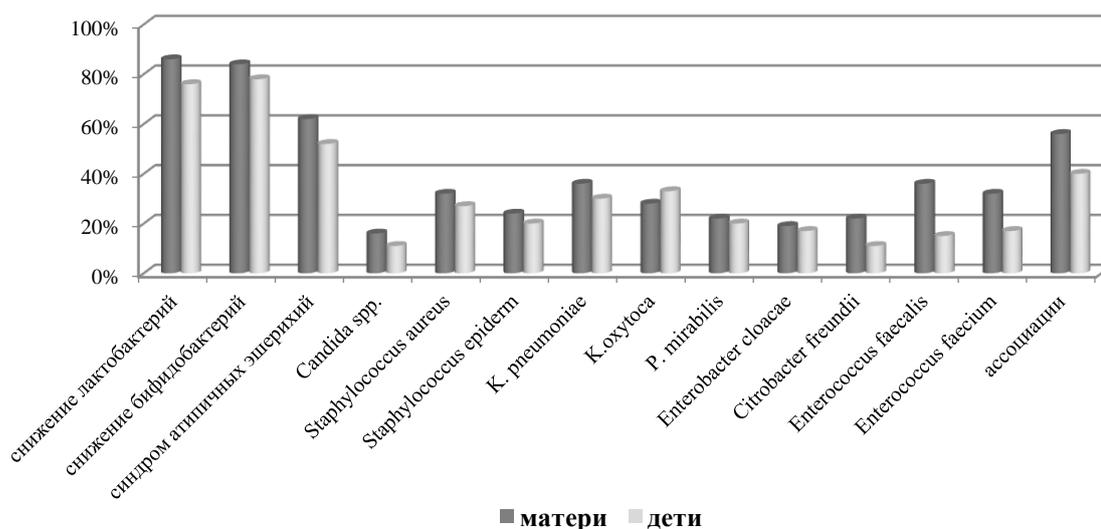


Рисунок 4.3.1 – Микробиота кишечника пар «мать-дитя» группы I

В группе II изменения микробиоты у беременных женщин были менее выраженными, спектр УПБ был уже и без ассоциативного роста (рисунок 4.3.2).

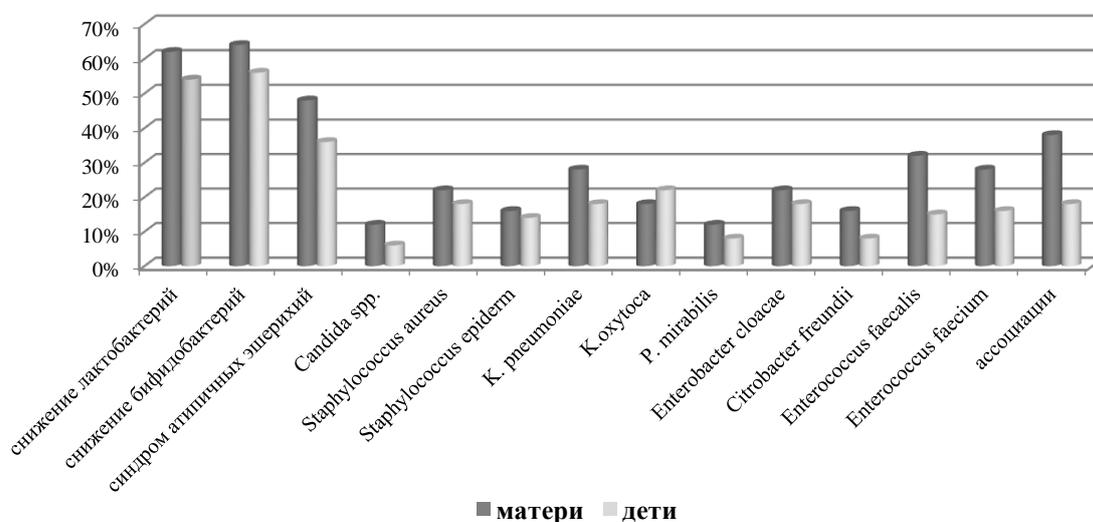


Рисунок 4.3.2 – Микробиота кишечника пар «мать-дитя» группы II

Наличие гистидиндекарбоксилазной активности было выявлено как у беременных группы I (24,6%), так и у беременных группы II (22,6%) ($\chi^2=1,4$; $p=0,243$).

Однако, интенсивность продукции гистамина кишечными штаммами у женщин с аллергопатологией достоверно превышало таковую у женщин, не имеющих ее (ОШ=3,3 (ДИ=1,2-8,8); $\chi^2=4,6$; $p=0,032$) (рисунок 4.3.3).

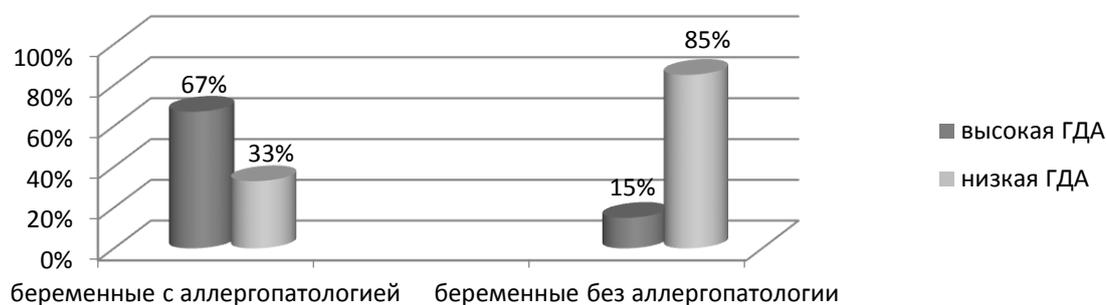


Рисунок 4.4.3 – Интенсивность гистаминообразования кишечными штаммами у матерей исследуемых групп

Выраженные микроэкологические нарушения кишечника у беременных группы I сочетались с высокой способностью к гистаминообразованию их кишечных штаммов, достоверно превышая этот показатель у женщин группы II ($\chi^2=4,4$; $p=0,037$). Установлена корреляция интенсивности гистаминообразования кишечными штаммами у матерей с данным показателем их новорожденных детей ($r=0,761$; $p<0,05$).

Результаты проведенного исследования показали, что именно матери, являясь источником первичной колонизации кишечника ребенка микроорганизмами, во многом определяют состояние его микроэкологического здоровья. Дети, получая от матерей штаммы с высокой способностью к гистаминообразованию, приобретают дополнительный риск реализации своей аллергической настроенности. Интенсивность продукции гистамина микробного происхождения у матерей с аллергопатологией и их детей значительно превышает таковую у пар «мать-дитя» без отягощенного аллергологического анамнеза уже на доклиническом этапе аллергопатологии. В связи с этим, целесообразно проводить коррекцию микроэкологических нарушений кишечника беременных женщин в целях снижения риска развития ранних проявлений аллергии у их детей.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ПРЕВЕНТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА ГИСТИДИНДЕКАРБОКСИЛАЗНУЮ АКТИВНОСТЬ БАКТЕРИЙ И РИСК РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Полученные в результате нашего исследования данные показали, что у женщин с нарушениями репродуктивного и соматического здоровья значительно чаще регистрируются осложнения беременности и нарушения кишечной микробиоты, приводящие к хронической внутриутробной гипоксии плода, высокому риску внутриутробного инфицирования и рождения детей со сниженными адаптационными возможностями.

Это определило целесообразность начала первичной профилактики аллергопатологии их детей уже на внутриутробном этапе развития с использованием синбиотика, содержащего штамм лактобактерий с доказанной диаминооксидазной активностью.

Для изучения эффективности различных схем первичной профилактики аллергопатологии пары «мать-дитя» I группы (с риском внутриутробного инфицирования) были разделены на три подгруппы, репрезентативные по степени выраженности микробиологических нарушений кишечника: подгруппа IA (n=24) – антенатальная профилактика, подгруппа IB (n=28) – постнатальная, подгруппа IB (n=18) – не получившие по разным причинам биокоррекции.

Бактериологическое исследование фекалий новорожденных, получивших антенатальную профилактику, показало, что у большинства из них микробиологические нарушения кишечника были достоверно менее выраженными относительно детей с постнатальной профилактикой (ОШ=3,2 (ДИ=1,1-8,8); $\chi^2=4,1$; p=0,0433) и особенно детей, не получивших ее (ОШ=4,3 (ДИ=1,2-15,6); $\chi^2=4,4$; p=0,037).

Так, у большинства младенцев после антенатальной профилактики микробиологические нарушения были незначительными, у более половины из них

был оптимальный количественный уровень бифидобактерий (62,3%) и лактобактерий (78,6%), практически отсутствовал многокомпонентный ассоциативный рост УПБ.

После постнатальной коррекции позитивные сдвиги были статистически не достоверны – количество бифидобактерий и лактобактерий незначительно повысилось, пролиферация УПБ сохранялась (72,4%).

У детей, не получивших коррекции, микробиологические нарушения кишечника стали более выраженными по сравнению с первичным исследованием – значительное снижение бифидобактерий (78,6%), лактобактерий (72,5%), типичных *E. coli* (52,3%) на фоне и увеличения *E. coli* с гемолитической активностью (64,4%), ЛН и ЛД форм (48,4%) и активной колонизации различных видов УПБ: *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Candida* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. (82,5%) в многокомпонентных ассоциациях (рисунок 5.1).

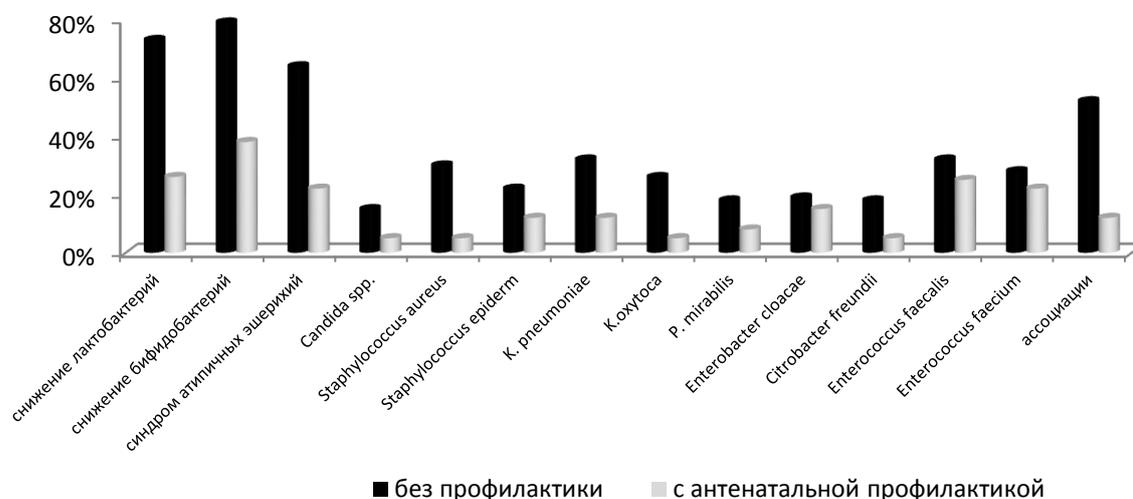


Рисунок 5.1 – Кишечная микробиота детей, получивших различные виды коррекции

Степень интенсивности гистаминообразования представителями микробиоты кишечника детей с антенатальной профилактикой, была достоверно

ниже детей, не получивших коррекции (ОШ=5,4(ДИ=1,7-17,4); $\chi^2=5,7$; $p=0,017$). Кишечные штаммы с высокой ГДА определялись лишь у 12,4% (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Гистидиндекарбоксилазная активность (ГДА) кишечных штаммов в подгруппах детей в зависимости от проведенной коррекции

Штаммы с высокой ГДА	Аntenатальная коррекция (количество штаммов)		Постнатальная коррекция (количество штаммов)		Без коррекции (количество штаммов)	
	Первич. обслед.	Повтор. обслед.	Первич. обслед.	Повтор. обслед.	Первич. обслед.	Повтор. обслед.
<i>Candida</i> spp.	0	0	1	0	1	2
<i>E. coli</i> гемолиз	2	0	4	2	3	5
<i>E. coli</i> лн	1	1	2	1	1	3
<i>E. coli</i> лд	0	0	2	2	1	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0	3	2	2	3
<i>Staphylococcus epiderm.</i>	0	0	1	1	1	1
<i>K. pneumonia</i>	2	1	5	4	3	6
<i>K. oxytoca</i>	1	0	3	3	4	4
<i>P. mirabilis</i>	2	1	4	3	4	5
<i>Citrobacter freundii</i>	0	0	4	5	5	6

У детей, получивших постнатальную профилактику, позитивные сдвиги были менее заметными, в виде тенденции к снижению интенсивности гистаминообразования и не носили достоверный характер ($\chi^2=1,4$; $p=0,245$) (рисунок 5.2).

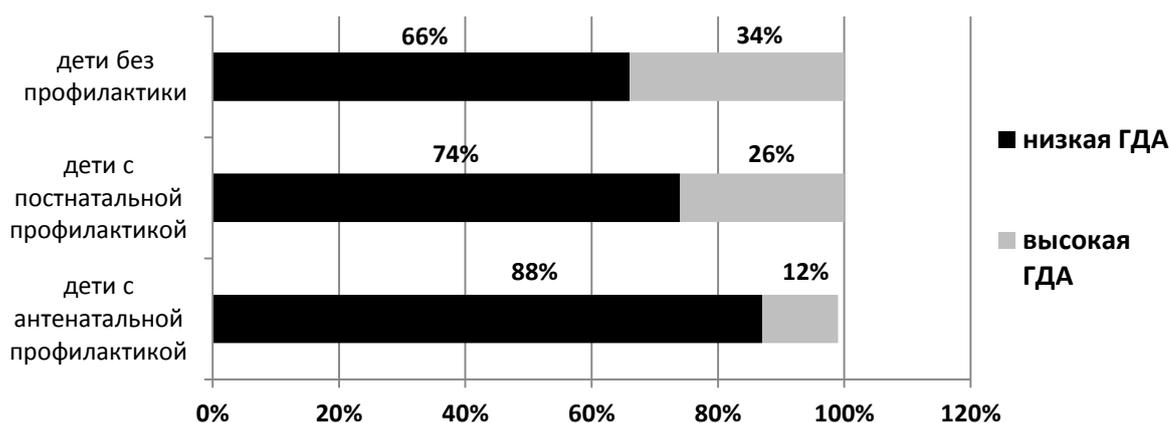


Рисунок 5.2 – Интенсивность гистидиндекарбоксилазной активности кишечных штаммов у детей, получивших различную коррекцию

У детей, получивших антенатальную профилактику, гастроинтестинальные проявления аллергии отмечались достоверно реже (15,2%) по сравнению с детьми с постнатальной профилактикой (ОШ=3,4(ДИ=1,5-7,9); $\chi^2=7,4$; $p=0,006$) и особенно с детьми, не получившими коррекции (ОШ=5,4(ДИ=1,7-17,4); $\chi^2=7,8$; $p=0,0054$).

Частота развития гастроинтестинальных проявлений в подгруппе детей с постнатальной коррекцией была практически одинаковой (32,4%) с подгруппой детей, не получивших коррекции (36,5%) ($\chi^2=1,4$; $p=0,243$). (рисунок 5.3).

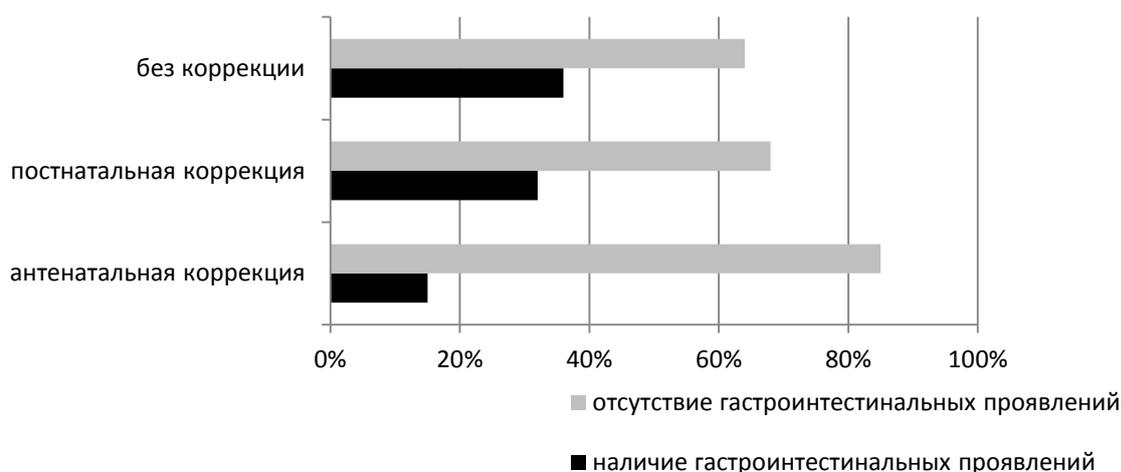


Рисунок 5.3 – Частота возникновения гастроинтестинальных проявлений у детей исследуемых групп

Аналогично различились и кожные проявления аллергии, составив 20,8% после антенатальной коррекции, 53,6% после постнатальной коррекции, 61,1% в подгруппе без коррекции, показав статистически значимые отличия по частоте развития между подгруппами IA и IB ($\chi^2=4,6$; $p=0,033$), подгруппами IA и IV ($\chi^2=5,5$; $p=0,019$). Между подгруппами IB и IV различия статистически незначимы ($\chi^2=0$; $p=0,842$) (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Частота возникновения кожных аллергических проявлений в исследуемых подгруппах детей

Исследуемые подгруппы	Наличие кожных проявлений аллергии (n=31) Абс.; М±m, %	Отсутствие кожных проявлений аллергии (n=39) Абс.; М±m, %
Антенатальная коррекция, подгруппа IA (n=24)	5 20,8±8,3	19 79,2±8,3
Постнатальная коррекция, подгруппа IB (n=28)	15 53,6±9,4*	13 46,4±9,4
Отсутствие коррекции, подгруппа IV (n=18)	11 61,1±11,5*	7 38,9±11,5

* – разница статистически значима по сравнению с подгруппой IA ($\chi^2>3,84$; $p<0,05$)

Вид проведенной коррекции влиял на сроки манифестации кожного аллергического процесса до шести месяцев жизни: в подгруппе детей с антенатальной коррекцией только 1 ребенок заболел до 6 месяцев, в подгруппе с постнатальной – таких детей было 7, в подгруппе детей без коррекции было 8 случаев манифестации кожного аллергического процесса в этот период (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Сроки манифестации кожного аллергического процесса в зависимости от вида проведенной коррекции

Исследуемые подгруппы	Заболевшие дети (количество) и сроки манифестации			
	до 3-х месяцев (n=8)	3-6 месяцев (n=8)	6-12 месяцев (n=11)	старше года (n=4)
Аntenатальная профилактика, подгруппа IA (n=24)	0*	1*	3	1
Постнатальная профилактика, подгруппа IB (n=28)	3	4	6	2
Отсутствие коррекции, подгруппа IB (n=18)	5	3	2	1

* – разница статистически значима по сравнению с подгруппой IB ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$)

У всех детей с антенатальной профилактикой АД был легкой степени, с постнатальной – у 88,3% легким, у 12,4% – среднетяжелым. В подгруппе без профилактики у 68,6% – легким, у 22,5% – среднетяжелым и у 10,2% – тяжелым.

У детей, получивших антенатальную профилактику, частота возникновения инфекционно-воспалительных заболеваний в период новорожденности была достоверно реже по сравнению с детьми, получившими постнатальную профилактику (ОШ=3,4 (ДИ=1,5-7,9); $\chi^2=7,4$; $p=0,006$) и особенно без проведения таковой (ОШ=5,4 (ДИ=1,7-17,4); $\chi^2=7,8$; $p=0,0054$).

Таким образом, результаты исследования установили, что антенатальная коррекция с использованием пробиотика, содержащего штамм лактобактерий с доказанной диаминооксидазной активностью, уменьшая количественное содержание кишечных микроорганизмов с высокой гистидиндекарбоксилазной активностью и ее интенсивность, эффективно снижает частоту развития и степень выраженности ранних аллергических проявлений в первый год жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время отмечается устойчивый рост аллергических заболеваний у детей. Особую тревогу вызывает рост этой патологии у детей первых месяцев жизни – периоде становления кишечной микробиоты и иммунной системы, когда закладываются основы физиологии желудочно-кишечного тракта и метаболизма, во многом определяющие здоровье детей в дальнейшем.

При этом именно ранние формы проявлений аллергии, являющиеся первым шагом «атопического марша», представляют собой наибольший научный и практический интерес как в плане раскрытия процессов формирования толерантности, патогенеза аллергических болезней, так и с точки зрения профилактики более тяжелых, инвалидизирующих форм аллергической патологии.

Известно, что именно для ранних проявлений аллергии у детей характерно наличие так называемых «не IgE-опосредованных форм заболеваний», патогенез которых связан с функционированием микробной экосистемы кишечника.

Известно, что микробная экосистема кишечника, ассоциированная в биопленку, принимает участие в регуляции иммунного ответа как на локальном уровне, так и на системном, способствуя дифференцировке лимфоцитов с Th-2 на Th-1 и в тоже время является физиологическим регулятором пула гистамина – основного медиатора аллергии и воспаления.

Исследованиями последних лет установлена способность бактерий индуцировать выделение свободного гистамина при некоторых аллергических заболеваниях. Выявлена ведущая роль лактобацилл в регулировании как всего пула гистамина, так и его свободной части.

В тоже время, в литературе мы не встретили данных о степени выраженности гистидиндекарбоксилазной активности кишечной микробиоты у беременных женщин с аллергопатологией и их новорожденных детей. А так же о наличии связи выраженности гистидиндекарбоксилазной активности кишечных

штаммов с видовым и количественным составом кишечной микробиоты у пар «мать-дитя», о влиянии разных схем превентивной коррекции на степень интенсивности гистаминообразования и риск развития аллергопатологии.

Поэтому изучение микрoэкологических подходов, повышающих врожденную колонизационную резистентность, пищевую толерантность, регулирующих пул гистамина микробного происхождения в организме ребенка на этапе формирования его иммунной системы, определяет ведущую роль таких исследований в разработке современных направлений профилактики аллергопатологии.

Несмотря на то, что факторы риска возникновения или неблагоприятного течения ранних проявлений аллергии изучены, до настоящего времени не определены сравнительные характеристики факторов внутриутробной сенсибилизации, включающие показатели формирования кишечной микробиоты и ее гистаминазной активности в формировании кожных и гастроинтестинальных проявлений аллергопатологии у детей «группы риска».

Все это определило актуальность, новизну и практическую значимость исследования. На основании вышеизложенного целью настоящего исследования стала разработка эффективного метода первичной профилактики аллергопатологии путем модуляции микробного механизма гистаминообразования у новорожденных «группы риска».

В связи с этим были поставлены следующие задачи: изучить факторы риска нарушения становления кишечной микробиоты у детей «группы риска» по аллергопатологии и их связь с развитием кожных проявлений аллергии; выявить особенности формирования микробиоценоза кишечника у новорожденных «группы риска» по аллергопатологии; изучить наличие гистидиндекарбоксилазной активности у штаммов, выделенных из кишечника пар «мать-дитя» и определить ее связь с нарушением формирования кишечной микробиоты; оценить влияние гистаминообразующей активности кишечной микробиоты на развитие и течение гастроинтестинальных и кожных проявлений

аллергии у детей; изучить эффективность применения пробиотической композиции с диаминооксидазной активностью для модуляции гистаминообразования и снижения частоты развития ранних аллергических проявлений у детей «группы риска».

Для решения поставленных задач нами было проведено сравнительное клинико-микробиологическое обследование и проспективное наблюдение 110 пар «мать-дитя» с отягощенным наследственным анамнезом по аллергопатологии (основная группа): из них 70 – с нарушениями репродуктивного и соматического здоровья у женщин (группа I); 40 – условно здоровые (группа II). Группу сравнения составили 20 пар «мать-дитя» без наследственной отягощенности по аллергопатологии. Проспективное наблюдение за детьми проводилось до достижения ими 2-х летнего возраста.

В зависимости от вида превентивной коррекции I группа пар «мать-дитя» (с риском внутриутробного инфицирования) были разделены на три подгруппы, репрезентативные по степени выраженности микробиологических нарушений кишечника: подгруппа IA (n=24) – антенатальная профилактика, подгруппа IB (n=28) – постнатальная, подгруппа IB (n=18) – не получившие по разным причинам биокоррекции.

Анализ состояния здоровья наблюдаемых детей показал, что развитию у них кожных и гастроинтестинальных проявлений аллергии предшествовало снижение качества здоровья матерей. Были определены анте-/интра-/перинатальные факторы риска, совокупность которых определяла высокий риск внутриутробного инфицирования, развития инфекционных осложнений, внутриутробного гипоксического поражения плода и рождения детей со сниженными адаптационными возможностями.

Для оценки степени влияния выделенных факторов риска на развитие ранних проявлений аллергии у детей был проведен

Оценка степени влияния выделенных факторов с расчетом риска по отношению шансов (ОШ) и его доверительного интервала (ДИ) на развитие

кожных аллергических проявлений, показала, что наиболее существенными факторами были: хроническая внутриутробная гипоксия плода (ОШ=3,2 (ДИ=1,4-7,5); $\chi^2=6,4$; $p=0,012$), фето-плацентарная недостаточность (ОШ=3,2 (ДИ=1,4-7,4); $\chi^2=6,7$; $p=0,01$), гестоз (ОШ=5 (ДИ=1,4-17,6); $\chi^2=5,8$; $p=0,016$), кесарево сечение (ОШ=3,1 (ДИ=1,2-8,1); $\chi^2=4,2$; $p=0,040$), раннее искусственное вскармливание (ОШ=3,6 (ДИ=1,6-8); $\chi^2=8,5$; $p=0,004$), антибиотикотерапия (ОШ=4,3 (ДИ=1,5-12,7); $\chi^2=6,5$; $p=0,011$)

Результаты исследования показали, что наличие у беременных женщин гинекологических и соматических заболеваний, чаще в виде поражения нескольких функциональных систем, являются триггерными факторами осложненного течения беременности угрозой прерывания, кровотечениями, гестозом и хронической плацентарной недостаточностью. Эти риск-факторы, являясь причинами хронической гипоксии плода, нарушений становления кишечной микробиоты и созревания иммунной системы, врожденного снижения колонизационной резистентности, способствуют реализации аллергической настроенности в аллергопатологию в ранние сроки.

Проведенное исследование показало, у большинства детей группы I уже на первом месяце жизни отмечались гастроинтестинальные проявления в виде обильных срыгиваний (62,3%), диареи (48,8%), запора (12,9%), кишечных колик (42,3%), метеоризма (38,6%), наличием большого количества прозрачной слизи (22,9%), воды (18,6%), пены (8,6%), зелени (7,2%).

Гастроинтестинальные проявления у детей II группы наблюдались достоверно реже 17,5% ($\chi^2=28,3$; $p=0$).

Кожные аллергические проявления были зарегистрированы у 44,3% детей группы I (из них АтД у 14,3%). Возрастная структура заболевших представлена: до 3-х месяцев (35,5%), 3-6 месяцев (38,7%), 6-12 месяцев (19,4%), старше 1 года (6,4%) детей.

Частота данных проявлений у детей группы II была достоверно ниже (20,0%; ОШ=3,2; ДИ=1,3-7,9; $\chi^2=5,5$; $p=0,019$, из них АтД у 7,5%). Кожный

синдром характеризовался более поздней манифестацией – до 3-х месяцев (1), 3-6 месяцев (2), 6-12 месяцев (3), старше года (2) детей.

При первоначальном бактериологическом исследовании фекалий младенцев группы I было выявлено, что у большинства из них (78,6%) не произошло формирования популяционного уровня бифидо-, лактобактерий. Снижение количества кишечных палочек с типичными свойствами было у 64,3% детей, у половины из них (54,3%) отмечался избыточный рост кишечных палочек с измененными свойствами.

На фоне нарушений нормобиоты у детей группы I регистрировалась высокая колонизационная активность грамотрицательных микроорганизмов: *Klebsiella* spp. (35,8%), *Proteus* spp.(20,0%), *Enterobacter* spp. (18,6%), *Citrobacter freundii* (11,5%), кишечные палочки с измененными свойствами (55,8%), среди которых кишечные палочки с гемолизирующими свойствами составили 17,2%, лактозонегативные и лактозодефективные эшерихии – 20,0% и 17,2% соответственно.

Сравнение микробного пейзажа детей обеих групп показало, что у младенцев группы II в первый месяц жизни видовой состав и концентрация УПБ были достоверно ниже, в 4 раза реже у них был ассоциативный рост, причем количество микроорганизмов в ассоциациях не превышало двух.

Было установлено, что выраженность микробиологических изменений кишечника младенцев достоверно коррелировала с выраженностью таковых у их матерей по таким показателям, как количество бифидобактерий ($r=0,71$; $p<0,05$), лактобактерий ($r=0,78$; $p<0,05$), количество кишечной палочки с типичными свойствами ($r=0,69$; $p<0,05$), избыточная пролиферация кишечной палочки с гемолизирующими свойствами ($r=0,72$; $p<0,05$), бактерий рода клебсиелла ($r=0,74$; $p<0,05$), протей ($r=0,68$; $p<0,05$), цитробактер ($r=0,71$; $p<0,05$). Видовой состав УПБ у большинства пар «мать-дитя» был практически идентичным.

В результате исследования было установлено, что почти у всех детей с кожными проявлениями аллергии (88%) микробиологические нарушения

кишечника регистрировались еще на доклиническом этапе в виде высокой колонизационной активности различных УПБ на фоне дефицита нормобиоты.

Результаты проведенных исследований показали, что у детей «группы риска» по развитию аллергопатологии уже на доклиническом этапе имели место глубокие нарушения становления нормобиоценоза кишечника с высокой колонизационной активностью различных представителей УПБ, чему способствовали факторы, отягощающие внутриутробный и постнатальный периоды развития ребенка.

Гистидиндекарбоксилазная активность была выявлена примерно у 23% кишечных штаммов беременных женщин без достоверной разницы по группам сравнения. Однако, интенсивность продукции гистамина кишечными штаммами у женщин с аллергопатологией достоверно превышало таковую у женщин, не имеющих ее (ОШ=3,3 (ДИ=1,2-8,8); $\chi^2=4,6$; $p=0,032$).

Аналогичная закономерность отмечалась и у их новорожденных детей с достоверным различием по группе I и группе II (ОШ=2,8 (ДИ=1,1-7,2); $\chi^2=3,9$; $p=0,049$).

Установлена корреляция интенсивности гистаминообразования кишечными штаммами у матерей с данным показателем их новорожденных детей ($r=0,761$; $p<0,05$).

Частота обнаружения признака гистаминообразования у кишечных штаммов была различной. Наиболее выраженным этот признак был у аэробных Гр- бактерий (56% – 100%), значительно менее выраженным у Гр+ бактерий и грибов (14% – 32%).

Интенсивность гистаминообразования кишечных штаммов достоверно зависела от выраженности микрoэкологических нарушений, особенно по такому параметру, как ассоциативный рост УПБ ($\chi^2=4,5$; $p=0,035$).

Были выявлены индикаторные группы кишечных штаммов, обнаружение которых ассоциируется с высокой степенью гистаминообразования – *E. coli* гемол. + *K. pneumonia* ($r=0,76$; $p<0,05$), *E. coli* гемол. + *P. mirabilis* ($r=0,74$; $p<0,05$),

E. coli гемол. + *K. oxytoca* ($r=0,72$; $p<0,05$), *K. pneumonia* + *Citrobacter freundii* ($r=0,72$; $p<0,05$), *Staphylococcus aureus* + *Citrobacter freundii* ($r=0,72$; $p<0,05$).

Установлено, что у большинства детей гастроинтестинальные проявления предшествовали появлению кожного аллергического процесса, а частота их возникновения достоверно коррелировала с интенсивностью гистаминообразования кишечными штаммами – обильные срыгивания ($r=0,72$; $p<0,05$), боли в животе после приема пищи ($r=0,78$; $p<0,05$), диарея ($r=0,76$; $p<0,05$).

Было выявлено, что микрoэкологические нарушения кишечника и высокая способность к гистаминообразованию регистрировались уже на доклиническом этапе аллергопатологии и имели прогностическое значение. У таких детей кожные и гастроинтестинальные аллергические проявления манифестировали достоверно чаще в ранние сроки.

Бактериологическое исследование фекалий новорожденных, получивших антенатальную профилактику, показало, что у большинства из них микрoэкологические нарушения кишечника были достоверно менее выраженными относительно детей с постнатальной профилактикой (ОШ=3,2 (ДИ=1,1-8,8); $\chi^2=4,1$; $p=0,0433$) и особенно детей, не получивших ее (ОШ=4,3 (ДИ=1,2-15,6); $\chi^2=4,4$; $p=0,037$).

Достигнутые антенатальной биокоррекцией результаты оптимизации кишечной микробиоты позитивно отразились на гистаминообразовании, способствуя уменьшению количества штаммов, обладающих гистидиндекарбоксилазной активностью и снижению ее интенсивности.

Степень интенсивности гистаминообразования представителями микробиоты кишечника детей с антенатальной профилактикой, была достоверно ниже детей, не получивших коррекции (ОШ=5,4 (ДИ=1,7-17,4); $\chi^2=5,7$; $p=0,017$). Кишечные штаммы с высокой ГДА определялись лишь у 12,4%.

У детей, получивших постнатальную профилактику, позитивные сдвиги были менее заметными, в виде тенденции к снижению интенсивности гистаминообразования и не носили достоверный характер ($\chi^2=1,4$; $p=0,245$).

У детей, получивших антенатальную профилактику, гастроинтестинальные проявления аллергии отмечались достоверно реже (15,2%) по сравнению с детьми с постнатальной профилактикой (ОШ=3,4(ДИ=1,5-7,9); $\chi^2=7,4$; $p=0,006$) и особенно с детьми, не получившими коррекции (ОШ=5,4 (ДИ=1,7-17,4); $\chi^2=7,8$; $p=0,0054$).

Частота развития гастроинтестинальных проявлений в подгруппе детей с постнатальной коррекцией была практически одинаковой (32,4%) с подгруппой детей, не получивших коррекции (36,5%) ($\chi^2=1,4$; $p=0,243$).

Аналогично различались и кожные проявления аллергии, составив 20,8% после антенатальной коррекции, 53,6% после постнатальной коррекции, 61,1% в подгруппе без коррекции, показав статистически значимые отличия по частоте развития между подгруппами IA и IB ($\chi^2=4,6$; $p=0,033$), подгруппами IA и IB ($\chi^2=5,5$; $p=0,019$). Между подгруппами IB и IB различия статистически незначимы ($\chi^2=0$; $p=0,842$).

Результаты исследования показали, что у детей с ранними проявлениями аллергии уже наблюдается выраженная колонизация кишечника условно-патогенными микроорганизмами, преимущественно аэробными грамотрицательными бактериями. В этом случае спектр штаммов кишечной микробиоты детей практически идентичен таковому их матерей. Зафиксировано пролонгирование сроков активности условно патогенных бактерий, которые обусловлены такими факторами, как патологическое течение беременности и родов, нарушение микробиоты матерей, врожденное снижение колонизационной резистентности, которые способствуют риску развития аллергических заболеваний в раннем возрасте.

У аэробных грамотрицательных бактерий кишечного происхождения, таких как *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *E. coli* с измененными свойствами, уже на

доклинической стадии аллергического поражения кожи и желудочно-кишечного выявлена высокая интенсивность выработки гистамина, что позволяет отнести этот признак к дополнительным, прогностически значимым критериям реализации аллергической настроенности детского организма в заболевание.

Аntenатальной коррекцией состава кишечной микробиоты у данной категории детей с использованием пробиотической композиции, содержащей штамм *L. acidophilus* НК-1 с доказанной диаминооксидазной активностью, удалось снизить количественное содержание бактерий кишечника с высокой гистидиндекарбоксилазной активностью и интенсивность продукции ими гистамина, что положительно сказалось на пуле свободного гистамина и определило целесообразность использования подобной пробиотической композиции для профилактики аллергии у детей «группы риска».

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что факторами, способствующими нарушению становления кишечной микробиоты и развитию ранних аллергических проявлений у детей «группы риска», являются: раннее искусственное вскармливание ($\chi^2=8,5$; $p=0,004$), фето-плацентарная недостаточность ($\chi^2=6,7$; $p=0,01$), хроническая внутриутробная гипоксия плода ($\chi^2=6,4$; $p=0,012$), антибиотикотерапия ($\chi^2=6,5$; $p=0,011$), гестоз ($\chi^2=5,8$; $p=0,016$), кесарево сечение ($\chi^2=4,2$; $p=0,040$), обусловленные совокупностью нарушений гинекологического и соматического здоровья беременных женщин.

2. У новорожденных «группы риска» с неблагоприятным течением анте/перинатального периода с рождения регистрируется активная колонизация кишечника аэробными грамотрицательными бактериями с пролонгированием сроков их активности и медленное формирование нормобиоты ($\chi^2>3,84$; $p<0,05$).

3. Выявлена корреляция выраженности микрoэкологических изменений кишечника младенцев с выраженностью таковых у их матерей по таким показателям, как количество бифидобактерий ($r=0,71$; $p<0,05$), лактобактерий ($r=0,78$; $p<0,05$), снижение количества кишечной палочки с типичными свойствами ($r=0,69$; $p<0,05$), избыточная пролиферация кишечной палочки с гемолизирующими свойствами ($r=0,72$; $p<0,05$), клебсиелл ($r=0,74$; $p<0,05$), протеев ($r=0,68$; $p<0,05$), цитробактерий ($r=0,71$; $p<0,05$).

4. Установлена корреляция интенсивности гистаминообразования кишечных штаммов матерей с аллергопатологией с данным показателем их новорожденных детей ($r=0,761$; $p<0,05$) и выявлены индикаторные группы кишечных штаммов, обнаружение которых ассоциируется с высокой степенью гистаминообразования ($r>7,0$; $p<0,05$).

5. Установлено влияние степени выраженности микрoэкологических нарушений кишечника и интенсивности гистаминообразования у младенцев

«группы риска» на частоту развития гастроинтестинальных и кожных проявлений аллергии ($\chi^2 > 3,8$; $p = 0,05$).

6. Антенатальное применение композиции из лактобактерий, содержащей штамм с доказанной диаминооксидазной активностью, снижая количество кишечных микроорганизмов с высокой гистидиндекарбоксилазной активностью и ее интенсивность, более эффективно снижает частоту развития гастроинтестинальных и кожных проявлений аллергии по сравнению с постнатальной коррекцией ($\chi^2 = 4,6$; $p = 0,033$) или без проведения таковой ($\chi^2 = 5,5$; $p = 0,019$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщины с аллергическими заболеваниями, имеющие отклонения соматического и репродуктивного здоровья, должны быть отнесены в «группу высокого риска» по нарушению формирования кишечной микробиоты у их детей и взяты на учет с первых дней беременности для проведения биокоррекции уже в период внутриутробного развития плода.

2. Новорожденных «группы высокого риска» по аллергопатологии целесообразно обследовать на наличие гистидиндекарбоксилазной активности кишечных штаммов как прогностического признака развития гастроинтестинальных и кожных аллергических проявлений в первые месяцы жизни.

3. Беременным женщинам с аллергопатологией целесообразно назначать пробиотические композиции, содержащие штаммы лактобактерий с доказанной диаминооксидазной активностью, снижающие пул гистамина («Normospectrum for adults»), для ранней профилактики аллергии у их детей.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенное исследование убедительно показало эффективность использования пробиотической композиции с доказанной диаминооксидазной активностью для первичной профилактики ранних проявлений аллергии. Однако таких препаратов, разрешенных к применению с рождения, на отечественном рынке нет, что определяет перспективность разработки безопасных и эффективных пробиотических композиций с заданными свойствами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акоев, Ю. С. Новый взгляд на дисбиозы у новорожденных детей / Ю. С. Акоев, Т. Б. Сенцова, Г. В. Яцын // Рос. педиатр. журн. – 2000.- № 5. – С. 13-14.
2. Алешукина, А.В. Отношения микроб-хозяин в биотопах толстой кишки при дисбактериозах: дис. ... д-ра мед. наук: 03.02.03 / Алешукина Анна Валентиновна. – М., 2012. – 237 с.
3. Ардатская, М. Д. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции / М. Д. Ардатская, О. Н. Минушкин // Гастроэнтерология, приложение к журналу Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8. № 2. – С. 23-28.
4. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика/ Научно-практическая программа Союза педиатров России. – М.: МФОЗМиР, 2000. – 80 с.
5. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика / Научно-практическая программа. – М., 2004. – 47 с.
6. Афанасьев, С.С. Микробиоценозы открытых полостей и мукозальный иммунитет / С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, Е.А. Воропаева // Аллергология и иммунология. – 2013. – № 2. – С. 6-11.
7. Афифи, А., Эйзен С. Статистический анализ: Подход с использованием ЭВМ: практ.рук-во / А. Афифи, С. Эйзен. – М.: Мир, 1982. – 88с.
8. Ахмина, Н.И. Технология перинатальной профилактики аллергических заболеваний у детей / Н.И. Ахмина, Н.А. Горохова // Аллергология и иммунология. – 2003. – Том 4. – №2. – С. 160-161.
9. Балаболкин, И.И. Раннее лечение детей с атопией / И.И. Балаболкин // Педиатрия. – 2005. – №2. – С. 56-58.
10. Балаболкин, И.И. Пищевая аллергия у детей / И.И. Балаболкин, В.А.Ревякина. – М.: Издательство «Династия». -2010.-190с.

11. Баранаева, Е.А. Профилактика аллергии у детей и пищевая толерантность /Е.А. Баранаева, СЕ. Украинцев //Сборник материалов Всероссийской научно – практической конференции педиатров. «Педиатрия. Актуальные проблемы заболеваний органов дыхания у детей и подростков». – Нижний Новгород. – 2007. – С. 22-24.
12. Баранов, А.А. Детская аллергология / А.А. Баранов, И.И. Балаболкин. –М., 2006.-688 с.
13. Баранов, А.А. Пищевая аллергия. Сер. Болезни детского возраста от А до Я/ А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Т.Э. Боровик, С.Г. Макарова, Г.В. Яцык, В.А. Скворцова, Т.В. Турти, Е.А. Вишнева, А.А. Алексеева, Е.А. Рославцева, Н.Г. Звонкова, О.Л. Лукоянова, М.А. Сновская. – М.: ПедиатрЪ, 2013.
14. Бельмер, С.В. Значение цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний толстой кишки у детей / С.В.Бельмер, А.С.Симбирцев, О.В.Головенки, Л.В.Бубнова, Л.М.Карпина, Н.Е.Щиголева, Т.Л. Михайлова // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 11(3). – С.116–119.
15. Беляева, Е.А. Микробиота кишечника коренного жителя Центрального федерального округа Российской Федерации как основа для создания региональных пробиотических препаратов: дисс. ... канд. биол. Наук: 03.02.03 /Беляева Екатерина Андреевна. – М., 2014. –118 с.
16. Беляева, И. А. Кишечная микробиота у недоношенных детей — современное состояние проблемы / И. А.Беляева, Е. П.Бомбардинова, Т. В.Турти, М. Д.Митиш, Т. В. Потехина // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 12 (3). – С. 296–303.
17. Бережной, В. В. Микрофлора человека и роль современных пробиотиков в ее регуляции / В. В. Бережной, С. А.Крамарев, Е. Е. Шунько // Здоровье женщины. – 2004. – № 1 (17). – С. 134-139.
18. Битюцкая, В.В. Атопический дерматит у беременных/ В.В. Битюцкая, Р.Я. Мешкова, Н.Н. Кондратенко и др.// Аллергология. – 2006.- №3. – С. 34-37.

19. Богданова, Н.М. Современный взгляд на микробиоценоз, иммунный ответ и факторы, влияющие на их формирование. Фундаментальные и прикладные аспекты / Н.М. Богданова, Е.М. Булатова, М.Н. Васиа // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т.12. – № 4. С.– 18-25.
20. Вайсфельд, И.Л. Гистамин в биохимии и физиологии / И.Л. Вайсфельд, Г.Н. Кассиль. – М.: Наука, 1981. – 278 с.
21. Воробьев, А.А. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / А.А. Воробьев, А.С. Быков, В.В. Зверев. – М.: Медицинское информационное агенство ISBN: 5-89481-136-8, 2003. – 236 с.
22. Воробьев, А.А. Микробиология / А.А. Воробьев, А.С. Быков, Е.П. Пашков, А.М. Рыбакова. – М.: Медицинское информационное агенство ISBN: 5-89481-136-8, 2003. – 236 с.
23. Воропаева, Е.А. Микробная экология и гистаминообразующая активность микроорганизмов задней стенки глотки детей, больных бронхиальной астмой: дисс. ... канд. биол. наук: 03.02.03 / Воропаева Елена Александровна. – М., 2002. – 139 с.
24. Галиева, Э. И. Комплексная оценка состояния здоровья детей от матерей страдающих бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд.мед.наук: 14.01.08/ Галиева Эльвира Ильсуровна. – Пермь, 2008.-24с.
25. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: прак. рук-во/ С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
26. Глушанова, Н.А. Биологические свойства лактобацилл / Н.А. Глушанова // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – № 4. – С. 50-58.
27. Горкин, В.З. Система аминоксидаз: современные достижения в исследованиях природы, функций и их нарушений: обзор / В.З. Горкин, Л.Н. Овчинникова // Вопросы медицинской химии. – 1993. – № 4. – С. 2-10.
28. Грачева, Н.М. Микробная экология и состояние слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у больных аллергическими

заболеваниями / Н.М. Грачева, Н.А. Колганова, И.Т. Щербаков // Журнал микробиологии. – 2004. – № 1. – С. 79-81.

29. Гублер, Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В. Гублер. – Л.: Медицина, 1990. – 176 с.

30. Гуцин, И.С. Устранение неизбежности аллергического ответа / И.С. Гуцин // Пульмонология. – 2010. – № 4. – С. 23-33.

31. Гуцина, Н. С. Совершенствование лечения и реабилитации детей младшего школьного возраста, больных атопическим дерматитом, в условиях санаторно-лесной школы: автореф. дис... канд.мед.наук:14.00.11 / Гуцина Наталья Сергеевна. – Москва, 1996.- 30 с.

32. Даниленко, В. Н. Генетическое разнообразие бактерий рода *Lactobacillus* из гастроинтестинальной микробиомы людей / В. Н. Даниленко // Генетика. – 2010.- № 46 (12).- С. 1589–1597.

33. Даудова, А.Д. Использование пробиотиков при аллергических болезнях / А.Д. Даудова, И.Н. Григорьева // Естественные науки. – 2014. – № 1(46). – С. 54-59.

34. Дедов, И.И. Ожирение / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.А. Петеркова, О.В. Ремизов. – М.: МИА, 2004. – 456 с.

35. Денисова, С. Н. Клинико-иммунологическое обоснование дифференцированных подходов к лечению и профилактике пищевой аллергии у детей раннего возраста: автореф. дис. ... докт.мед.наук: 14.01.08, 14.03.09/Денисова Светлана Николаевна. – Москва, 2008. – 55с.

36. Дрынов, Г.И. Эффективность и безопасность лечения аллергических заболеваний у беременных /Г.И. Дрынов, О.К. Иванюшина, Н.Ф. Ульянова // Мед. помощь. – 2001.- №3.- С. 30-33.

37. Ермоленко, Е.И. Молочнокислые бактерии: индивидуальные особенности действия на патогенные микроорганизмы, макроорганизм и его микробиоту: дисс. ...д-ра мед. наук:03.02.03 / Ермоленко Елена Викторовна. – СПб, 2009. – 275 с.

38. Ершов, Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф. И. Ершов.- М., Медицина. – 1996.- 240 с.
39. Забирова, Т.М. Биологические свойства лактобацилл биотопов человека в норме и при дисбиозах: дисс. ... канд. мед. наук: 03.00.07 / Забирова Татьяна Маратовна. – Оренбург, 2001. – 148 с.
40. Зайцева, С.В. Патогенетические возможности профилактики аллергии у детей. /С.В. Зайцева //Трудный пациент. – 2013. – Т. 11. – № 8-9. С.– 54-58.
41. Зарудий, Ф.С. Гистамин и противогистаминные средства: дисс. ... канд. мед. наук: 03.00.07 / Зарудий Феликс Срульевич. – Уфа, 1995. – 224 с.
42. Казначеева, Л. Ф. Профилактика аллергических заболеваний у детей группы риска: методическое пособие / Л. Ф. Казначеева. – Новосибирск, 2009. – 45 с.
43. Калюжин, О.В. Возможности использования пробиотиков для укрепления противомикробной защиты в свете иммунологической роли микробиоты /О.В. Калюжин //Аллергология и иммунология – 2013. – № 2. – С. 12-25.
44. Кафарская, Л.И. Особенности микробной колонизации кишечника новорожденных и недоношенных детей в отделении реанимации и интенсивной терапии// Л.И.Кафарская, Н.Н.Володин, Б.А. Ефимов и др. // Вестник РАМН. – 2006. – № 1. – С. 10–15.
45. Ключева, Л.А. Микробиологические нарушения и их коррекция при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите (на примере г. Сургута): автореф. дисс. ... канд. мед. наук:03.00.16/ Ключева Лилия Анатольевна. – Сургут, 2008. – 124 с.
46. Козлов, Л.В. Исследование функциональной активности компонентов и факторов системы комплемента человека / Л.В. Козлов // Вопросы медицинской химии. – 2002. – Т. 48. – № 6. – С. 634.

47. Коноплева, Т.Н. Антенатальная профилактика пищевой аллергии у детей /Т.Н. Коноплева, Н.Л. Воробьева, В.М. Шищенко //Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2006.- № 2-3(9).- С. 71-76.
48. Коршунов, В.М. Нормальная микрофлора кишечника: пос. для врачей и студентов. / В.М.Коршунов, Н.Н.Володин, Б.А. Ефимов и др. – М., МЗ РФ,- 1997.
49. Корюкина, И.П. Анализ факторов риска в развитии аллергопатологии у детей Пермского региона/ И.П. Корюкина, Л.В. Бурдина, М.С. Семухина, Н.В. Минаева //Материалы II Всероссийской Научно-практической конференции «Здоровье и образование». – Пермь, 2004. –С. 121-124.
50. Котегова, О. М. Риск формирования аллергической патологии у детей от женщин с явной и скрытой сенсибилизацией / О. М. Котегова // Здоровье ребенка — здоровье нации. – Киров, 2006. – С. 37–38.
51. Кочергин, Н.Г. Клиническая хрестоматия по детской дерматологии: учебное пособие / Н.Г.Кочергин, О.Ю. Олисова. – Москва, – 2016.- С.115.
52. Кудрявцева, А.В. Атопический дерматит у детей и подростков / А.В. Кудрявцева // Медицинский совет. – 2010. – № 5.– С. 78-86.
53. Кулакова, Ю.В. Разработка поликомпонентного метаболитного пробиотика для наружного применения на основе лактобацилл: автореф. дисс. ... канд. биол. наук: 03.01.06, 03.02.03 / Кулакова Юлия Владимировна. – М., 2013. – 24 с.
54. Купаев, В.И. Распространенность и пути контроля бронхиальной астмы и аллергического ринита у беременных /В.И Купаев, В.В. Косарев, А.В. Жестков, С А. Зайцева // Аллергология. – 2003.- №2. – С. 7–10.
55. Курилович, С.А. Микробиоценоз кишечника. Современные представления о норме и патологии. Принципы коррекции нарушений: методические рекомендации для врачей / С.А. Курилович, И.О. Светлова, Г.С. Солдатова. – Новосибирск, 1998. – 26 с.

56. Куяров, А.В. Микробная экология детей Севера (клиника нарушений, диагностика, коррекция): монография / А.В. Куяров, Г.Н. Куярова, Л.А. Ключева. – Ханты-Мансийск: Полиграфист, 2008. – 100 с.

57. Куяров, А.В. Пробиотическая микробиология на службе здоровья жителей Севера: монография / А.В. Куяров, А.А. Куяров, Г.Н. Куярова, З.Н. Низамут-динова, С.Н. Нохрина, Л.А. Сайгушева, Д.А. Сухарев. – Сургут: ИЦ СурГУ, 2013. – 223 с.

58. Куяров, А.А. Роль нормальной микрофлоры и лизоцима в выборе пробиотических штаммов для профилактики аллергических заболеваний у студенческой молодежи Севера: дисс. ... канд. биол. наук: 03.02.03 / Куяров Артем Александрович. – М., 2015. – 129 с.

59. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф.Лакин – М.: Высш. шк., 1990, – 352с.

60. Лапач, С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel /С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: МОРИОН, 2000. –319 с.

61. Лебедев, К.А. Иммунология образраспознающих рецепторов (интегральная иммунология) / К.А.Лебедев, И.Д. Понякина. – М.: Книжный дом «Либроком», 2009.- 256 с.

62. Лукьянова, Е. М. Некоторые замечания относительно тактики использования пробиотиков в неонатологии и педиатрии / Е. М.Лукьянова, Д. С.Янковский, Г. С. Дымент // Совр. педиатрия. – 2005. – № 3 (8). – С. 230-240.

63. Лян, Н.А. Иммунология образраспознающих рецепторов тканей / Н.А.Лян, Ю.С. Смолкин // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2007.- №1- С. 29-32.

64. Ляшенко, А.В. Пространственная структура медных полиядерных оксидаз – лакказ *Coriolus zonatus* и *Serrena maxima*: автореф. дисс. ... канд. хим. Наук: 01.04.18/ Ляшенко Андрей Владимирович. – М., 2006. – с. 50

65. Мазанкова, Л. Н. Современные аспекты рациональной диагностики и коррекции дисбактериоза кишечника у детей / Л. Н.Мазанкова, Н. О.Ильина,

О. А. Кондракова, Л. В. Бегиашвили // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2007. – № 4(2). – С. 24–29.

66. Мазитова, Л.П. Аллергические заболевания кожи в детском возрасте / Л.П. Мазитова // Лечащий врач. – 2006. – №1. – С. 12-14.

67. Макарова, С.Г. Современный взгляд на роль кишечного биоценоза при пищевой аллергии у детей и подходы к его коррекции / С.Г. Макарова, Т.Э. Боровик, И.И. Балаболкин и др. // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 36-45.

68. Макарова, С.Г. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей / С.Г. Макарова, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва, О.А. Ерешко, И.Г. Гордеева // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, №3. – С. 202-212.

69. Макарова, С.Г. К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белки коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты? / С.Г. Макарова, Л.С. Намазова-Баранова, Г.А. Новик, Е.А. Вишнева, М.И. Петровская, С.Г. Грибакин // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, №3. – С. 345-353.

70. Макарова, С.Г. Первичная профилактика как эффективный ответ на эпидемию аллергических болезней / С.Г. Макарова, Т.Е. Лаврова, Е.А. Вишнева, Т.В. Турти, Ю.С. Акоев, М.И. Петровская // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, №1. – С. 67–74.

71. Максимова, О. В. Микробиота кишечника и аллергические заболевания / О. В. Максимова, В. Б. Гервазиева, В. В. Зверев // Журн. микробиол. – 2014. – № 3. – С. 49–60.

72. Матвеева, Н.И. Клинико-бактериологические и иммунологические характеристики аллергического ринита на Севере и влияние на них экологических факторов жилища: дисс. ... канд. мед. наук: 03.00.16 / Матвеева Наталья Ивановна. – Сургут, 2005. – 124 с.

73. Мацук, О.Н. Значения отдельных факторов, влияющих на развитие атопического дерматита у детей /О.Н. Мацук //Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2006. – № 3. – С. 60–65.
74. Менье, А. Штамм *Lactobacillus delbrueckii*, снижающий содержание холестерина в крови: пат. 2539785 Рос. Федерация / А. Менье, Ф. Лаланн, К. Николль, А. Хлебников, К. Гайе. – № 2011124924/10; заявл. 19.11.09; опубл. 27.01.2015, Бюл. № 3.
75. Мунблит, Д.Б. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний / Д.Б.Мунблит, И.А. Корсунский // РМЖ. – 2016. – № 6. – С. 354–357.
76. Намазова-Баранова, Л.С. Аллергия у детей: от теории к практике / Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России, 2010–2011. – 608с.
77. Нетребенко, О.К. Пищевая толерантность и профилактика аллергии у детей / О.К. Нетребенко // Nestle News. – 2006. – №22. – С. 5–8.
78. Нечаева, Г.И. Бронхиальная астма: современные подходы к диагностике и лечению / Г.И. Нечаева, М.В. Вершинина, И.В. Друк и др. – Ростов на Дону: Феникс, 2007. – 128 с.
79. Никулин, Б. А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Б. А. Никулин.- М., «Гэотар – Медиа». – 2007. – 375 с.
80. Новиков, Д.К. Клиническая иммунопатология / Д.К.Новиков, П.Д. Новиков.- М., «Мед. литература». – 2009. – 448 с.
81. Овсянников, Д.Ю. Дисбактериоз кишечника у детей: этиология, клиническое значение, диагностические критерии, современные методы коррекции / Д.Ю. Овсянников// Педиатрия.– 2011.– №2.– С.10–19.
82. Огородова, Л.М. Эффективность и экономическая целесообразность первичной профилактики атопического дерматита: смеси на основе гидролизата белка /Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский, И.А. Деев, Ю.А. Петровская //Педиатрическая фармакология. –2013. –Т. 10. –№10. –С.46–51.

83. Осипов, Г.А. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическим и хромато-масс-спектрометрическими методами / Г.А.Осипов, А.И. Парфенов, Н.В. Верховцева, И.Н.Ручкина, В.А.Курчавов, Н.Б.Бойко, Е.Л.Рогатина // Эксп. Клин. Гастроэнтерология. –2003. –Т. 4. – С. 59–67.

84. Осипов, Г.А. Количественный *in situ* микробиологический анализ по липидным маркерам в биологических жидкостях с использованием метода газовой хроматографии – масс спектрометрии / Г.А. Осипов, Н.Ф.Федосова, К.В. Лядов // Здоровоохранение и медицинские технологии. – 2007. – № 5. – С. 20–23.

85. Осипов, Г.А. Хромато-масс-спектрометрический анализ микроорганизмов и их сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах. Химический анализ в медицинской диагностике / Г.А. Осипов, – М.: Наука, 2010. – С. 293–368

86. Павлова, Т.Б. Сравнительная клинко-иммунологическая и аллергологическая характеристика часто болеющих детей с атопическим и неатопическим статусом: автореф. дис. ... канд.мед.наук: 14.00.36/ Павлова Татьяна Борисовна. –Саратов, 2009.- 24с.

87. Пампура, А.Н. Эффективность аминокислотной смеси при тяжелом атопическом дерматите у детей первого года жизни: результаты открытого многоцентрового проспективного исследования/ А.Н. Пампура, Т.Е. Лаврова, М.С. Тренева и др.// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – №1. – С.93-100.

88. Пампура, А.Н. Принципы диетотерапии детей раннего возраста, страдающих пищевой аллергией /А.Н. Пампура // Российский аллергологический журнал. –2010. – № 1. – С. 57-65.

89. Пастухова, В.А. Соматическая патология у детей с аллергическими поражениями кожи /В.А. Пастухова, О.В. Зайцева, СИ. Барденникова // Сборник материалов XI конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – 2007. – С. 516.

90. Паттерсон, Р. Аллергические болезни. Диагностика и лечение /Р. Паттерсон, Л.К. Греммер.- М.: ГЭОТАР, 2000. – 733 с.
91. Паттерсон, Р. Аллергические болезни. Диагностика и лечение: практ. рук-во / Р. Паттерсон. – М., 2000. – 733 с.
92. Первичная профилактика аллергии у детей. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. М.: 2010. – 72 с.
93. Петри, А. Наглядная статистика в медицине: : практ. рук-во / А. Петри, К. Сэбин. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.
94. Плаксина, И. А. Распространенность и клинико-иммунологические особенности течения атопического дерматита, сопровождающегося дисбиозом кишечника. Автореф. дисс. ... канд. Мед. наук: 14.00.36, 14.00.09 / Плаксина Ирина Анатольевна. – Краснодар, 2007. – С. 21.
95. Покровский, В. И. Медицинская микробиология / В.И. Покровский, О.К. Позднеев, – М. 1998. – 1184 с.
96. Полеско, И.В. Спектрометрическое исследование состава микроорганизмов кишечника у больных себорейным дерматитом. / И.В. Полеско, Ю.С. Бутов, Г.А. Осипов, В.В. Малиновская. // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2006. – № 3. – С. 23–27.
97. Пospelова, В. В. Стратегические аспекты конструирования пробиотиков будущего / В. В. Пospelова, М. В. Лахтин // Вестник РАМН. – 2008. – № 2(33). – С. 44.
98. Приказ МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 года «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений», – М. 1989. – 127 с.
99. Приказ от 9 июня 2003 г. № 231 «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника», Москва, 2003 г.

100. Прямова, Ю.В. Фетальный иммунный ответ на протяжении 22-40 недели гестации /Ю.В. Прямова, Г.А. Самсыгина //Педиатрия . – 2007. –Том 86. –№1. – С. 7–14.

101. Ревякина, В.А. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей и организация педиатрической аллергологической службы в России /В.А. Ревякина// Педиатрия. – 2003. – №4. – С. 47–51.

102. Ревякина, В.А. Профилактика пищевой аллергии у детей с риском развития атопии / В.А. Ревякина, А.В. Гамалева //Лечащий врач. – 2006. – №1. – С. 8-11.

103. Ревякина, В.А. Влияние питания на развитие аллергической патологии у детей из группы высокого риска развития аллергических заболеваний / В.А. Ревякина, Т.А. Филатова, Т.Э. Боровик и др. // Вопросы современной педиатрии. –2005. – 4(2). – С.26-29.

104. Ревякина, В.А. Общие принципы диагностики и лечения пищевой аллергии у детей / В.А. Ревякина // Российский медицинский журнал. – 2000. – №18. – С. 739

105. Романенко, Э.Е. Микрофлора слизистой носа при аллергическом круглого-дичном и инфекционном рините / Э.Е. Романенко, А.П. Батуро, М.А. Мокроносова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2003. – № 3. – С. 66–71.

106. Рубальский, Е.О. Влияние пробиотических композиций на физиологические показатели пула гистамина *Mucosa mulatta* / Е.О. Рубальский, К.Н. Смирнова, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, Д.Л. Теплый, А.В. Караулов, С.В. Орлов, Б.А. Лапин, А.В. Алешкин, А.Д. Даудова, Э.К. Джикидзе, И.М. Аршба, М.С. Афанасьев, А.Х. Ахминеева // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 67–78.

107. Рубальский, Е.О. Исследование влияния пробиотических композиций на физиологические показатели пула гистамина и гуморального иммунитета:

дисс. ... канд. биол. наук:03.02.03 / Рубальский Евгений Олегович. – Москва, 2016. – 147 с.

108. Рябова, Л. В. Социально – бытовые факторы риска развития бронхиальной астмы у детей / Л.В. Рябова, Л.В. Русских, Л.П. Винокурова, Д.В. Корнилов // III Пичугинские чтения. Актуальные проблемы педиатрии и детской неврологии. – Пермь, 2007. – Том II. – С. 230–232.

109. Савченко, Т.Н. Микроэкология новорожденных: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 03.02.03 / Савченко Татьяна Николаевна. – Волгоград, 2011. – 37 с.

110. Сергеев, А.В. Синдром оральной аллергии /А.В. Сергеев, М.А. Мокроносова //Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13. – № 1. – С. 17-28

111. Смирнова, Г. И. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей / Г. И. Смирнова // Российский педиатрический журнал. – 2014. – № 2. – С. 49-56.

112. Смирнова, Г. И. Новое в патогенезе и лечении атопического дерматита у детей / Г. И. Смирнова // Российский педиатрический журнал. –2013. – № 6. – С. 53–57.

113. Смирнова, Г. И. Современные принципы патогенетической терапии атопического дерматита у детей / Г. И. Смирнова // Вопросы современной педиатрии. – 2006.- № 2 (5). – С. 50–56.

114. Соловьева, И.В. Биологические свойства лактобацилл. перспективы использования в лабораториях Роспотребнадзора экспресс-методов амплификации нуклеиновых кислот при контроле качества пищевых продуктов, БАД к пище, лекарственных форм, содержащих лактобациллы (аналитический обзор) / И.В. Соловьева, А.Г. Точилина, И.В. Белова, Н.А. Новикова, Т.П. Иванова // Журнал МедиАль. – 2014. – № 2(12). – С. 29-44.

115. Студеникин, М. Я., Соколова Т. С. Аллергические болезни у детей. /М. Я.Студеникин, Т. С. Соколова. – М: Медицина, 1994. – 288 с.

116. Студеникин, М.Я. Аллергические болезни у детей: руководство для врачей / М.Я.Студеникин, И. Балаболкин. – М: Медицина, 1998. – 352 с.

117. Суворова, К. Н. Детская дерматовенерология / К. Н. Суворова, В. Т. Кузнецов, В. М. Рукавишников. – Казань, 1996. – 441 с.
118. Тец, В. В. Справочник по клинической микробиологии / В. В. Тец. – СПб: Стройлеспечать, 1994. – 224 с.
119. Тренева, М.С. Вероятность аллергического заболевания ребенка при проявлениях аллергии у его родственников/ М.С. Тренева, А.Н. Пампура // Российский аллергологический журнал. – 2006. – № 3. – С. 40-43.
120. Тучков, Д. Ю. Синдром диареи при атопическом дерматите у детей раннего возраста. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Тучков Дмитрий Юрьевич. – Оренбург, 2004. – С. 20.
121. Тюрин, Ю.А. Роль факторов патогенности золотистых стафилококков в развитии атопического дерматита / Ю.А. Тюрин, Д.А. Долбин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2008. – № 4. – С. 105-110.
122. Урсова, Н.И. Формирование кишечного микробиоценоза: состояние проблемы / Н.И. Урсова // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т.10, № 4. – С.61-69.
123. Усенко, Д.В. Клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций у детей с атопическим дерматитом/ Усенко Д.В., Горелов А.В., Шабалина С.В., Горелова Е.А. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. –Т. 92, № 1. – С. 40-45.
124. Усенко, Д.В. Острые кишечные инфекции у детей с атопическим дерматитом: клинико-иммунологические особенности, тактика терапии и реабилитации: дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.09 / Усенко Денис Валерьевич. – Москва, 2013. – 297 с.
125. Ускова, М.А. Изучение свойств пробиотических молочнокислых бактерий как биологически активных компонентов пищи: дисс. ... канд. биол. наук: 03.01.04 / Ускова Мария Александровна. – Москва, 2010. – 178 с.
126. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. / Р. Флетчер, С.Флетчер, Э. Вагнер. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.

127. Хавкин, А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет /А.И. Хавкин //Русский медицинский журнал. – 2003.- № 11(3). – С. 122–125.
128. Хаитов, Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», – 2011. – 528с.
129. Хаитов, Р.М. Клиническая аллергология / Р.М. Хаитов. – М.: Медпресс-информ, 2002.- 623 с.
130. Хаитов, Р.М. Аллергические болезни в России на рубеже веков. Оценка ситуации в 21 веке / Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина // Вестник Санкт–Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2005. – № 1. – С. 170–176.
131. Хаитов, Р.М. Иммунная система ЖКТ: особенности строения и функционирования в норме и патологии / Р.М.Хаитов, Б.В. Пинегин //Иммунология. – 1997.- № 5. – С. 4–7.
132. Хотян, Д. С. Клинико-иммунологические аспекты формирования пищевой аллергии у детей в антенатальный и постнатальный периоды. Автореф. дисс. ... канд.мед.наук: 14.01.09 / Хотян Дарья Сергеевна. – Оренбург, 2014. – С. 20.
133. Цой, Е.А. Результаты обследования органов пищеварительной системы у детей с atopическими заболеваниями / Е.А. Цой, И.И. Балаболкин, П.Л. Щербаков, А.С. Потапов //Материалы I Всероссийской Научно - практической конференции «Здоровье и образование ребенка». – Пермь, 2002. – С. 414–415.
134. Шамова, А.Г. Распространенность симптомов бронхиальной астмы у детей / А.Г.Шамова, Т.Г. Маланичева // Казанский медицинский журнал. – 2005.- № 1(86). – С. 5–8.
135. Шевяков, М.А. Дисбиоз кишечника в практике врача аллерголога-иммунолога / М.А. Шевяков // Российский аллергологический журнал. – 2009. – № 6. – С. 34–40.

136. Шендеров, Б. А. Антимикробные эффекты лекарственных препаратов, не являющихся антибиотиками / Б. А. Шендеров // Антибиотики и химиотерапия. – 1997. – № 8(42). – С. 26-30.
137. Шендеров, Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание / Б. А. Шендеров. – М., 1998.- Т. I. – 288 с.
138. Шендеров, Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание / Б. А. Шендеров. – М., 2001. – Т. II. – 420 с.
139. Шендеров, Б. А. Медицинская микробная экология: некоторые итоги и перспективы исследований / Б. А. Шендеров // Вестн. Рос. АМН. – 2005. – № 12. – С. 13–17.
140. Шендеров, Б. А. Роль микробного фактора в формировании пула свободного гистамина в организме хозяина / Б. А.Шендеров, С. И.Климнюк, Е. В.Кардашева // Медицинские аспекты микробной экологии. –1993–1994. – Вып. 7/8. – Ч. 1. – С. 71–81.
141. Шендеров, Б.А. Штамм бактерий *Lactobacillus helveticus* ГКНМ 147, обладающий способностью снижать уровень холестерина в крови и используемый для получения препаратов и продуктов питания для профилактики и лечения гиперхолестеринемий: пат. № 2072692 Рос. Федерация / Б.А. Шендеров, И.В.Волосникова, Н.Г. Рахимова, Е.М. Горская. – № 94013100/13; заявл. 13.04.94; опубл. 27.01.97.
142. Ширококов, В. П. Мікробна екологія людини з кольоровим атласом : навч. посіб. / В. П. Ширококов, Д. С. Янковський, Г. С. Димент – К.: Червона Рута Турс, 2008. – 411 с.
143. Ширшев, С.В. Механизмы иммуноэндокринного контроля процессов репродукции / Ширшев, С.В. – М: УрО РАН, 2002. – Т.І. – 430с.
144. Шишов, В.А. Нейромедиаторные амины, их предшественники и продукты окисления в культуре *Escherichia coli* K-12 / В.А. Шишов, Т.А. Кировская, В.С. Кудрин, А.В. Олескин // Прикладная биохимия и микробиология. – 2009. – Т. 45, № 5 – С. 550-554.

145. Шкопов, А.Н. Молекулярно-генетический анализ видового и штаммового разнообразия бифидобактерий у детей раннего возраста / А.Н.Шкопов, Л.И.Кафарская, С.С. Афанасьев и др. // Вестник РАМН. – 2006. – № 1. – С. 45–50.
146. Яковлева, О.П. Особенности биоценоза кишечника и иммунного статуса у детей раннего возраста с атопическим дерматитом / О.П. Яковлева, Е.В. Троицкая, И.П. Корюкша // Материалы II Всероссийской Научно - практической конференции «Здоровье и образование». – Пермь, 2004.- С. 35-36.
147. Ярилин, А. А. Иммунология: учебник/ А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
148. Aagard, K. The harbors placenta a unique microbiome / K. Aagard, J. Ma, K.M. Antony // *Sci. Transl. Med.* – 2014. – № 6. – P. 237.
149. Adkins, B. Development of neonatal Th1/Th2 function / B. Adkins // *Int. Rev. Immunol.* – 2000. – V.19, № 2-3. – P. 157–171.
150. Almayah, A. Virulence factors and antibiotic susceptibility patterns of *Klebsiella pneumoniae* strains Histamine producing bacteria isolated from sputum / A Almayah // *Sci. J. Med. Res* 1.4. – 2017. – P. 103–109.
151. Álvarez-Calatayud, G. Clinical applications in pediatrics of the use of probiotics / G. Álvarez-Calatayud, J. Pérez-Moreno, M. Tolín, C.Sánchez // *Nutr Hosp.* – 2013.- №28 (3). – P. 564–574.
152. Aqel, B. Role of the Gut Microbiome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / B. Aqel, J.K. DiBaise // *Nutr Clin Pract.* – 2015.-№8.- pii: 0884533615605811.
153. Asher, MI. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? / MI Asher, AW Stewart, J Mallol, et al. // *Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. Respir Res.* – 2010.- P. 8-11.
154. Aureli, P. Probiotics and health: an evidence-based review / P Aureli, L Capurso, AM Castellazzi, M Clerici, M Giovannini, L Morelli, A Poli, F Pregliasco, F

Salvini, GV Zuccotti // *Pharmacol Res.* – 2011.- № 63.- P. 366-376. – j.phrs.2011.02.006.

155. Bach, J.F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic disease / J.F. Bach // *Engl. J. Med.* – 2002. – № 347. – P. 911-920.

156. Barcik, A. Histamine-secreting microbes are increased in the gut of adult asthma patients/ A. Barcik // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2016. – P. 1491-1494.

157. Barcik, A. Immune regulation by histamine and histamine-secreting bacteria/ A. Barcik // *Current Opinion in Immunology.* – 2017. – P. 108-113.

158. Basch, CE. Asthma and the achievement gap among urban minority youth / CE Basch // *J Sch Health.* – 2011. – P.122-126.

159. Bertl, K. Smoking influences salivary histamine levels in periodontal disease / K. Bertl, H. Haririan, M. Laky, M. Matejka, O. Andrukhov, X. Rausch-Fan // *Oral Dis.* – 2012. – V. 18, № 4. – P. 410-416. – doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01891.x.

160. Betsi, G.I. Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized clinical trial / G.I. Betsi, E. Papadavid, M.E. Falagas // *J Clin Dermatol.* – 2008. – V. 9, № 2. – P. 93–103.

161. Bhavsar, T.M. Short-term cigarette smoke exposure predisposes the lung to secondary injury / T.M. Bhavsar, J.M. Cerreta, J.O. Cantor // *Lung.* – 2007. – P. 185, 227–233.

162. Bieber, T. Atopic dermatitis: a candidate for diseasemodifying strategy / T.Bieber, M.Cork, S. Reitamo // *Allergy.* –2012 . – V. 67. – P.969–975.

163. Binkley, K. Antenatal risk factors for peanut allergy in children / K. Binkley // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* – 2011. – P. 7–17.

164. Bisgaard, H. The Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood (COPSAC):design, rationale, and baseline data from a longitudinal birth cohort study / H.Bisgaard // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2004. – № 93. – P. 381–389.

165. Björkstén, B. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children / B Björkstén, P Naaber, E Sepp, M Mikelsaar // *Clin Exp Allergy*. – 1999. – P. 342-346. – j.1365-2222.1999.00560.x.
166. Bousquet, J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization) / J Bousquet, N Khaltaev, AA Cruz, J Denburg, WJ Fokkens, A Togias, T Zuberbier, CE Baena-Cagnani, GW Canonica // *Allergy*. – 2008. P. – 63–160.
167. Braegger, C. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition / C. Braegger, A. Chmielewska, T. Decsi et al. // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2011. – V. 52 (2). – P. 238–250.
168. Brandtzaeg, PE. Current understanding of gastrointestinal immunoregulation and its relation to food allergy/ PE Brandtzaeg // *Ann N Y Acad Sci*. – 2002. – P. 13–45.
169. Breiteneder, H. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens / H. Breiteneder, C. Ebner // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2000. № 106. – P 27 –36.
170. Bubnov, R.V. Probiotics and immunity: provisional role for personalized diets and disease prevention / R.V. Bubnov, M.Y. Spivak, L.M. Lazarenko, A. Bomba, N.V. Boyko // *EPMA J*. – 2015. – V. 6, № 1. – P. 14. – doi: 10.1186/s13167-015-0036-0.
171. Caffarelli, C. Preventing necrotising enterocolitis with probiotics / C Caffarelli, S Bernasconi // *Lancet*. – 2007. – P. 1578–1580.
172. Castellazzi, AM. In vitro activation of mononuclear cells by two probiotics: *Lactobacillus paracasei* I 1688, *Lactobacillus salivarius* I 1794, and their mixture (PSMIX) / AM Castellazzi, C Valsecchi, L Montagna, P Malfa, G Ciprandi, MA Avanzini, GL Marseglia // *Immunol Invest*. – 2007. – P. 413–421.

173. Ciardiello, M. A. Food allergen profiling: A big challenge / M. A. Ciardiello, M. Tamburrini, M. Liso, R. Crescenzo, C. Rafeiani, A. Mari // *Food Research International*. – 2013. – P. 1033–1041.
174. Colombo, M. Histamine food poisonings: A systematic review and meta-analysis / M. Colombo // *Critical reviews in food science and nutrition*. – 2017. P. 1-21.
175. Dahan, S. Epithelia: lymphocyte interactions in the gut / S Dahan, F Roth-Walter, P Arnaboldi, S Agarwal, L Mayer // *Immunol Rev*. – 2007. – P. 243-553.
176. Del Giudice, MM. Immune dysregulation in atopic dermatitis / Del Giudice MM, F Decimo, S Leonardi, N Maioello, R Amelio, A Capasso, C Capristo, AF Capristo // *Allergy Asthma Proc*. – 2006. – P. 451-455. – 10.2500/aap.2006.27.2887.
177. Del Giudice, MM. Probiotics in childhood: Allergic illness and respiratory infections / Del Giudice MM, F Decimo, S Leonardi, N Maioello, R Amelio, A Capasso, C Capristo, AF Capristo // *J. Clinical Gastroenterology*. – 2012. – P.69-72.
178. Del Giudice, MM. Food allergy and probiotics in childhood (Conference Paper) / Del Giudice MM, S Leonardi, N Maiello, FP Brunese // *J.Clin.Gastr*. – 2010. – 44 (1). – P.22-25. -10.1097/MCG.0b013e3181a1bee5.
179. Doege, K. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood – a meta-analysis / K Doege, D Grajecki, BC Zyriax, E Detinkina, Zu Eulenburg, KJ Buhling // *Br. J. Nutr*. – 2012. – V. 107. P. 1-6.
180. Drago, L. Effects of *Lactobacillus salivarius* LS01 (DSM 22775) treatment on adult atopic dermatitis: a randomized placebo-controlled study / L Drago, E Iemoli, V Rodighiero, L Nicola, De Vecchi, S Piconi // *Int. J. Immunopathol Pharmacol*. -2011. – V. 24. – P. 1037-1048.
181. Drell, T. Differences in Gut Microbiota Between Atopic and Healthy Children / T. Drell, A. Larionova, T. Voor, J. Simm, K. Julge, K. Heilman, V. Tillmann, J. Štšepetova, E. Sepp // *Current Microbiology, Curr Microbiol*.- 2015. – V. 71, № 2. – P. 177-183.
182. Edwards, C.A. Intestinal flora during the first months of life: new perspective /C.A. Edwards, A.M. Parret// *Br. J. Nutr*. – 2002. – V. 88, № 11. – P. 11-18.

183. Eggesbo, M. Is delivery by Cesarean section a risk factor for food allergy? / M Eggesbo, G Botten, H Stigum et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2003. – V. 112. – P. 420–426.
184. Elazab, N. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials / N. Elazab, A. Mendy, J. Gasana, E. R. Vieira, A. Quizon, E. Forno // *Pediatrics.* – 2013. – V. 132, № 3. – P. 666–676.
185. Enomoto, T. Effects of bifidobacterial supplementation to pregnant women and infants in the prevention of allergy development in infants and on fecal microbiota / T. Enomoto, M. Sowa, K. Nishimori, S. Shimazu, A. Yoshida, K. Yamada et al. // *Allergol Int.* – 2014. – V. 63, № 4. – P. 575–585.
186. Falth-Magnusson, K. Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy: a 5-year follow up of a randomized study / K. Falth-Magnusson, N.I. Kjellman // *J Allergy Clin Immunol.* – 1992. – V. 89. – P. 709–713.
187. Feng, C. Histamine (scombroid) fish poisoning: a comprehensive review / C. Feng // *Clinical reviews in allergy & immunology.* – 2016. – V. 50. – P. 64–69.
188. Fiocchi, A. Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper / A. Fiocchi, W. Burks, S. L. Bahna, Bielory L., R. J. Boyle, R. Cocco et al. // *World Allergy Organ J.* – 2012. – V. 5, № 11. – P. 148–167.
189. Flohr, C. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis / C. Flohr, Mann J. // *Allergy.* – 2014. – V. 69, № 1. – P. 3–16.
190. Foolad, N. Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids / N. Foolad, E. A. Brezinski, E. P. Chase, A. W. Armstrong // *JAMA Dermatol.* – 2013. – V. 149, № 3. – P. 350–355.
191. Foxx-Orenstein, A.E. Manipulation of the gut microbiota as a novel treatment strategy for gastrointestinal disorders / A.E. Foxx-Orenstein, W.D. Chey // *Am. J. Gastroenterol. Suppl.* – 2012. – V. 1, № 1. – P. 41–46. – doi: 10.1038/ajgsup.2012.8

192. Frey, U. Maternal atopic disease modifies effects of pre-natal risk factors on exhaled nitric oxide in infants / U Frey, C Kuehni, H Roiha, et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2004. – P. 170-260.
193. Galdeano, C. M. The probiotic bacterium *Lactobacillus casei* induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity / C. M. Galdeano, G. Perdigon // *Clin. Vacc. Immunol.* – 2006. – № 13. – P. 219–226.
194. García-Ruiz, A. Potential of wine-associated lactic acid bacteria to degrade biogenic amines / A. García-Ruiz, E.M. González-Rompinelli, B. Bartolomé, M.V. Moreno-Arribas // *Int. J. Food Microbiol.* – 2011. – V. 148, № 2. – P. 115-120. – doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2011.05.009.
195. Garg, N. Epidemiology of childhood atopic dermatitis / N. Garg, J. I. Silverberg // *Clin Dermatol.* – 2015. – № 33 (3). – P. 281–288.
196. Gore, C. Treatment and secondary prevention effects of the probiotics *Lactobacillus paracasei* or *Bifidobacterium lactis* on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years / C Gore, A Custovic, GW Tannock, K Munro, G Kerry, K Johnson, C Peterson, J Morris, C Chaloner, CS Murray, A Woodcock // *Clin Exp Allergy.* – 2012. – V. 42. – P. 112-122. – 10.1111/j.1365-2222.2011.03885.x.
197. Grimshaw, K.E. The effect of maternal egg avoidance on atopy at 18 months / K.E.C. Grimshaw, G.H.S. Vance, R.A. Briggs, J.O. Warner // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – V. 111. – P. 396.
198. Grüber, C. Probiotics and prebiotics in allergy prevention and treatment: future prospects / C Grüber // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2012.- V. 8. – P. 17-19.
199. Guarner, F. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics, October 2011 / F. Guarner, A.G. Khan, J. Garisch et al. // *J Clin Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 46 (6). – P. 468–481.
200. Hanifin, J. M. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD) / American Academy of Dermatology Association Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical

Practice Guidelines / J. Hanifin, K. D. Cooper, V. C. Ho et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2004. – V. 50, № 3. – P. 391–404.

201. Hanson, L.A. The transfer of immunity from mother to child / L.A. Hanson // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2003. – V. 986. – P. 199-206.

202. Hattevig, G. The effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation on the development of IgE, IgG, and IgA antibodies in infants / G Hattevig, B Kjellman, N Sigurs, et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 1990.- V. 85. – P.108–115.

203. Hattevig, G. Effects of maternal dietary avoidance during lactation on allergy in children at years of age / G Hattevig, N Sigurs, B Kjellman // *Acta Paediatr.* – 1999. – V. 8. – P. 7–12.

204. Hawrylowicz ,C.M. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma / C.M. Hawrylowicz, A. O'Garra // *Nat Rev Immunol.* – 2005. – № 5(4). – P. 271–83.

205. He, F. Comparison of mucosal adhesion and species identification of bifidobacteria isolated from healthy and allergic infants / F.He, A.C. Ouwehand, E.Isolauri et al. // *FEMS Immunol Med Microbiol.* – 2001. – V.30, № 1. – P. 43–7.

206. He, F. Stimulation of the secretion of pro-inflammatory cytokines by Bifidobacterium strains / F. He, H. Morita, A.C. Ouwehand et al. // *Microbiol Immunol.* – 2002. – V.46, № 11. – P.781.

207. He, F. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria / F.He, A.C. Ouwehand, et al. // *FEMS Immunol Med Microbiol.* – 2001. – V.32, № 1. – P.33-43.

208. Hemarajata, P. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation / P. Hemarajata, J. Versalovic // *Therap. Adv. Gastroenterol.* – 2013. – V.6, №1. – P.39-51. – doi: 10.1177/1756283X12459294.

209. Herrmann, ME. Prospective study on the atopy preventative effect of maternal avoidance of milk and eggs during pregnancy and lactation / ME Herrmann, A Dannemann, A Gruters, et al. // *Eur J Pediatr.* – 1996. – V. 155. – P. 770–774.
210. Hessle, C. Lactobacilli from human gastrointestinal mucosa are strong stimulators of IL-12 production / C. Hessle, L.A. Hansen, A.E. Wold // *ClinExpImmunol.* – 1999. – V.116, № 2. – P. 276–82.
211. Hirasawa, N. Regulation of histamine production in macrophages / N. Hirasawa, K. Ohuchi // *Nippon Yakurigaku Zasshi.* – 2001. – V. 118, № 1. – P. 23-28.
212. Hirsch, A. G. Early-life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases / A. G.Hirsch, J. Pollak, T. A. Glass et al. // *Clinical & Experimental Allergy.* – 2017. – V. 47. P. 236–244.
213. Holt, PG. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? / PG Holt, PD Sly, B Björkstén // *Pediatr Allergy Immunol.* – 1997. – № 8. – P. 53-58.- 10.1111/j.1399-3038.1997.tb00145.x.
214. Holt, P.G. Environmental factors and primary T-cell sensitisation to inhalant allergens in infancy: reappraisal of the role of infections and air pollution / P.G. Holt // *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology.* – 1995. – № 6(1). – P. 1–10.
215. Hong, X. Early life precursors, epigenetics, and the development of food allergy / X Hong, X. Wang // *Seminars in Immunopathology.* – 2012. – V. 34.- P. 655–669.
216. Houghteling, P. D. Why Is Initial Bacterial Colonization of the Intestine Important to Infants' and Children's Health/ P. D.Houghteling, W. A. Walker // *JPGN.* – 2015. – V. 60 (3). – P. 294–307.
217. Hung, C.R. Role of acid back-diffusion, glutathione, oxyradical, and histamine in antral hemorrhagic ulcer in rats: the protective effect of lysozyme chloride and antioxidants / C.R.Hung, P.S. Wang // *J. Lab. Clin. Med.*– 2002. – V. 140 (3).– P. 142-151.

218. Huurre, A. Impact of maternal atopy and probiotics supplementation during pregnancy on infant sensitization: a doubleblind placebo-controlled study / A. Huurre, K. Laitinen, S. Rautava et al. // *Clinical and Experimental allergy*. – 2008. – V. 38. – P. 1342-1348.
219. Ishida, Y. Clinical effects of acidophilus strain L-92 on perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study / Y. Ishida, F. Nakamura, H. Kanzato et al. // *J. Dairy Sci.* – 2005. – № 88. – P. 527–533.
220. Ismail, IH. Prenatal administration of *Lactobacillus rhamnosus* has no effect on the diversity of the early infant gut microbiota / IH Ismail, F Oppedisano, SJ Joseph, RJ Boyle, RM Robins-Browne, ML Tang // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2011. – P. 35-43.
221. Isolauri, E. Probiotics: effects on immunity / E. Isolauri, Y. Sütas, P. Kankaanpää, H. Arvilommi, S. Salminen // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – V. 73(2 Suppl). – P. 444-450.
222. Isolauri, E. Probiotics: use in allergic disorders: a Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology, and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group Report / E. Isolauri, S. Salminen // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2008. – V. 42, Suppl. 2. – P. 91-96. – doi: 10.1097/MCG.0b013e3181639a98.
223. James, J.M. Respiratory Manifestations of food allergy / J.M. James // *Pediatrics*. – 2003. – V. 111 (6). – P. 1625–1630.
224. Jan, RL. *Lactobacillus gasseri* suppresses Th17 pro-inflammatory response and attenuates allergen-induced airway inflammation in a mouse model of allergic asthma / RL Jan, KC Yeh, MH Hsieh, YL Lin, HF Kao, PH Li, YS Chang, JY Wang // *Br J Nutr.* – 2012. – V. 108 (1). P. 130-139. – 10.1017/S0007114511005265.
225. Janson, C. The effect of passive smoking on respiratory health in children and adults / C. Janson // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – № 8. – P. 510-516.
226. Johannsen, H. Practical prebiotics, probiotics and synbiotics for allergists: how useful are they / H. Johannsen, S.L. Prescott // *Clin Exp Allergy*. – 2009. – Vol. 39 (12). – P. 1801–1814.

227. Johansson, SGO. A revised nomenclature for allergy / SGO Johansson, JOB Hourihane, J Bousquet, C Bruijnzeel-Koomen, S Dreborg, T Haahtela, ML Kowalski, N Mygind, J Ring, P van Cauwenberge, M van Hage-Hamsten, B Wuthrich // *Allergy*. – 2001. – V. 56. – P. 813-824. – 10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x.

228. Jutel, M. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2receptors / M. Jutel, T. Watanabe, S. Klunker, M. Akdis, O.A. Thomet, J. Malolepszy, T. Zak-Nejmark, R. Koga, T. Kobayashi, K. Blaser, C.A. Akdis // *Nature*. – 2001. – V. 413, № 6854. – P. 420-425.

229. Kalliomaki, M. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing/ M. Kalliomaki, P. Kirjavainen, E. Eerola, P. Kero, S. Salminen, E. Isolauri // *J Allergy Clin Immunol*. – 2001. – № 107(1). – P. 129-134.

230. Kalliomäki, M. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics / M. Kalliomäki, J. M. Antoine, U. Herz, G. T. Rijkers, J. M. Wells, A. Mercenier // *J Nutr*. – 2010. – № 140 (3). – P. 713–721.

231. Kalliomaki, M. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial / M. Kalliomaki, S. Salminen, H. Arvilommi et al. // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357 (9262). – P. 1076–1079.

232. Karla, G. Probiotics in Pregnancy Reduce Eczema in Infants / G. Karla // *Br J Dermatol*. - Published online June 9. – 2010.

233. Katz, Y. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy / Y.Katz, N. Rajuan, M. R. Goldberg et al. // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2010. –V. 126. – P. 77-82.

234. Kihlstrom, A. Exposure to high doses of birch pollen during pregnancy, and risk of sensitization and atopic disease in the child / A. Kihlstrom, G. Liija, G. Pershagen, G.Hedlin // *Allergy*. – 2003. – № 58. – P. 871-877.

235. Kim, S.H. Source and identification of histamine-producing bacteria from fresh and temperature-abused albacore / S.H. Kim, K.G. Field, M.T. Morrissey // *J. Food Prot.* – 2001. – V. 64, № 7. – P. 1035-1044.
236. Kirjavainen, P.V. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning / P.V. Kirjavainen, T. Arola, S.J. Salminen, E. Isolauri // *Gut.* – 2002. – № 51(1). – P. 51-55.
237. Koletzko, S. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children / Koletzko S., Niggemann B., Arato A. // *ESPGHAN GI Committee practical guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012. –55(2) – V. 221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482
238. Komprda, T. Tyrosine- and histidine-decarboxylase positive lactic acid bacteria and enterococci in dry fermented sausages / T. Komprda, P. Sládková, E. Petirová, V. Dohnal, R. Burdychová // *Meat Sci.* – 2010. – V. 86, № 3. – P. 870-877.
239. Kopp, MV. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation / MV Kopp, I Hennemuth, A Heinzmann, R Urbanek // *Pediatrics.* – 2008. – V. 121. – P.850-856.
240. Kotani, Y. Oral intake of *Lactobacillus pentosus* strain b240 accelerates salivary immunoglobulin A secretion in the elderly: A randomized, placebo - controlled, double-blind trial / Y. Kotani, S. Shinkai, H. Okamoto, M. Toba, K. Ogawa, H. Yoshida, T. Fukaya, Y. Fujiwara, P.H. Chaves, K. Kakumoto, N. Kohda // *Immun. Ageing.* – 2010. – V. 22. – P. 7-11. – doi: 10.1186/1742-4933-7-11.
241. Kramer, M.S. Maternal antigen avoidance during lactation for preventing atopic disease in infants of women at high risk / Kramer, M.S. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2000. – № 2. – P. 36-52.
242. Kuitunen, M. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort / M Kuitunen, K Kukkonen, K Juntunen-Backman, R Korpela, T Poussa, T Tuure, T Haahtela, E Savilahti // *J Allergy Clin Immunol.* – 2009. – V. 123. – P. 335-341. – 10.1016/j.jaci.2008.11.019.

243. Kukkonen, K. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / K Kukkonen, E Savilahti, T Haahtela, K Juntunen-Backman, R Korpela, T Poussa, T Tuure, M Kuitunen // *J Allergy Clin Immunol.* – 2007. – V. 119. – P. 192-198.- 10.1016/j.jaci.2006.09.009.
244. Kukkonen, K. Probiotics in the prevention of allergic diseases/ K. Kukkonen, E. Savilahti, T. Haahtela, K. Juntunen-Backman, R. Korpela, T. Poussa et al // *J Allergy Clin Immunol.* – 2008. – № 112 (1). – P. 190–196.
245. Kull, I. Breast feeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort stud / I. Kull, N. Wickmann, G. Lilja et al. // *Arch Dis Child.* – 2002. – № 87 (6). – P. 478–481.
246. Lack, G. Update on risk factors for food allergy / G.Lack // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* –2012. – V. 129. – P. 1187–1197.
247. Lack, G. Risk factors for food allergy / G.Lack // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2013. – V. 112. – P. 1153–1162.
248. Lambrecht, B.N. Dendritic cells and the regulation of the allergic immune response /B.N. Lambrecht // *Allergy.* – 2005. – № 60(3). – P. 271-282.
249. Landete, J.M. Updated molecular knowledge about histamine biosynthesis by bacteria / J.M. Landete, B. De las Rivas, A. Marcobal, R. Muñoz // *Critical reviews in food science and nutrition.* – 2008. – Vol. 48, № 8. – P. 697-714.
250. Laparra, JM. Interactions of gut microbiota with functional food components and nutraceuticals / JM Laparra, Y Sanz // *Pharmacol Res.* – 2010 – V. 61. – P. 219-225. – 10.1016/j.phrs.2009.11.001.
251. Laubereau, B. Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis, and sensitization during the first year of life / B Laubereau, B Filipiak-Pittroff, A Von Berg, et al. // *Arch Dis Child.* – 2004. – V. 89. – P.993–997.
252. Lee, J. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis / J Lee, D Seto, L Bielory // *J Allergy Clin Immunol.* -2008. – V. 121. – P. 116-121. – 10.1016/j.jaci.2007.10.043.

253. Legatzki, A. Microbiome diversity and asthma and allergy risk // A. Legatzki, B. Rösler, E. von Mutius // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2014.- №14 (10). – P. 466.
254. Leonardi, S. Atopic disease, immune system, and the environment / S Leonardi, Miraglia del Giudice M, La Rosa M, JA Bellanti // *Allergy Asthma Proc.* – 2007. – V. 28. – P. 410-417. –10.2500/aap.2007.28.2954.
255. Leonardi, S. Function of the airway epithelium in asthma / S Leonardi, G Vitaliti, GL Marseglia, D Caimmi, E Lionetti, Miraglia Del Giudice M, C Salpietro, L Spicuzza, G Ciprandi, La Rosa M // *J Biol Regul Homeost Agents.* –2012. – V. 26 (1). – P. 41-48.
256. Leung, D.Y.M. Atopic dermatitis and the immune system: The role of superantigens and bacteria / D. Y.M. Leung// *J. of the American Academy of Dermatology.* – 2001. – July. – Vol. 4.- №1. – P. 13-16.
257. Li, M. Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders / M. Li, M. Wang, S. M. Donovan // *Semin Reprod Med.* – 2014. – № 32 (1).- P. 74–86.
258. Linneberg, A. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study / A Linneberg, N Henrik Nielsen, L Frølund, F Madsen, A Dirksen, T Jørgensen // *Allergy.* -2002. – 57. – P. 1048-1052. -10.1034/j.1398-9995.2002.23664.x.
259. Liu, Y.W. Oral administration of heat-inactivated *Lactobacillus plantarum* K37 modulated airway hyperresponsiveness in ovalbumin-sensitized BALB/c mice / Y.W. Liu, T.W. Liao, Y.H. Chen, Y.C. Chiang, Y.C. Tsai // *PLoS One.* – 2014. –V. 9, № 6. – P. 100-105. – doi: 10.1371/journal.pone.0100105.
260. Lounsbery, M.G. The impact of secondhand smoke on children: respiratory and other medical concerns / M.G. Lounsbery, M.E. Bubak // *S D Med.* – 2009. – P. 13-6.

261. Love, B. L. Antibiotic prescription and food allergy in young children / B. L. Love, J. R. Mann, J. W. Hardin, Z. K. Lu, C. Cox, and D. J. Amrol Allergy // *Asthma & Clinical Immunology*. – 2016. – 12.- P. 41.
262. Majamaa, H. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy / H Majamaa, E Isolauri // *J Allergy Clin Immunol*. – 1997.- 99. – P. 179-185. - 10.1016/S0091-6749(97)70093-9.
263. Mandal, R. S. Metagenomic Surveys of Gut Microbiota / R. S. Mandal, S. Saha, S. Das // *Genomics Proteomics Bioinformatics*.- 2015.- № 13 (3).- P. 148–158.
264. Mansfield, J. A. Comparative probiotic strain efficacy in the prevention of eczema in infants and children: a systematic review and meta-analysis / J. A. Mansfield, S. W. Bergin, J. R. Cooper, C. H. Olsen // *Mil Med*.- 2014.- № 179 (6).- P. 580–592.
265. March, M.E. The genetics of asthma and allergic disorders / M.E. March, P.M. Sleiman Hakonarson // *Discov. Med*. – 2011. – Vol. II.- P. 35-45.
266. Marin, TJ. Double-exposure to acute stress and chronic family stress is associated with immune changes in children with asthma / TJ Marin, E Chen, JA Munch, GE Miller // *Psychosom Med*. – 2009. – P. 65-71.
267. Martinez, F.D. Role of microbial burden in etiology of allergy and asthma / F.D. Martinez, P.G. Holt // *Lancet*.- 1999.- № 354 (2).- P. 12–15.
268. Matsui, K. Inhibitory effects of *Schefflera leucantha* extract on production of allergic mediators by Langerhans cells and mast cells / K. Matsui, M. Wirotasangthong, W. Thanakijcharoenpath, C. Mungmee, A. Nishikawa // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. – 2010. – V. 20, № 6. – P. 463-468.
269. Matsuki, T. Distribution of bifidobacterial species in human intestinal microbiota examined with 16 SrRNAgenetargeted species-specific primers / T. Matsuki, K. Watanabe, R. Tanaka et al. // *Appl Environ Microbiol*.-1999.- № 65(10). P.4506-4512.

270. Mazmanian, S.K. An Immunomodulatory Molecule of Symbiotic Bacteria Directs Maturation of the Host Immune System /S.K. Mazmanian, C.H. Liu, A.O. Tzianabos, D.L. Kasper // *Cell*.- 2005. – № 122(1). – P. 107-18.
271. Mevissen-Verhage, EA. Effect of iron on neonatal gut flora during the first three months of life / EA Mevissen-Verhage, JH Marcelis, WC Harmsen-Van Amerongen // *J Eur J Clin Microbiol*. – 1985.- 4.- P.273-278. -10.1007/BF02013651.
272. Ministero della Salute Italiano: Linee guida probiotici e prebiotici. -2005.- Lungotevere Ripa 1- 00153 Roma Italy: Ministero della Salute.
273. Miraglia, del Giudice M. The role of probiotics in the clinical management of food allergy and atopic dermatitis / M Miraglia del Giudice, M De Luca // *Journal of Clinical Gastr*. –2004. – P. – 84-85. ISSN: 0192–0790.
274. Miraglia, Del Giudice M. Fractional exhaled nitric oxide measurements in riniti and asthma in children / M Miraglia Del Giudice, GL Marseglia, S Leonardi, MA Tosca, A Marseglia, L Perrone, G Ciprandi // *Int J Immunopathol Pharmacol*. – 2011. – 24 (4 Suppl). – P. 29-32.
275. Mohamadzadeh, M. Lactobacilli activate human dendritic cells that skew T cells toward T helper 1 polarization / M Mohamadzadeh, S Olson, WV Kalina, G Ruthel, GL Demmin, KL Warfield, S Bavari, TR Klaenhammer // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2005. – 102.- P. 2880-2885. -10.1073/pnas.0500098102.
276. Moles, L. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life / L. Moles, M. Gómez, H. Heilig, G. Bustos, S. Fuentes, de Vos W. et al. // *PLoS One*.- 2013.- № 8 (6).- P. 66-86.
277. Morelli, L. FAO/WHO guidelines on probiotics: 10 years later / Morelli, L., Capurso L. // *J Clin Gastroenterol*. – 2012. – Vol. 46. – P.1–2.
278. Muraro, A. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy / A.Muraro, S. Halken, S.H. Arshad et al. // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69 (5). – P. 590–601.

279. Nakao, S. Comparative study of the membrane-permeabilizing activities of mastoparans and related histamine-releasing agents in bacteria, erythrocytes, and mast cells / S. Nakao, K. Komagoe, T. Inoue, T. Katsu // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2011. – V. 1808, № 1. – P. 490-497. – doi: 10.1016/j.bbamem.2010.10.007.
280. Nomura, H. Histamine stimulates alveolar macrophages to release neutrophil and monocyte chemotactic activity / H. Nomura, E. Sato, S. Koyama, M. Haniuda, K. Kubo, S. Nagai, T. Izumi // *J. Lab. Clin. Med.* – 2001. – V. 138, № 4. – P. 226-235.
281. Nutten, S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors / S. Nutten // *Ann Nutr Metab.* – 2015. – № 66 (1). – P. 8–16.
282. O'Hara, A.M. The gut flora as a forgotten organ / A.M. O'Hara, F. Shanahan // *EMBO Rep.* – 2006. – V. 7, № 7. – P. 688-693.
283. Ouwehand, A.C. Antiallergic effects of probiotics / A.C. Ouwehand // *J. Nutr.* – 2007. – V. 137, № 3, Suppl. 2. – P. 794-797.
284. Pali -Scholl, I, Rem H, Jensen-Jarolim E. Update on allergies in pregnancy, lactation, and early childhood / I. Pali -Scholl, H. Rem, E.Jensen-Jarolim // *J Allergy Clin Immunol.* – 2009, Feb 25.
285. Palmer, G.W. Pregnancy and immunology: selected aspects / G.W. Palmer, H.N. Claman// *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2002. – Vol. 89. – №4.- P. 350-359.
286. Penders, J. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study / J. Penders, C. Thijs, P.A. van der Brandt et al. // *Gut.* – 2007. – № 56(5). – P. 661–667.
287. Penders, J. Molecular fingerprinting of the intestinal microbiota of infants in whom atopic eczema was or was not developing / J. Penders, E.E. Stobberingh, C. Thijs et al. // *Clin Exp Allergy.* – 2006. – № 36(12). – P.1602-1608.
288. Penders, J. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders / J. Penders, E. E. Stobberingh, P. A. van den Brandt, C. Thijs // *Allergy.* – 2007. – № 62 (11). – P. 1223–1236.

289. Pennisi, E. Human genome 10 th anniversary. Digging deep into the microbiome / E. Pennisi // *Science*. – 2011. – № 331 (6020). – P. 1008–1009.
290. Perdigon, G. Influence of the oral administration of lactic acid bacteria on IgA producing cells associated to bronchus / G Perdigon, S Alvarez, M Medina, E Vintiñi, E Roux // *Int J Immunopathol Pharmacol*. – 1999.- P. 55-62.
291. Prescott, S. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic / S. Prescott, KJ. Allen // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2011. – 22(2) – V. 155–160. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01145.x.
292. Priftis, KN. Asthma symptoms and bronchial reactivity in school children sensitized to food allergens in infancy / KN Priftis, D Mermiri, A Papadopoulou, M Papadopoulos, A Fretzayas, E.J Lagona // *Asthma*. -2008. – 45(7). – P. 590–600.- doi:10.1080/02770900802032941.
293. Pucci, N. Scoring atopic dermatitis in infants and young children: distinctive features of SCORAD index / N.Pucci, E.Novembre, M.Cammarata et al. // *Allergy*. – 2005. – Vol. 60.- P. 113-116.
294. Pugin, B. A wide diversity of bacteria from the human gut produces and degrades biogenic amines / B. Pugin // *Microbial Ecology in Health and Disease*. – 2017. – P. 135- 146.
295. Pugin, B. Bacteria from the human gut produces and degrades biogenic amines / B. Pugin // *Microbial Ecology in Health and Disease*. – 2017. – P. 135-144.
296. Purchiaroni, F. The role of intestinal microbiota and the immune system / F. Purchiaroni, A.Tortora, M.Gabrielli, F.Bertucci, G.Gigante, G. Ianiro et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*- 2013.- № 17.- P. 323–333.
297. Putignani, L. The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood / L. Putignani, F.Del Chierico, A.Petrucca, P.Vernocchi, B.Dallapiccola // *Pediatr Res.*- 2014.- № 76 (1).- P. 2–10.
298. Quigley, E.M. Microflora modulation of motility / E.M. Quigley // *J. Neurogastroenterol. Motil*. – 2011. – V. 17, № 2. – P. 140-147. – doi: 10.5056/jnm.2011.17.2.140.

299. Rask, C. Differential effect on cell-mediated immunity in human volunteers after intake of different lactobacilli / C. Rask, I. Adlerberth, A. Berggren, I.L. Ahrén, A.E. Wold // *Clin. Exp. Immunol.* – 2013. – V. 172, № 2. – P. 321-332. – doi: 10.1111/cei.12055.
300. Rautava, S. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant / S.Rautava, E.Kainonen, S.Salminen, E.Isolauri // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – № 130 (6). – P. 1355–1360.
301. Rautava, S. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant / S.Rautava, M.Kalliomaki, E.Isolauri // *J. Allergy. ClinImmunol.* – 2002. – № 109 (1).- P. 119–121.
302. Rhodes, HL. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk / HL Rhodes, R Sporik, P Thomas, ST Holgate, JJ Cogswell // *J Allergy Clin Immunol.*- 2001. – 108(5). – P. 720–5. – doi:10.1067/mai.2001.119151.
303. Rizzello, V. Role of natural killer and dendritic cell crosstalk in immunomodulation by commensal bacteria probiotics / V Rizzello, I Bonaccorsi, ML Dongarrà, LN Fink, G Ferlazzo *J Biomed Biotechnol.* 2011, 2011: 473097.
304. Rose, MA. Efficacy of probiotic *Lactobacillus GG* on allergic sensitization and asthma in infants at risk / MA Rose, F Stieglitz, A Köksal, R Schubert, J Schulze, S Zielen // *Clin Exp Allergy.* – 2010. – 40. – P. 1398-1405.
305. Ryffel, B. Histamine scavenging attenuates endotoxin -induced acute lung injury / B. Ryffel, I. Couillin, I. Maillet, B. Schnyder, G.C. Paesen, P. Nuttall, W. WestonDavies // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2005. – V. 1056. – P. 197-205.
306. Saarinen, UM. Prolonged breast feeding as prophylaxis for atopic disease / UM Saarinen, A Backman, M Kajosaari, MA Siimes // *Lancet.* – 1979. – 2. – P.163–166.
307. Saarinen, UM. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow up study until 17 years old / UM Saarinen, M Kajosaari // *Lancet.* – 1995. – 346. – P.1065–1069.

308. Sakurai, T. Basic and applied features of multicopper oxidases, CueO, bilirubin oxidase, and laccase / T. Sakurai, K. Kataoka // *Chem. Rec.* – 2007. – V. 7, № 4. P. 220-229.
309. Salpietro, C. TLR2 and TLR4 gene polymorphisms and atopic dermatitis in Italian children: a multicenter study / C Salpietro, L Rigoli, M Miraglia Del Giudice, C Cuppari, C Di Bella, A Salpietro, N Maiello, M La Rosa, GL Marseglia, S Leonardi, S Briuglia, G Ciprandi // *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2011. – 24 (4 Suppl). – P. 33-40.
310. Sampson, HA. Update on food allergy / HA Sampson // *J Allergy Clin Immunol.* – 2004.- 113. – P. 805-819. – 10.1016/j.jaci.2004.03.014.
311. Sampson, H.A. Adverse reaction to food / H.A. Sampson, Y.M. Leung // *In Nelson text book of Pediatrics, 18th ed. Ed. Kliegman R.M. et al.* – 2008 – P. 986-990.
312. Schiavi, E. Oral therapeutic administration of a probiotic mixture suppresses established Th2 responses and systemic anaphylaxis in a murine model of food allergy / E Schiavi, B Barletta, C Butteroni, S Corinti, M Boirivant, G Di Felice // *Allergy.* – 2011. – 66. – P. 499-508. – 10.1111/j.1398-9995.2010.02501.x.
313. Schroeder, A. Food allergy is associated with an increased risk of asthma / A Schroeder, R Kumar, JA Pongracic, CL Sullivan, DM Caruso, J Costello, et al. // *Clin Exp Allergy.* – 2009. – 39(2). – P. 261–70. – doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03160.x.
314. Sekirov, I., Russell S.L., Antunes L.C. Gut microbiota in health and disease // *Physiological reviews.* – 2010. – № 90(3). – P. 859–904.
315. Seo, JH. Association of antioxidants with allergic rhinitis in children from seoul / JH Seo, SO Kwon, SY Lee, et al. // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2013. – 5. – P. 81-87.
316. Sepp, E. Intestinal microbiota and immunoglobulin E responses in 5-year-old Estonian children / E. Sepp, K. Julge, M. Mikelsaar, B. Bjorksten // *Clin Exp Allergy.* – 2005. – № 35(9). – P. 1141-1146.

317. Sepp, E. Intestinal microbiota and immunoglobulin E responses in 5-year-old Estonian children / Sepp, Julge, Mikelsaar, Björkstén // *Clinical & Experimental Allergy*. 2005. – 35 (9). – P. 1141-1146.
318. Sheehan, WJ. Difficult-to-control asthma: epidemiology and its link with environmental factors / WJ Sheehan, W.Philatanakul // *Allergy Clin Immunol*. – 2015. – H.23-28.
319. Sherman, M.A. The role of mast cells in bacterial enteritis / M.A. Sherman // *Am. J. Pathol*. – 2007. – V. 171, № 2. – P. 399-401.
320. Sicherer, SH. Genetics of peanut allergy: A twin study / SH Sicherer, TJ Furlong, HH Maes, et al. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2000. – 106. – P. 53–56.
321. Sicherer, S. H. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment / S. H. Sicherer, H. A. Sampson // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2014. – 133. – P. 291–307.
322. Simpson, E.L. Atopic dermatitis /E.L. Simpson, J.M. Hanifinll J. // *American Academy of Dermatology*.- 2005.- July.- Vol. 5,- №1.- P. 115-128.
323. Sjögren, YM. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age / YM Sjögren, MC Jenmalm, MF Böttcher, B Björkstén, E Sverremark-Ekström // *Clin Exp Allergy*. – 2009. – 39. – P. 518-526. – 10.1111/j.1365-2222.2008.03156.x.
324. Sjögren, Y. M. Infant gut microbiota in children / Y. M. Sjögren, M. C. Jenmalm, M. F. Böttcher, B. Björkstén, // *Clin Exp Allergy*.- 2010.- № 34 (4).- P. 502–516.
325. Smehilová, M. Comparison of intestinal microflora in healthy infants and infants with allergic colitis / M Smehilová, E Vlková, J Nevoral, K Flajsmanová, J Killer, V // *Rada Folia Microbiol (Praha)*. – 2008. – 53. – P. 255-258. – 10.1007/s12223-008-0038-6.
326. Smits, HH. Commensal Gram-negative bacteria prime human dendritic cells for enhanced IL-23 and IL-27 expression and enhanced Th1 development / HH Smits, AJ van Beelen, C Hessel, R Westland, E de Jong, E Soeteman, A Wold, EA

Wierenga, ML Kapsenberg // *Eur J Immunol.* – 2004. – 34. – P. 1371-1380.-
10.1002/eji.200324815.

327. Soares-Weiser, K. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis / Soares-Weiser, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K // *Allergy.*- 2014.- 69 – V. 76–86.

328. Soh, S.E. Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants-effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year / S.E. Soh, M. Aw, Y.S. Gerez et al. // *Clin.Exp.Allergy*, 2008.- № 39 (4).- P. 518–526.

329. Steer, T. Perspectives on the role of the human gut microbiota and its modulation by pro- and prebiotics / T. Steer, H. Carpenter, K. Tuohy, G.R. Gibson // *Nutr. Res. Rev.*– 2000.– V. 13, № 2. – P. 229-254.– doi: 10.1079/095442200108729089.

330. Strachan, D.P. Hay fever, hygiene, and household size / D.P. Strachan // *BMJ.*- 1989.- № 299 (6710).- P. 1259–1604.

331. Sun, M. Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota / M. Sun, C. He, Y. Cong, Z. Liu // *Mucosal Immunol.*- 2015.- № 8 (5).- P. 969–978.

332. Tanabe, S. Bifidobacterium infantis suppresses proinflammatory interleukin-17 production in murine splenocytes and dextran sodium sulfate-induced intestinal inflammation / S. Tanabe, Y. Kinuta, Y.Saito // *Int J Mol Med.*- 2008.- № 22(2).- P.181-5.

333. Taweechoatrat, M. Lactobacillus saerimneri and Lactobacillus ruminis: novel human-derived probiotic strains with immunomodulatory activities / M. Taweechoatrat, C. Iyer, J.K. Spinler, J. Versalovic, S. Tumwasorn // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2009. – V. 293, № 1. – P. 65-72. – doi: 10.1111/j.1574-6968.2009.01506.x.

334. Timmerman, H.M. Monostrain, multistrain and multispecies probiotics – A comparison of functionality and efficacy / H.M. Timmerman, C.J.M. Koning, L. Mulder, F.M. Rombouts, A.C. Beynen // *International Journal of Food Microbiology.*- 2004- № 96(3).- P. 219–233.

335. Tomic-Canic, M. Cutaneous microbiome studies in the times of affordable sequencing / M.Tomic-Canic, G. I.Perez-Perez, M.Blumenberg // *J Dermatol Sci.-* 2014.- № 75 (2).- P. 82–87.

336. Underberg, E. Process for the production of aminooxidase-containing material or aminooxidase from microorganisms, such products and their use in the degradation of histamin in food and drinks: patent № EP0170880 (B1) / E. Underberg, A. Lembke. – Filing 03.07.85; publ. 06.02.91. – Bull. № 91/06.

337. Van Gool, C.J.A.W. Determinants of neonatal IgE level: parity, maternal age, birth season and perinatal essential fatty acid status in infants of atopic mothers / C .J.A.W. Van Gool, C.Thijs, P.C.Dagnelie, J.M. Henquet, A.C. van Houvvelingen et al. // *Allergy.* — 2004. — 59. — P. 961-968.

338. Vance, GHS. Exposure of the fetus and infant to hens' egg ovalbumin via the placenta and breast milk in relation to maternal intake of dietary egg / GHS Vance, SA Lewis, KEC Grimshaw, et al. // *Clin Exp Allergy.* – 2005. – 35. P. 1318–1326.

339. Vassallo, M. F. Season of birth and food allergy in children / M. F.Vassallo, A. Banerji, S. A. Rudders, S. Clark, R. J. Mullins, and C. A. Camargo // *Jr. Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2010.- 104. – P. 307–313.

340. Venter, C. Prevalence and cumulative incidence of food hyper-sensitivity in the first 10 years of life / Venter, C, Patil V, Grundy J, Glasbey G, Twiselton R. // *Pediatr Allergy Immunol.-* 2016.- 27 – V.452-458.

341. Viljanen, M. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial / M.Viljanen, E.Savilahti, T.Haahtela et al. // *Allergy.-* 2005.- № 60 (4).- P. 494–500.

342. Vitaliti, G. Mucosal immunity and sublingual immunotherapy in respiratory disorders / G Vitaliti, S Leonardi, Miraglia Del Giudice M, A Salpietro, L Artusio, D Caimmi, T Arrigo, C Salpietro, G Ciprandi, La Rosa M // *J Biol Regul Homeost Agents.* – 2012.- 26 (1). – P.85-93.

343. Vliagoftis, H. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials / Vliagoftis H, Kouranos VD, Betsi

GI, Falagas ME *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008, 101: 570-579. 10.1016/S1081-1206(10)60219-0.

344. Wall, R. Genomic diversity of cultivable *Lactobacillus* populations residing in the neonatal and adult gastrointestinal tract / R.Wall, G.Fitzgerald, S.Hussey et al. // *FEMS Microbiol Ecol.*- 2007.- № 59(1).- P.127-37.

345. Wang, J., Sampson H.A. Food anaphylaxis / Wang, J., Sampson H.A. // *Clin. Exp. Allergy.* – 2007. – Vol. 37 (5). – P. 651-660.

346. Warner, J. A. Cutaneous microbiome studies in the times of affordable sequencing / J. A. Warner, E. A. Miles, A. C. Jones et al. // *Clin. Exp. Allergy.*- 1994.- № 24.- P. 423-430.

347. Watanabe, S. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects / S. Watanabe , Y. Narisawa, S. Arase, H. Okamatsu, T. Ikenaga, Y. Tajiri, M.Kumemura // *J Allergy Clin Immunol.*- 2003.- № 111 (3). – P. 587–591.

348. Wen, S. W. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome /S. W. Wen, G. Smith, Q. Yang, M. Walker // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2004.- Dec-Vol. 9.- №6.- P. 429-435.

349. Werfel, T. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens // Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber // *BK Allergy.* – 2015. – 70(9) – V. 1079–1090. doi: 10.1111/all.12666

350. Wessler, S. *Helicobacter pylori* activates the histidine decarboxylase promoter through a mitogen-activated protein kinase pathway independent of pathogenicity island-encoded virulence factors / S. Wessler, M. Höcker, W. Fischer, T.C. Wang, S. Rosewicz, R. Haas, B. Wiedenmann, T.F. Meyer, M. Naumann // *J. Biol. Chem.* – 2000. – V. 275, № 5. – 3629-3636.

351. Wickens, K. Probiotic Study Group: A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / K Wickens, PN Black, TV Stanley, E Mitchell, P Fitzharris, GW Tannock, G

Purdie, J Crane // *J Allergy Clin Immunol.* – 2008. – 122. – P. 788-794.-
10.1016/j.jaci.2008.07.011.

352. Wickens, K. Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization / K.Wickens, T. V.Stanley, E. A.Mitchell, C.Barthow, P.Fitzharris, G. Purdie et al. // *Clin Exp Allergy.*- 2013.- № 43 (9).- P. 1048–1157.

353. Willers, SM. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children / SM Willers, G Devereux, LC Craig, et al.// *Clin Allergy.*– 2007. – 62. – P. 773–779.

354. Woodcock, A. *Clostridium difficile*, atopy and wheeze during the first year of life/ A Woodcock, M Moradi, FI Smillie, CS Murray, JP Burnie, A Custovic // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2002.- 13. – P. 357-360. – 10.1034/j.1399-3038.2002.01066.x.

355. Wu, KG. *Lactobacillus salivarius* plus fructo-oligosaccharide is superior to fructo-oligosaccharide alone for treating children with moderate to severe atopic dermatitis: a double-blind, randomized, clinical trial of efficacy and safety / KG Wu, TH Li, HJ Peng // *Br J Dermatol.* – 2012. – 166.- P. 129-136. – 10.1111/j.1365-2133.2011.10596.x.

356. Yang, Y. W. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / Y. W.Yang, C. Tsai, C. Y.Lu // *The British Journal of Dermatology.*- 2009.- № 161 (2).- P. 373–383.

357. Yoshida, T. An increased number of CD4+CD25+ cells induced by an oral administration of *Lactobacillus plantarum* NRIC0380 are involved in anti-allergic activity / T. Yoshida, W. Fujiwara, M. Enomoto, S. Nakayama, H. Matsuda, H. Sugiyama, M. Shimojoh, S. Okada, M. Hattori // *Int. Arch. Allergy. Immunol.* – 2013. – V. 62, № 4. – P. 283-289. – doi: 10.1159/000354924.

358. Young, S.L. Bifidobacteria species differently affect expression of cell surface markers and cytokines of dendritic cells harvested from cord blood / S.L.Young,

M.A.Simon, M.A. Baird et al. // *Clin Diagn Lab Immunol.* – 2004. – № 11(4). – P. 686-690.

359. Zachariae, R. Skin reactions to histamine of healthy subjects after hypnotically induced emotions of sadness, anger, and happiness / R. Zachariae, M.M. Jørgensen, H. Egekvist, P. Bjerring // *Allergy.* – 2001. – V. 56, № 8. – P. 734-740.

360. Zaman, M.Z. Novel starter cultures to inhibit biogenic amines accumulation during fish sauce fermentation / M.Z. Zaman, F. Abu Bakar, S. Jinap, J. Bakar // *Int. J. Food Microbiol.* – 2011. – V. 145, № 1. – P. 84-91.

361. Zeeuwen, P. L. Microbiome and skin diseases / P. L. Zeeuwen, M.Kleerebezem, H. M.Timmerman, J.Schalkwijk // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2013. – № 13 (5).- P. 514–520.

362. Zeuthen, LH. Epithelial cells prime the immune response to an array of gut-derived commensals towards a tolerogenic phenotype through distinct actions of thymic stromal lymphopoietin and transforming growth factor-beta / LH Zeuthen, LN Fink, H Frokiaer // *Immunology.* – 2008. – 123. P. – 197-208.

363. Zuccotti, G. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis / G.Zuccotti, F.Meneghin, A. Aceti et al. // *Allergy.* – 2015. – Vol. 70 (11). – P. 1356–1371.

364. Zuercher, AW. *Lactococcus lactis* NCC 2287 alleviates food allergic manifestations in sensitized mice by reducing IL-13 expression specifically in the ileum / AW Zuercher, M Weiss, S Holvoet, M Moser, H Moussu, van Overtvelt L, S Horiot, P Moingeon, S Nutten, G Prioult, A Singh, A Mercenier // *Clin Dev Immunol.* – 2012. – P. 122–132.

365. Zutavern, A. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study / A Zutavern, I Brockow, B Schaaf, et al. // *Pediatrics.* – 2006. – 117. – P. 401–411.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АтД – атопический дерматит

ВУИ – внутриутробное инфицирование

ГДА – гистидиндекарбоксилазная активность

Гр- – грамотрицательные микроорганизмы

Гр+ – грамположительные микроорганизмы

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВЗ – инфекционно-воспалительные заболевания

ИЛ – интерлейкины

ИМ – иммунная система

КМ – кишечная микробиота

ЛД – лактозодефективные

ЛН – лактозонегативные

ОШ – отношение шансов

ОКИ – острые кишечные инфекции

ПИВДП – персистирующая инфекция верхних дыхательных путей

УПБ – условно-патогенные бактерии

ФПН – фето-плацентарная недостаточность

ФНК – функциональные нарушения кишечника

ХВГП – хроническая внутриутробная гипоксия плода