



УДК:616-056.3:613.287.5]-053.3-085.246.1

## ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ПРОБІОТИКІВ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ НА БІЛОК КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА У НЕМОВЛЯТ

**О. С. Івахненко**

*ДВНЗ «Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького»*

### Вступ

Харчова гіперчутливість і алергічні хвороби широко поширені як серед дорослих, так і у дітей різного віку, особливо у промислово розвинутих країнах, де спостерігається невідомий і стрімкий ріст цих захворювань [1,2]. За даними епідеміологічних досліджень, які були проведені в 33 країнах світу, близько 20-25% населення усього світу страждає на різні форми алергії, поширеність алергічних захворювань у дітей, за різними даними, складає до 15-20% і їх кількість продовжує збільшуватися, не зважаючи на суттєве покращення методів діагностики, лікування і профілактики [3]. Таку загрозливу поширеність алергічних захворювань у дітей пов'язують зі змінами характеристик оточуючого середовища, забрудненням хімічними сполуками, змінами способу життя і харчування, збільшенням алергенного навантаження на дитячий організм. Значну роль у розвитку алергічних захворювань відіграє генетична схильність, хоча цей фактор не потрібно перебільшувати. Приблизно у третини дітей, у яких розвинулись алергічні захворювання можна знайти прямих родичів з алергічними захворюваннями. В той же час, прогностичний ризик розвитку алергічних захворювань істотно збільшується при наявності алергії у членів родини. За даними наукової літератури алергічні хвороби діагностують майже у 10% дітей, які не мають батьків з проявами алергії, у 20-30% дітей, серед яких один з членів родини (батьки, брати або сестри) страждають на алергічні захворювання та у 40-50% дітей, у яких матір та батько мають алергічні хвороби. Початок алергічних захворювань у дітей має чітку залежність від віку. У дітей раннього віку переважно спостерігають симптоми atopічної екземи/atopічного дерматиту, різноманітні гастроінтестинальні симптоми, обструктивні симптоми, що супроводжуються свистячим

видихом. У старшому віці частіше спостерігається бронхіальна астма та ринокон'юнктивіт [4,5]. Сенсibiliзація до алергенів у дітей теж має свою особливість. Як правило, на початку, протягом перших двох-трьох років життя, це сенсibiliзація до харчових алергенів, пізніше до алергенів помешкання (домашній пил, кліщі, домашні тварини), з наступним розвитком гіперчутливості до алергенів зовнішнього середовища (в тому числі різноманітних алергенів рослин. 6-8% дітей на першому році життя мають ознаки харчової гіперчутливості або харчової алергії [6,7].

Харчова алергія в дітей раннього віку переважно представлена гіперергічною (імунологічною) реакцією на один або декілька білків коров'ячого молока [8]. Її поширеність у дітей першого року точно невідома, орієнтовно вона складає від 2 до 6% [9,10].

В ранньому віці алергічні захворювання часто починаються з atopічного дерматиту, гастроінтестинальних розладів та обструктивних бронхітів на фоні алергії на білок коров'ячого молока. В цей період особливо важливо сформувати толерантність до білків коров'ячого молока і припинити розвиток atopічного маршу. Саме тому проводяться різноманітні дослідження по вивченню впливу пробіотиків на профілактику та перебіг алергічної патології. За даними деяких клінічних досліджень пробіотики можуть зменшувати симптоми atopічного дерматиту та харчової алергії. Саме тому ми вирішили оцінити клінічну ефективність пробіотиків *Bifidobacterium lactis* BB-12 ( $1 \times 10^8$  КУО) в комбінації зі *Streptococcus thermophilus* TH-4 ( $1 \times 10^7$  КУО) у комплексному лікуванні алергії на білок коров'ячого молока у немовлят.

### Мета дослідження

Оцінити ефективність включення пробіотиків *Bifidobacterium lactis* BB-12 ( $1 \times 10^9$  КУО)



і *Streptococcus thermophilus* TH-4 ( $1 \times 10^8$  КУО) в комплекс лікування atopічного дерматиту у дітей першого року життя, на фоні харчової алергії на білок коров'ячого молока.

### Матеріали і методи

#### Пацієнти

У відкрите рандомізоване проспективне клінічне дослідження, яке проводилось протягом 2011-2012 р., було залучено 60 дітей віком від 3 міс. до 1 року з діагнозом atopічного дерматиту на фоні доведеної харчової алергії на білок коров'ячого молока.

Діагноз визначався на підставі оцінки анамнезу, клінічних проявів, ефективності елімінаційної дієти і результатів провокаційної проби до білків коров'ячого молока, яка є золотим стандартом для його встановлення.

Критерії включення в дослідження – доношені діти від 3-х до 12 місяців з atopічним дерматитом та підтвердженою провокаційною пробою щодо алергії до білків коров'ячого молока; Апгар більше 7 балів; підписана інформована згода.

Критерії виключення із дослідження – діти з симптомами алергії, спричиненими іншими чинниками; діти, які протягом останнього місяця приймали пробіотичні препарати або отримали більше 1 курсу пробіотиків; важкі супутні захворювання та вади розвитку.

#### Втручання

Після встановлення діагнозу, дітей рандомізували в одну з груп – перша група (основна) 30 дітей, які отримували протягом 4 тижнів пробіотики *Bifidobacterium lactis* BB-12 ( $1 \times 10^9$  КУО) і *Streptococcus thermophilus* TH-4 ( $1 \times 10^8$  КУО), другу (контрольну) групу склали 30 дітей, які не отримували пробіотики.

#### Елімінаційна дієта

Всім дітям була призначена стандартна елімінаційна дієта з виключенням білків коров'ячого молока. Якщо діти знаходились на грудному вигодовуванні елімінаційна дієта з виключенням білків коров'ячого молока була призначена матерям. Діти на штучному вигодовуванні перейшли на суміш зі значним гідролізом сироваткового білка. Якщо дитина отримувала продукти прикорму, то були виключені всі продукти, що містять білки коров'ячого молока.

#### Дизайн та методи

Після рандомізації в усіх дітей визначали рівні загального та специфічного до білків

коров'ячого молока IgE в сироватці крові, використовуючи метод імуноферментного аналізу (IgE-АлергоСкрин-ІФА-БЕСТ, Росія).

Тяжкість atopічного дерматиту була оцінена за шкалою SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), яка була запропонована у 1993 р. Європейською робочою групою по АД. Лікування atopічного дерматиту проводилось стандартно з використанням базисного догляду за шкірою (зволожуюча терапія), при необхідності застосовувалась 1% гідрокортизонової мазь, але не довше 1 тижня.

Через 4 від початку дослідження було проведено оцінку клінічного стану дітей і наступний огляд ми проводили на 8 тижні дослідження.

Під час дослідження батьки пацієнтів записували у щоденник будь-які шкірні, гастроінтестинальні чи дихальні симптоми алергії, прийом медикаментів.

В результаті закінчили дослідження 28 дітей з основної групи та 27 дітей з групи контролю. Причиною вибування 5 дітей з дослідження було недотримання елімінаційної дієти у дітей чи мам у разі грудного вигодовування.

#### Статистика

У роботі використано стандартні методи описового, порівняльного і категоріального аналізу. Попередньо оцінювали нормальність розподілу безперервних показників, для яких залежно від особливостей розподілу розраховували середнє значення або медіану, а також стандартне квадратичне відхилення (SD) або верхній і нижній квартилі. За умови нормального розподілу даних, ми використовували тест Стьюдента, при ненормальному розподілі – Манна-Уїтні.

Відмінності за номінальними (категоріальними) змінними оцінювали за допомогою критерію  $\chi^2$  або точного критерію Фішера. Усі результати вважали достовірними за умови, що  $p < 0,05$ .

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програми Statistica 8 (StatSoft Inc., 2008; США).

#### Результати досліджень

За віком групи дітей, на момент включення в дослідження достовірно не відрізнялись 1 основна група та 2 контрольна мали -  $6,08 \pm 1,47$  міс та  $6,06 \pm 1,52$  міс ( $p = 0,96$ ).

За характером вигодовування на початку дослідження діти в групах також достовірно не відрізнялись (табл. 1).



Таблиця 1

### Характер вигодовування дітей у групах перед включенням у дослідження<sup>1</sup>

Показник	1 група основна (n=28)	2 група контрольна (n=27)	p
Виключно грудне вигодовування	6 (21,43)	5 (18,52)	0,78
Змішане вигодовування	18 (64,29)	17 (62,96)	0,91
Штучне вигодовування	4 (14,29)	5 (18,52)	0,67
Введений прикорм перед дослідженням	12 (42,86)	13 (48,15)	0,69
Введене немодифіковане коров'яче молоко перед дослідженням	3 (10,71)	2 (7,41)	0,66

Примітки: <sup>1</sup> – Зазначено абсолютну кількість дітей, у дужках – відсотки.

Щодо обтяженої алергологічної спадковості, відмінності між основною та контрольною групами не спостерігалось (35,71% проти 33,33%;  $p=0,85$ ).

Діти в групах не відрізнялись за рівнем загального IgE (75% проти 74,07%;  $p=0,93$ ) та специфічного IgE до білків коров'ячого молока (75% проти 74,07%;  $p=0,93$ ).

Захворюваність на обструктивний бронхіт в анамнезі, в основній групі та в групі контролю не мала достовірної різниці до початку дослідження – 10,71% (3) дітей проти 14,81% (4) дітей,  $p=0,64$ . Впродовж 8 тижнів дослідження тільки 1 дитина (3,7%) з групи контролю, які не отримували пробіотики хворіла на обструктивний бронхіт. Діти з основної групи на обструктивний бронхіт взагалі не хворіли, але достовірної відмінності між групами не спостерігалось  $p=0,3$ .

Щодо гострих респіраторно вірусних інфекцій (ГРВІ) достовірної різниці між групами до початку дослідження фактично не спостерігалось, в основній групі до включення в дослідження хворіли ГРВІ – 17,86% (5) і 22,22% (6) дітей з групи плацебо;  $p=0,91$ . За 8 тижнів дослідження в основній групі дітей, які отримували пробіотики, 10,71% (3) дітей хворіли на ГРВІ проти 14,81% (4) дітей в групі плацебо;  $p=0,64$ . Тобто достовірної різниці в групах не спостерігалось.

В попередній публікації [14 ми описали особливості впливу пробіотику *Bifidobacterium lactis* BB-12 ( $1 \times 10^9$  КУО) і *Streptococcus thermophilus* TH-4 ( $1 \times 10^8$  КУО) на клінічний перебіг atopічного дерматиту

за шкалою SCORAD. Так, у дітей основної групи, які отримували пробіотики, ми отримали достовірно кращу динаміку клінічної картини atopічного дерматиту за шкалою SCORAD в порівнянні до дітей з контрольної групи. Через 4 тижні від початку лікування показник в основній групі за шкалою SCORAD змінився з 48,92 (5,29) до 15,17 (4,01),  $p<0,05$ , а за 8 тижнів з 48,92 (5,29) до 4,86 (2,78),  $p<0,05$ . Подібна картина, але з меншою динамікою спостерігалась і в контрольній групі – через 4 тижні від початку лікування показник за шкалою SCORAD змінився з 48,18 (6,15) до 19,91 (3,04),  $p<0,05$ , а за 8 тижнів з 48,18 (6,15) до 9,24 (2,76),  $p<0,05$ .

У результаті ми отримали достовірно позитивний вплив призначення пробіотиків на клінічний перебіг atopічного дерматиту і тенденцію до меншої захворюваності на обструктивні бронхіти та ГРВІ. Існує цілий ряд досліджень, які демонструють позитивний ефект щодо зменшення симптомів atopічного дерматиту за шкалою SCORAD у дітей після призначення пробіотиків *Lactobacillus GG* [15] та *Lactobacillus rhamnosus*, *B. lactis* [16].

В дослідженні, результати якого були опубліковані у 2005 році, було показано більш достовірно зменшення симптомів за шкалою SCORAD після 4 тижнів лікування дітей першого року життя (середній вік – близько 6 міс) з IgE-залежним atopічним дерматитом із застосуванням *Lactobacillus GG* (– 26,1 проти – 19,8;  $p=0,036$ ). Цікаво, що клінічний ефект спостерігався саме у дітей з atopічною сенсibilізацією, тоді як при нормальному рівні IgE клінічного



ефекту від пробіотиків не спостерігалось. Це дало змогу стверджувати, що atopічний дерматит є гетерогенним захворюванням і ефект від лікування пробіотиками залежить від особливостей хвороби [17].

Також були проведені дослідження з вивчення впливу пробіотиків на клінічний перебіг алергічного риніту. Цікавими слід вважати і повідомлення, у яких зазначено, що використання *V.longum* знижує очні і назальні симптоми алергічного риніту і кон'юнктивіту при полінозі у мешканців Японії [18], при використанні у дітей і дорослих пробіотиків *Lactobacillus acidophilus* і *Lactobacillus paracasei* для лікування алергічного риніту на домашній пил, кліщів зменшується частота і інтенсивність симптомів захворювання [19,20]. У добре організованому і документованому дослідженні було доведено, що використання *L.casei* достовірно знизило кількість епізодів алергічного риніту у 64 дітей дошкільного віку, які хворіли на це захворювання [21]. В той же час інші дослідники не відзначили суттєвого клінічного ефекту призначення пробіотиків при сенсibiliзації до деяких алергенів (арахісу, курячих яєць, сої, пшениці, шерсті котів і собак) [22].

В той же час призначення пробіотиків у дітей при лікуванні бронхіальної астми є не таким успішним, а результати клінічних досліджень – суперечливі. У невеликому подвійно-сліпому дослідженні (15 пацієнтів з клінічно стабільною астмою, яка вимагала щоденного застосування медикаментів) протягом місяця призначали 250 г йогурта, який містить *L. acidophilus* ( $7.6 \times 10^8$  бактерій/г), *L. bulgaricus* ( $3.4 \times 10^8$  бактерій/г) і *Streptococcus thermophilus* ( $3.7 \times 10^8$  бактерій/г) або йогурт без вмісту *L. acidophilus* не було визначено різниці в групах за параметрами легеневої функції, рівню IgE, IL-2 та IL-4 [23].

У наступному рандомізованому, подвійно-сліпому дослідженні вивчався ефект сумісного впливу пробіотика *Enterococcus faecalis* і акупунктури на легеневі функції дітей з астмою (7 дітей основна група, 9 дітей – група порівняння, курс лікування – 10 тижнів). При фінальному обстеженні в групах не було виявлено різниці у показниках форсованого видиху (FEV1) і у показниках якості життя цих дітей [24].

У більшому дослідженні, у яке було залучено 187 дітей з астмою і алергічним ринітом (вік від 2 до 5 років) з тривалим призначенням кисломолочного продукту, який міс-

тив *L. casei* (108 КУО/мл), *L. bulgaricus* 107 КУО/мл і *S. thermophilus* 108 КУО/мл вивчали частоту епізодів астми і алергічного риніту. Кисломолочний продукт діти отримували щоденно, протягом 12 місяців. У групі контролю діти отримували неферментований молочний продукт. Через 12 місяців не було визначено достовірної різниці у тривалості періодів ремісії і частоті епізодів астми в обох групах [21].

На сьогоднішній день існує, як мінімум, 52 добре організованих і проведених клінічних дослідження, у яких вивчається механізм дії пробіотиків у плані профілактики і лікуванні алергій, 10 ґрунтовних досліджень щодо профілактики і 23 дослідження щодо лікувальної ефективності пробіотиків при алергічних захворюваннях у дітей і їх кількість стрімко збільшується. В результаті аналізу різноманітних досліджень, можна зробити висновок, що призначення пробіотиків у ранньому віці при початку алергічної захворюваності більш ефективно, ніж в старшому віці. Крім того клінічний ефект при лікувальному застосуванні залежав від штаму пробіотика, дозування, тривалості використання, особливостей алергічних захворювань. Відсутність клінічного ефекту у частині досліджень може бути пов'язана з особливостями організації дослідження, використанням малоефективного штаму бактерій, недостатньою дозою, значною тривалістю захворювання, коли формується цілий каскад імунітопатологічних механізмів [25]. Очевидно, що для уточнення відповіді щодо ефективності пробіотиків при профілактиці і лікуванні алергічних захворювань у дітей необхідним є продовження клінічних досліджень, у тому числі міжнародних, багатоцентрових досліджень із стандартизованими параметрами їх проведення.

### Висновки

Додавання пробіотиків *Bifidobacterium lactis* BB-12 ( $1 \times 10^9$  КУО) і *Streptococcus thermophilus* TH-4 ( $1 \times 10^8$  КУО) протягом 4 тижнів у дітей першого року життя з atopічним дерматитом і доведеною алергією на білок коров'ячого молока, на фоні елімінаційної дієти і базового лікування покращує клінічний перебіг захворювання, має достовірно позитивний вплив на перебіг atopічного дерматиту і мало впливає на виникнення обструктивних бронхітів.



**Резюме.** Алергічні захворювання мають широку розповсюдженість серед дітей, включаючи і дітей раннього віку. Метою даного дослідження було оцінити ефективність включення пробіотиків *Bifidobacterium lactis* BB-12 ( $1 \times 10^9$  КУО) і *Streptococcus thermophilus* TH-4 ( $1 \times 10^8$  КУО) в комплекс лікування atopічного дерматиту у дітей першого року життя, на фоні харчової алергії на білок коров'ячого молока. У відкрите рандомізоване проспективне клінічне дослідження було залучено 60 дітей віком від 3 міс. до 1 року з діагнозом atopічного дерматиту на фоні доведеної харчової алергії на білок коров'ячого молока. Дітей рандомізували в одну з груп – (основна) 30 дітей, які отримували протягом 4 тижнів пробіотики, другу (контрольну) групу склали 30 дітей, які не отримували пробіотики. Оцінку клінічного стану дітей і наступні огляди проводили через 4 та 8 тижнів дослідження. Впродовж 8 тижнів дослідження тільки 1 дитина (3,7%) з групи контролю, які не отримували пробіотики хворіла на обструктивний бронхіт. Діти з основної групи на обструктивний бронхіт взагалі не хворіли, але достовірної відмінності між групами не спостерігалось  $p=0,3$ . В той же час ми в нашому дослідженні отримали достовірний позитивний вплив пробіотиків на клінічний перебіг atopічного дерматиту за шкалою SCORAD. Тобто у висновку можна сказати, що додавання пробіотиків *Bifidobacterium lactis* BB-12 ( $1 \times 10^9$  КУО) і *Streptococcus thermophilus* TH-4 ( $1 \times 10^8$  КУО) протягом 4 тижнів у дітей першого року життя з atopічним дерматитом і доведеною алергією на білок коров'ячого молока, на фоні елімінаційної дієти і базового лікування покращує клінічний перебіг захворювання, має достовірно позитивний вплив на перебіг atopічного дерматиту і мало впливає на виникнення обструктивних бронхітів.

**Ключові слова:** немовлята, харчова алергія, atopічний дерматит, пробіотики, коров'яче молоко.

### **Influence of probiotics on the clinical course of cow's milk allergy in infants.**

*O. Ivakhnenko*

**Summary.** Allergic diseases are widespread among children, including infants. This open randomized clinical study evaluated the effect of *Bifidobacterium lactis* BB-12 ( $1 \times 10^9$  CFU) and *Streptococcus thermophilus* TH-4 ( $1 \times 10^8$  CFU) administration to infants with atopic dermatitis and cow's milk allergy. Sixty infants aged of 3-12 months with the diagnosis of atopic dermatitis and allergy to cow's milk protein were enrolled into the study. They were randomly divided into 2 groups, one of which ( $n=30$ ) received probiotic preparation during 4 weeks. Treatment effectiveness was evaluated after 4 and 8 weeks of the study. After 8 weeks only 1 child (3,7%) in the control group who did not receive probiotics had obstructive bronchitis. There were no cases of obstructive bronchitis in infants who received probiotics but difference between the groups was not significant ( $p = 0,3$ ). At the same time, we found significant positive impact of probiotic treatment on reducing the SCORAD scores in infants with atopic dermatitis. It is possible to draw a conclusion that 4 weeks administration of *Bifidobacterium lactis* BB-12 ( $1 \times 10^9$  CFU) and *Streptococcus thermophilus* TH-4 ( $1 \times 10^8$  CFU) to infants with atopic dermatitis and cow's milk allergy in addition to elimination diet and base treatment relieves clinical symptoms of dermatitis and has little impact on the incidence of obstructive bronchitis.

**Key words:** infants, food allergy, atopic dermatitis, probiotics, cow's milk.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention //Pediatric Allergy and Immunology.–2004.–Vol.15 (Suppl 16).–P. 4-5.
2. Prescott S., Tang M. The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: Summary of allergy prevention in children //Medical Journal of Australia.–2005. – Vol.182.–P.464-467.
3. Warner, J.O., Kaliner, M.A., Crisci, C.D., Del Giacco S.D., et al. Allergy Practice Worldwide: A Report by the World Allergy Organization Specialty and Training Council //Int. Arch. Allergy Immunol.–2006.– Vol.139.–P.166-174.
4. Arshad S.H., Kurukulaaratchy R.J., Fenn.M., Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age //Chest.–2005. –Vol.127.–P.502-508.
5. Osborn D.A., Sinn J.H. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity (Review) The Cochrane Library.–2009.–Issue 4.



6. Sampson HA. Update on food allergy //Journal of Allergy and Clinical Immunology.–2004. – Vol.113.–P.805-819.
7. Osterballe M, Hansen T.K., Mortz C.G., Host A., Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults //Pediatric Allergy and Immunology.–2005. –Vol.16.–P.567-573.
8. Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, Hosking CS. Manifestations of milk allergy in infancy: clinical and immunologic findings // J. Pediatr.– 1986. –Vol.109.–P.270-276.
9. Allen KJ, Davidson GP, Day AS, Hill DJ, Kemp AS, Peake JE, Prescott SL, Shugg A, Sinn JK, Heine RG. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective//J. Paediatr. Child. Health.- 2009.–Vol.45.–P.481-486.
10. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwaninger JM. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel //J. Allergy Clin. Immunol. -2010.–Vol.126.–S1-58.
11. Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P. EWGPAG. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide//Ital. J. Pediatr.– 2010.–Vol.15.–P.36-45.
12. Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. Clin Exp Allergy 2000;30: 1604–1610.
13. Matricardi PM, Björkstén B, Bonini S, Bousquet J, Djukanovic R, Dreborg S et al. Microbial products in allergy prevention and therapy. Allergy 2003;58: 461–471.
14. Івахненко О.С. Пробиотики в лікуванні atopічного дерматиту у немовлят з харчовою алергією на білок коров'ячого молока / О.С. Івахненко // Практична медицина.-Львів.-2012.-№6.- С.53-60.
15. Kirjavainen P.V., Salminen S.J., Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: Underscoring the importance of viability //J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.–2003.–Vol.36. – P.223-227.
16. Sistek D., Kelly R., Wickens K., Stanley T., et al. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? //Clin. Exp. Allergy.–2006.–Vol.36.–P.629-633.
17. Viljanen M., Savilahti E., Haahtela T., Juntunen-Backman K., et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial //Allergy.–2005.– Vol.60.–P.494-500.
18. Xiao J.Z., Kondo S., Yanagisawa N., Miyaji K., et al. Clinical efficacy of probiotic Bifidobacterium longum for the treatment of symptoms of Japanese cedar pollen allergy in subjects evaluated in an environmental exposure unit //Allergol. Int.–2007.–Vol.56.–P.67-75.
19. Ishida Y., Nakamura F., Kanzato H., Sawada D., et al. Clinical effects of Lactobacillus acidophilus strain L-92 on perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study //J. Dairy Sci.–2005.– Vol.88.–P.527-533.
20. Peng G.C., Hsu C.H. The efficacy and safety of heat-killed Lactobacillus paracasei for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house-dust mite //Pediatr. Allergy Immunol.–2005.– Vol.16.–P.433-438.
21. Giovannini M., Agostoni C, Riva E., Salvini F., et al. A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing Lactobacillus casei in pro-school children with allergic asthma and/or rhinitis //Pediatr. Res.–2007.–Vol.62.–P.215-220.
22. Kalliomäki M., Salminen S., Arvilommi H., Kero P., et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomized placebo-controlled trial //Lancet.–2001.–Vol.357.–P.1076-1079.
23. Wheeler J.G., Shema S.J., Bogle M.L., et al. Immune and clinical impact of Lactobacillus acidophilus on asthma. Ann. Asthma Immunol.–1997.–Vol.79.–P.229-233.
24. Stockert K., Schneider B., Porenta G., Rath R., et al. Laser acupuncture and probiotics in school-aged children with asthma //Pediatr. Allergy Immunol.–2007.–Vol.18.–P.160-166.
25. Probiotics in Pediatric Medicine /Ed. By S.Michail, P.Sherman// Humana Press.–2009.–352 p.