© Коллектив авторов, 2007

G. Moro,[1] S. Arslanoglu,[1] B. Stahl,[2] J. Jelinek,[2] U. Wahn,[3] G. Boehm[2,4]

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СМЕСИ ОЛИГОСАХАРИДОВ-ПРЕБИОТИКОВ NUTRICIA® ПРИВОДИТ К СНИЖЕНИЮ ЧАСТОТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВЫХ 6 МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ РЕБЕНКА*

[1] Center for Infant Nutrition, Macedonio Melloni Maternity Hospital, Milan, Italy; [2] Numico Research Germany, Friedrichsdorf, Germany; [3] Charité Campus Virchow Klinikum, Berlin, Germany; [4] Sophia Children's Hospital, Erasmus University, Rotterdam, Netherlands

Олигосахариды (ОС) могут влиять на постнатальное развитие иммунной системы, воздействуя на формирование бактериальной флоры желудочно-кишечного тракта. Цель – исследовать влияние пребиотической смеси галакто- и длинноцепочечных фруктоолигосахаридов компании Nutricia на распространенность атопического дерматита (АтД) в течение первых 6 месяцев жизни детей, находящихся на искусственном вскармливании (ИВ) и имеющих высокий риск атопии. Проведено проспективное, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, включавшее 259 детей, имевших риск развития атопии. Исследование было завершено у 102 детей в группе, получавшей пребиотики, и у 104 – в группе, получавшей плацебо. В самом начале ИВ ребенок случайным образом зачислялся в одну из двух групп, получавших смесь на основе гидролизованных протеинов (или содержащую 0,8 г/100 мл пребиотиков Nutricia ®, или мальтодекстрин в качестве плацебо). Все дети были осмотрены для выявления клинических проявлений АтД. Фекальная флора исследована в подгруппе из 98 детей. У 10 детей (9,8%; 95% доверительный интервал 5,4–17,1%) из основной группы и 24 младенцев (23,1%; 95% доверительный интервал 16,0–32,1%) из контрольной группы развился АтД. Тяжесть АтД не зависела от типа питания. Добавление пребиотиков Nutricia ® ассоциировалось со значительным повышением количества бифидобактерий в кале детей по сравнению с контрольной группой, однако содержание лактобацилл существенно не отличалось. На основании результатов исследования впервые установлено влияние пребиотиков на снижение частоты АтД у детей из группы риска. Хотя механизм данного явления требует дальнейшего изучения, можно предположить, что ОС модулируют постнатальное развитие иммунной системы, оказывая влияние на кишечную флору, и играют роль в первичной профилактике аллергических заболеваний у детей раннего возраста.

Oligosaccharides (OS) can influence upon postnatal development of immune system through influence upon intestinal microflora forming. The aim of present study was to investigate influence of prebiotic formula of galacto- and long- chain fructologisaccharides (Nutricia) upon atopic dermatitis (AtD) incidence in children aged less than 6 months old receiving formula feeding (FF) with high risk of atopic diseases. Prospective double-blind randomized controlled study included 259 children with high risk of atopy. The study was accomplished in 102 children received prebiotics and in 104 children in control group. Every child was accidentally included in one of two groups receiving formula based on protein hydrolyzates in moment of FF beginning (formula contained either 0,8g/100 ml Nutricia prebiotic or maltodextrin as placebo). Physical examination was performed in all cases in order to detect AtD clinical signs. Fecal microflora was examined in 98 patients. 10 infants in main group (9,8%; 95% confidence interval 5,4–17,1%) and 24 infants in control group (23,1%; 95% confidence interval 16,0–32,1%) developed AtD. AtD severity did not depend on type of feeding. Including of Nutricia® prebiotic in diet was associated with significantly increased number of bifidobacteria in stool in comparison with control group, but number of lactobacteria was similar in both groups. Results of study permitted to determine influence of prebiotics upon decreasing of AtD incidence in children of risk group. Though mechanism of this phenomenon is not clear yet, authors suppose that OS modulate postnatal development of immune system through influence upon intestinal microflora and so play role in primary prophylaxis of allergic diseases in infancy.

* Перевод статьи G. Moro, S. Arslanoglu, B. Stahl, J. Jelinek, U. Wahn, G. Boehm A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. // Arch. Dis. Child. –2006. – Vol. 91. – P. 814–819 (научный редактор перевода – проф. А.А. Чебуркин).

В развитых странах в течение последних 10 лет неуклонно возрастает распространенность атопических заболеваний [1–3]. Ключевую роль в процессе постнатального развития иммунной системы ребенка играет состав кишечной микрофлоры (КМ) [4]. Нейтральные олигосахариды (ОС) грудного молока (ГМ) являются важным фактором, стимулирующим рост КМ, основу которой составляют бифидобактерии (БФ) и лактобациллы (ЛБ) [5, 6]. На основании анализа ОС ГМ в Научно-исследовательском центре Numico Research была разработана смесь пребиотиков, состоящая из 90% короткоцепочечных галактоолигосахаридов (ГОС) и 10% длинноцепочечных фруктоолигосахаридов (ФОС) [7, 8]. Исследования, проведенные у недоношенных [9] и доношенных [10–12] детей, выявили, что при добавлении в пищу данной смеси ГОС/ФОС формируется КМ, близкая по составу КМ детей, находящихся на грудном вскармливании (ГВ). Первым проявлением аллергии у детей раннего возраста обычно является атопический дерматит (АтД). Показано, что развитие АтД связано с задержкой формирования иммунного ответа по Th1-типу в раннем периоде жизни ребенка, что сопровождается повышением содержания в сыворотке крови общего IgE и специфических IgE к пищевым аллергенам [13]. Дети, у которых аллергическое заболевание началось рано, имеют риск возникновения других проявлений аллергии. Этот феномен был описан как аллергический марш [14]. КМ является частью сложной экосистемы и многие из составляющих ее бактерий до сих пор не идентифицированы [15]. Вместе с тем, убедительно доказано влияние КМ на постнатальное развитие иммунной системы [16]. Стимуляция всей КМ с помощью пребиотиков могла бы быть более эффективным методом воздействия на развитие иммунной системы, чем добавление определенных бактериальных видов в экосистему кишечника. Тем не менее, получены позитивные результаты использования пробиотиков [17].

Наше исследование было проведено с целью установить влияние пребиотиков Nutricia® ГОС/ФОС в концентрации 0,8 г/100 мл при добавлении их в смесь для искусственного вскармливания (ИВ) детей на распространенность АтД в течение первых 6 месяцев жизни ребенка. Мы предположили, что использование смеси с добавлением пребиотиков приведет к значительному снижению частоты возникновения АтД у детей высокого риска к 6-месячному возрасту в сравнении с детьми контрольной группы, получавших такую же смесь без пребиотиков.

Материалы и методы исследования

Исследование было двойным слепым, рандомизированным, плацебо-контролируемым с использованием параллельных групп. От каждой семьи, принимавшей участие в исследовании, было получено подписанное информированное согласие родителей ребенка, и протокол исследования был одобрен Этическим Комитетом Macedonio Melloni Maternity Hospital, Милан, Италия. В исследование были включены доношенные дети, рожденные в период с 1 апреля 2003 г. по 31 марта 2005 г. в Macedonio Melloni Maternity Hospital (Милан), имевшие в семейном анамнезе атопическую экзему, аллергический ринит или астму по отцовской или материнской линии. Диагноз у родителей во всех случаях был подтвержден врачебным заключением.

Согласно политике лечебного учреждения, всем матерям после рождения ребенка было рекомендовано ГВ.

Родители были проинформированы о начале исследования при выписке из родильного дома. Их попросили сообщить в больницу о начале ИВ. Критериями включения в исследование были гестационный возраст между 37-й и 42-й неделями, масса тела при рождении, соответствующая гестационному возрасту, и начало ИВ в течение первых 2 недель жизни ребенка. Когда мать сообщала в больницу о начале ИВ, дети случайным образом распределялись в одну из двух групп, получавших смесь. Рецептура обеих смесей была гипоаллергенной и основана на полностью гидролизованном белке сыворотки коровьего молока с добавлением 0,8 г ГОС/ФОС Nutricia® на 100 мл смеси или 0,8 г мальтодекстрина на 100 мл смеси (в качестве плацебо). Рандомизацию производили по таблицам случайных чисел, слепой контроль был основан на кодировании двух изучаемых смесей путем прибавления суффикса «N» или «O» к названию продукта.

Вскармливание изучаемыми смесями производилось без ограничений (ad libitum).

Использование смешанного вскармливания допускалось в течение 6 недель жизни ребенка. В том случае, если мама начала ИВ в соответствии с критерием включения в исследования, но продолжала ГВ дольше 6 недель, ребенок исключался из исследования.

Детей, включенных в исследование, ежемесячно осматривали. Опрос родителей проводили с помощью дневника. Для этого анализа были использованы результаты, полученные до введения смеси (день 1) и в возрасте 3 и 6 месяцев (дни 2 и 3 соответственно).

При каждом посещении исследовали кожу ребенка для выявления АтД в соответствии с диагностическими критериями, описанными Harrigan and Rabinowitz [17] и Muraro et al. [18]. Диагноз АтД считался подтвержденным при обнаружении следующих симптомов: зуд, поражение лица и/или разгибательных поверхностей конечностей с минимальной продолжительностью симптомов в течение 4 недель.

Тяжесть поражения кожи оценивали с помощью индекса SCORAD, основанного на определении как площади поражения кожи и выраженности симптомов, так и субъективных проявлений заболевания – зуда и нарушения сна, что соответствует рекомендациям Европейской рабочей группы по атопическому дерматиту [19, 20]. Распространенность АтД определяли с помощью схемы SCORAD для детей до 2 лет. Информация о субъективных симптомах, частоте и консистенции кала была полу-

чена в ходе опроса родителей и основывалась на записях в их дневниках. Все исследования и интервью проводили исключительно двумя авторами (GM и SA). Антропометрические измерения и фиксация плача, срыгивания, рвоты, характеристик кала являлись вторичными параметрами оценки безопасности, приемлемости применения и переносимости смеси. Параметры роста оценивали у всех детей при каждом визите. Массу тела измеряли с точностью ±5 г. Длину тела (расстояние от макушки до пятки) измеряли с использованием специального планшета для новорожденных и детей раннего возраста с точностью ±1мм, окружность головы измеряли с использованием металлической ленты с точностью ±1мм.

Частота плача (шкала от 1 до 3: 1 – практически не плачет; 2 – плачет в связи с кормлением; 3 – плачет независимо от приема пищи), срыгивания (шкала от 1 до 3: 1–0; 2–1–2; 3 – >2 срыгиваний в сутки) и рвоты (шкала от 1 до 3: 1–0; 2–1; 3 – >1 эпизодов рвоты в сутки) были зафиксированы на основании результатов опроса родителей.

Характеристики кала констатировали по показателям консистенции (шкала от 1 до 5: 1 – водянистый; 2 – мягкий; 3 – зернистый; 4 – оформленный; 5 – твердый) и частоты. Консистенцию кала оценивали на основании внешнего вида свежего образца, который использовался для анализа, опросника и ее описания родителями в ходе беседы. Консистенцию каждой порции кала фиксировали накануне дня исследования; для характеристики консистенции кала в этот день использовали средний балл.

Родители подгруппы, состоящей из 98 детей, дали согласие собирать образцы кала для микробиологического анализа. Кал был получен во все 3 дня посещения. 0,2 г свежего кала гомогенизировали в криопротекторной глицериновой транспортной среде (глицерин 10 мг, oxoid 0,1 г, вода до 100 мл) и немедленно замораживали при –80°С. Полученный материал транспортировали на сухом льду. Для идентификации БФ и ЛБ были использованы готовые селективные среды (для БФ – Heipha No 20580e, Heidelberg, Germany; для ЛБ – модифицированная среда Rogosaagar Heipha 2068e, Heidelberg, Germany), которые были описаны ранее [21]. Результаты микробиологического анализа были представлены как количество колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 г кала.

Результаты исследования были проанализированы согласно протоколу.

Сбалансированную по времени рандомизацию проводили с использованием программы RANCODE (IDV Gauting, Германия; рандомизация по времени реакции) с размером блока случайных перестановок, равным 4. Сравнение данных интервального типа (например, антропометрических) между группами проводили с помощью двустороннего t-критерия. Количество бактерий в пробах кала сравнивали с помощью U-теста Манна–Уитни, так как распределения данных были непараметрическими.

Сравнение порядковых данных (например, консистенция кала) проводили с помощью U-теста Манна–Уитни.

Сравнение шкал с данными номинального типа (например, проявления плача, рвоты, срыгивания) и других номинальных данных проводили табличными способом (критерий 2). В случае наличия таблиц размером 2x2 применяли точный тест Фишера.

Для анализа первичных результатов использовали вычисление 95%-го доверительного интервала с помощью метода Вильсона [22].

Объем выборки был определен на основании анализа определения частоты АтД за предыдущие годы. При этом было сделано допущение о том, что эффект при использовании пребиотиков будет равен таковому при использовании пробиотиков [16]. На основании этого допущения был рассчитано, что включения в каждую группу 108 пациентов, закончивших исследование, будет достаточно для получения 80% мощности статистических критериев. Исследование завершилось спустя 2 полных года после его начала для исключения влияния сезонных факторов. Частота исключения пациентов из исследования немного превысила предполагаемую (20% против 15%). Таким образом, статистический анализ проводили на основании 206 вместо запланированных ранее 216 завершившихся наблюдений. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 259 детей (рис. 1). Наиболее значимые клинические данные этой группы пациентов обобщены в табл. 1. 53 ребенка выбыли из исследования до его окончания. Основной причиной для исключения детей из исследования стало продолжение или возобновление ГВ. Характеристики детей при рождении и причины исключения из исследования не различались значимо в двух исследуемых группах (табл. 2).

В течение 6-месячного периода исследования у 10 (9,8%; 95%-доверительный интервал 5,4–17,1%) детей в группе, получавшей ГОС/ФОС Nutricia®, и у 24 (23,1%; 95%-доверительный интервал 16,0–32,1%) детей в группе, получавшей плацебо, развился АтД (рис. 2).

Оценка по шкале SCORAD детей с АтД не выявила существенного различия между пациентами, получавшими смесь с добавлением ГОС/ФОС и плацебо (медианы (интерквартильный интервал) в

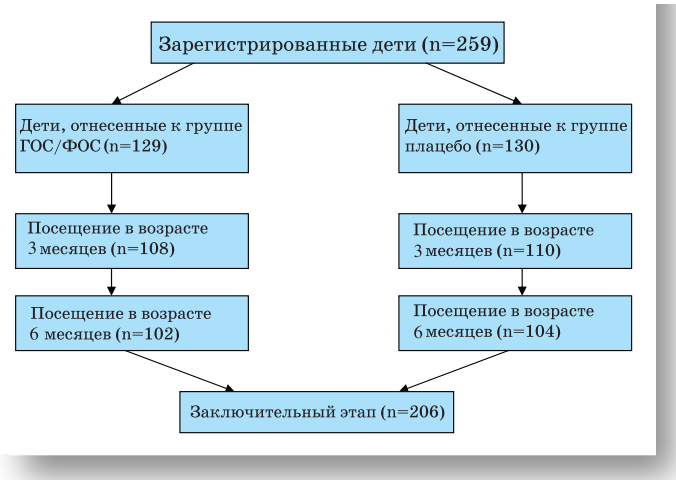

Рис. 1. Схема проведения исследования.

Таблица 1

Наиболее важные клинические параметры исследуемой группы детей

Клинические параметры	Смесь с добавлением ГОС/ФОС	Смесь с добавлением плацебо	p
Количество детей, включенных в исследование (м/ж)	129 (65/64)	130 (63/67)	ns
Количество детей на завершающей стадии исследования (м/ж)	102 (52/50)	104 (49/55)	ns
Возраст матерей, годы *	30,0±5,7	29,0±5,3	ns
Количество родов *	1,53±0,71	1,57±0,77	ns
Естественные роды (%)	72 (70,6)	69 (66,3%)	ns
Количество детей с семейным аллергическим анамнезом:			
только по материнской линии	69	71	ns
только по отцовской линии	28	27	ns
одновременно со стороны отца и матери	5	6	ns
Масса тела при рождении, г *	3344±456	3376±482	ns
Длина тела при рождении, см *	49,2±1,5	49,4±1,9	ns
Окружность головы при рождении, см*	34,4±1,2	34,6±1,2	ns
Возраст начала ИВ, дни *	11,2±7,0	11,8±9,2	ns
Возраст полного перехода на ИВ, дни *	21,2±10,1	21,5±9,2	ns
Прибавка массы тела от 0 до 6 мес, г/день *	27,4±4,1	26,4±3,7	ns
Прибавка роста от 0 до 6 мес, см/нед *	0,75±0,14	0,74±0,10	ns
Увеличение окружности головы от 0 до 6 мес, см/нед *	0,33±0,04	0,34±0,05	ns

Здесь и в табл. 2 и 4: * данные представлены в следующем виде: среднее ± стандартное отклонение.

возрасте 3 месяцев: 9,8 (4,8) против 9,8 (7,5), p = 0,86; в возрасте 6 месяцев: 8,9 (12,4) против 12,8 (5,5), p = 0,18).

В подгруппе младенцев, у которых был проведен анализ всех образцов кала, выявлено, что использование смеси с добавлением ГОС/ФОС Nutricia® приводило к значительному повышению количества БФ в сравнении с детьми, получавшими плацебо. Значимого влияния пребиотиков на количество ЛБ не было установлено (табл. 3).

Диета в значимой степени влияла на характеристики кала детей (частоту и консистенцию) (табл. 4).

Относительно переносимости смеси можно сказать, что частота срыгивания и плача в группе детей, получавших смесь с добавлением ГОС/ФОС, была значительно ниже, в то время как существенных различий в частоте проявления рвоты у детей этих двух групп не было (табл. 5).

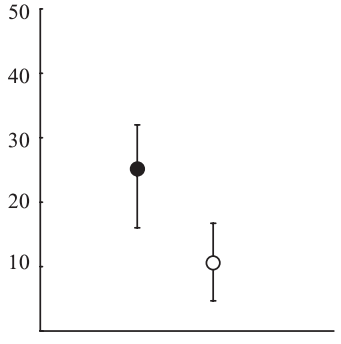

Рис. 2. Кумулятивная частота развития АтД в возрасте 6 месяцев в группе детей, получавших смесь с добавлением ГОС/ФОС или мальтодекстрин в качестве плацебо.

* p=0,014; —●— плацебо (n=104), —○— ГОС/ФОС (n=102).

Таблица 2

Характеристика детей, выбывших из исследования

Клинические параметры	Смесь с добавлением ГОС/ФОС	Смесь с добавлением плацебо	p
n (%)	27 (20,9%)	130 (63/67)	ns
Пол (м/ж)	13/14	104 (49/55)	ns
Масса тела при рождении, г *	3350±450	29,0±5,3	ns
Длина тела при рождении, см *	49,2±1,7	1,57±0,77	ns
Причины исключения из исследования:			
продолжение/возобновление ГВ	22	22	ns
твердый кал	0	0	ns
метеоризм	1	1	ns
переезд в другой город	1	1	ns
не предоставляли информацию	3	2	ns

Таблица 3

Содержание бифидобактерий и лактобацилл в трех последовательных точках исследования

Сроки исследования n (м/ж)	Смесь с добавлением ГОС/ФОС (n=50)	Смесь с добавлением плацебо (n=44)	p
В начале исследования			
Бифидобактерии, КОЕ/г кала *	8,17 (2,3)	8,33 (2,4)	ns
Лактобациллы, КОЕ/г кала *	4,70 (0,0)	4,70 (0,6)	0,040
В возрасте 3 месяцев			
Бифидобактерии, КОЕ/г кала *	9,56 (0,9)	8,30 (1,1)	<0,0001
Лактобациллы, КОЕ/г кала *	6,04 (1,5)	6,12 (2,1)	ns
В возрасте 6 месяцев			
Бифидобактерии, КОЕ/г кала *	10,28 (0,7)	8,56 (1,2)	<0,0001
Лактобациллы, КОЕ/г кала *	5,99 (3,6)	5,90 (2,0)	ns

* данные представлены в следующем виде: медиана (интерквартильный интервал).

На основании анализа записей, сделанных родителями в дневниках наблюдения, и результатов ежемесячных осмотров детей, на протяжении всего исследования не выявлено никаких побочных эффектов.

Обсуждение

В ходе настоящего исследования было показано, что кумулятивная частота развития АтД в течение первых 6 месяцев жизни значимо снижается при использовании гипоаллергенной смеси для ИВ (на основе высокогидролизованных белков сыворотки коровьего молока) с добавлением 0,8 г ГОС/ФОС Nutricia® на 100 мл смеси. Насколько нам известно, это первое сообщение о том, что пребиотики ОС могут оказывать влияние на частоту возникновения АтД.

Большая часть детей, включенных в исследование, имели отягощенный атопическими заболеваниями анамнез по материнской линии, что в значительной степени связано с риском развития АтД в первые 6 месяцев жизни [23]. Хорошо известно, что частота АтД у детей достигает максиму-

Таблица 4

Характеристика кала детей в возрасте 3 и 6 месяцев

Характеристика кала	Смесь с добавлением ГОС/ФОС (n=50)	Смесь с добавлением плацебо (n=44)	p
n (м/ж)	102 (52/50)	104 (49/55)	
В начале ИВ			
частота, количество раз в день * консистенция, по шкале * дети со значением<2, n дети со значением>4, n	2,59±0,9 2,3±0,5 20 0	2,39±1,2 2,2±0,5 16 0	ns ns
В возрасте 3 месяцев			
частота, количество раз в день * консистенция, по шкале * дети со значением<2, n дети со значением>4, n	2,34±0,8 2,08±0,5 28 0	1,55±0,6 2,82±0,8 0 0	<0,0001[1)] <0,0001[2)]
В возрасте 6 месяцев			
частота, количество раз в день * консистенция, по шкале * дети со значением<2, n дети со значением>4, n	1,75±0,6 2,44±0,7 8 0	1,50±0,6 3,22±0,9 0 9	0,0059[1)] <0,0001[2)]

[1)] t-тест; [2)] U-тест.

ма в 6-месячном возрасте [24], но ее абсолютные значения, определенные в ходе различных исследований, существенно различаются. Тем не менее, при наличии риска, сопоставимого с тем, который был у детей, включенных в настоящее исследование, распространенность АтД составляет около 30% [23, 25].

В соответствии с современными рекомендациями по организации вскармливания детей группы риска [26], в настоящем исследовании в качестве основы для обеих изучаемых смесей был взят гидролизованный сывороточный белок, и этим можно объяснить тот факт, что в ходе исследования у детей развились только легкие формы АтД [27].

Предпосылкой данного исследования была гипотеза о том, что пищевые пребиотики могут модулировать процесс постнатального развития иммунной системы путем изменения состава КМ. Несмотря на то что получить пробы кала у всех детей не представилось возможным, результаты анализа обследованной подгруппы детей свидетельствуют о существенном влиянии ГОС/ФОС Nutricia® на содержание БФ в кале. Эти данные согласуются с результатами предшествующего исследования, проведенного в этой же больнице [10] с использованием идентичных микробиологических методов [21]. Так же, как и в предыдущих исследованиях, влияние смеси ГОС/ФОС на содержание в кале ЛБ было менее выраженным. Однако этот эффект отчетливо продемонстрирован в ходе исследований с применением молекулярных технологий идентификации микроорганизмов [28].

Накапливается все больше доказательств того, что ОСГМ могут влиять на иммунную систему, не только воздействуя на КМ, но и путем прямого взаимодействия с иммунными клетками. При исследовании in vitro выявлено, что ОСГМ влияют на активацию Т-лимфоцитов, выделенных из пуповинной крови человека и выработку ими цитокинов [29]. Кроме того, ОСГМ могут воздействовать на образование тромбоцитарно-нейтрофильных комплексов и активацию участвующих в этом процессе нейтрофилов в крови здоровых добровольцев. Формирование этих комплексов требует присутствия селектинов и может зависеть от влияния ОСГМ [30]. Таким образом, ОСГМ могут выступать в роли противовоспалительных компонентов ГМ и вносить вклад в снижение распространенности воспалительных заболеваний, таких как некротический энтероколит, у детей, находящихся на ГВ, по сравнению с детьми, получающими смеси [31].

Недавно были исследованы некоторые механизмы влияния пищевых углеводов, таких как

Таблица 5

Срыгивание, рвота и проявления плача в возрасте 3 и 6 месяцев

Клинические симптомы	Смесь с добавлением ГОС/ФОС	Смесь с добавлением плацебо	p
n (м/ж)	102 (52/50)	104 (49/55)	
В возрасте 3 месяцев			
Срыгивание:			
0 эпизодов/день	75	62	0,0192*
1 эпизод/день	23	27	
2 или более эпизодов/день	4	15	
Рвота:			ns*
0 эпизодов/день	99	92	
1 эпизод/день	5	10	
2 эпизода/день	0	0	
Проявления плача:			0,0175*
не плачет	66	48	
плачет в связи с кормлением	33	54	
плачет независимо от кормления	3	2	
В возрасте 6 месяцев			
Срыгивание:			
0 эпизодов/день	81	69	0,0027*
1 эпизод/день	19	19	
2 или более эпизодов/день	2	16	
Рвота:			
0 эпизодов/день	95	100	ns*
1 эпизод/день	7	4	
2 эпизода/день	0	0	
Проявления плача:			
не плачет	76	57	0,0057*
плачет в связи с кормлением	26	44	
плачет независимо от кормления	0	3	

* тест χ^2 .

фруктаны (инулин и олигофруктоза), на иммунную систему. Первое доказательство их иммуномодулирующего эффекта получено в исследованиях на животных. Он представлял собой активацию иммунных клеток Пейеровых бляшек, включая продукцию ИЛ10 и цитотоксичность NK-клеток, концентрацию SIgA в подвздошной и слепой кишке и продукцию цитокинов спленоцитами. Предполагается, что часть наблюдаемых эффектов может быть обусловлена взаимодействием пребиотиков с углеводными рецепторами иммунных клеток [32]. На модели аллергии 1-го типа у мышей выявлено, что выраженность аллергической реакции после сенсибилизации овальбумином уменьшалась у животных, получавших пищевые короткоцепочечные галакто- и длинноцепочечные фруктоолигосахариды [33].

Misikangas и соавт. [34], используя модель мышей с множественной интестинальной неоплазией, описали взаимосвязь введения в пищу инулина и роста аденомы. В противоположность этому единственному наблюдению, Pool-Zobel, анализируя 12 исследований (проведенных у животных и людей), сделал вывод о том, что фруктаны инулинового типа снижают риск рака толстой кишки [35].

Научный комитет по питанию (The Scientific Committee on Food) рассматривает смесь ГОС/ФОС Nutricia ® как безопасную для применения в питании детей раннего возраста в концентрациях до 0,8 г/100 мл [36].

Результаты данного исследования не позволяют сделать выводы о механизме выявленного эффекта на возникновение АтД. Сложность структуры ОСГМ указывает на то, что ГВ обладает большим спектром положительного действия, чем только стимулирование развития КМ. Для сравне-

ния, активность исследованной смеси пребиотиков обусловлена, главным образом, влиянием на формирование КМ. В целом, полученные данные указывают на то, что добавление в питание смеси ГОС/ФОС Nutricia ® существенно влияет на частоту возникновения АтД до 6 месяцев жизни ребенка. Несмотря на то что для полного понимания механизма иммуномодулирующего эффекта исследованных пребиотиков требуются дальнейшие исследования, модификация питания с их помощью может играть роль в первичной профилактике аллергии у детей раннего возраста.

Ранее известные факты по данной теме: КМ играет важную роль в постнатальном развитии иммунной системы; пищевые пребиотики (смесь галактоолигосахаридов и длинноцепочечных фруктоолигосахаридов) стимулируют развитие КМ, доминантной по количеству БФ.

Факты, полученные в результате данного исследования: применение изученной смеси пребиотиков снижает частоту возникновения АтД у младенцев группы риска, что подтверждает концепцию об иммуномодулирующем свойстве пребиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Holgate S.T.* The epidemic of allergy and asthma. // Nature. – 1999. – Vol. 402, №6760. – Suppl. – P. 2–4.

2. *Ahberg N., Hesselmar B., Aberg B. et al.* Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. // Clin. Exp. Allergy. – 1995. – Vol. 25. – P. 815–819.

3. *Kemp A., Bjorksen B.* Immune deviation and the hygiene hypothesis: a review of the epidemiological evidence // Pediatr. Allergy. Immunol. – 2003. – Vol. 14. – P. 74–80.

4. *Bjorksten B., Sepp E., Julge K. et al.* Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 108. – P. 516–520.

5. *Kunz C., Rudloff S., Baier W. et al.* Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. // Ann. Rev. Nutr. – 2000. – Vol. 20. – P. 699–722.

6. *Boehm G., Stahl B.* Oligosaccharides. / Ed. Mattila-Sandholm T. // Functional dairy products. – Cambridge: Woodhead, 2003. – P. 203–243.

7. *Boehm G., Fanaro S., Jelinek J. et al.* Prebiotic concept for infant nutrition. // Acta Paediatr. – 2003. – Vol. 92. – Suppl. 441. – P. 64–67.

8. *Boehm G., Jelinek J., Stahl B. et al.* Prebiotics in infant formulas. // J. Clin. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 38. – P. 76–79.

9. *Boehm G., Lidestri M., Casetta P. et al.* Supplementation of an oligosaccharide mixture to a bovine milk formula increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed. – 2002. – Vol. 86. – P. 178–181.

10. *Moro G., Minoli I., Mosca M. et al.* Dosage related bifidogenic effects of galacto- and fructo-oligosaccharides in formula fed term infants. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2002. – Vol. 34. – P. 291–295.

11. *Schmelze H., Wirth S. Skopnik H., et al.* Randomised double-blind study of the nutritional efficacy and bifidogenicity of a new infant formula containing partially hydrolyzed protein, a high beta palmitic acid level, and nondigestible oligosaccharides. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2003. – Vol. 36. – P. 343–351.

12. *Knol J.,Scholtens B.,Kafka C. et al.* Colon microflora in infant fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast fed infants. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2005. – Vol. 40. – P. 36–42.

13. *Prescott S.L.* Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 186–200.

14. *Illi S., von Mutius E., Lau S. et al.* The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113. – P. 925–931.

15. *Kohler H., McCormick B.A., Walker W.A.* Bacterial-enterocyte crosstalk: cellular mechanisms in health and disease. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2003. – Vol. 36. – P. 175–185.

16. *Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H. et al.* Probiotics in primary prevention of atopic diseases: a randomized placebo-controlled trial. // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 1076–1079.

17. *Harrigan E., Rabinowitz L.G.* Atopic dermatitis. // Pediatr. Allergy Immunol. – 1999. – Vol. 19. – P. 383–389.

18. *Muraro A., Dreborg S., Halken S. et al.* Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part II: Evaluation of methods in allergy prevention studies and sensitization markers. Definitions and diagnostic criteria for allergic diseases. // Pediatr. Allergy Immunol. – 2004. – Vol. 14. – P. 196–205.

19. *Kunz B., Oranje A.P., Labreze L. et al.* Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. // Dermatology. – 1997. – Vol. 195. – P. 10–19.

20. Anon. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. // Dermatology. – 1993. – Vol. 186. – P. 23–31.

21. *Fanaro S., Vigi V., Chierici R. et al.* Fecal flora measurements of breast fed infants using an integrated transport and culturing system. // Acta Paediatr. –

2003. – Vol. 92. – P. 634–635.

22. *Newcombe R.G.* Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. // Stat. Med. – 1998. – Vol. 17. – P. 857–872.

23. *Moore M.M., Rifas-Shiman S.L., Rich-Edwards J.W. et al.* Perinatal predictors of atopic dermatitis occurring in the first six months of life. // Pediatrics. – 2004. – Vol. 113. – P. 468–474.

24. *Bruno G., Milita O., Ferrara M. et al.* Prevention of atopic diseases in high risk babies (long-term follow-up). // Allergy Proc. – 1993. – Vol. 14. – P. 181–186.

25. *Laitinen K., Kalliomaki M., Poussa T. et al.* Evaluation of diet and growth in children with and without atopic eczema: follow-up study from birth to 4 years. // Br. J. Nutr. – 2005. – Vol. 94. – P. 565–574.

26. *Host A., Koletzko B., Dreborg S. et al.* Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. // Arch. Dis. Child. – 1999. – Vol. 81. – P. 80–84.

27. *Berg von A., Koletzko S., Grubl A. et al.* The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. // J. Allery Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 111. – P. 533–540.

28. *Bakker-Zierikzee A.M., Alles M., Knol J. et al.* Effects of infant formula containing a mixture of galacto- and fructo-oligosaccharides on viable Bifidobacterium animalis on the intestinal microflora during the first 4 months of life. // Br. J. Nutr. – 2005. – Vol. 94. – P. 783–790.

29. *Eiwegger T., Stahl B., Schmitt J. et al.* Human milk-derived oligosaccharides and plant-derived oligosaccharides stimulate cytokine production of cord blood T-cells in vitro. // Pediatr. Res. – 2004. – Vol. 56. – P. 536–540.

30. *Bode L., Rudloff S., Kunz C. et al.* Human milk oligosaccharides reduce plateletneutrophil complex formation leading to a decrease in neutrophil beta 2 integrin expression. // J. Leukoc. Biol. – 2004. – Vol. 76. – P. 820.

31. *Vanden Berg A., van Elburg R.M., Teerlink T. et al.* A randomized controlled trial of enteral glutamine supplementation in very low birth weight infants: plasma amino acid concentrations. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2005. – Vol. 41. – P. 66–71.

32. *Watzl B., Girrbach S., Roller M.* Inulin, oligofructose and immunomodulation. // Br. J. Nutr. – 2005. – Vol. 93. – Suppl. 1. – P. 49–55.

33. *Garssen J., Vos P., M'Rabet L. et al.* Oral exposure to a mixture of galactooligosaccharides and long chain fructo-oligosaccharides as a new concept for allergy prevention. // Allergy Clin. Immunol. Int. – 2005. – Suppl. 1. – P. 572.

34. *Misikangas M., Pajari A.M., Päivärinta E. et al.* Promotion of adenoma growth by dietary inulin is associated with increase in cyclin D1 and decrease in adhesion proteins in Min/+ mice mucosa. // J. Nutr. Biochem. – 2005. – Vol. 16. – P. 402–409.

35. *Pool-Zobel B.* Inulin-type fructans and reduction in colon cancer risk: review of experimental and human data. // Br. J. Nutr. – 2005. – Vol. 93. – Suppl. 1. – P. 73–90.

36. Scientific Committee on Food. Additional statement on the use of resistant short chain carbohydrates (oligofructosyl-saccharose and oligo-galactosyllactose) in infant formulae and follow-on formulae. – SCF/CS/NUT/IF/47 Final. 14 December, 2001.