

УДК: 616-053.3/5-056.4-084

© Траверсе Г.М., Цвіренко С.М., Мизгіна Т.І., 2013

ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ У ДІТЕЙ НА ОСНОВІ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

Траверсе Г.М., Цвіренко С.М., Мизгіна Т.І.

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія»

Вступ. Однією з складних проблем педіатрії є профілактика алергічних захворювань у дітей, оскільки значна кількість рекомендацій для практикуючих лікарів базуються на стереотипах, сформованих окремими лідерами наукової думки виключно на основі особистого досвіду.

Метою даної роботи було підсумовування наявних у літературі результатів наукових досліджень по первинній профілактиці алергії у дітей.

Відомо, що в багатьох розвинутих країнах збільшується поширеність atopічного дерматиту (АтД) та бронхіальної астми (БА), що є серйозною проблемою. Для того, щоб профілактичні заходи були по-справжньому дієвими, вони повинні розпочинатися в ранньому віці, а саме в періоді немовляти. На різних етапах розвитку уявленн про механізми atopічної алергії і факторах ризику було запропоновано кілька гіпотез, які і тій чи іншій мірі пояснюють причини і наслідки формування алергічних захворювань.

Так в 1989 році Strachan D.P. [1] висунув гігієнічну гіпотезу, яка, на його думку, пояснювала розвиток алергії і зростання її поширення. Згідно з цією теорією причиною високої частоти розвитку алергічних захворювань є зменшення мікробного антигенного навантаження на організм дитини у зв'язку із зменшенням розмірів сім'ї та покращенням житлових умов. Зменшення контактів з бактеріальними агентами знижує можливість переключення сформованої в антенатальному і неонатальному періодах Th2-клітинної імунної відповіді з переважанням її над Th1-клітинним, що сприяє персистенції алергії [2].

В даний час немає прямих доказів впливу недостатнього контакту з бактеріальними антигенами на розвиток алергічних захворювань у дітей. Але є достатня кількість опосередкованих доказів того, що зниження «мікробного навантаження» призводить з високого ризику розвитку АтД і БА. В деяких дослідженнях було показано, що ймовірність розвитку цієї патології у дитини є тим меншою, чим більше сибсів (сиблінгів) народилося в сім'ї до народження розглянутої дитини. Даний ефект пояснюється тим, що в багатодітних сім'ях дотримання суворої гігієни утруднене і більшим є мікробне навантаження на малюка, що призводить до зсуву його імунної відповіді в бік формування протиінфекційного імунітету. Однак, з 11 досліджень, в яких вчені повідомили про результати щодо розвитку алергії у контексті розміру сім'ї, тільки в 5 результати були достовірними [3]. У дослідженні, проведеному в Норвегії, було показано, що народження за допомогою кесаревого розтину пов'язано з семиразовим збільшенням ризику

розвитку реакцій гіперчутливості на яйця, рибу і горіхи [4]. Аналіз шести досліджень підтвердив певний вплив народження за допомогою кесаревого розтину на збільшення ризику харчової алергії [5]. Одне з пояснень такого зв'язку зводиться до того, що раннє обсіменіння немовляти товстокишковою мікрофлорою породиллі захищає від розвитку алергії [6].

Різновидом гігієнічної гіпотези є вплив вмісту жиру в раціоні дитини на розвиток алергії. Суть гіпотези полягає в тому, що збільшення частоти АтД та БА у дітей пояснюється зменшенням вживання тваринних жирів, і, в першу чергу, риб'ячого жиру і збільшенням споживання маргарину і рослинних олій [7]. Згідно з даними цих авторів має місце збільшення вживання ω -6 ненасичених жирних кислот і скорочення вжитку ω -3 поліненасичених жирних кислот. В свою чергу, ω -6 жирні кислоти сприяють утворенню простагладіну E2 (PGE2), тоді, як ω -3 жирні кислоти пригнічують синтез PGE2. Даний простагландин зменшує продукцію Т-лімфоцитами IFN- γ , збільшує синтез В-лімфоцитами специфічних IgE-антитіл і сприяє розвитку алергії [7]. Серйозне «інтервенційне» дослідження з раннім введенням риби і citrusових в раціон дітей не збільшувало поширеність алергії до цих продуктів в порівнянні з групою, в якій риба і citrusові з раціону були виключені.

Більш того, дослідження великої когорти новонароджених після встановлення обтяжливих факторів ризику (atopічне захворювання у батьків) показало, що регулярне вживання риби протягом перших 12 місяців життя призвело до зниження ризику сенсibilізації до цього продукту у віці до 4 років [7]. Дане дослідження також показало зменшення рівнів специфічних IgE до багатьох продуктів, а не тільки до риби. Це дає підставу вважати, що розширення раціону дозволить досягти ефекту неспецифічної імунної гіпосенсibilізації до кількох продуктів харчування.

Наступним різновидом гігієнічної гіпотези розвитку алергії є гіпотеза повторної дії, «екологічної» сенсibilізації і оральної толерантності. В даний час немає переконливих доказів того, що запобігання контактів з алергенами у дітей до чотиримісячного віку зменшує ймовірність розвитку алергії. Уявлення про те, що алергічна сенсibilізація виникає при вживанні в їжу алергенних продуктів, а запобігання харчової алергії найкраще досягається за допомогою елімінаційних, не знаходить наукового підтвердження. Замість цього пропонується положення про те, що алергічна сенсibilізація до їжі може розвиватися шляхом впливу низьких доз алергенів за допомогою шкірної сенсibilізації, а раннє введен-

ня в їжу алергену, навпаки, викликає оральну толерантність до нього.

Стверджується, що екологічний вплив низької дози продукту (на поверхні столу, руках), проникаючого крізь шкірний бар'єр, підхоплюється клітинами Лангерганса в шкірі і сприяє формуванню Th2-відповіді та синтезу специфічних IgE B-клітинами. З іншого боку, раннє оральне вживання певного продукту викликає толерантність, а в лімфатичній системі, пов'язаній з кишечником, спостерігаються відповіді Th1 і регуляторних T-клітин [8]. Баланс шкірного і орального впливу визначає, чи сформується у дитини алергія або толерантність. Ця гіпотеза пояснює зв'язок між раннім АтД в дитинстві і розвитком харчової алергії. Крім того, є «молекулярне» обґрунтування збільшення проникності шкіри при АтД. Показано, що варіанти втрати функції білка епідермального бар'єру - філагіна (filлагрин) - є чинником ризику розвитку АтД [9].

В даний час проводиться рандомізоване контрольоване дослідження на підставі припущення, що раннє введення алергенних продуктів в раціон немовляти (у перші 6 місяців) може зменшити розвиток харчової алергії через індукцію оральної толерантності. У цьому дослідженні у половини немовлят арахіс виключений з раціону, а інша половина його отримувала [10].

При обговоренні факторів ризику розвитку алергічних захворювань основним і найважливішим можна вважати генетичний фактор. Наявність в сім'ї atopічної хвороби вважається генетичним фактором схильності до розвитку у дитини IgE-обумовленої гіперчутливості і є передумовою для визначення новонародженого в групу «високого ризику» [11]. Встановлено, що при наявності atopічного захворювання в одного з батьків ймовірність розвитку алергії у дитини становить близько 30%, в обох батьків - 60-70%. Сьогодні це є постулатом для лікарів [12].

До теперішнього часу не ідентифікований жоден генетичний маркер, який би точно пророкував ймовірність розвитку алергічного захворювання, тому спадково обтяжений анамнез залишається єдиним достовірним фактором, що дозволяє виділяти дітей з високим ступенем ризику щодо розвитку алергії. Важливим фактором ризику розвитку atopії є вплив алергенів під час вагітності. На одному з перших місць стоїть негативний вплив тютюнового диму під час вагітності. Доведено, що активне і пасивне паління збільшує ризик розвитку алергії у дітей (рівень доказовості А) [13].

Багато робіт присвячено ролі алергенів домашнього пилу в ранньому розвитку алергії у дітей. В окремих дослідженнях продемонстровано перевагу усунення раннього впливу алергенів домашнього пилу під час вагітності та грудного вигодовування, проте дані тривалого спостереження ще не отримані, а наявні є досить суперечливими. Тому зроблено висновок, що обмеження контакту з алергенами кліщів домашнього пилу не може бути рекомендовано в якості превентивного заходу ранньої профілактики алергії у дитини (рівень доказовості В) [14].

Однак слід пам'ятати, що дане твердження стосується тільки первинної профілактики, а не попередження загострення вже наявного захворювання, ефект елімінації при якому добре обґрунтований. Особливий інтерес представляє вплив алергенів тварин на розвиток алергії у дітей раннього віку. Міжнародний консенсус 2009 року ухвалив, що для дітей без підвищеного ризику розвитку алергії немає підстав для обмеження в утриманні домашніх тварин (рівень доказовості - С) [14].

Для дітей високого ризику більшим, ніж інші тварини, фактором ризику розвитку алергії є кішки. Тому не рекомендується утримувати цих тварин у квартирі, де проживає дитина групи високого ризику. У той же час показано, що утримання собак не призводить до збільшення ризику розвитку алергії у таких дітей (рівень доказовості - В). Відсутні добре документовані докази негативного ефекту, що виникає через вакцинацію. Є окремі свідчення на користь того, що проведення вакцинації може знизити ризик розвитку алергії (рівень доказовості - С). Необхідно, щоб всі діти, в тому числі і з групи високого ризику розвитку алергії, були вакциновані згідно Календаря щеплень (рівень доказовості D) [14].

Аналізуючи велику кількість досліджень, присвячених впливу пребіотиків і пробіотиків у первинній профілактиці алергічних захворювань у дітей, слід звернути увагу на наступні факти. В окремих контрольованих дослідженнях було показано, що використання лактобактерій у дітей до року не є достовірно ефективним: у групі, що одержувала лактобактерії, число дітей з АтД було більшим, ніж у контрольній групі. У той же час, при застосуванні лактобактерій разом з біфідобактеріями отримані позитивні результати в тому випадку, коли використовували препарати, що містять *B.lactis* [15]. В іншому дослідженні у комплексі з *L.rhamnosus* застосовували *B.longum*, але вчені не визначили помітного позитивного ефекту [16].

У двох рандомізованих дослідженнях проведених в Італії в 2008 році [17] та в Нідерландах в 2009 році [18] показано, що додавання в формули для штучного вигодовування коротколанцюгових галактоолігосахаридів і довголанцюгових фруктоолігосахаридів у співвідношенні 9:1 і в концентрації 8 г/л призводило до достовірного зниження частоти розвитку АтД у дітей шести-місячного віку у порівнянні з групою, що отримувала плацебо. Тим не менш, зроблено висновок, що для оцінки використання пребіотиків і пробіотиків в якості ефективної профілактики алергії необхідно проведення подальших досліджень. В даний час дані про вплив пробіотиків на розвиток алергії вкрай суперечливі (рівень доказовості D).

Консенсус, прийнятий в 2009 р. в Ганновері на підставі аналізу чотирьох «Кокранівських» систематичних оглядів, 14 метааналізів, 19 рандомізованих контрольованих досліджень, 135 досліджень когорт і 45 досліджень контрольних випадків підтвердив рекомендацію грудного вигодовування в перші чотири місяці в якості про-

філактики розвитку atopічних захворювань (рівень доказовості В) [14].

Якщо годування грудьми неможливо у немовлят високого ризику, рекомендується використовувати гідролізовані формули, а не звичайні, на основі коров'ячого молока (рівень доказовості А). Соеві формули сої для попередження харчової алергії не рекомендуються (рівень доказовості В). Формули на основі молока інших тварин не рекомендуються взагалі (рівень доказовості D) [14].

В даний час існує велика кількість сумішей на основі гідролізату білка для лікування і профілактики алергії. На підставі ряду досліджень зроблено висновок, що з профілактичною метою обгру-

нтовано і доцільно застосовувати частково гідролізовані профілактичні формули, пептиди в яких розщеплені таким чином, щоб виключити сенсibilізацію до білка коров'ячого молока, але одночасно не втратити здатність толерогенного ефекту (рівень доказовості А). Єдина суміш, профілактичний ефект якої до теперішнього часу доведений більш ніж у 20 міжнародних дослідженнях, - це NAN-Гіпоалергенний виробництва компанії «Нестле» (рівень доказовості А) [19].

Таким чином, проведений аналіз сучасних досліджень з первинної профілактики алергії у дітей передбачає впровадження положень медицини доказів і перегляду критеріїв ефективності потенційних профілактичних заходів.

ЛИТЕРАТУРА:

1. **Strachan D.P.** Hay fever, hygiene, and household size // *BMJ*. - 1989. - Nov 18; 299 (6710): 1259-60.
2. **Martinez F.D.** Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma / F.D. Martinez, P.G. Holt // *Lancet*. - 1999. - Sep: 354 Suppl 2; SII 12-5.
3. **Karmaus W.** Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? / W. Karmaus, C. Botezan // *J Epidemiol Community Health* - 2002. - Vol. 4. - P. 209.
4. **Eggeb M.** Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? / M. Eggeb, G. Botten, H. Stigum, P. Nafstad, P. Magnus // *Allergy Clin Immunol*. - 2003. - Vol. 12; P. 420.
5. **Bager P.** Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease; meta-analyses / P. Bager, J. Wohlfahrt, T. Westergaard // *Clin Exp Allergy*. - 2008. - Vol. 38; P. 634-42.
6. **Dioun A.F.** Is maternal age at delivery related to childhood food allergy? / A.F. Dioun, S.K. Harris, P.L. Hibberd // *Pediatr Allergy Immunol*. - 2003. - Vol. 14; P. 307-11.
7. **Kull I.** Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. / I. Kull, A. Bergstrom, G. Lilja, G. Pershagen, M. Wickman // *Allergy*. - 2006. - Vol. 61. - P. 1009-15.
8. **Lack G.** The Concept of oral tolerance induction to foods. - 2007; Vol.59. - P. 63-72.
9. **Bisgaard H.** Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure / H. Bisgaard, A. Simpson, C. Palmer, K. Bønnelykke [et al.] // *PLoS Med*. - 2008. - Jun 24; №5(6). - P. 131.
10. Leap: Learning early about peanut allergy. Available at: www.leapstudy.com.uk. Accessed May 1, 2008.
11. **Lubs M.L.** Empiric risk for genetic counseling in families with allergy // *J. Pediatr*. - 1972. - Vol.80. - P. 26-31.
12. **Croner S.** IgE screening in 1701 newborn infants and

- the development of atopic disease during infancy / S. Croner, N. Kjellman, B. Eriksson, A. Roth [et al.] // *Arch Dis Child*. - 1982. - Vol. 57. - P. 364-368.
13. **Wann I.J.** Effect of gestational smoke exposure on atopic dermatitis in the offspring / I.J. Wann, W.S. Hsieh, K.Y. Wu, Y.L. Guo [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol*. - 2008. - Nov. 19(7). - P. 580-6.
14. **Muche-Borowski C.** Schofer, Torsten Klinische Leitlinie / C. Muche-Borowski; M. Kopp, I. Reese, H. Sitter, T. Werfel // *Allergieprvention Dtsch Arztebl Int*. - 2009 - Vol.106. - № 39. - P.625-31.
15. **Huurre A.** Impact of maternal atopy and probiotics supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study / A. Huurre, K. Laitinen, S. Rautava [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy*. - 2008. - Vol. 38. - P. 1342-1348.
16. **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. - Vol. 12. - P. 682-690.
17. **Arslanoglu S.** Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life / S. Arslanoglu, G. Moro, J. Schmitt [et al.] // *J Nutr*. 2008. - Vol. - 138. - № 6. - P. 1091-5.
18. **Van Hoffen E.** A specific mixture of short-chain galactooligosaccharides and longchain fructooligosaccharides induces a beneficial immunoglobulin profile in infants at high risk for allergy / E. Van Hoffen, B. Rutter, J. Faber [et al.] // *Allergy*. - 2009. - Vol. 64. - № 3. - P. 484-7.
19. **Baumgartner M.** Controlled trials investigating the use of one partially hydrolyzed whey formula for dietary prevention of atopic manifestations until 60 months of age: an overview using meta-analytical techniques. / M. Baumgartner, C.A. Brown, B.M. Exl, [et al.] - *Nutr. Res.* - 1998. - Vol. 18.- P. 1425-42.

Траверсе Г.М., Цвиренко С.Н., Мызгина Т.И. Первичная профилактика пищевой аллергии у детей на основании доказательной медицины // *Український медичний альманах*. - 2013. - Том 16, № 2 (додаток). - С. 158-160.

В статье суммированы существующие в мире научные данные и результаты исследования по первичной профилактике аллергии у детей на основании доказательной медицины.

Ключевые слова: первичная профилактика, аллергия, дети

Траверсе Г.М., Цвиренко С.М., Мизгина Т.І. Первинна профілактика харчової алергії у дітей на основі доказової медицини // *Український медичний альманах*. - 2013. - Том 16, № 2 (додаток). - С. 158-160.

У статті підсумовуванні існуючі у світі наукові дані і результати дослідження по первинній профілактиці алергії у дітей на підставі доказової медицини.

Ключові слова: первинна профілактика, алергія, діти

Traverse G., Tsvirenko S., Mizgina T. Primary prevention of food allergies in children based on evidence // *Український медичний альманах*. - 2013. - Том 16, № 2 (додаток). - С. 158-160.

The article summarizes the current scientific knowledge of the world and the study of primary prevention of allergy in children on the basis of evidence.

Key words: pervichnayachna prevention, allergy, children