

**Л.В. Беш, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Львівський міський дитячий алергологічний центр**

Первинна профілактика алергії у дітей: реалії сьогодення

Протягом останніх років спостерігається зростання частоти алергічної патології серед дитячого населення планети. Першим її дзвіночком у ранньому дитячому віці є харчова алергія, яка переважно маніфестує різноманітними гастроінтестинальними проявами та atopічним дерматитом. Загалом клінічні прояви харчової алергії бувають різноманітними за формою, локалізацією, ступенем важкості та прогнозом, і жоден із симптомів не можна вважати специфічним. Згідно з найсучаснішими епідеміологічними даними частота харчової алергії у дітей становить від 2 до 7,5%. Водночас на сьогоднішній день не існує доказів щодо її поширеності серед українських дітей, що диктує потребу проведення в Україні ґрунтовних епідеміологічних досліджень. Відомо, що хворобу легше попередити, аніж потім її лікувати. Ця аксіома спрацьовує і у випадку алергічної патології. Над пошуком оптимальних способів первинної профілактики цієї патології працюють багато поважних вітчизняних і міжнародних організацій. Незважаючи на численні дослідження, присвячені вирішенню зазначеної проблеми, профілактичні заходи, ефективність яких доведена згідно з вимогами доказової медицини, сьогодні поодинокі. Продовжується активна наукова дискусія, однак практичному лікарю необхідно мати чіткі рекомендації, якими слід керуватися. Щоденна педіатрична практика ставить конкретні питання, які потребують відповіді вже сьогодні, а саме:

- Кому запропонувати і коли розпочинати первинні профілактичні заходи?
- Чи потрібні в контексті первинної профілактики алергії у дитини обмеження в харчуванні вагітної жінки?
- Чи запобігає вживання пробіотиків під час вагітності виникненню алергічної патології?
- Чи має грудне вигодовування превентивний ефект щодо розвитку харчової алергії і чи потрібні обмеження в харчуванні матері-годувальниці?
- Які адаптовані суміші можуть слугувати продуктами першого вибору для годування дитини, позбавленої можливості грудного вигодовування?
- Чи існують переконливі докази, щоб сьогодні рекомендувати всім дітям гіпоалергенні суміші для штучного вигодовування?
- Якими можуть бути терміни введення прикорму для забезпечення оптимальної первинної профілактики алергічної патології у дітей?
- Яким має бути алгоритм організації роботи медиків щодо забезпечення оптимальної первинної профілактики алергічної патології у дітей?

19 листопада 2013 р. у м. Львові відбулося засідання провідних фахівців України — експертів із проблем дитячої алергології, на якому розглядалися саме ці дискусійні питання первинної профілактики харчової алергії. Нами ми гостями були науковці і практичні лікарі з різних куточків України. Результатом зустрічі стало опрацювання узгодженого документу, який міг би слугувати базою для створення вітчизняних рекомендацій з первинної профілактики алергічної патології у дітей. Підставою для його створення став глибокий аналіз усіх основних доказових досліджень із профілактики алергії і власний досвід експертів.

Що можна зробити на етапі первинної профілактики алергічної патології? Ще зовсім недавно все виглядало досить однозначно, а саме вважалося, що первинна профілактика алергії — це, перш за все, елімінація з дієти потужних харчових, а з оточення — інгаляційних алергенів. Однак результати таких заходів, на жаль, не довели їх високу ефективність. Більше того, з'явилися повідомлення про те, що потужне антигенне навантаження одразу після народження зменшує відсоток реалізації atopії. Все це породило дискусію і активну суперечку навколо модифікації принципів первинної профілактики алергічної патології.

Протягом багатьох років акцент у профілактичних діях щодо розвитку харчової алергії робився на заходи, які проводилися після народження дитини. І лише в останні роки зацікавлення науковців перемістилося на внутрішньоутробний період. Що можна зробити на цьому етапі? Перш за все, треба визначитися, які діти складатимуть групу ризику щодо розвитку алергічної патології, і саме з цією групою слід активно працювати. Запропонований групою вітчизняних експертів узгоджувальний документ рекомендує вважати факторами ризику розвитку алергічних захворювань: спадкову схильність; малу масу тіла новонародженого; недоношеність; куріння батьків; патологічний перебіг вагітності і пологів (застосування антибіотиків під час вагітності, пологи шляхом кесаревого розтину тощо); неадекватне харчування і побут новонародженого; захворювання періоду новонародженості і перших місяців життя. На питання «Чи можливо відтермінувати появу алергічної патології у таких дітей?» ми відповідаємо — так, можливо, але профілактичні заходи слід розпочинати ще задовго до народження дитини. В цьому контексті активно дискутується: чи показане виключення продуктів харчування протягом вагітності? З одного боку, нині існують переконливі докази, згідно з якими плід може синтезувати специфічні IgE-антитіла до харчових алергенів. Більше того, доведено, що 16-18 тиж внутрішньоутробного життя — той рубіж, коли відбувається поділ (диференціація) Т-лімфоцитів на Th1

і Th2, і вже на цьому етапі може порушитися рівновага на користь Th2. З іншого боку, імунна відповідь плода на харчові й інші антигени потребує подальшого дослідження, оскільки спроби доведення значення внутрішньоутробної сенсibiлізації в індуванні алергії заперечуються результатами виключення харчових антигенів протягом вагітності.

Таким чином, оскільки сьогодні не існує серйозних доказів профілактичного ефекту спеціальної дієти протягом вагітності, треба говорити не про обмеження, а про раціональне харчування вагітної, яке має бути збалансованим за всіма поживними речовинами. Немає спеціальної дієти для вагітних, показане «здорове харчування». Можливі лише обмеження в кількості споживання продуктів у разі суттєвих смакових переваг. Для матерів, котрі обирають елімінацію певних харчових продуктів під час вагітності, обов'язковою є консультація лікаря. Високоалергенними продуктами слід вважати коров'яче молоко, сою, яйця, пшеницю, арахіс та волоський горіх, рибу і морепродукти.

На засіданні вітчизняних експертів у Львові жваву дискусію викликало обговорення того, чи запобігає вживання пробіотиків під час вагітності виникненню алергічної патології? Сьогодні доведено, що основною ланкою профілактики харчової алергії є вироблення харчового сприйняття (толерантності) до білків їжі і запобігання передчасній зустрічі дитини з потужними антигенами. Особливо багато уваги приділяється вивченню механізмів формування харчової толерантності, ніхто вже сьогодні не сумнівається, що в її основі лежать імунні реакції, і видається, що роль пробіотиків у цьому процесі є досить суттєвою. Сьогодні переконливо доведена захисна роль нормальної кишкової мікрофлори, її вплив на імунний статус і формування харчової толерантності у дітей. Більше того, існують результати досліджень, які доводять, що вживання пробіотиків (*Lactobacillus GG*) під час вагітності і в перші місяці життя дитини виявляє серйозний превентивний вплив на розвиток atopічного дерматиту. Однак мусимо визнати, що більшість лікарів, які сьогодні працюють з вагітною жінкою, сумніваються в потребі тривалого призначення пробіотиків і вважають існуючі дані щодо доцільності такої тактики недостатньо переконливими.

На жаль, мусимо визнати, що організувати первинні профілактичні заходи ще до народження дитини педіатрам далеко не завжди вдається. Ключова роль в організації такої роботи належить



Л.В. Беш

лікарям-алергологам. Вони мають проводити освітню роботу з медичними працівниками — акушерами-гінекологами, сімейними лікарями, неонатологами, педіатрами. Акушери-гінекологи, сімейні лікарі мають виявляти вагітних групи ризику і проводити освітню роботу серед них. Роль педіатрів значно розширюється вже після народження дитини. Традиційно вважається, що захистити новонароджену дитину може грудне вигодовування. Але навіть ця теза сьогодні піддається сумніву й активно дискутується. Відповіді на питання про те, чи дозволяє грудне вигодовування запобігти харчовій алергії, повні протиріч. Відсутність свідомств щодо превентивного ефекту грудного вигодовування пов'язана з тим, що діти згідно з етичними міркуваннями не можуть бути штучно рандомізовані за грудним чи штучним вигодовуванням. Водночас переконливим видається консенсус, прийнятий в січні 2009 р. в Ганновері на підставі аналізу чотирьох Кокранівських оглядів, 14 мета-аналізів, 19 рандомізованих контрольованих досліджень, 135 когортних досліджень і 45 досліджень контрольних випадків, який підтвердив рекомендацію щодо потреби призначення грудного вигодовування в перші чотири місяці життя для профілактики розвитку atopічних захворювань. Таким чином, незважаючи на неоднозначні дані, грудне вигодовування сьогодні слід рекомендувати всім дітям, оскільки воно сприяє формуванню харчової толерантності та попереджує реалізацію atopії і має суттєві переваги відносно поживних, імунологічних і психологічних аспектів над вигодовуванням сумішами. Виключно грудне годування необхідно рекомендувати в перші 6 міс життя дитини. Сьогодні існують переконливі докази того, що причиною розвитку алергії у разі грудного вигодовування є не білки грудного молока, а антигени, які надходять з харчового раціону матері. В цьому контексті надзвичайно важливим є те, яким має бути харчування матері-годувальниці? Мінімальна кількість харчових алергенів потрапляє в організм дитини з грудним молоком, однак немає потреби обмежувати маму-годувальницю в харчуванні, якщо грудне вигодовування не провокує проявів алергії у дитини. Наявність хорошого сприйняття конкретного харчового продукту має встановлюватися виключно на підставі елімінаційно-

Використання гідролізатів коров'ячого білка у дитячих сумішах стало одним з найбільших досягнень останніх десятиліть у дитячій нутриціології.

провокаційної дії матері. Отже був, є і буде актуальним харчовий шоденник. Кращого методу сьогодні просто нема.

На жаль, протягом останніх років частота грудного вигодовування катастрофічно зменшується. У такій складній ситуації надзвичайно гостро стоїть питання відносно того, які заміники грудного молока слід застосовувати у дітей групи ризику щодо розвитку алергії?

Як уже відзначалося вище, основними ланками профілактики харчової алергії є вироблення харчового сприйняття (толерантності) до білків їжі і запобігання передчасній зустрічі дитини з потужними антигенами (зниження антигенного навантаження). Відомо, що роль трофоалергенів у дитячих сумішах належить білкам, отже зниження антигенного навантаження можна досягти шляхом гідролізу білка. Використання гідролізатів коров'ячого білка у дитячих сумішах стало одним з найбільш досягнутих останніх десятиліть у дитячій нутриціології.

Найбільш масштабне дослідження ефективності різних сумішей для первинної профілактики алергії GINI (German Infant Nutritional Intervention Study) було розпочате у 1995 р. в Німеччині. Це не тільки тривале і масштабне дослідження, але й єдине, яке не спонсорували фірми-виробники дитячого харчування, оскільки був отриманий державний грант і відповідне фінансування. GINI – проспективне рандомізоване дослідження, яке вивчає профілактичний ефект трьох гідролізованих сумішей порівняно зі звичайною сумішшю у 2252 дітей. З 1995 по 1998 рік 2252 новонароджених із спадковою схильністю до atopії у разі неможливості грудного вигодовування отримували протягом перших чотирьох місяців одну з чотирьох сумішей: частковий або повний гідролізат сироваткового білка, повний гідролізат казеїну, звичайну суміш на основі коров'ячого молока. Розподіл дітей в одну із чотирьох груп був випадковим, причому всесібно заохочувалося грудне вигодовування до 4 міс. Інформація про динамічний стан здоров'я заносилася в базу даних і включала діагностовані лікарем алергічні захворювання (відомості отримували з анкет, які заповнювали батьки, коли дітям виповнювалося 3, 6 і 10 років). Окрім цього, всіх дітей запрошували у дослідницький центр для проведення медогляду і взяття зразків крові. Профілактичний вплив досліджуваних гідролізованих сумішей щодо загальних алергічних симптомів головним чином стосувався розвитку

атопічного дерматиту. Водночас вони не виявляли значного профілактичного ефекту на частоту виникнення бронхіальної астми чи алергічного риніту протягом 10-річного спостереження (рис.).

Таким чином, отримані віддалені результати спостережень через 3, 6 і 10 років довели, що частковий гідролізат сироваткового білка та високогідролізована казеїнова суміш забезпечують тривалий профілактичний ефект щодо розвитку атопічного дерматиту у дітей з групи високого ризику.

Враховуючи те, що частота алергічної патології протягом останніх років зростає і розширюється група ризику її розвитку, вітчизняні експерти вважають доцільним рекомендувати у разі штучного вигодовування застосовувати гіпоалергенну суміш із клінічно доведеною ефективністю для зниження ризику виникнення атопічного дерматиту в усіх дітей, які не можуть отримувати грудне вигодовування. Вона знижує білкові навантаження, виявляє профілактичний ефект щодо розвитку алергії і формує харчову толерантність.

Сьогодні немає доказів щодо ефективності профілактичного застосування соєвих сумішей і сумішей на основі козячого молока.

На думку вітчизняних експертів, тривалість застосування часткового гідролізату – мінімум 4-6 міс. Водночас немає потреби відходити від їх застосування, вони рекомендуються дітям протягом всього часу потреби молочної формули (до переходу на доросле харчування).

Таким чином, особливе значення сьогодні в контексті первинної профілактики алергії набувають гідролізати білка. При цьому важливо, щоб організм дитини реагував на введення суміші, виробляючи толерантність. Водночас основним джерелом антигенної стимуляції кишків новонародженої дитини є не лише харчові антигени, але й мікрофлора кишків, яка сприяє формуванню харчової толерантності. Виходячи з цього, науковці почали працювати над тим, щоб підсилити профілактичний ефект часткових гідролізатів білка шляхом введення пробіотиків. Шлях від лабораторного виділення пробіотиків до введення їх у суміші, а потім до клінічного застосування є дуже складним і тривалим. Щоб отримати дозвіл на введення пробіотику в суміші, було проведено досліджень,

у процесі яких перш за все доводилася абсолютна безпечність пробіотика, його корисний вплив на стан здоров'я і добре виживання в кишках. До мікроорганізмів, які якнайпевніше відповідають цим вимогам, належать лактобацили та біфідобактерії. Той факт, що вживання пробіотиків, які містять вищевказані мікроорганізми, є корисним, відомий давно, але те, яким є механізм їх дії, з'ясувалося зовсім недавно.

А саме доведено, що вони стимулюють Th1-імунну відповідь, нормалізують мікроекосистему кишків і стимулюють синтез IgA. А от чи запобігають пробіотики розвитку алергії? Це питання активно вивчають і дискусія триває. Більше того, всі характеристики пробіотиків і, перш за все, їх ефективність і безпечність є строго штамспецифічними. Саме тому, піднімаючи проблему пробіотиків, треба завжди говорити конкретно щодо кожного зі штамів. Нині можна вважати вивченими з точки зору профілактики алергії лише три мікроорганізми, а саме *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus acidophilus* LAVRI-A1, *Bifidobacterium lactis*. Але лише один з них, *Bifidobacterium lactis*, на сьогодні вважається безперечно безпечним для введення у дитячі суміші (FDA GRAS Notice NoGRN000049, 2000). Згідно з існуючими дослідженнями цей пробіотичний штам не піддавався генній модифікації, не містить плазмід, профактів, генів антибіотикорезистентності, не несе в собі інвазивних чи патогенних потенціалів. Він не втрачає своїх властивостей у процесі виробництва продукту (суміші) і зберігає тривалу стабільність. Серйозна доказова база досліджень з хорошими результатами дозволила FDA США присвоїти *Bifidobacterium lactis* статус GRAS (generally recognized as safe), тобто характеризувати його як у цілому безпечний у разі застосування в дитячих сумішах та інших продуктах. Клінічна ефективність цих сумішей доведена в багатьох дослідженнях, задоволені цими продуктами профілактичного харчування і наші маленькі пацієнти, і мамі, і практичні педіатри.

На засіданні вітчизняних експертів у Львові жваву дискусію викликало обговорення правил введення прикорму. Поступове розширення раціону дитини і доповнення материнського молока продуктами прикорму є фізіологічним, оскільки заповнюється дефіцит енергії і ряду харчових речовин, стимулюється розвиток травної системи, жувального апарату, моторики.

Ще зовсім недавно вважалося, що раннє введення твердого їжі асоціюється з розвитком алергічних хвороб, зокрема атопічного дерматиту. Сьогодні ситуація змінилася, відбулася «зміна парадигми» у вирішенні цієї проблеми. Існуючі дані підтверджують, що виключення твердих продуктів, особливо високоалергенних, збільшує ризик розвитку харчової алергії. Отримані докази підтверджують доцільність раннього введення в раціон дітей деяких високоалергенних харчових продуктів (арахіс, риба, яйце), які потенційно можуть



змінити направленість розвитку імунної толерантності і ризик розвитку алергії.

Водночас немає спеціальних рекомендацій щодо введення прикорму для дітей групи ризику розвитку алергічної патології. Саме тому вітчизняні експерти рекомендують загальні схеми розширення харчування, коли додаткові продукти вводяться з 6 міс життя дитини. Хоча більшість педіатрів підтримують введення певних продуктів поступово між 4-6 міс життя дитини роздільно (один новий продукт кожні 3-5 днів). Немає потреби обмежувати фрукти і овочі (ягоди, помідори, цитрусові), які можуть сприяти появі періоральних висипань чи подразнень. Цільне коров'яче молоко для харчування дитини до досягнення одного року життя є недозволеним. Кисломолочні продукти (йогурт, кефір, сир) можуть застосовуватися до року.

В опрацьованому на засіданні експертів документі відзначена потреба наголошувати батькам про важливість введення високоалергенних продуктів після основних, які були застосовані і добре переносилися. Введення нового продукту, а особливо високоалергенного, слід проводити в домашніх умовах, а не в ресторанах, чи в гостях. В рекомендаціях батькам слід наголосити, що певні продукти можуть спровокувати небажану реакцію у відповідь на їх перше введення.

Таким чином, незважаючи на цілий комплекс первинних профілактичних заходів, які застосовуються сьогодні, надалі не можемо залишитися задоволеними їхньою ефективністю. Не виключено, що через короткий час окремі профілактичні принципи зміняться. І це закономірно, адже науковці продовжують активні пошуки. В цьому контексті актуальними видаються слова Роберта Годара: «Важко визначити межу неможливого – те, що вчора було тільки мрією, нині набуває рис надії і стає реальністю завтра». Сподіваємося, що зовсім скоро нова реальність запропонує нові способи первинної профілактики, які дозволить суттєво знизити частоту алергічної патології у дітей.

Список літератури знаходиться в редакції.

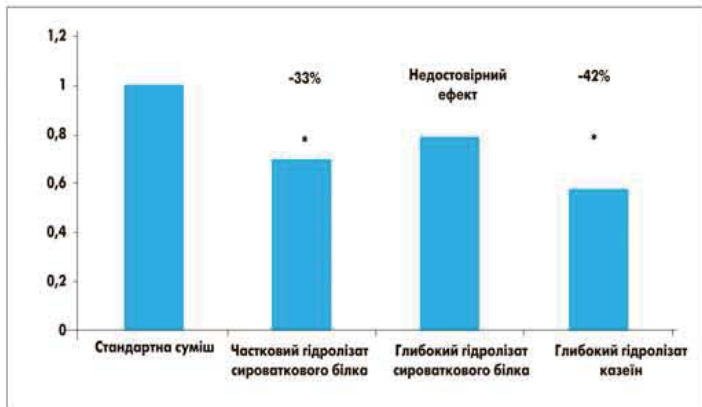


Рис. Аналіз показників відносного ризику (aOR) розвитку атопічного дерматиту на підставі десятирічного динамічного спостереження

* Достовірне зменшення порівняно з групою, яка отримувала стандартну суміш.