

Е.А. Баранова,

С.Е. Украинцев

Профилактика аллергии у детей и пищевая толерантность

Белорусский государственный медицинский университет

Рост числа аллергических заболеваний, наблюдаемый в последние годы во всём мире, диктует необходимость разработки и внедрения эффективных методов профилактики аллергической патологии. Наиболее эффективной является первичная профилактика, призванная предупредить развитие сенсибилизации организма. Вторичная профилактика направлена на предупреждение манифестации аллергического заболевания у сенсибилизированного ребенка, третичная - на уменьшение тяжести течения болезни и ее прогрессирования. У большинства детей первые клинические проявления атопии связаны с пищевой аллергией и, в частности, с аллергией к белкам коровьего молока (БКМ). Основными аллергенами коровьего молока являются сывороточный альбумин, а-лактальбумин, b-лактоглобулин, лактоферрин, а и b-казеины. Истоки сенсибилизации к БКМ лежат в раннем детстве. Именно поэтому мероприятия по профилактике аллергических заболеваний в группе риска столь актуальны у детей первого года жизни, и эти вопросы занимают сегодня важное место среди научно-практических проблем детской аллергологии и нутрициологии.

Современная стратегия профилактики пищевой аллергии у детей первого года жизни из группы риска по развитию атопии может быть представлена в виде двух основных направлений: предупреждение ранней сенсибилизации и формирование пищевой толерантности. Развитие пищевой толерантности является одним из основных феноменов выживания человека. Параллельно с ее формированием происходит снижение частоты сенсибилизации к пищевым белкам, и, как следствие, уменьшается риск развития респираторных аллергозов у детей в более старшем возрасте (10).

Общеизвестно, что оптимальным питанием младенцев на протяжении, по крайней мере, первых 4-6 месяцев жизни является грудное молоко. Грудное вскармливание с рождения является важнейшим фактором, способствующим развитию пищевой толерантности и профилактике ранней сенсибилизации. Это связано не только с отсроченным поступлением чужеродных белков в организм ребенка. Белок женского молока в основном представлен сывороточными белками и в высокой степени совместим с иммунной системой младенца. Кроме того, в состав грудного молока входит множество иммунологических факторов, представленных цитокинами и их рецепторами, простагландинами, секреторными иммуноглобулинами, факторами роста и др. Грудное молоко содержит цитокины ИЛ-10 и TGF- β (трансформирующий фактор роста), которые участвуют в индукции пищевой переносимости, поскольку именно эти цитокины обладают иммуносупрессивным действием. Известно, что TGF- β усиливает также барьерные функции эпителия кишечника. Имеются данные о том, что уровень этого цитокина выше в молозиве матерей, у детей которых не развивались симптомы атопической

экземы в период исключительно грудного вскармливания, по сравнению с молоком матерей, дети которых имели ранние проявления пищевой аллергии. Поэтому сегодня ИЛ-10 и TGF- β рассматривают как факторы, способствующие снижению риска развития пищевой аллергии у детей грудного возраста (6). Грудное вскармливание обеспечивает преобладание в составе кишечной микрофлоры ребенка бифидобактерий, которые также участвуют в процессах развития пищевой толерантности.

В последние годы появилось большое количество научных исследований, подтверждающих высокую значимость грудного вскармливания в профилактике аллергической патологии у детей с высоким риском развития атопии. Так, в работе Kull I в 2002 г. (8) с обследованием более 4000 детей было установлено, что продолжительное грудное вскармливание снижало риск развития не только пищевой, но и респираторной аллергии.

Вместе с тем, в грудном молоке могут находиться пищевые аллергены, в том числе и БКМ, попадающие в молоко матери из ее пищи. Пищевая аллергия у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании может проявляться кишечной коликой, эритемой, уртикарной сыпью, атопическим дерматитом. Эти симп томы уменьшаются или исчезают при назначении элиминационной диеты кормящей женщине.

Таким образом, вопрос о том, предотвращает ли грудное вскармливание развитие аллергических заболеваний у детей, требует дальнейшего изучения. Тем не менее, оно имеет существенные преимущества перед искусственным вскармливанием и рекомендовано ВОЗ детям как с риском развития атопии, так и без него, по крайней мере до 4-6-месячного возраста. Исключение грудного вскармливания при наличии пищевой аллергии у ребенка является грубой тактической ошибкой.

При невозможности грудного вскармливания детям из группы риска по атопии рекомендуется гипоаллергенная смесь, эффективность которой в профилактике аллергии является доказанной (3). Выбор такой смеси вызывает у практических врачей определенные сложности.

Существующие на сегодняшний день гипоаллергенные смеси условно можно разделить на две группы – с высоким и умеренным гидролизом белка, а в зависимости от клинического предназначения все гидролизаты подразделяют на лечебные, лечебно-профилактические и профилактические. Высокогидролизированные смеси (лечебные гидролизаты), практически не содержат крупных белковых фрагментов, способных вызвать сенсibilизацию. К ним относятся «Алфаре», «Нутрилон Пепти ТСЦ», «Фрисопеп», «Фрисопеп АС», «Энфамил Нутрамиген», «Энфамил Прегестимил», «Нутрилак Пептиди СЦТ», «Тутелли-Пептиди». Но к сожалению эти смеси не способствуют и формированию пищевой толерантности, поскольку степень расщепления белка в них слишком велика для того, чтобы сохранить пептиды так называемой «толерогенной» фракции. Поэтому их целесообразно применять исключительно для лечения пищевой аллергии, а в плане активной профилактики, предусматривающей индукцию пищевой толерантности, они неэффективны. Указанные продукты

предназначены также для больных с синдромом мальдигестии и мальабсорбции на фоне целиакии, панкреатической недостаточности, дистрофии слизистой кишечника и др.

По своему пептидному профилю такие смеси, как «Нутрилак ГА 2», «Хипп ГА 1,2», «Хумана ГА 1,2», «Дамил Пепти» относятся к диетическим продуктам с достаточно высокой степенью гидролиза белка и рассматриваются как лечебно-профилактические. Они могут быть использованы для лечения нетяжелых форм аллергии к БКМ, протекающих без участия ИгЕ-опосредованных механизмов, а также при достижении клинической ремиссии заболевания.

Молочная смесь, предназначенная для первичной профилактики аллергии у детей из группы риска по атопии, должна обеспечивать формирование у ребёнка толерантности к БКМ. Аллергенность смеси при этом должна быть снижена, но до определенного уровня, позволяющего сохранить достаточное количество толерогенных пептидов. Другими словами, гидролиз белка в профилактической смеси должен быть подобран специальным образом. В исследованиях Fitsche с соавт. (4,5) было установлено, что к пептидам, способным формировать пищевую толерантность, относятся белки с молекулярной массой от 2 до 10 кДальтон. В этих же исследованиях продемонстрировано отсутствие развития пищевой толерантности при использовании смеси на основе высокогидролизованного белка.

Пищевая толерантность в норме может быть сформирована у ребёнка и при вскармливании смесями на основе цельного белка, поскольку цельный белок содержит в том числе и пептиды толерогенной фракции. Это-смеси «Алеся», «НАН 1,2», «Хипп 1,2», «Фрисолак 1,2», «Хумана 1,2», «Нутрилон 1,2» и др. Но у детей из групп риска такие смеси легко могут вызвать сенсibilизацию и развитие аллергического заболевания. Исходя из этого, с целью первичной профилактики аллергии у детей первого года жизни целесообразно применение профилактических смесей на основе умеренно гидролизованного белка, содержащего достаточное количество толерогенных пептидов. К ним относятся «НАН ГА 1,2» и «Нутрилон ГА 1,2».

Согласно Европейской Директиве по детским смесям, принятой в 1996 году, профилактическая смесь должна иметь доказательства своей эффективности в предупреждении аллергии, и, в частности, должна обеспечивать снижение риска развития аллергии к БКМ. При этом должны соблюдаться условия, позволяющие выполнить это требование:

- содержание иммунореактивного белка в смеси должно быть менее 1%;
- смесь не должна назначаться детям с подтвержденной аллергией к белкам коровьего молока, если нет клинических доказательств ее эффективности у таких детей;
- производителями должны быть представлены объективные научные данные, подтверждающие профилактическую эффективность смеси (3).

Этим требованиям в полной мере отвечает смесь «НАН ГА» (производства компании Нестле), профилактический эффект которой доказан в более чем 20 международных исследованиях. Результаты проведенного мета-анализа 15

наиболее важных исследований по профилактической эффективности смеси у новорожденных детей с риском развития аллергии показали, что смесь «НАН ГА» на основе частично гидролизованного белка предупреждает развитие аллергии не только в первые 6 месяцев жизни, но и на протяжении первых 3-5 лет (рис.) Прежде всего это относится к кожным реакциям, но в ряде исследований наблюдали также снижение частоты респираторной аллергии (1).

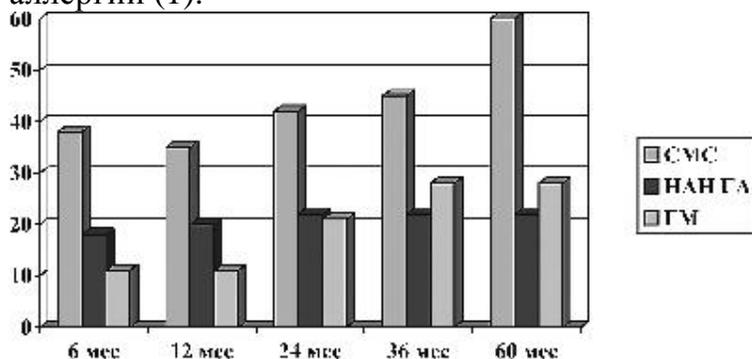


Рис. Кумулятивная частота атопических проявлений у детей в течение первых 5 лет жизни в зависимости от вида вскармливания в грудном возрасте. (СМС – стандартная молочная смесь; НАН ГА – НАН гипоаллергенный, Nestle; ГМ – грудное молоко)

На сегодняшний день установлено, что кроме белкового компонента смеси, на формирование пищевой толерантности оказывают влияние состав кишечной микрофлоры, а также некоторые нутриенты в рационе грудного ребёнка.

Кишечная флора играет ключевую роль в созревании и «тренировке» иммунной системы кишечника или, как ее называют лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником (GALT), выступая в качестве антигенного раздражителя, стимулирующего созревание GALT. Бифидо-и лактобактерии стимулируют иммунные реакции в направлении Th1-типа, и одновременно подавляют реакции, обусловленные Th2, которые в норме преобладают у новорожденных. В работах на модели гнотобионтных (стерильных) животных было установлено, что животные со стерильным кишечником не способны формировать пищевую толерантность. После искусственной колонизации кишечника этих же животных *Bifidobacterium longum* (BB536) способность к формированию пищевой толерантности у них восстанавливалась. Изучение состава кишечной микрофлоры показало, что у детей с атопией наблюдается достоверно более низкое содержание в кишечнике бифидобактерий по сравнению со здоровыми детьми. В исследовании Vjorksten et al.(2) было установлено, что нарушения состава кишечной микрофлоры в виде снижения количества бифидобактерий возникают до появления первых симптомов аллергического заболевания, то есть нарушения в составе кишечной микрофлоры являются первичными по отношению к развитию аллергии.

Поэтому, введение в детские смеси на основе гидролизованных белков пробиотиков позволяет стимулировать развитие иммунной системы

кишечника в направлении индукции толерантности. Научно доказанными пробиотическими свойствами обладают *Lactobacillus (L)*, *rhamnosus (LGG)*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *Bifidobacterium (B) bifidum 12*, *B. longum*, *B. infantis*, *Streptococcus thermophilus* и некоторые другие. Действие пробиотиков не сводится к простому заселению кишечника, их влияние более сложно и многопланово. Лечебное действие пробиотиков обусловлено повышением неиммунологического защитного барьера кишечника, включающего конкуренцию с другими бактериями за эпителиальные рецепторы и пищевые субстанции, синтез веществ с антимикробным действием, а также ацидификацию химуса, стимулирующую выработку муцина и регенерацию эпителия. Улучшение интестинального иммунологического барьера осуществляется прежде всего через повышение синтеза sIgA, усиление фагоцитарных функций и воздействие на дифференцировку Т-хелперов (7). К пробиотическим продуктам относятся кисломолочные заменители грудного молока «НАН кисломолочный», «НАН 2 с бифидобактериями», «НАН ГА 2», «Беллакт с бифидобактериями», «Агуша 1,2», «Хипп 1,2 с лактобактериями» и др. Следует, однако, отметить, что как конкретные механизмы иммуномодулирующего действия пробиотиков, так и их конечные эффекты на организм чрезвычайно разнообразны и зависят от конкретных линий пробиотических бактерий и особенностей иммунного статуса ребенка и поэтому требуют дальнейшего изучения.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что включение пробиотиков в состав заменителей грудного молока во многом способствует становлению иммунной системы кишечника грудного ребёнка, развитию у него пищевой толерантности и снижению риска развития аллергии.

Одним из сложных и активно изучающихся сегодня вопросов является влияние длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦПНЖК) на формирование иммунного статуса детей. Работы последних лет показали возможности реального влияния введения этих нутриентов в детские молочные смеси на характер иммунного ответа младенцев. В настоящее время признано целесообразным обогащение заменителей грудного молока не только линолевой и альфа-линоленовой жирными кислотами, но и их активными метаболитами – арахидоновой и докозагексаеновой. Это связано с тем, что ферментные системы грудного ребёнка не способны с достаточной эффективностью конвертировать линолевою жирную кислоту (омега-6) в арахидоновую (ARA), а альфа-линоленовую (омега-3) – в докозагексаеновую (DHA). Введение DHA и ARA в состав детских молочных смесей в соотношении 1:1 обеспечивает достаточное количество ARA для развития полноценного иммунного ответа, одновременно предупреждая развитие избыточных воспалительных реакций за счёт наличия DHA. Важную роль в процессах формирования пищевой толерантности играют жирные кислоты из семейства омега-3: метаболиты докозагексаеновой жирной кислоты снижают активность воспалительных и иммунных реакций, ингибируя IL-6, IL-8, TNF-, способствуя формированию пищевой толерантности. В недавних клинических исследованиях (9) было продемонстрировано, что обогащение

рациона детей в течение первого года жизни рыбьим жиром в качестве источника ДНА способствует снижению числа аллергических заболеваний в более старшем возрасте. К смесям, содержащим ДЦПНЖК, относятся «НАН 1,2», «НАН НА», «Хумана 0», «Фрисопре», «Энфамил Прематюр».

Таким образом, назначение адекватного питания с целью развития пищевой толерантности является новым эффективным и перспективным направлением профилактики аллергических заболеваний у детей.

Литература

1. Baumgartner, M., Brown, C.A., Exl, B.M. et al. 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. // *Nutr. Res.*-1998. Vol. 18.-P. 1425-1442.
2. Bjorksten, B., Sepp, E., Julge, K., Voor, T., Mikelsaar, M. Allergy development and intestinal microflora during the first year of life. // *J. Allergy Clin. Immunol.*-2001. Vol. 108(4).-P. 516-520.
3. European Communities Commission Directive amending Directive 91/321/EEC on infant formulas and follow on formulas; II/5769/93-EN-Rev 4; adopted 16.2.96. // *Official Journal of the European Communities.*-1996.-L 49/39.
4. Fritsche, R., Rahud, J.J., Pecquet, S. et al. Induction of systemic immunological tolerance to beta-lactoglobulin by oral administration of a whey protein hydrolysate. // *J. Allergy Clin. Immunol.*-1997. Vol. 100.-P. 266-273.
5. Fritsche, R. Induction of oral tolerance to cow's milk protein in rats fed with a whey protein hydrolysate. // *Nutr. Res.*-1998. Vol. 18.-P. 1335-1343.
6. Hanson, L.A., Silferdal, S.A., Stromback, L. et al. The immunological role of breast-feeding. // *Pediatric Allergology and Immunology.*-2001. Vol. 12 (Suppl. 14).-P. 15-19.
7. Kalliomaki, Salminen, A., Arvilommi, H. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. // *Lancet.*-2001. Vol. 257.-P. 1076-1079.
8. Kull, I., Wickmann, N., Lilja, G. et al. Breast feeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study. // *Arch. Dis. Child.*-2002. Vol. 87(6).-P. 478-481.
9. Nafstad, P., Nystad, W., Magnus, P., Jaakkola, J.J. Asthma and allergic rhinitis at 4 years of age in relation to fish consumption in infancy. // *J. Asthma.*-2003. Vol. 40.-P. 343-348.
10. Oddy, W.H., Holt, P.G., Sly, P.D. et al. Association between breast-feeding and asthma in 6 year old children: findings of prospective birth cohort study. // *Br. Med. J.*-1999. Vol. 319.-P. 815-819.