

Нутритивная профилактика аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста

И.Н.Захарова^{✉1}, Т.Е.Лаврова², И.С.Столосов²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

²ООО «Нутриция». 143421, Россия, Московская обл., Красногорский р-н, 26-й км автодороги «Балтия», бизнес-центр «Рига Ленд», стр. 1

✉zakharova-rmapo@yandex.ru

В статье показан современный подход к профилактике аллергических заболеваний у детей раннего возраста. Описаны механизмы формирования пищевой толерантности с учетом современного понимания развития иммунной системы. Продемонстрированы основные исследования и обзоры, подчеркивающие важность современного подхода к профилактике аллергических заболеваний: контролируемого представления антигена и модуляции микробиоты кишечника на примере результатов международного многоцентрового исследования PATCH. В исследовании, включавшем 1047 детей, изучалось профилактическое действие смеси на основе частично гидролизованного белка коровьего молока, обогащенной олигосахаридами. Показано, что прием исследуемой смеси в течение 6 мес у детей с высоким риском аллергических заболеваний приводит к снижению риска атопического дерматита до 5-летнего возраста. Эффективность нутритивной профилактики зависит от сроков введения прикорма: выраженное профилактическое действие наблюдалось при введении прикорма в период окна пищевой толерантности. Формирование толерантности к белкам коровьего молока было подтверждено повышением количества дендритных клеток и регуляторных Т-клеток, а также снижением специфического иммуноглобулина G, к белкам коровьего молока. На фоне приема исследуемой смеси продемонстрировано становление микробиоты кишечника, близкой по составу к таковой у детей на грудном вскармливании с преобладанием бифидобактерий.

Ключевые слова: дети раннего возраста, аллергия к белкам коровьего молока, профилактика, толерантность, частично гидролизованный белок, пребиотические олигосахариды.

Для цитирования: Захарова И.Н., Лаврова Т.Е., Столосов И.С. Нутритивная профилактика аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 2: 17–23. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.2.17-23

Nutritional prevention of cow milk proteins allergy in infants

I.N.Zakharova^{✉1}, T.E.Lavrova², I.S.Stovolosov²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, st. Barrikadnaia, 2/1;

²Nutricia. 143421, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorskii area, Baltia highway, 26th km, business-centre “Riga Land”, building 1

✉zakharova-rmapo@yandex.ru

The article shows modern approach for prevention of allergic diseases in infants. The mechanism of food tolerance is described based on actual understanding of immune system development. Key reviews and trials are demonstrated, highlighting value of dual approach for allergy prevention: controlled antigen exposure and modulation of intestinal microbiota. International multicenter trial PATCH results are presented in article. In the trial covering 1047 children, allergy prevention was studied using partially hydrolyzed milk protein formula combined with oligosaccharides. After 6 months it was shown that studied formula reduces atopic dermatitis risk up to 5 years of life. Nutritional prevention effectiveness was highly dependent of complementary food introduction timing: the most significant effect was observed when complementary food was introduced in the period of food tolerance window. The development of tolerance to cow's milk proteins was supported by increase of dendritic and T-regulatory cells and decrease of cow's milk specific IgG1. It was also shown that formula based on partially hydrolyzed cow's milk proteins and prebiotics brings intestinal microbiota closer to breastfed infants.

Key words: infants, cow milk proteins allergy, prevention, tolerance, partially hydrolyzed protein, oligosaccharides.

For citation: Zakharova I.N., Lavrova T.E., Stovolosov I.S. Nutritional prevention of cow milk proteins allergy in infants. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2018; 2: 17–23. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.2.17-23

Аллергия – проблема мирового масштаба

Распространенность аллергических заболеваний в мире неуклонно растет, составляя до 30–40% среди всего населения. В числе прочих аллергических заболеваний увеличивается распространенность пищевой аллергии – у 1 из 10 детей наблюдается аллергия к определенным продуктам [1]. В раннем возрасте наиболее частой причиной пищевой аллергии являются белки коровьего молока. Симптомы, позволяющие предположить аллергию к белкам коровьего молока (АБКМ), встречаются у 5–15% детей первого года жизни [2]. В настоящее время аллергия воспринимается не только как самостоятельная проблема, но и как один из ранних сигналов нарушенного иммунного ответа, потенциально предшествующий развитию других неинфекционных заболеваний. Вместе с тем важность профилактики аллергии часто недооценивается.

Подход к ведению детей с аллергическими заболеваниями, как правило, сводится к элиминации причинно-значимых аллергенов и/или аллерген-специфической иммунотерапии (вторичная профилактика),

а также фармакотерапии, снижающей выраженность симптомов (третичная профилактика).

Ставшие классическими методы контроля течения аллергических заболеваний доказали свою эффективность и продолжают совершенствоваться, однако они не влияют на неинфекционную эпидемию аллергии. Именно поэтому принципиально важной целью становится профилактика аллергического заболевания еще до его дебюта в соответствии с принципом, заложенным Н.И.Пироговым: «Будущее принадлежит медицине предохранительной. Эта наука, идя рука об руку с лечебной, принесет несомненную пользу человечеству».

Современные факторы риска аллергических заболеваний

К группе высокого риска традиционно принято относить детей, имеющих наследственную отягощенность по атопическим заболеваниям. Так, при наличии аллергического заболевания у одного из родителей либо брата/сестры риск аллергии у ребенка составляет 40%, но если аллергия присутствует у обоих родителей

и проявляется схожими симптомами, риск возрастает до 80% [3]. Однако список факторов, позволяющих отнести ребенка к группе риска по аллергии, в реальности гораздо обширнее (см. таблицу). Наряду с семейным анамнезом, к ним следует относить прием антибиотиков, пассивное курение, нарушение микробиоты кишечника и др. [1–4]. С учетом большого количества факторов к группе высокого риска по аллергическим заболеваниям может быть отнесен каждый третий ребенок [3].

В последнее время появляется все больше данных, подтверждающих зависимость риска аллергии от типа родоразрешения. В разных странах частота родоразрешения путем кесарева сечения доходит до 40% [5]. У детей, родившихся оперативным путем, отмечаются изменения в становлении микробиоты кишечника в первые 2 года жизни, снижение уровня Th1-хемокинов, повышение общего сывороточного иммуноглобулина (Ig) E в 3–15 лет, а также повышенный риск атопического дерматита, аллергического ринита и бронхиальной астмы [5–8].

Толерантность к пищевым антигенам

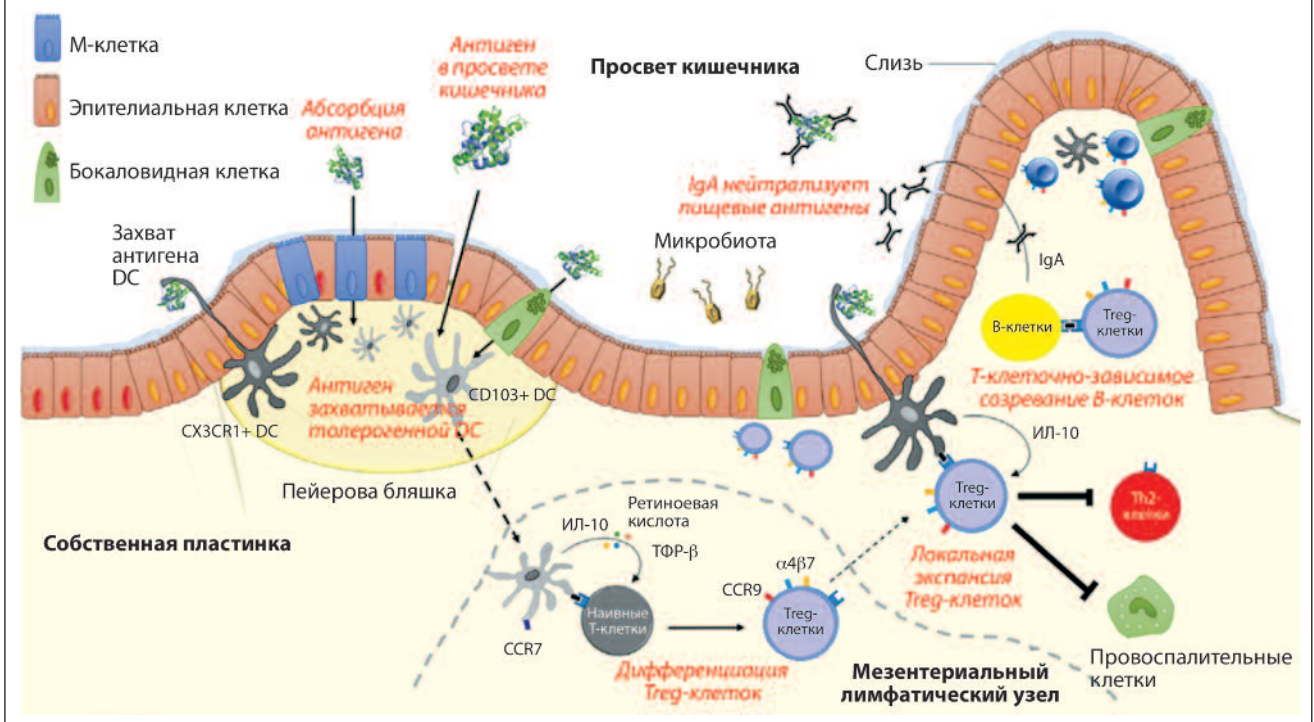
Иммунная система ребенка активно развивается в период первой 1000 дней после зачатия. В первые месяцы после рождения иммунные клетки должны быть «натренированы» правильным образом, чтобы сформировать корректную реакцию на пищевые белки, т.е. пищевую толерантность.

Выбор пути, по которому пойдет взаимодействие с антигеном – формирование толерантности или развитие пищевой аллергии – происходит при первом контакте с белком в слизистой кишечника. Пищевые аллергены обнаруживаются в собственной пластинке слизистой желудочно-кишечного тракта в течение нескольких минут после поступления пищи. Всасывание антигена может проходить разными путями: трансци-

Основные факторы риска аллергических заболеваний [1–4]	
Генетические факторы	Семейный аллергоанамнез
Факторы окружающей среды	Кесарево сечение
	Нерациональная антибиотикотерапия
	Курение
	Дисбиоз
	Загрязнение окружающей среды
	Инфекции (вирусные и бактериальные)
	Диетологические факторы

тоз через эпителиальные клетки кишечника, параклеточная диффузия, эндоцитоз М-клетками. Наиболее важное значение для формирования пищевой толерантности принадлежит антигенпрезентирующим дендритным клеткам (англ. dendritic cells – DC), находящимся в особых зонах эпителия – пейеровых бляшках. Они отвечают за захват антигена, его расщепление и экспрессию на своей поверхности эпитопов. Экспрессирующие белки CD11b и CX3CR1 DC могут напрямую контактировать с содержимым просвета кишечника, используя трансэпителиальные дендриты (рис. 1). После захвата антигена CD11b+ CX3CR1+ DC остаются в слизистой оболочке кишечника, а их функция, предположительно, связана с локальной экспансией Т-регуляторных (Treg) клеток в собственной пластинке. В отличие от них, CD103+ CD11+ DC после захвата антигена в пейеровой бляшке мигрируют в мезентериальные лимфоузлы при участии хемокинового рецептора CCR7, где запускают дифференциацию наивных Т-клеток в Treg- или эффекторные Т-клетки, в зависимости от цитокинового окружения. Продуцируемые CD103+ CD11+ DC ретиноевая кислота, интерлейкин (ИЛ)-10 и трансформирующий фактор роста β (ТФР-β) являются наиболее важными факторами, формирую-

Рис. 1. Схематическая модель механизма формирования и поддержания оральной толерантности (адапт. из E.Wambre, 2018 [9]).



Примечание. После поступления в пищеварительную систему антигены всасываются из просвета кишки эпителиальными клетками кишечника и презентуются иммунным клеткам. В пейеровых бляшках антигены захватываются CD11c+ CD103+ DC или CD11b+ CX3CR1+ DC. CX3CR1+ DC остаются в пейеровых бляшках, а активированные антигеном CD103+ DC мигрируют в мезентериальные лимфоузлы (этот процесс связан с экспрессией рецептора CCR7), где запускают дифференциацию наивных Т-клеток в Treg. После образования в лимфоузлах Treg-клетки, активируемые белками CCR9 и интегрином α4β7, мигрируют обратно в собственную пластинку кишечника, где осуществляются их локальная экспансия и индукция оральной толерантности. Функции Treg-клеток в процессе формирования и поддержания толерантности: 1 – активация синтеза IgA B-клетками; 2 – индукция Т-клеточной анергии эффекторных клеток; 3 – ингибирование провоспалительных клеток.

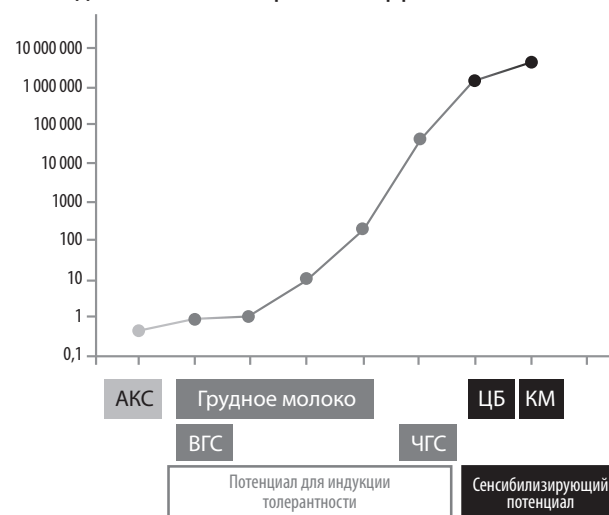
щими толерогенное окружение в мезентериальных лимфоузлах. После активации, Treg-клетки, дифференцированные Cd103+ DC в лимфоидной ткани, мигрируют в собственную пластинку при участии молекул $\alpha 4\beta 7$ и CCR9. В дальнейшем они заселяют собственную пластинку кишечника благодаря действию ИЛ-10, продуцируемому CX3CR1+ DC. Хотя Treg-клетки, специфичные к пищевым аллергенам, формируются и локализуются в кишечнике, они также могут обнаруживаться в системном кровотоке, поддерживая системную толерантность [9].

Принято считать, что формирование толерантности является сложным процессом, связанным с клональной делецией, клональной анергией T-клеток и активной регуляцией со стороны Treg-клеток. H.Weiner была предложена гипотеза, согласно которой выбор механизма формирования пищевой толерантности может быть связан с режимом питания: при однократной высокой дозе антигена аллергическая реакция не возникает благодаря клональной делеции или анергии, а множественные низкие дозы запускают T-клеточную супрессию иммунного ответа [10]. Однако пересадка CD25+ CD4+ T-клеток, которые содержат Foxp3+ Treg-клетки и активированные эффекторские клетки, может индуцировать толерантность у интактных животных [11]. Аналогичным образом удаление антиген-специфических Foxp3+ клеток полностью устраняет сформированную оральную толерантность [12]. Это свидетельствует о доминирующей роли в формировании толерантности иммуносупрессивных Foxp3+ Treg-клеток. Существует много подтипов Treg-клеток, в кишечнике обнаруживаются как Foxp3+, так и ИЛ-10-продуцирующие Foxp3- Treg-клетки. Их способность продуцировать иммунорегуляторные цитокины, такие как ТФР- β и ИЛ-10, имеет важное значение для переключения В-клеток на запуск невоспалительных IgA-реакций. ИЛ-10 также влияет на анергию эффекторных клеток, поддерживает популяцию Treg-клеток и напрямую участвует в процессе ингибирования провоспалительных клеток, таких как тучные клетки, базофилы, эозинофилы [9]. Это, в свою очередь, приводит к отсутствию гиперчувствительности к пищевым аллергенам и формированию толерантности.

Предполагается, что для формирования пищевой толерантности требуется присутствие популяций Treg-клеток, как индуцированных пищевыми антигенами, так и индуцированных кишечной микробиотой, однако локализация этих клеток отличается. Используя линии стерильных мышей, выращенных на элементной диете и лишенных антигенов твердой пищи, K.Kim и соавт. продемонстрировали, что введение пищевых антигенов стимулировало пролиферацию и накопление Foxp3+ Treg-клеток в собственной пластинке слизистой тонкой кишки, тогда как появление представителей микробиоты приводит к накоплению Treg-клеток в толстой кишке [13]. Эти данные свидетельствуют о том, что формирование толерантности – тщательно контролируемый процесс, связанный с локальной пролиферацией Treg-клеток [9].

В случае развития аллергии контакт DC и T-клеток приводит к выделению провоспалительных цитокинов и трансформации T-клетки в Th2-фенотип. Th2-клетки в дальнейшем презентуют антиген В-клеткам. Они, активируясь, запускают каскад, в результате которого продуцируются антитела – IgE или IgG. При повторном контакте с антигеном IgE и IgG стимулируют тучные клетки, выделяющие при дегрануляции медиаторы воспаления, в том числе гистамин. Эта последовательность событий приводит к появлению симптомов аллергии. После рождения для ребенка важно сформировать толерантность к основным пищевым антигенам, однако у детей из группы риска существует высокий шанс взаимодействия с антигеном по пути развития аллергии. Для таких детей необходимо как можно раньше диагностировать группу риска и проводить первичную профилактику пищевой аллергии.

Рис. 2. Дозозависимый толерогенный эффект антигена.



Примечание. АКС – аминокислотная смесь; ВГС – высокогидролизованная смесь; КМ – коровье молоко; ЦБ – цельный белок; ЧГС – частично гидролизованная смесь. Потенциал формирования оральной толерантности или сенсбилизации связан с количеством аллергена. Низкие дозы антигена в грудном молоке и гидролизованных смесях способны направлять иммунный ответ к развитию толерантности.

Подходы к профилактике пищевой аллергии

Экспозиция аллергена

Существует давняя дискуссия о методах профилактики аллергии, связанная с наличием двух разных подходов – увеличения или ограничения контакта с пищевыми аллергенами в раннем возрасте [14]. С одной стороны, ограниченное поступление пищевых аллергенов в раннем возрасте необходимо для формирования толерантности, чтобы ребенок смог употреблять эти продукты в будущем [15]. Согласно эпидемиологическим данным, позднее введение прикорма не приводит к снижению пищевой аллергии и атопического дерматита у детей как с высоким, так и с низким риском аллергии [16, 17]. С другой стороны, чрезмерно раннее введение многих аллергенов, таких как коровье молоко, в свою очередь, может ассоциироваться с повышенным риском атопического дерматита [18].

Классический подход к профилактике аллергических манифестаций «здесь и сейчас» предполагал элиминацию антигена, в частности, позднее введение прикорма и элиминацию коровьего молока. Однако данные многочисленных исследований [19, 20, 21] продемонстрировали несостоятельность этой концепции.

Современная концепция профилактики заключается в формировании толерантности благодаря контролируемому представлению антигена. Согласно рекомендациям научных экспертов и сообществ, основным способом снижения риска развития аллергических заболеваний является исключительно грудное вскармливание в первые 4–6 мес [22]. Для эффективной профилактики аллергии и формирования толерантности рекомендуется начинать введение прикорма в период окна формирования пищевой толерантности – 4–6 мес, не прекращая грудного вскармливания [22]. Если грудное вскармливание невозможно, для детей с повышенным риском аллергии рекомендуется использовать смеси на основе частично гидролизованного белка. Эти рекомендации поддержаны Европейским и Североамериканским обществами детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов (ESPGHAN/NASPGHAN) [23], Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) [22], Американской академией педиатрии (AAP) [24] и Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID) [25].

Частично гидролизированный белок, обладая сниженными аллергенными свойствами, содержит небольшое количество эпитопов, необходимое для формирования толерантности (рис. 2). Предполагается, что в такой форме белок способен активировать интестинальные DC с последующей индукцией Treg-клеток, приводящей к смещению баланса Th1/Th2 в сторону Th1.

Оценка эффективности профилактического действия гидролизованного белка в клинических исследованиях представляет огромный научный интерес. Одним из наиболее масштабных исследований в данной области стало исследование немецких ученых GINI (German Infant Nutritional Intervention) – проспективное рандомизированное двойное слепое исследование эффективности разных смесей для профилактики аллергических заболеваний. В исследование были включены 2252 новорожденных с семейным аллергоанамнезом. Согласно протоколу исследования, введение любого прикорма было запрещено до 6-месячного возраста, а аллергенов – до 12 мес. Было показано, что использование смеси на основе частично гидролизованного сывороточного белка в течение первых 4 мес жизни у детей с высоким риском уменьшает частоту экземы с рождения до достижения ими возраста 15 лет на 38% [26].

В 2010 г. D.Alexander и соавт. проанализировали 18 статей и опубликовали метаанализ на основе 12 независимых исследований 1991–2004 гг., включая GINI. Результаты свидетельствуют о наличии статистически достоверного профилактического действия смесей на основе частично гидролизованного белка. У детей с отягощенным семейным аллергоанамнезом было показано снижение риска развития атопического дерматита на 55% в возрасте 6–12 мес и на 36% – в 3 года [27].

В метаанализе 37 исследований, опубликованном R.Boyle в 2016 г. [28], утверждается об устойчивых доказательствах в пользу использования гидролизатов для профилактики аллергических заболеваний. Несмотря на большое число включенных исследований, данный метаанализ имеет ряд ограничений. Например, согласно рекомендациям EFSA [29], профилактическая эффективность для каждого гидролизата должна исследоваться отдельно. В метаанализе R.Boyle, в свою очередь, были включены смеси разных производителей на основе как частично, так и глубокого гидролиза.

В метаанализе H.Szajewska и A.Horvath, опубликованный в 2017 г., включены 8 клинических исследований смесей на основе частично гидролизованного белка и 13 публикаций по результатам этих исследований [30]. Метаанализ подтвердил эффективность профилактики атопического дерматита при использовании смеси на основе частично гидролизованного белка коровьего молока. Вместе с тем авторы указывают, что для повышения уровня доказательности необходимо проведение дополнительных клинических исследований частично гидролизированных смесей разных производителей.

Модуляция микробиоты кишечника

Помимо контролируемого представления антигена, для эффективной профилактики аллергических заболеваний и формирования толерантности к пищевым антигенам необходимо развитие здоровой микробиоты кишечника.

У младенцев, страдающих аллергией, может снижаться количество бифидо- и лактобактерий, а видовое разнообразие больше напоминает микробиоту взрослого человека по сравнению со здоровыми детьми, находящимися на грудном вскармливании. Одним из перспективных направлений профилактики является модуляция микробиоты кишечника с использованием пре- и пробиотиков, что может оказывать положительное влияние на детей, страдающих аллергией, а также снижать вероятность развития аллергических заболеваний у детей из группы высокого риска.

В исследовании G.Moro, S.Arslanoglu дети с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом в течение 6 мес получали смесь на основе глубоко гидролизованного белка коровьего молока, обогащенную пребиотическими олигосахаридами scGOS/lcFOS (0,8 г/100 мл). В ходе 5-летнего наблюдения установлено, что у детей, получавших смесь с пребиотиками, кумулятивная частота атопического дерматита была достоверно ниже в 6 мес, 2 года и 5 лет по сравнению с детьми из контрольной группы, получавшими аналогичную смесь без пребиотиков [31, 32].

На данный момент польза пребиотических олигосахаридов очевидна для детей не только с высоким риском аллергических заболеваний на основании семейного анамнеза, но также и для детей из группы низкого риска. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MIPPS было показано, что к возрасту 1 года у детей, получавших смесь на основе цельного белка коровьего молока, обогащенную пребиотиками scGOS/lcFOS/pAOS, частота атопического дерматита была ниже на 41% по сравнению с детьми из контрольной группы, получавшими смесь без пребиотиков. Частота атопического дерматита в экспериментальной группе не отличалась от таковой у детей, находящихся на грудном вскармливании [33].

В Кохрановский обзор D.Osborn, 2013 г., посвященный профилактическому действию пребиотиков, включены 4 исследования, в том числе MIPPS. Несмотря на небольшое число завершенных на момент метаанализа исследований и разнородность составов смесей, авторами делается вывод о наличии определенных доказательств снижения риска экземы при использовании пребиотиков в составе детского питания. Тем не менее авторы указывают на необходимость дополнительных исследований для формирования четких рекомендаций [34].

Возможность усиления профилактического действия частично гидролизованного сывороточного белка с помощью функциональных компонентов питания, в частности, пребиотических олигосахаридов, представляет большой интерес.

Так, в исследовании B.Van Esch на мышинной модели индуцированной аллергии изучалось влияние комбинации частично гидролизованного белка коровьего молока и пребиотиков scGOS/lcFOS (9:1) на формирование толерантности. Животные в контрольной группе получали в течение 6 дней в качестве питания молочную сыворотку, а в экспериментальных группах – частично или глубоко гидролизированный белок с добавлением или без добавления пребиотиков. Было показано, что гиперчувствительность немедленного типа (отеки ушной раковины) на белок коровьего молока была наименее выраженной у мышей, получавших частично гидролизированный белок с пребиотиками [35].

Новые доказательства эффективности профилактики АБКМ

PATCH (Prevention of Allergy Through Cow's Milk Hydrolysate) – многоцентровое международное двойное слепое контролируемое исследование, целью которого являлось изучение влияния частично гидролизованной смеси, обогащенной специфической комбинацией пребиотических олигосахаридов, на снижение риска атопического дерматита и аллергических манифестаций у детей с высоким риском аллергии. Особенностью PATCH является объединение данных по иммунологической, микробиологической и клинической эффективности исследуемой смеси.

В исследование были включены 1047 детей из 3 географических зон (Великобритания и Ирландия, Сингапур, Австралия) с высоким риском аллергических заболеваний на основании данных семейного анамнеза. Матерям было предложено придерживаться исключительно грудного вскармливания в течение первых 4–6 мес в соответствии с региональными и междуна-

Рис. 3. Частота атопического дерматита при условии введения прикорма не раньше 18 нед (адапт. из M. Tang, 2017 [37]).

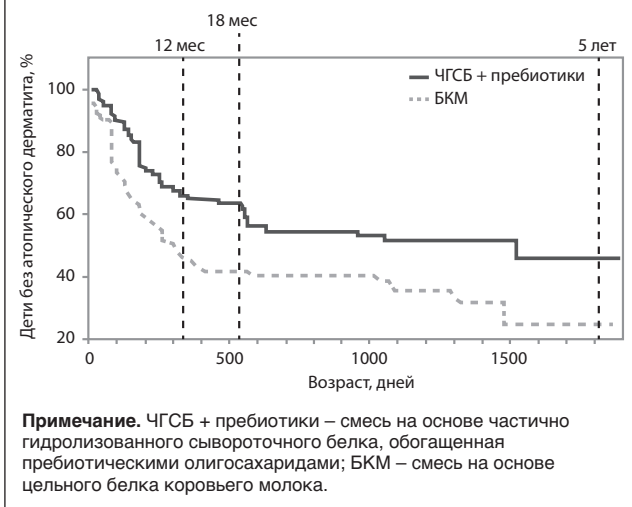
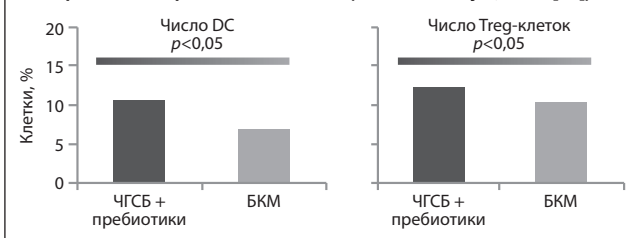


Рис. 4. Популяции толерогенных иммунных клеток на фоне вскармливания разными смесями (адапт. из Boyle, 2016 [36]).



родными рекомендациями. В случае невозможности грудного вскармливания дети рандомизировались в 2 группы: 432 ребенка получали гипоаллергенную смесь на основе частично гидролизованного сывороточного белка, обогащенную пребиотическими олигосахаридами scGOS/lcFOS, 431 (контрольная группа) – смесь на основе цельного белка коровьего молока без пребиотиков. В группу сравнения были включены дети, находившиеся на грудном вскармливании.

В исследовании получены достоверные различия по снижению частоты атопического дерматита между детьми, получавшими гипоаллергенную смесь с пребиотиками и смесь на основе цельного белка коровьего молока, при условии введения прикорма после 18 нед жизни в период окна пищевой толерантности. Выраженное профилактическое действие гипоаллергенной смеси было отмечено в 12 мес, 18 мес и 5 лет (рис. 3) [36, 37].

Оценка иммунологических параметров 85 детей из общей выборки показала, что на фоне применения смеси на основе частично гидролизованного сывороточного белка с пребиотиками через 6 мес у детей количество плазмацитоидных CD11c^{lo}CD123^{hi} DC и CD4⁺CD25^{hi}Foxp3^{hi} Treg было достоверно выше, чем в контрольной группе (рис. 4) [36]. В числе иммунологических параметров проводилась оценка маркеров сенсибилизации – специфических к белкам коровьего молока IgE и IgG₁. У детей, получавших гипоаллергенную смесь, был понижен уровень специфического к белкам коровьего молока IgG₁ по сравнению с детьми, получавшими смесь на основе цельного белка коровьего молока. Пониженный уровень IgG₁ наблюдался в 6 мес и в 3 года, что говорит о длительном «программирующем» действии гипоаллергенной смеси.

Состав микробиоты кишечника у детей в возрасте 26 нед, получавших смесь на основе частично гидролизованного сывороточного белка с пребиотиками, был достоверно ближе к показателям на грудном вскармливании, чем в контрольной группе. Дети, получавшие смесь на основе частично гидролизованного сывороточ-

ного белка и олигосахаридов, отличались от контрольной группы повышенным содержанием видов *Bifidobacterium* и пониженным уровнем *Clostridium* [38].

Таким образом, исследование PACTH подтвердило гипотезу об эффективности нутритивной профилактики аллергических заболеваний через управляемую экспозицию аллергена и модуляцию кишечной микробиоты с использованием смеси на основе частично гидролизованного сывороточного белка, обогащенной пребиотическими олигосахаридами.

Заключение

Поиски эффективной профилактики аллергии – эпидемии XXI в. – продолжают. Сегодня несомненно, что профилактические мероприятия не могут ограничиваться элиминационными мероприятиями, а напротив, должны быть направлены на деликатное и своевременное знакомство ребенка с антигенным многообразием. Грудное вскармливание или, в случае его невозможности, вскармливание гипоаллергенными смесями, своевременное введение прикорма в окно толерантности, рациональная антибиотикотерапия – возможные пути управления факторами внешней среды, обуславливающими реализацию аллергических заболеваний. Изучение эффективности профилактических вмешательств в рамках больших популяционных исследований представляет огромный научный интерес и приоткрывает возможности контроля над аллергией.

Литература/References

- Pawankar R et al. WAO White Book on Allergy Update 2013.
- Host A, Halken S. Cow's milk allergy: where have we come from and where are we going? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014; 14 (1): 2–8.
- Bousquet J et al. Vorhersage allergischer Erkrankungen im Säuglingsalter. *Aktuelle Probleme der päd. Allergologie* 1983; p. 43–54.
- West CE et al. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135 (1): 3–13.
- Keag OE et al. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 15(1): e1002494
- Jakobsson HE et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014; 63 (4): 559–66.
- Rutayisire E et al. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2016; 16 (1): 86.
- Cuppari C et al. Mode of delivery and atopic phenotypes: Old questions new insights? *A retrospective study. Immunobiology* 2016; 221 (12): 1418–23.
- Wambre E et al. Oral Tolerance Development and Maintenance. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018; 38 (1): 27–37.
- Weiner HL et al. Oral tolerance. *Immunol Rev* 2011; 241: 241–59.
- Dubois B, Chapat L, Goubier A et al. Innate CD41CD251 regulatory T cells are required for oral tolerance and inhibition of CD81 T cells mediating skin inflammation. *Blood* 2003; 102: 3295–301.
- Kim KS, Surh CD. Induction of immune tolerance to dietary antigens. *Adv Exp Med Biol* 2015; 850: 93–118.
- Kim KS, Hong SW, Han D et al. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science* 2016; 351: 858–63.
- Matheson MC, Allen KJ, Tang ML. Understanding the evidence for and against the role of breastfeeding in allergy prevention. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 827–51.
- Новик Г.А. Формирование пищевой толерантности у детей с аллергией к белкам коровьего молока. *Лечащий врач*. 2014; 6. / Novik G.A. Formirovanie pishhevoj tolerantnosti u detej s allergiej k belkam korov'ego moloka. *Lechashij vrach*. 2014; 6. [in Russian]
- Turati F, Bertuccio P, Galeone C et al. Early weaning is beneficial to prevent atopic dermatitis occurrence in young children. *Allergy* 2016; 71: 878–88.
- Ricci G, Cipriani F. Which advises for primary food allergy prevention in normal or high-risk infant? *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 774–8.
- Taylor-Robinson DC et al. Do early-life exposures explain why more advantaged children get eczema? Findings from the U.K. Millennium Cohort Study. *Br J Dermatol* 2016; 174 (3): 569–78.
- Kajosaari M. Atopy prevention in childhood: the role of diet. *Prospective 5-year follow-up of high-risk infants with six months exclusive breastfeeding and solid food elimination. Ped Allergy Immunol* 1994; 5 (Suppl. 6): 26–8.

20. Poysa L, Korppi M, Remes K, Juntunen-Backman K. Atopy in childhood and diet in infancy. A nine-year follow-up study. I. Clinical manifestations. *Allergy Proc* 1991; 12: 107–111.
21. Merrett TG, Burr ML, Butland BK et al. Infant feeding and allergy: 12-month prospective study of 500 babies born into allergic families. *Ann Allergy* 1988; 61(6 Part II): 13–20.
22. Muraro A et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: managing patients with food allergy in the community. *Allergy* 2014; 69: 1046–57.
23. Vandenas Y, De Greef E, Devreker T. Treatment of Cow's Milk Protein Allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2014; 17 (1): 1–5.
24. Greer FR et al. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; 121 (1): 183–91.
25. Boyce JA et al. 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; 126 (Suppl. 6): S1–58.
26. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H et al. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas--the GINI Study. *Allergy* 2016; 71 (2): 210–9.
27. Alexander DD, Cabana MD. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 422–30.
28. Boyle RJ et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 352: i974.
29. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Turck D et al. Scientific and technical guidance for the preparation and presentation of an application for authorisation of an infant and/or follow on formula manufactured from protein hydrolysates. *EFSA J* 2017; 15 (5): 4779.
30. Szajewska H, Horvath A. A partially hydrolyzed 100% whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis. *World Allergy Organ J* 2017; 10 (1): 27.
31. Moro G et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child* 2006; 91 (10): 814–9.
32. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G et al. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26 (Suppl. 3): 49–59.
33. Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F et al, MIPS 1 Working Group. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 791–7.
34. Osborn DA. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3: CD006474.
35. Van Esch, BCAM et al. A dietary intervention with non-digestible oligosaccharides and partial hydrolysed whey protein prevents the onset of food allergic symptoms in mice. *Pharma Nutrition*, 2016.
36. Boyle RJ et al. Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. *Allergy* 2016; 71 (5): 701–10.
37. Tang M. Influence of early feeding patterns on eczema development in high-risk children. EAACI PAAM abstracts, 2017.
38. Wopereis H et al. Intestinal microbiota in infants at high risk for allergy: Effects of prebiotics and role in eczema development. *J Allergy Clin Immunol* 2017.

Сведения об авторах

Захарова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н.Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. врач РФ, почетный профессор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». E-mail: zakharova-irina@yandex.ru

Лаврова Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, рук. научно-медицинского отдела ООО «Нутриция». E-mail: Tatyana.Lavrova@danone.com

Столосов Игорь Сергеевич – канд. биол. наук, сотр. ООО «Нутриция». E-mail: Igor.Stolovosov@danone.com