

Г.А. Новик

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Российская Федерация

Стратегия формирования толерантности у детей с пищевой аллергией

Контактная информация:

Новик Геннадий Айзикович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. И.М. Воронцова ФПКПП СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 542-39-83, e-mail: ga_novik@mail.ru

Статья поступила: 19.01.2015 г., принята к печати: 06.02.2015 г.

Формирование пищевой толерантности — ключевой вопрос при определении стратегии лечения и профилактики пищевой аллергии у детей. В статье подробно обсуждаются факторы, способствующие формированию толерантности и ее иммунологические механизмы. Рассматривается тактика введения прикормов у детей с пищевой аллергией. Анализируется механизм профилактического действия частичных гидролизных молочных смесей. На основании анализа данных литературы определено значение про- и пребиотиков в формировании толерантности к пищевым продуктам. Показано, что расшифровка механизмов формирования толерантности на основные продукты питания может позволить ускорить достижение ремиссии различных проявлений пищевой аллергии у детей и индивидуализировать элиминационную диету.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, толерантность, микробиота, про- и пребиотики.

(Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (1): 70–77)

70

ВВЕДЕНИЕ

В начале XXI в. зафиксировано увеличение числа детей, страдающих пищевой аллергией и синдромом атопического дерматита/экземы, достигшее масштабов эпидемии [1–3]. Так, подтвержденная пищевая аллергия была зарегистрирована более чем у 10% детей в возрасте 12 мес в Австралии [4], и эта тенденция прослеживается по всему миру [5, 6]. К сожалению, до сих пор остаются неясными причины роста распространенности пищевой аллергии. Вместе с тем известно, что факторами риска развития пищевой аллергии в раннем возрасте являются мужской пол, нарушение эпидермального барьера, ряд генетических факторов, сроки введения прикормов, низкий уровень витамина D, ожирение, социальные и экологические факторы [7].

ФОРМИРОВАНИЕ ПИЩЕВОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ

Пищевая толерантность — это способность переносить пищу в результате естественного процесса угасания иммунопатологической реакции на пищу или после периода времени, прошедшего с момента прекращения иммунотерапии [8].

Формирование пищевой толерантности в первую очередь зависит от генетической предрасположенности к развитию аллергических болезней [9, 10]. Также большое значение имеет длительность грудного вскармливания и, в случае отсутствия грудного молока, выбор смеси (частичный и высокий гидролиз смеси, аминокислотные смеси), сроки введения прикормов, выбор продуктов для введения, состояние желудочно-кишечного тракта и состав микрофлоры кишечника, состояние врожденного и гуморального иммунитета (рис. 1). Безусловно,

G.A. Novik

Saint-Petersburg State Paediatric Medical University, Russian Federation

Strategy of Food Tolerance Development in Children with Food Allergy

Food tolerance development is a key factor in treatment and prevention of food allergy in children. This paper focuses on factors contributing to the tolerance development and its immunological mechanisms. The tactics for complimentary food introduction in children with food allergy are also considered. The mechanism of a preventive effect of partially hydrolyzed milk formulas is analyzed. Based on the literature review, the importance of probiotics and prebiotics in food tolerance development is determined. It is shown that better understanding of underlying mechanisms involved in the development of tolerance to staple food may decrease the time needed to achieve remission of a large variety of food allergy in children and individualize the elimination diet.

Key words: children, food allergy, tolerance, microbiota, probiotics, prebiotics.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (1): 70–77)

дети из группы риска по формированию аллергических болезней (наличие аллергических заболеваний у родителей или братьев/сестер) имеют большую вероятность их сформировать. Так, в случае наличия аллергического заболевания у одного из родителей риск развития какого-либо аллергического заболевания превышает популяционный на 30–40%, а при наличии аллергии у обоих родителей — на 50–80% [2, 10]. По некоторым данным, в связи с наличием отягощенной наследственности по аллергическим болезням высокий риск их развития имеют до 30% новорожденных [11].

Во время беременности в соотношении Т-клеток-хелперов (T_{x1}/T_{x2}) у матери вне зависимости от наличия или отсутствия аллергического заболевания доминируют T_{x2} [12]. Этот физиологический механизм снижает риск T_{x1} -ассоциированного отторжения плаценты. Иммунная система сохраняет доминанту T_{x2} типа и поддерживает продукцию иммуноглобулина (Ig) Е у ребенка на протяжении раннего детского возраста. Под воздействием генетических и внешних факторов у некоторых детей нарушается баланс между T_{x1}/T_{x2} , что может привести к существенному дисбалансу иммунного ответа и повышению продукции IgE на первом году жизни ребенка [13]. По мнению большинства исследователей, раннее поступление чужеродного антигена и состояние собственной флоры кишечника влияют на равновесие T_{x1}/T_{x2} посредством особых механизмов врожденного и приобретенного иммунитета [14–16].

В связи с этим для снижения риска развития аллергии вполне естественными выглядят попытки полной элиминации всех причинных аллергенов. Однако, несмотря на десятки лет экспериментов, существует очень мало доказательств того, что этот подход может быть осуществим [17] или имеет какие-либо существенные преимущества [18]. Скорее, существуют убедительные доказательства того, что строгая элиминация аллергенов может непреднамеренно способствовать повышению риска развития аллергических заболеваний [19, 20]. Это справедливо как для пищевых [19], так и для ингаляционных аллергенов [20].

Существуют противоречивые доказательства влияния элиминационных мероприятий во время беременности на последующую возможность формирования пищевой аллергии или других аллергических заболеваний у детей. Интерпретация полученных результатов осложнена существенными различиями в дизайне исследований и использованием различных диагностических тестов для верификации диагноза. В статье, посвященной стратегии снижения аллергических заболеваний, приведены результаты исследования, показавшие, что элиминация одного или более самых часто встречаемых пищевых аллергенов у беременных способствует выраженному протективному эффекту в отношении формирования синдрома атопического дерматита/экземы у ребенка в течение первых 12–18 мес жизни [21]. В противоположность этому утверждению в двух проспективных исследованиях [22, 23], так же как и в исследовании, составленном на основе вопросника [24], не было получено каких-либо доказательств эффекта материнской диеты на развитие аллергии к арахису в течение беременности или лактации.

Рис. 1. Основные факторы, определяющие формирование пищевой толерантности



В рандомизированном проспективном исследовании по изучению влияния элиминационной диеты (полное исключение из диеты 209 беременных коровье молоко и яиц на протяжении 28 нед) в группе риска по формированию аллергических заболеваний не было получено статистически достоверных отличий через 5 лет у детей ни по частоте положительных кожных тестов, ни по уровню концентрации IgE или наличию аллергических заболеваний по сравнению с контрольной группой [25].

В другом исследовании (Avon Longitudinal Study of Parents and Children, ALSPAC) была поставлена цель изучить влияние «здорового образа жизни», «кулинарной обработки», «традиционной диеты», вегетарианства у беременных на риск формирования у их детей в возрасте 7 лет синдрома атопического дерматита/экземы, астмы или поллиноза с использованием врачебных осмотров, анамнеза, кожных тестов, спирограммы и тестов на гиперреактивность бронхов. В результате не было получено достоверных различий по изучаемым показателям по сравнению с контрольной группой [26].

В связи с отсутствием убедительных данных в пользу эффективности строгих элиминационных мероприятий во время беременности предыдущие рекомендации отложить прикорм до шестимесячного возраста и проводить жесткие элиминационные мероприятия в отношении аллергенных продуктов во время беременности экспертной комиссией были отклонены. Также не рекомендуется избегать вероятных ингаляционных аллергенов во время беременности и в период новорожденности [27–30].

ВЛИЯНИЕ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ НА РАЗВИТИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

У грудного вскармливания существует много преимуществ как для матери, так и для ребенка, и оно рекомендовано для всех новорожденных [27].

Экспериментальные исследования на животных подтверждают гипотезу о толерогенных свойствах материнского молока [31, 32]. Это опосредуется через толерогенные цитокины, такие как трансформирующий фактор роста (ТФР) β [31], которые способствуют регулированию соотношения Т-клеточных популяций в кишечнике новорожденного [32]. Имеется ряд доказательств о влиянии длительного грудного вскармливания на формирование

толерантности у человека [33] и животных [34], хотя пока остается неясным, насколько корректно использовать результаты, полученные в экспериментах на животных.

Грудное молоко человека содержит большое количество нутриентов и факторов роста с иммуномодулирующими свойствами, включая иммуноглобулины, лактоферрин, лизоцим, олигосахариды, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, цитокины, нуклеотиды, гормоны, антиоксиданты и материнские иммунные клетки [35]. Несколько исследователей обнаружили ассоциацию между содержанием этих факторов в грудном молоке и последующим развитием аллергических заболеваний [36, 37], но клиническое значение полученных результатов не достаточно понятно.

Аллергия к белкам коровьего молока редко развивается у детей на исключительно грудном вскармливании. Проспективное исследование детей, с рождения вскармливаемых стандартной смесью на основе коровьего молока в течение первых дней жизни, показало ассоциацию с увеличенным риском развития аллергии к белкам коровьего молока, в особенности у детей с наследственной предрасположенностью к аллергии [38].

Введение в кормление детей в родильных домах стандартных смесей на основе коровьего молока увеличивает риск развития аллергии по сравнению с детьми, получающими грудное молоко или смеси на основе гидролизованных белков. Только грудное вскармливание также не исключает риска возможного развития аллергии к белкам коровьего молока [39].

Метаанализ 21 исследования, в которых учитывали длительность грудного вскармливания и формирование в дальнейшем аллергических болезней, показал, что 3 мес исключительно естественного вскармливания не предотвращали возможности формирования синдрома атопического дерматита/экземы [40].

Из-за определенных трудностей в рандомизации участников исследования, ввиду наличия различных диагностических критериев и ретроспективного опроса участников в ряде проведенных исследований пока невозможно окончательно решить вопрос о влиянии грудного вскармливания на развитие аллергических болезней, однако нет сомнения, что грудное вскармливание должно быть настойчиво рекомендовано всем детям вне зависимости от рисков формирования аллергических заболеваний.

Рекомендации № 1
Согласительный документ по пищевой аллергии и анафилаксии. Первичная профилактика пищевой аллергии, 2014 (EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary Prevention of Food Allergy, 2014) [27]

- Исключительно грудное вскармливание рекомендовано для всех детей первых 4–6 мес жизни
- Отсутствуют диетические ограничения с целью профилактики аллергии для всех беременных или кормящих женщин

Хотя исключительно грудное вскармливание рекомендовано до начала введения прикормов (4–6 мес жизни), это не всегда возможно осуществить на практике. Накоплено большое число исследований, свидетель-

ствующих в пользу гидролизованных смесей у новорожденных из группы высокого риска для предотвращения развития аллергических заболеваний [41–43].

Основываясь на этом, многие эксперты строго рекомендуют сохранять грудное вскармливание как можно дольше, но если необходима смесь, то для детей с генетической предрасположенностью к аллергии лучше использовать частично гидролизованную смесь [44, 45]. В German Infant Nutritional Interventional Study (GINI), крупное мультицентровое рандомизированное исследование, были включены 2252 новорожденных группы риска, получавших смесь на основе коровьего молока, частично или высокогидролизованную казеиновую либо сывороточную смесь [46]. Из анализа были исключены новорожденные, находившиеся на грудном вскармливании ($n = 945$). По результатам исследования выяснилось, что произошло значительное снижение частоты формирования синдрома атопического дерматита/экземы в 1, 3, 6 и 10 лет у детей, получавших именно гидролизованные смеси [42, 47, 48].

Рекомендации № 2
Согласительный документ по пищевой аллергии и анафилаксии. Первичная профилактика пищевой аллергии, 2014 (EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy, 2014) [27]

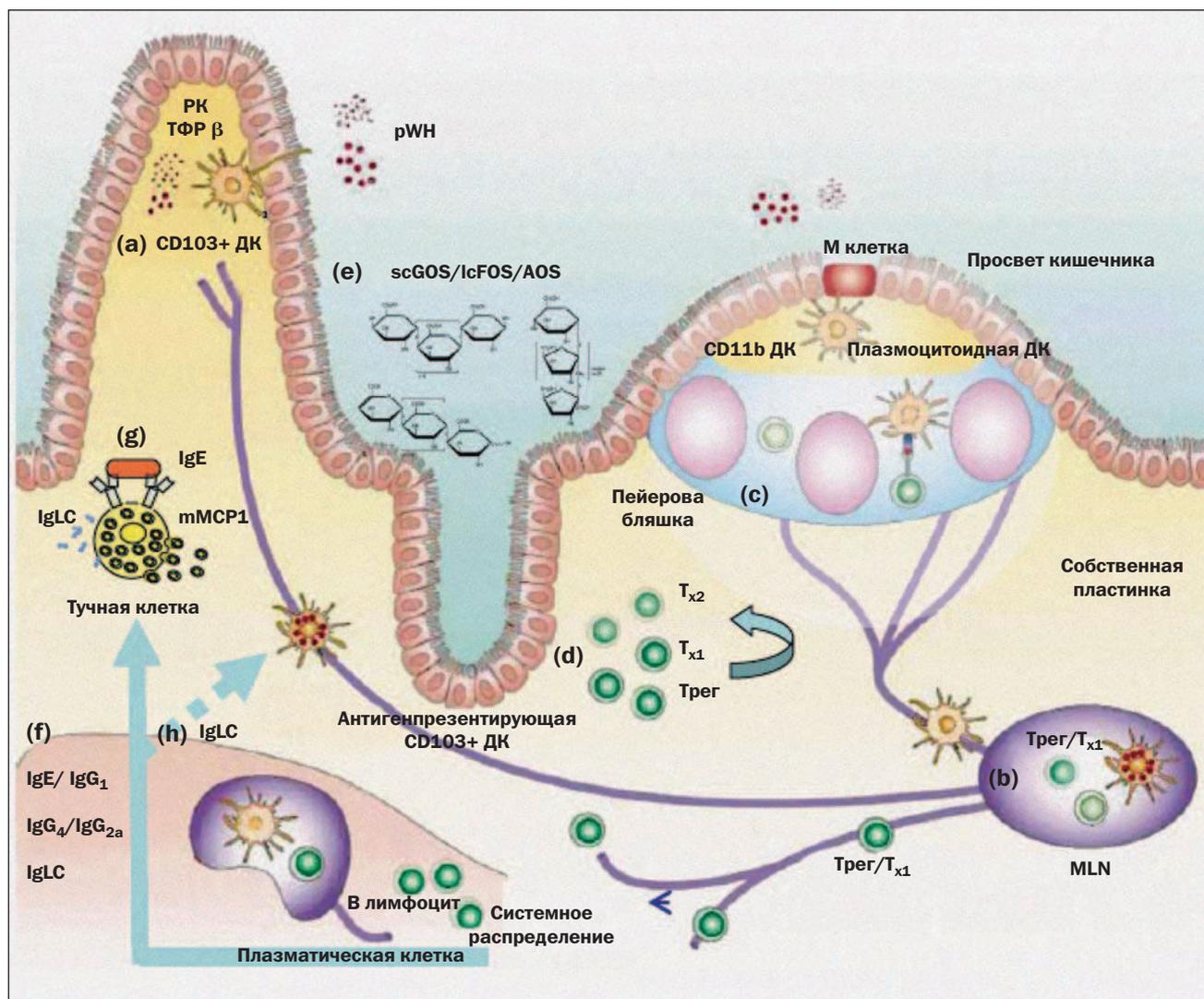
- Если грудного вскармливания недостаточно, или оно невозможно, то дети с высоким риском развития аллергических болезней должны получать гипоаллергенную смесь с доказанным защитным эффектом в течение первых 4 мес жизни, в то время как другие дети должны получать стандартную смесь
- Соевые смеси и молоко других животных не рекомендованы для лечения и профилактики аллергии

**МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ
ОРАЛЬНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ**

В настоящее время многие механизмы формирования толерантности к пищевым продуктам расшифрованы благодаря экспериментальным работам на животных и клиническим исследованиям у детей с пищевой аллергией. Ключевую роль в формировании либо аллергической реакции на пищевые аллергены, либо оральной толерантности в настоящее время отводят дендритным клеткам (ДК). Существует несколько подклассов ДК с регуляторными функциями, которые присутствуют в кишечнике и поэтому являются потенциально важными для формирования оральной толерантности. Обычные миелоидные CD11c+CD11b+ ДК и CD11c+B220+-плазмоцитоидные ДК (пДК) пейеровых бляшек обладают уникальными регуляторными функциями и могут способствовать формированию оральной толерантности [49, 50].

ДК обладают способностью подавлять Т-клеточный иммунный ответ, наиболее вероятно за счет индуцирования дифференциации наивных Т-клеток в регуляторные Т (Трег). CD103+ ДК, расположенные преимущественно в собственной пластинке слизистой оболочки, захватывают антиген (рис. 2а) и мигрируют к мезентериальным лимфоузлам (рис. 2б), где запускают обра-

Рис. 2. Схема формирования иммунного ответа при пищевой аллергии (адаптировано из [6, 57])



Примечание. Трег — Т-регуляторные клетки, T_{x1} — Т хелпер 1, T_{x2} — Т хелпер 2, IgE — иммуноглобулин E, IgG — иммуноглобулин G, CD103+ — дендритная клетка, CD11b ДК — дендритная клетка, плазмоцитодендритная ДК — плазмоцитодендритная дендритная клетка, IgLC — короткие легкие цепи иммуноглобулинов, mMCP1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, MLN — мезентериальный лимфатический узел, scGOS/lcFOS/AOS — неперевариваемые олигосахариды, рWH — сывороточная молочная частично гидролизованная смесь, РК — ретиновая кислота, ТФР β — трансформирующий фактор роста β.

зование регуляторных Т клеток. Показано, что захват антигенов в М клетках пейеровых бляшек (рис. 2с) также участвует в индукции оральной толерантности, хотя похоже, что мезентериальные лимфатические узлы являются основной зоной распознавания Т клеток.

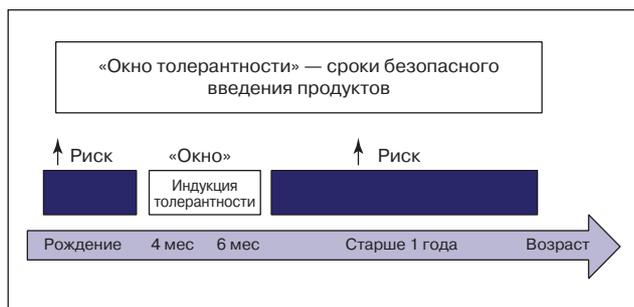
В целом, когда компоненты принятой «безвредной» еды захватываются ДК слизистой оболочки кишечника, образуются регуляторные Т клетки, которые поддерживают индуцирование оральной толерантности. Эти клетки окружают естественные или индуцированные CD4+CD25+Foxp3+, ТФР β продуцирующие T_{x3} и ИЛ 10-продуцирующие Трег₁ клетки [51]. В экспериментальных исследованиях на мышах показано, что CD103+ ДК вызывают дифференциацию Foxp3+-регуляторных Т клеток за счет механизмов с участием ТФР β и ретиновой кислоты (РК), поступающей с пищей [52].

Оральная толерантность, вызванная частичной гидролизованной смесью на основе сывороточных белков

коровьего молока (рWH), приводит к индукции регуляторных Трег или T_{x1} , снижению относительного числа T_{x2} в мезентериальных лимфатических узлах. Трег и Т эффекторы скапливаются в собственной пластинке слизистой оболочки, где они могут участвовать в эффекторном иммунном ответе, направленном против специфических антигенов (рис. 2d). В экспериментальных работах толерантность, вызванная рWH, была связана с увеличением процентной доли Foxp3+ Трег и CD103+ ДК в мезентериальных лимфатических узлах [53, 54].

Ранее проведенные исследования показали, что детские молочные смеси с добавлением неперевариваемых олигосахаридов, содержащие нейтральные короткие галактоолигосахариды (scGOS) и фруктоолигосахариды с длинными цепями (lcFOS) в соотношении 9:1, вызывают функциональную супрессию с участием регуляторных Трег (рис. 2е). Смеси GFA (смеси, содержащие нейтральные короткие галактоолигосахариды и фруктоолигосахариды

Рис. 3. «Окно» формирования толерантности к продуктам питания (адаптировано из [65])



с длинными цепями в сочетании с пектиновыми кислотами олигосахаридами в соотношении 9:1:1) поддерживают развитие популяции толерогенных ДК и регуляторных Т клеток [55, 56].

Медиаторы эпителия, такие как РК и ТФР β , могут косвенно способствовать такому эффекту, поскольку они индуцируют CD103+ ДК. В случае аллергической сенсibilизации плазмocyты продуцируют аллерген-специфичный IgE или IgLC (рис. 2f), которые устремляются к мембране тучных клеток с последующей их дегрануляцией при повторном контакте с аллергеном (рис. 2g) [57, 58].

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ О СРОКАХ ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМОВ

Конец 90-х гг. прошлого века и начало XXI в. ознаменовались дискуссией о сроках введения прикормов. Все большее беспокойство у специалистов стала вызывать рекомендуемая ранее практика задержки введения прикорма до 6 мес как у детей из группы риска, так и уже имеющих проявления пищевой аллергии. Также бытует мнение, что если начать вводить прикормы до 3–4 мес жизни, увеличится риск формирования аллергических болезней. Обзор результатов 13 исследований (только одно из которых было контролируемым) продемонстрировал выраженную ассоциацию между наличием синдрома атопического дерматита/экземы и введением прикормов до возраста 4 мес, но без увеличения риска развития бронхиальной астмы, пищевой аллергии, аллергического ринита или эпидермальной сенсibilизации [59]. В больших популяционных мультицентровых исследованиях не было получено достоверного протективного эффекта при позднем введении прикормов на развитие «свистящего дыхания» у дошкольников и синдрома атопического дерматита/экземы. Наоборот, были получены результаты, свидетельствующие о значительном увеличении риска развития синдрома атопического дерматита/экземы при позднем введении яйца и молока [60]. Попытка отложить введение зерновых продуктов на возраст после 6 мес ассоциировалась с повышенным риском развития аллергии на пшеницу [61].

В ряде исследований сообщается, что раннее введение арахиса, коровьего молока и яйца в диету новорожденного ассоциируется со снижением риска развития аллергии на эти продукты [62, 63].

Большинство исследователей пришли к выводу, что как задержка введения прикорма после 6 мес, так и его

раннее введение могут увеличить, а не уменьшить риск развития иммунных нарушений и формирования пищевой аллергии [64, 65].

Существует неустойчивый баланс между необходимостью исключения белков, чтобы предотвратить раннюю сенсibilизацию, и их введением для формирования оральной толерантности [8, 66, 67]. Толерантность к пищевым аллергенам, как представляется, обусловлена регулярным ранним поступлением белков во время т.н. критического окна развития. Этот временной отрезок благоприятного (с точки зрения формирования толерантности) введения прикормов с минимальным риском развития аллергии (рис. 3) был разработан и утвержден отдельным экспертным комитетом и находится между 4-м и 7-м мес жизни ребенка [27].

Задержка с введением «чужеродных» антигенов в этот период может увеличить риск пищевой аллергии, целиакии и аутоиммунных заболеваний. Существуют также доказательства того, что другие факторы, такие как благоприятная колонизации в кишечнике и продолжение грудного вскармливания в течение всего периода, когда вводится прикорм, формируют толерантность и обуславливают защитный эффект [51].

Конечно, в группе риска по формированию аллергии существуют такие дети, которые и при раннем или позднем введении прикормов не разовьют аллергию. Аналогично этому, есть категория детей, которые, несмотря на соблюдение всех рекомендаций по снижению риска формирования аллергии, все равно могут развить пищевую или респираторную аллергию.

Суммируя сказанное выше, согласно существующим доказательствам для детей, находящихся в группе риска по развитию пищевой аллергии, лучшими рекомендациями будут исключительно грудное вскармливание до возраста 4 мес и сохранение грудного вскармливания при введении прикормов. В случае только искусственного вскармливания у детей из группы риска необходимо использовать гипоаллергенную смесь.

Рекомендации № 3 Согласительный документ по пищевой аллергии и анафилаксии. Первичная профилактика пищевой аллергии, 2014 (EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy, 2014) [27]

- Введение прикормов после 4 мес, согласно стандартной схеме введения и нутритивным рекомендациям, для всех детей вне зависимости от наличия атопической предрасположенности

МИКРОБИОТА КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИИ

Длительное время изменения микробиоты рассматривали в качестве одной из ведущих причин эпидемии аллергии и существенного стимула для нормального развития иммунной системы [68]. В настоящее время «гигиеническая» гипотеза (John Gerrard, 1976; David Strachan, 1989) сменилась гипотезой «microbial deprivation», т.е. недостаточная микробная колонизация с рождения — фактор риска развития аллергических заболеваний.

Хотя основное внимание исследователей сфокусировано на постнатальных эффектах микробиоты, появляется все больше данных и о ее внутриутробных эффектах [69, 70]. Кишечная микрофлора может оказать эпигенетическое влияние на экспрессию генов [17], особенно важное в течение критических периодов раннего развития. В большинстве проведенных исследований подчеркивается существенное изменение качества и количества микробного пейзажа у больных с аллергическими заболеваниями [71, 72].

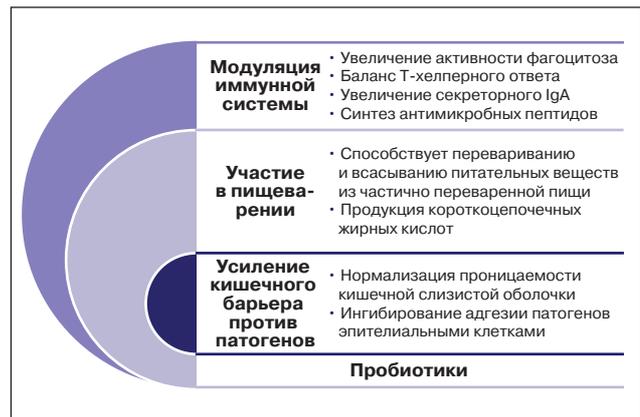
Основными доступными стратегиями профилактики до настоящего времени были пробиотические добавки (во время беременности и/или для новорожденных) или пребиотические олигосахариды (для новорожденных) для развития благоприятной микрофлоры в раннем грудном возрасте [73]. Потенциальные механизмы пробиотической иммуномодуляции включают усиление синтеза IgA и ИЛ 10, подавление фактора некроза опухоли β , ингибирование казеининдуцированной активации Т лимфоцитов, активацию сигнальных Toll-подобных рецепторов (TLR4). Микробиота в кишечной полости активирует ДК через TLR2/TLR4-сигнальные пути. Активированные ДК вызывают дифференцировку T_{H0} на подклассы (T_{H3} , T_{reg1}) Т-супрессоров через высвобождение ИЛ 10, стимулируя образование ТФР β и супрессию IgE (рис. 4) [74].

Несмотря на результаты более чем 19 рандомизированных контролируемых исследований (оконченных или еще продолжающихся), в которых оценивали вклад пробиотиков в профилактику аллергии, пока отсутствуют окончательные рекомендации по их использованию для профилактики аллергических болезней [75]. Мета-анализ 2010 г. показал, что существуют некоторые доказательства того, что про- или синбиотик, содержащий *Lactobacillus rhamnosus*, может снизить заболеваемость атопическим дерматитом/экземой у младенцев с высоким риском развития аллергических заболеваний. Кроме того, подчеркивается, что существуют и некоторые сведения о влиянии других пробиотиков на формирование аллергических болезней. К сожалению, влияние *L. rhamnosus* не подтверждено во всех исследованиях. Также нет доказательств того, что пробиотики предотвращают другие аллергические заболевания или формирование сенсibilизации [76].

Хотя пробиотики безопасны и применяются у недоношенных детей, известно несколько случаев бактериемии или гематогенной грибковой инфекции при назначении *LGG* и *Saccharomyces boulardii*.

По мнению экспертов, в опубликованном согласительном документе Всемирной аллергологической организации (WAO) в 2012 г. говорится: «...несмотря на обилие литературы, посвященной исследованию роли пробиотиков, наши знания в этой области пребывают по-прежнему в зачаточном состоянии. Существует необходимость фундаментальных исследований микробиоты у человека». В будущем фундаментальные исследования должны быть направлены на изучение клиниче-

Рис. 4. Механизм действия пробиотиков



ского, в т.ч. профилактического, эффекта пробиотиков и не только при аллергических болезнях [77].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкий спектр факторов взаимодействия человека и окружающей среды, особенно на ранних этапах развития ребенка, влияет на все звенья иммунного ответа. Рост числа заболеваний аллергической природы свидетельствует о существенных нарушениях в системе формирования естественной толерантности как на продукты питания, так и на аллергены окружающей среды. Оптимальная стратегия для решения этой проблемы заключается в разработке программы профилактики, основанной на результатах доказательной медицины по устранению той иммунологической ошибки, которая привела к срыву толерантности. Однако, несмотря на большое число исследований и наличие согласительных документов [78–80], в настоящее время это сделать сложно. К тому же определение самих причинных факторов, приводящих к потере толерантности, и того, что такое «оптимальный период» для введения продуктов, до сих пор остаются предметом дискуссии. В настоящее время активно изучают вопросы влияния микробного состава, питания и поллютантов на формирование аллергического заболевания, роль каждого из которых пока недостаточно ясна. Современные рекомендации по профилактике аллергии по-прежнему носят преимущественно ограничительный характер. Следует избегать контакта с сигаретным дымом, требуется сохранение грудного вскармливания и использование гидролизованных смесей, когда грудное вскармливание невозможно. Будущие исследования, вероятно, дадут возможность сформулировать более четкие рекомендации по использованию про- и пребиотиков с целью предотвращения аллергических заболеваний. Отсутствует также единое суждение о роли раннего введения аллергенных продуктов и возможного их протективного воздействия на развитие аллергических заболеваний. Несмотря на имеющиеся трудности, профилактика остается лучшей долгосрочной стратегией снижения бремени аллергических заболеваний.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Nutricia.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пищевая аллергия. Руководство для врачей. Под ред А.А. Баранова. М.: ПедиатрЪ. 2013. 48 с.
2. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации. Под ред. А.А. Баранова и др. М.: ПедиатрЪ. 2014. 48 с.
3. Prescott S. L., Allen K. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011; 22: 155–160.
4. Osborne N.J., Koplin J.J., Martin P.E., Gurrin L.C., Lowe A.J., Matheson M.C. et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 668–676.
5. Атопический дерматит: руководство для врачей. Болезни детского возраста от А до Я. Вып. 6. Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М.: ПедиатрЪ. 2014. 72 с.
6. Burks W.A., Tang M., Sicherer S., Muraro A., Eigenmann P.E., Ebisawa M., Fiocchi A. ICON: Food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 906–920.
7. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 1187–1197.
8. Новик Г.А. Формирование пищевой толерантности у детей с аллергией к белкам коровьего молока. *Лечащий врач.* 2014; 6: 55–61.
9. 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: 6.
10. Roduit C., Frei R., Loss G., Buchele G., Weber J., Depner M., Loeliger S., Dalphin M.L., Roponen M., Hyvarinen A., Riedler J., Dalphin J.C., Pekkanen J., von Mutius E., Braun-Fahrlander C., Lauener R. Protection Against Allergy—Study in Rural Environments study group. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130 (1): 130–136. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.043.
11. Dutch Nutrition Institute. Food allergy standard for infants. *ACI Int.* 2000; 12: 68–76.
12. Prescott S. L., Macaubas C., Smallacombe T., Holt B.J., Sly P.D., Loh R., Holt P.G. Reciprocal age-related patterns of allergen-specific T-cell immunity in normal vs. atopic infants. *Clin. Exp Allergy.* 1998; 28 (Suppl. 5): 39–44; discussion 50–51.
13. Tulic M., Forsberg A., Hodder M., McCarthy S., Martino D., de Vaz N. et al: Differences in the developmental trajectory of innate microbial responses in atopic and normal children: new insights into immune ontogeny. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 470.e1–478.e1.
14. Mowat A.M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat. Rev. Immunol.* 2003; 3: 331–341.
15. Iliev I. D., Matteoli G., Rescigno M. The yin and yang of intestinal epithelial cells in controlling dendritic cell function. *J. Exp. Med.* 2007; 204: 2253–2257.
16. Iliev I. D., Spadoni I., Mileti E., Matteoli G., Sonzogni A., Sampietro G.M., Foschi D., Caprioli F., Viale G., Rescigno M. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. *Gut.* 2009; 58: 1481–1489.
17. Hopper J.L., Jenkins M.A., Carlin J.B., Giles G.G. Increase in the self-reported prevalence of asthma and hay fever in adults over the last generation: a matched parent-offspring study. *Aust. J. Public Health.* 1995; 19: 120–124.
18. Peat J., van den Berg R., Green W., Mellis C., Leeder S., Woolcock A. Changing prevalence of asthma in Australian school children. *BMJ.* 1994; 308: 1591–1596.
19. Tarini B.A., Carroll A.E., Sox C.M., Christakis D.A. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2006; 160: 502–507.
20. Woodcock A., Lowe L.A., Murray C.S., Simpson B.M., Pipis S.D., Kissen P. et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 433–439.
21. Prescott S., Nowak-Wegrzyn A. Strategies to prevent or reduce allergic disease. *Ann. Nutr. Metab.* 2011; 59 (Suppl. 1): 28–42.
22. Arshad S.H., Bateman B., Sadeghnejad A., Gant C., Matthews S.M. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 307–313.
23. Lack G., Fox D., Northstone K., Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 977–985.
24. Fox A.T., Sasieni P., du Toit G., Syed H., Lack G. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123: 417–423.
25. Falth-Magnusson K., Kjellman N.I. Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy — a 5-year follow-up of a randomized study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 89 (3): 709–713.
26. Shaheen S.O., Northstone K., Newson R.B., Emmett P.M., Sherriff A., Henderson A.J. Dietary patterns in pregnancy and respiratory and atopic outcomes in childhood. *Thorax.* 2009; 64 (5): 411–417. DOI: 10.1136/thx.2008.104703.
27. Muraro A., Halken S., Arshad S.H., Beyer K., Dubois A.E.J., Du Toit G., Eigenmann P.A., Grimshaw K.E.C., Hoest A., Lack G., O'Mahony L., Papadopoulos N.G., Panesar S., Prescott S., Roberts G., de Silva D., Venter C., Verhasselt V., Akdis A.C., Sheikh A. on behalf of EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014; 69: 590–601.
28. Sicherer S.H., Wood R.A., Stablein D., Lindblad R., Burks A.W., Liu A.H. et al: Maternal consumption of peanut during pregnancy is associated with peanut sensitization in atopic infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 1191–1197.
29. DesRoches A., Infante-Rivard C., Paradis L., Paradis J., Hadad E. Peanut allergy: is maternal transmission of antigens during pregnancy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 20: 289–294.
30. Lopez-Exposito I., Song Y., Jarvinen K.M., Srivastava K., Li X.M. Maternal peanut exposure during pregnancy and lactation reduces peanut allergy risk in offspring. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124: 1039–1046.
31. Penttila I. Effects of transforming growth factor-beta and formula feeding on systemic immune responses to dietary beta-lactoglobulin in allergy-prone rats. *Pediatr. Res.* 2006; 59: 650–655.
32. Verhasselt V., Milcent V., Cazareth J., Kanda A., Fleury S., Dombrowicz D. et al: Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. *Nat. Med.* 2008; 14: 170–175.
33. Ivarsson A., Hernell O., Stenlund H., Persson L.A. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 75: 914–921.
34. Verhasselt V. Neonatal tolerance under breastfeeding influence: the presence of allergen and transforming growth factor- β in breast milk protects the progeny from allergic asthma. *J. Pediatr.* 2010; 156: 16–20.
35. Rautava S., Walker W.A. Academy of Breastfeeding Medicine founder's lecture 2008: breastfeeding — an extrauterine link between mother and child. *Breastfeed. Med.* 2009; 4: 3–10.
36. Duchon K., Thorell L. Nucleotide and polyamine levels in colostrum and mature milk in relation to maternal atopy and atopic development in the children. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 1338–1343.
37. Rothenbacher D., Weyermann M., Beermann C., Brenner H. Breastfeeding, soluble CD14 concentration in breast milk and risk of atopic dermatitis and asthma in early childhood: birth cohort study. *Clin. Exp. Allergy.* 2005; 35: 1014–1021.
38. Host A., Husby S., Osterballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk. *Acta Paediatr. Scand.* 1988; 77 (5): 663–670.
39. Saarinen K.M., Juntunen-Backman K., Jarvenpaa A.L., Kuitunen P., Lope L., Renlund M., Siivola M., Savilahti E. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (2 Pt. 1): 457–461.
40. Yang Y.W., Tsai C.L., Lu C.Y. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Brit. J. Dermatol.* 2009; 161 (2): 373–383.
41. Osborn D.A., Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD003664.

42. von Berg A., Filipiak-Pittroff B., Kramer U., Link E., Bollrath C., Brockow I. et al: Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 1442–1447.
43. Sinn J., Osborn D.A. Primary prevention with hydrolysed formula: does it change natural onset of allergic disease? *Clin. Exp. Allergy.* 2010; 40: 534–535.
44. Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W., Jones S.M., Sampson H.A., Wood R.A. 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: 1–58.
45. Greer F.R., Sicherer S.H., Burks A.W. 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: 183–191.
46. von Berg A., Koletzko S., Grubl A., Filipiak-Pittroff B., Wichmann H.E., Bauer C.P. 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. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 533–540.
47. von Berg A., Koletzko S., Filipiak-Pittroff B., Laubereau B., Grubl A., Wichmann H.E. et al. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 718–725.
48. von Berg A., Filipiak-Pittroff B., Kramer U., Hoffmann B., Link E., Beckmann C., Hoffmann U., Reinhardt D., Grubl A., Heinrich J., Wichmann E., Bauer C.-P., Koletzko S., Berdel D. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (6): 1565–1573.
49. Johansson-Lindbom B., Svensson M., Pabst O., Palmqvist C., Marquez G., Forster R., Agace W.W. Functional specialization of gut CD103+ dendritic cells in the regulation of tissue-selective T cell homing. *J Exp Med.* 2005; 202: 1063–1073.
50. Jaensson E., Uronen-Hansson H., Pabst O., Eksteen B., Tian J., Coombes J.L., Berg P.L., Davidsson T., Powrie F., Johansson-Lindbom B., Agace W.W. Small intestinal CD103+ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans. *J. Exp. Med.* 2008; 205: 2139–2149.
51. van Esch B. Cow's milk allergy. Avoidance versus tolerance: new concepts for allergy management. *Utrecht, the Netherlands.* 2011.
52. Benson M.J., Pino-Lagos K., Roseblatt M., Noelle R.J. All-trans retinoic acid mediates enhanced T reg cell growth, differentiation, and gut homing in the face of high levels of co-stimulation. *J. Exp. Med.* 2007; 204: 1765–1774.
53. Chehade M., Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 3–12.
54. Mowat A.M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat. Rev. Immunol.* 2003; 3: 331–341.
55. van't Land B., Schijf M., van Esch B.C., van Bergenhenegouwen J., Bastiaans J., Schouten B., Boon L., Garssen J. Regulatory T-cells have a prominent role in the immune modulated vaccine response by specific oligosaccharides. *Vaccine.* 2010; 28: 5711–5717.
56. Schouten B., van Esch B.C., Hofman G.A., Boon L., Knippels L.M., Willemsen L.E., Garssen J. Oligosaccharide-induced whey-specific CD25 (+) regulatory T-cells are involved in the suppression of cow milk allergy in mice. *J. Nutr.* 2010; 140: 835–841.
57. Iliev I.D., Matteoli G., Rescigno M. The yin and yang of intestinal epithelial cells in controlling dendritic cell function. *J. Exp. Med.* 2007; 204: 2253–2257.
58. Iliev I.D., Spadoni I., Mileti E., Matteoli G., Sonzogni A., Sampietro G.M., Foschi D., Caprioli F., Viale G., Rescigno M. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. *Gut.* 2009; 58: 1481–1489.
59. Tarini B.A., Carroll A.E., Sox C.M., Christakis D.A. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Arch Pediatr. Adolesc. Med.* 2006; 160: 502–507.
60. Zutavern A., von Mutius E., Harris J., Mills P., Moffat S., White C. et al: The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch. Dis. Child.* 2004; 89: 303–308.
61. Poole J.A., Barriga K., Leung D.Y.M., Hoffman D.R., Eisenbarth G., Rewers M. et al. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics.* 2006; 117: 2175–2182.
62. du Toit G., Katz Y., Sasieni P., Mesher D., Maleki S.J., Fisher H.R. et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 984–991.
63. Katz Y., Rajuan N., Goldberg M.R., Eisenberg E., Heyman E., Cohen A. et al: Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 77.e1–82.e1.
64. Greer F.R., Sicherer S.H., Burks A.W. 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: 183–191.
65. Prescott S.L., Smith P., Tang M.L.K., Palmer D.J., Sinn J., Huntley S.J. et al. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008; 19: 375–380.
66. Новик Г.А. Пищевая аллергия у детей раннего возраста. *Лечащий врач.* 2011; 4: 54–61.
67. Новик Г.А., Ткаченко М.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей. *Лечащий врач.* 2012; 1: 16–25.
68. Sudo N., Sawamura S., Tanaka K., Aiba Y., Kubo C., Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J. Immunol.* 1997; 159: 1739–1745.
69. Schaub B., Liu J., Hoppler S., Schleich I., Huehn J., Olek S. et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123: 774.e5–782.e5.
70. Blumer N., Sel S., Virna S., Patrascan C.C., Zimmermann S., Herz U. et al. Perinatal maternal application of *Lactobacillus rhamnosus* GG suppresses allergic airway inflammation in mouse offspring. *Clin. Exp. Allergy.* 2007; 37: 348–357.
71. Kalliomaki M., Kirjavainen P., Eerola E., Kero P., Salminen S., Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 129–134.
72. Shen H., Huang H., Wang J., Ye S., Li W., Wang K. et al. Neonatal vaccination with *Bacillus Calmette-Guerin* elicits long-term protection in mouse-allergic responses. *Allergy.* 2008; 63: 555–563.
73. Johannsen H., Prescott S.L. Practical probiotics, probiotics and synbiotics for allergists: how useful are they? *Clin. Exp. Allergy.* 2009; 39: 1801–1814.
74. Prescott S.L., Bjorksten B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 255–262.
75. West C.E., Prescott S.L. Probiotics and probiotics for prevention of allergic disease. In: UpToDate. D.S. Basow (ed.). *Waltham: UpTo-Date.* 2011.
76. Kopp M.V., Hennemuth I., Heinzmann A., Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus* GG supplementation. *Pediatrics.* 2008; 121: 850–856.
77. Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper. *WAO J.* 2012; 5: 148–167.
78. World Allergy Organization (WAO). Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010; 21 (Suppl. 21): 1–125.
79. Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W., Jones S.M., Sampson H.A., Wood R.A. 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: 1–58.
80. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J.A., Heuschkel R., Husby S., Mearin M.L., Papadopoulou A., Rummel F.M., Staiano A., Schappi M.G., Vandenplas Y. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 55: 221–229.