

С.Е. Украинцев

Медицинский директор ООО «Нестле Россия», Москва, Российская Федерация

Профилактика аллергии: от иммунологии беременности до вскармливания детей первых месяцев жизни

Контактная информация:

Украинцев Сергей Евгеньевич, медицинский директор ООО «Нестле Россия»

Адрес: 115054, Москва, Павелецкая площадь, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 725-70-00, e-mail: sergey.ukraintsev@ru.nestle.com

Статья поступила: 02.11.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Обоснованный интерес аллергологов вызывает продолжающееся увеличение числа случаев аллергических болезней в детской популяции. В статье рассмотрены основные механизмы формирования иммунологического ответа в свете модуляции риска развития аллергии у ребенка. Обсуждается новый подход к назначению гипоаллергенных диет здоровым беременным и кормящим женщинам с точки зрения профилактики аллергии у ребенка. Отдельный раздел посвящен влиянию режима вскармливания ребенка в первые месяцы жизни на риск формирования аллергии в старшем возрасте, а также ключевые механизмы формирования феномена оральной толерантности. Результаты исследований иммунологических процессов, лежащих в основе феномена оральной толерантности, подтверждают возможность снижения риска формирования аллергии к белкам коровьего молока у детей, находящихся на искусственном вскармливании, с помощью смесей на основе гидролизованного белка.

Ключевые слова: беременность, иммунитет, вскармливание, новорожденные, оральная толерантность, профилактика аллергии.

(Для цитирования: Украинцев С. Е. Профилактика аллергии: от иммунологии беременности до вскармливания детей первых месяцев жизни. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (6): 604–609. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1658)

ВВЕДЕНИЕ

Продолжающийся рост числа случаев аллергических заболеваний в детской популяции вызывает обоснованный интерес специалистов в области педиатрической аллергологии. Создаются и совершенствуются алгоритмы диетотерапии, рекомендуемые для лечения детей с симптомами пищевой аллергии, причем подходы к назначению специализированных продуктов для детей первого года жизни в них во многом схожи. Разработаны и активно внедряются и интерактивные инструменты для диагностики и оценки степени тяжести аллергических заболеваний у детей, что должно помочь

практикующим врачам в процессе диагностики и лечения пищевой аллергии [1]. Не умаляя актуальности совершенствования методов терапии пищевой аллергии у детей, следует отметить, что первичная профилактика формирования сенсibilизации к пищевым аллергенам является единственным, по-настоящему эффективным инструментом снижения распространенности этой патологии среди детей. В этой связи наиболее широко обсуждается возможность формирования у детей так называемой пищевой толерантности — физиологического феномена, основу которого составляет предположение «избыточного» иммунного ответа к пищевым

Sergey Y. Ukraintsev

Medical Director of Nestle Russia LLC, Moscow, Russian Federation

Prevention of Allergy: From Immunology of Pregnancy To Infant Feeding in the First Months of Life

The continued increase in the incidence of allergic diseases in children population generates reasonable interest of allergists. The article describes the basic mechanisms of immunological response in light of the allergy risk modulation in children. It discusses a new approach to the prescription of hypoallergenic diets for healthy pregnant and lactating women to prevent allergies in children. A separate section examines the influence of the infant feeding mode in the first months of life on the risk of formation of allergies as a child grows, as well as key mechanisms for the formation of the oral tolerance phenomenon. The results from the study of immunological processes that underlie the phenomenon of oral tolerance confirm the ability to reduce the risk of formation of cow's milk protein allergy in formula-fed infants by using formulas based on hydrolysed protein.

Key words: pregnancy, immunity, feeding, newborns, oral tolerance, allergy prevention.

(For citation: Ukraintsev Sergey Y. Prevention of Allergy: From Immunology of Pregnancy To Infant Feeding in the First Months of Life. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (6): 604–609. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1658)

аллергенам, выражающееся в появлении симптомов пищевой аллергии (кожных, респираторных) со стороны желудочно-кишечного тракта или их сочетания.

ИММУНОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РИСК РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИИ

Среди мероприятий, направленных на предупреждение формирования аллергии у ребенка, до сих пор используется назначение так называемых гипоаллергенных диет здоровым беременным и кормящим матерям. В соответствии с этой стратегией, ограничение контакта ребенка с «облигатными» аллергенами в ранние периоды жизни снижает риск развития сенсibilизации к ним, а следовательно, и риск развития пищевой аллергии. В последние годы целесообразность такого подхода подверглась значительному пересмотру, и существующие научные рекомендации говорят о нецелесообразности назначения ограничительных диет здоровым беременным и кормящим женщинам, в том числе при имеющемся риске развития аллергии у ребенка [2]. Понять возможные причины неэффективности гипоаллергенных диет у беременных женщин можно, рассмотрев особенности функционирования их иммунной системы в период вынашивания. Возможность роста и развития ребенка в организме матери в течение достаточно длительного промежутка времени — удивительный феномен с точки зрения иммунологии, поскольку ребенок иммунологически гомологичен матери лишь «наполовину», вторая часть набора антигенов происходит от отца и, по сути, является чужеродной для организма матери. Тем не менее в случаях успешного протекания беременности становятся возможными не только имплантация зиготы, но и питание и рост ребенка в организме матери в течение 9 мес. Ранее считалось, что плацента является своеобразным барьером, отделяющим иммунную систему матери от ребенка, препятствуя таким образом его отторжению. Кроме того, высказывались предположения об «антигенной инертности» организма ребенка, а также снижении уровня активности иммунного ответа у женщины во время беременности в качестве факторов, с помощью которых пытались объяснить феномен вынашивания беременности [3].

Сегодня понятно, что иммунологически непроницаемого барьера между организмом матери и развивающимся ребенком нет. Более того, происходит активный обмен антигенным материалом, позволяющим поддерживать иммунологический баланс в системе «мать–ребенок», при этом плацента, по-видимому, является основным регулятором этого процесса [4]. Адаптация иммунного ответа организма матери к потенциальной беременности наиболее активно начинается в момент контакта семенной жидкости и сперматозоидов отца со слизистой оболочкой половых путей женщины. В ответ на поступление этих биологических сред, несущих в себе большое количество не только антигенов отца ребенка, но и важных иммунорегуляторных факторов, происходит трансформация иммунного окружения в области имплантации плодного яйца в сторону увеличения количества Т-регуляторных клеток, играющих важнейшую роль в формировании феномена иммунологической толерантности, который лежит в основе успешного сохранения и вынашивания беременности. Местно Т-регуляторные клетки ограничивают избыточную активность Т-хелперов 1-го типа, препятствуя отторжению формирующегося пло-

да. Накапливаются они и в системном кровотоке матери, где осуществляют контроль за иммунным ответом в отношении антигенов ребенка, поступающих в организм матери. Большое количество Т-регуляторных клеток накапливается и на границе «мать–плод», где они, по-видимому, призваны осуществлять контроль за «трафиком» иммунологически активных веществ [5]. Безусловно, иммунное взаимодействие матери и ребенка гораздо сложнее, и в него вовлечены, помимо многочисленных типов иммунокомпетентных клеток и цитокинов, различные гормоны и другие факторы, но роль Т-регуляторных клеток в формировании иммунологического баланса, скорее всего, является одной из важнейших. Возможно, именно благодаря этому сложному и эффективному иммунологическому механизму ограничительные диеты с полным исключением высокоаллергенных продуктов из рациона здоровой беременной женщины из «группы риска» по развитию аллергии не оказывают значимого влияния на риск развития аллергии у ребенка: иммунный статус в системе «мать–ребенок» эффективно способствует становлению толерантности, препятствуя формированию избыточного иммунного ответа. Присутствие небольших количеств аллергенов в диете матери может способствовать раннему «знакомству» с ними ребенка еще внутриутробно, учитывая способность многих аллергенов, в том числе бета-лактоглобулина коровьего молока, преодолевать плацентарный барьер [6].

При этом важно помнить, что отсутствие эффективности гипоаллергенных диет у здоровых беременных и кормящих женщин в отношении снижения риска развития аллергии у их детей вовсе не означает отсутствия необходимости в диетологических рекомендациях для этих категорий женщин вообще. Потенциально аллергенные продукты могут присутствовать в рационе, но в ограниченных количествах, а в случаях уже имеющихся симптомов пищевой аллергии у матери и/или ее ребенка, безусловно, должна назначаться диетотерапия с исключением причинно-значимых аллергенов.

ВСКАРМЛИВАНИЕ РЕБЕНКА ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ И РИСК РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИИ

Естественное вскармливание

После рождения ребенка вид вскармливания становится ведущим фактором, влияющим на риск развития пищевой аллергии. Исключительно грудное вскармливание ребенка как минимум в первые 4 мес жизни оказывает защитный эффект в отношении развития аллергии: это справедливо в отношении атопического дерматита и рецидивирующих эпизодов бронхиальной обструкции [7]. Протективный эффект грудного молока в отношении риска развития аллергии у ребенка связан, по-видимому, с многочисленными факторами, входящими в его состав, в том числе с иммунокомпетентными клетками, цитокинами, иммуноглобулинами и др. Значимым фактором является и присутствие в грудном молоке небольших количеств аллергенов из диеты кормящей матери (небольшими эти количества будут только в случае отсутствия избыточного их количества в рационе женщины). Примерно у 50% кормящих женщин в грудном молоке обнаруживаются основные пищевые аллергены, такие как белки коровьего молока и яичного белка, аллергены злаковых и др., причем появляются они в грудном молоке уже через 1–6 ч после употребления кормящей

женщиной этих продуктов в пищу [8]. Подтверждением возможности участия следовых количеств аллергенов в грудном молоке в формировании толерантности к ним служат результаты исследования с полным исключением молочных продуктов из рациона кормящих женщин: это не только не приводило к снижению частоты аллергии у их детей, а, наоборот, риск развития молочной аллергии в более старшем возрасте у них только увеличивался. Авторы исследования отмечают, что в грудном молоке у матерей, получавших безмолочную диету, наблюдались статистически значимо более низкие уровни иммуноглобулина А, специфического к бета-лактоглобулину и казеинам, по сравнению с матерями, в рационе которых молочные продукты были сохранены. Схожие низкие уровни антител класса G в отношении бета-лактоглобулина и казеинов отмечались и в сыворотке крови у их детей, и эти низкие показатели имели положительную корреляцию с частотой развития аллергии к белкам коровьего молока [9]. Эти данные подтверждают отмеченные выше рекомендации о нецелесообразности назначения строгих ограничительных гипоаллергенных диет как здоровым беременным, так и здоровым кормящим женщинам. В то же время наличие аллергических заболеваний (не только пищевой аллергии) у матери требует эффективной терапии для установления контроля над симптомами заболевания, поскольку в этих ситуациях направленность иммунного ответа значимо сдвигается в сторону преобладания Th2 ответа [10].

Искусственное вскармливание

Учитывая значимость белков коровьего молока в появлении сенсибилизации или первых симптомов пищевой аллергии у детей раннего возраста, современные подходы диетопрофилактики пищевой аллергии у детей на искусственном вскармливании направлены именно на формирование толерантности в отношении этой группы белков. Существовавшая ранее стратегия исключения аллергенов из рациона ребенка на искусственном вскармливании с целью снижения риска развития аллергии к ним заслуживает отдельного обсуждения. Осуществление этой стратегии предполагало использование детских молочных смесей, в которых белковый компонент отличен от белков коровьего молока. В реальности существует не так много вариантов замены белков коровьего молока в детских молочных смесях: использование молока других животных (единственный «легальный» вариант — белки козьего молока) или изолята соевого белка.

Смеси на основе цельных белков козьего молока — альтернатива смесям на основе цельных белков коровьего молока, но лишь для вскармливания здоровых детей. Обсуждение декларируемых преимуществ смесей на основе козьего молока в сравнении со смесями на основе белков коровьего молока выходит за рамки темы данной статьи. Профилактический эффект этих продуктов в отношении риска развития аллергии не доказан, и смеси на основе козьего молока не фигурируют ни в одних современных международных рекомендациях как вариант вскармливания детей для профилактики или лечения аллергии.

Вторым наиболее часто обсуждаемым вариантом смесей, белковый компонент которых представлен альтернативой белкам коровьего молока, являются сме-

си на основе изолята белков сои. Профилактическая эффективность этой группы смесей не доказана [11], а возрастные ограничения по применению (у детей в возрасте старше 6 мес) не позволяют рассматривать и смеси на основе изолята соевого белка в стратегии первичной профилактики аллергии у детей на искусственном вскармливании.

Таким образом, стратегия полного исключения белков коровьего молока из рациона ребенка на искусственном вскармливании с целью снижения риска развития аллергии к ним является стратегией устаревшей и не доказавшей своей эффективности.

ФОРМИРОВАНИЕ ОРАЛЬНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ: ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ МЕХАНИЗМА

Активное формирование пищевой толерантности на сегодняшний день выглядит научно обоснованным подходом к осуществлению первичной профилактики аллергии, доказавшим свою состоятельность и эффективность. Сам феномен пищевой (называемой иногда «оральной», т.е. по пути поступления аллергена в организм ребенка) толерантности — это условие выживания, поскольку без его существования любой прием пищи сопровождался бы потенциально фатальной аллергической реакцией на белки пищи. Успешность формирования оральной толерантности в отношении пищевых белков зависит от многих факторов:

- генетического и эпигенетического «пейзажа»;
- возраста ребенка;
- дозы поступающего в желудочно-кишечный тракт белка;
- антигенной структуры и состава этого белка;
- состояния кишечного барьера;
- состава кишечной микробиоты;
- состояния местного иммунитета.

Детальное понимание всех процессов, происходящих в ходе формирования оральной толерантности, пока недоступно. Однако существует достаточное количество научных данных, позволяющих идентифицировать основные события и основных «участников» этого процесса. Схематически (и упрощенно) формирование оральной толерантности проходит следующим образом.

1. Цельные молекулы белков пищи способны проникать через эпителиальный барьер кишки. Описано несколько путей, благодаря которым крупные молекулы способны в неизменном виде достигать подслизистого слоя: с помощью межэпителиальных дендритных клеток, осуществляющих сэмплинг содержимого просвета кишки; при участии лимфоидассоциированных М клеток; парацеллюлярно через межклеточные соединения; трансцеллюлярно путем образования экзосом.
2. Молекула белка представляется антигенпрезентирующим клеткам, роль которых выполняют дендритные клетки. Дальнейший ход событий зависит от так называемых костимулирующих факторов, которые оказывают влияние на то, в каком направлении будет происходить дифференцировка антигенпрезентирующих клеток после их встречи с молекулой белка.
3. При наличии таких костимулирующих факторов, как, например, интерлейкин 10 или трансформирующий фактор роста β , антигенпрезентирующая клетка становится толерогенной. Спектр костимулирующих фак-

торов во многом зависит от состояния кишечной микробиоты, поэтому ее важность в формировании оральной толерантности чрезвычайно велика (актуальность этой темы требует отдельного обсуждения на страницах журнала).

4. Толерогенные дендритные клетки способны управлять дифференцировкой наивных Т-клеток в направлении их «превращения» в Т-регуляторные клетки, которые являются еще одним ключевым звеном в формировании процесса оральной толерантности, поддерживая баланс между Т-хелперами 1-го и 2-го типов, предупреждая избыточную активацию последних.

Безусловно, процесс формирования оральной толерантности, описанный выше в виде весьма упрощенной схемы, гораздо сложнее и включает в себя гораздо большее число иммунокомпетентных клеток и цитокинов, способных оказывать влияние на течение этого процесса, а некоторые его звенья только предстоит расшифровать. В частности, сами энтероциты выполняют целый ряд функций, сопряженных с процессами формирования иммунологической толерантности к пищевым и бактериальным антигенам. В современной научной литературе описываются несколько механизмов участия энтероцитов в формировании пищевой толерантности [12].

- Благодаря наличию тесных соединений между клетками энтероциты препятствуют проникновению антигенов в подслизистое пространство. Однако представление о тесных соединениях, как о полностью непроницаемом барьере, выглядит чрезмерно упрощенно. Проницаемость этого барьера увеличивается в присутствии избыточного количества провоспалительных цитокинов [13]. В этой связи особую значимость приобретает поддержание оптимального состава кишечной микробиоты как фактора, определяющего баланс про- и провоспалительного ответа в окружении эпителиоцитов.
- Сами энтероциты способны оказывать влияние на процессы становления иммунологической толерантности благодаря экспрессии TLR и NOD-like рецепторов, играющих важную роль в поддержании иммунологического баланса.
- Энтероциты обладают способностью секретировать цитокины, например тимический стромальный липопротеин, наделенный способностью не только снижать уровень воспаления, но и стимулировать генерацию Т-регуляторных клеток — один из ключевых процессов в становлении толерантности [14].
- Особые клетки в составе монослоя эпителиоцитов, так называемые М-клетки, не принимают участия во всасывании нутриентов. Их роль состоит в презентации антигенов иммунокомпетентным клеткам в пейеровых бляшках, с которыми М-клетки связаны анатомически. Этот процесс является важнейшим этапом становления толерантности [15].
- Аминокислотный профиль, размер и доза пептидов, по-видимому, играют решающую роль в успешности становления толерантности.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ДЕТСКИХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ

Существование феномена оральной толерантности не вызывает сомнений, а наличие клинических доказа-

тельств возможности ее формирования у детей раннего возраста вселяет надежду на эффективность этого подхода к снижению риска развития аллергии у детей. Грудное вскармливание благодаря его способности не только обеспечивать адекватный рост и развитие ребенка в младенчестве, но и снижать риск самых разных заболеваний в более старшем возрасте остается оптимальным видом вскармливания для детей первого года жизни. Создание детских молочных смесей преследует ту же цель — максимально снизить риски развития заболеваний в старшем возрасте у детей, по различным причинам не получавших грудного молока.

Количество научных исследований, подтверждающих эффективность применения у детей на искусственном вскармливании смесей на основе частично гидролизованного белка для профилактики аллергии, продолжает увеличиваться. Своеобразным «флагманом» этих работ служит исследование GINI (German Infant Nutrition Intervention study) — самое масштабное (более 2,5 тыс. детей на момент начала работы) независимое исследование, посвященное изучению эффективности различных смесей в профилактике аллергии у детей из группы риска. Промежуточные итоги наблюдения за детьми через 3, 6 и 10 лет от начала исследования последовательно подтверждали эффективность смеси на основе частично гидролизованного сывороточного белка в значимом снижении риска атопического дерматита [16–18]. В начале текущего года были опубликованы результаты 15-летнего наблюдения за детьми, участвовавшими в исследовании GINI [19]. Эффективность смеси на основе частично гидролизованного сывороточного белка в снижении риска развития атопического дерматита была подтверждена и в этом временном интервале: риск развития атопического дерматита в группе детей, получавших смесь 15 лет назад, снижалась на 38%. В этой возрастной группе впервые был получен эффект в отношении снижения частоты не только кожных, но и респираторных проявлений аллергии: в группе детей, получавших смесь на основе частично гидролизованного сывороточного белка, на 33% снижался риск развития аллергического ринита.

Помимо доказанной эффективности конкретной смеси на основе частично гидролизованного белка (NAN гипоаллергенный) в снижении риска развития атопического дерматита, исследование GINI дало неожиданный результат, позволивший полностью пересмотреть подходы к выбору смеси для профилактики аллергии. Изначально в исследование были включены четыре смеси: стандартная, на основе негидролизованного белка; смесь на основе частично гидролизованного сывороточного белка; смесь на основе высокогидролизованного сывороточного белка и смесь на основе высокогидролизованного казеина. Профилактическая эффективность, как отмечено выше, была продемонстрирована для частичного гидролизата, но не только для него. Второй смесью, показавшей не меньшую эффективность (как в отношении кожных, так и респираторных проявлений аллергии через 15 лет), неожиданно стал казеиновый гидролизат, причем его профилактическая эффективность также сохранялась на протяжении всего времени наблюдения за детьми, участвовавшими в исследовании. А вот смесь на основе высокогидролизованного сывороточного белка не показала значимой эффектив-

ности в снижении риска развития аллергии ни на одном из этапов проведения работы, как и смесь на основе интактного белка.

Эти неожиданные результаты становятся объяснимыми, учитывая описанные выше механизмы формирования оральной толерантности. Вид белка, степень гидролиза и технология его получения определяют «пептидный пейзаж» гидролизата и, соответственно, его эффективность (или неэффективность) в формировании оральной толерантности. Данные о различиях в эффективности разных гидролизатов легли в основу регуляторных документов, регламентирующих состав детских молочных смесей. Профилактическим гидролизатом в них отведено отдельное место, что лишним раз подтверждает значимость и необходимость дифференцированного подхода к выбору смесей для снижения риска развития аллергии у ребенка. Опубликованный в 2016 г. текст нового регуляторного документа Европейской комиссии [20] в разделе 2.3 «Детские молочные смеси, произведенные на основе гидролизованных белков», помимо минимального и максимального количества белка определяет и конкретные требования к белку, который должен использоваться в составе профилактических гидролизатов:

«2.3.1. Источник белка

Деминерализованная молочная сыворотка, полученная из коровьего молока путем энзиматической преципитации с использованием химозина, состоящая:

- а) из 63% изолята сывороточных белков, свободных от казеин-гликомакропептида и
- б) 37% концентрата сывороточных белков.

2.3.2. Обработка белка

Двухступенчатый гидролиз с использованием трипсина с тепловой обработкой (в течение 3–10 мин при температуре от 80 до 100°C) в промежутке между двумя ступенями гидролиза».

Эти рекомендации дополняют опубликованные ранее требования Европейского агентства по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA) к профилактическим гидролизатам: «Критерии, описанные в отношении профилактических гидролизатов в

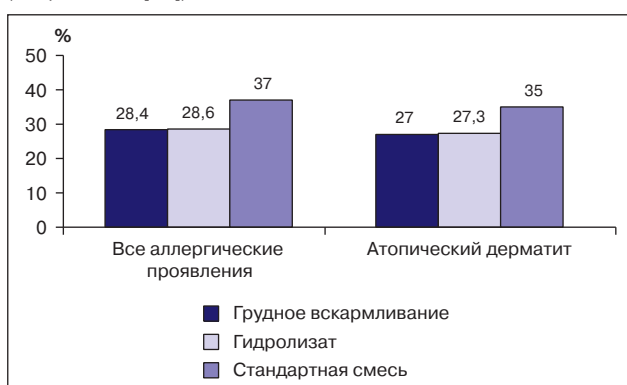
Директиве 2006/141/ЕС, не могут сами по себе служить критерием эффективности смеси в снижении риска развития аллергии к белкам коровьего молока. Необходимо проведение клинических исследований для подтверждения способности конкретной смеси снижать в ближайшей или долгосрочной перспективе риск развития аллергии у детей из группы риска по развитию аллергии, не получающих грудного молока» [21]. Данные о неодинаковой профилактической эффективности смесей на основе частично гидролизованного белка подтверщаются и в рекомендациях профессиональных педиатрических сообществ [22]. Столь детальные требования к источнику и способу гидролиза белка, а также требования к проведению клинических исследований, подтверждающих профилактическую эффективность каждой конкретной смеси, свидетельствуют о разнородности группы «профилактических гидролизатов» с точки зрения способности отдельных смесей значимо снижать риск развития аллергии у детей на искусственном вскармливании.

В реальной жизни определить группу риска по развитию аллергии можно лишь тогда, когда точно известен аллергологический анамнез родителей и/или ближайших родственников ребенка. Отсутствие (чаще всего — со слов родителей) аллергических заболеваний в семье не позволяет исключить риск развития аллергии у ребенка: даже в случаях подтвержденного отсутствия аллергии у родителей риск ее развития у ребенка все равно сохраняется; предрасположенность к аллергии у родителей может реализоваться в виде конкретного заболевания уже после рождения ребенка. В последние годы целесообразность назначения смесей на основе частично гидролизованного белка всем здоровым детям вне связи с наличием или отсутствием риска по развитию аллергической патологии обсуждается специалистами детскими диетологами и педиатрами. В некоторых медицинских центрах эта практика уже взята на вооружение: таким образом удается избежать назначения смеси на основе цельного белка коровьего молока детям, степень риска развития аллергии у которых неясна или не установлена [23].

Целесообразность такой практики подтверждается и результатами научных исследований. В декабре 2015 г. были опубликованы результаты крупного исследования с участием 1773 детей без разделения на группы риска по развитию аллергии [24]. Матери во время беременности получили консультации по рациональному питанию, а их дети после рождения были разделены на 3 группы в зависимости от вида вскармливания в первые 4 мес жизни. В итоге, 653 ребенка получали смесь на основе частично гидролизованного сывороточного белка (NAN HA 1), 246 — искусственное или смешанное (объем грудного молока менее 30% от суточного объема питания) вскармливание с использованием стандартной молочной смеси, 874 — исключительно грудное вскармливание. За детьми наблюдали на протяжении первых 12 мес жизни, регистрируя появления симптомов аллергии. Результаты исследования приведены на рис. Помимо подтверждения профилактической эффективности смеси NAN HA 1, результаты этого исследования дополнительно свидетельствуют о целесообразности назначения профилактического гидролизата с доказанной эффективностью всем детям на искусственном вскармливании.

Рис. Частота аллергических проявлений в исследуемых группах (адаптировано из [24])

Fig. The frequency of allergic reactions in the studied groups (adapted from [24])



Примечание. Частота всех аллергических проявлений и атопического дерматита в группе детей, получавших стандартную смесь, была значимо ($p < 0,05$) выше в сравнении с группами детей, получавших гидролизат или грудное молоко.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты продолжающихся исследований иммунологических процессов, лежащих в основе феномена оральной толерантности, подтверждаются возможность снижения риска формирования аллергии к белкам коровьего молока у детей на искусственном вскармливании с помощью смесей на основе гидролизованного белка. Становится понятной роль источника белка и технологии гидролиза как факторов, определяющих эффективность таких смесей, а также необходимость проведения клинических исследований, подтверждающих эту эффективность в реальных условиях. В связи с этим попытки анализировать гидролизаты как единую и «гомогенную» группу продуктов с целью определения их профилактической эффективности будут приносить лишь «скромные» результаты. Очевидными они

станут лишь при исследовании способности отдельных смесей значимо снижать риск развития аллергии, а существование таких смесей уже сейчас вселяет надежду на реальную возможность такого снижения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании ООО «Нестле Россия».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор является сотрудником компании ООО «Нестле Россия».

ORCID

С. Е. Украинцев <http://orcid.org/0000-0001-6540-9630>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatr.* 2015;104(4):334–339. doi: 10.1111/apa.12902.
2. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD000133. doi: 10.1002/14651858.CD000133.pub3.
3. Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp Soc Exp Biol.* 1953;7:320–328.
4. Tilburgs T, Roelen DL, van der Mast BJ, et al. Differential distribution of CD4(+)CD25(bright) and CD8(+)CD28 T-cells in decidua and maternal blood during human pregnancy. *Placenta.* 2006;27 Suppl A:S47–S53. doi: 10.1016/j.placenta.2005.11.008.
5. Schumacher A, Zenclussen AC. Regulatory T cells: regulators of life. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(2):158–170. doi: 10.1111/aji.12238.
6. Szeffalus Z, Loibichler C, Pichler J, et al. Direct evidence for transplacental allergen transfer. *Pediatr Res.* 2000;48(3):404–407. doi: 10.1203/00006450-200009000-00024.
7. Ziegler RS, Friedman NJ. The relationship of breastfeeding to the development of atopic disorders. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2006;57:93–105. doi: 10.1159/000091067.
8. Vadas P, Wai Y, Burks W, Perelman B. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women. *JAMA.* 2001;285(13):1746–1748. doi: 10.1001/jama.285.13.1746.
9. Jarvinen KM, Westfall JE, Seppo MS, et al. Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(1):69–78. doi: 10.1111/cea.12228.
10. Blackburn HK, Allington DR, Procacci KA, Rivey MP. Asthma in pregnancy. *World J Pharmacol.* 2014;3(4):56–71. doi: 10.5497/wjp.v3.i4.56.
11. Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD003741. doi: 10.1002/14651858.CD003741.pub4.
12. Miron N, Cristea V. Enterocytes: active cells in tolerance to food and microbial antigens in the gut. *Clin Exp Immunol.* 2012;167(3):405–412. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04523.x.
13. Turner JR. Intestinal mucosal barrier in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(11):799–809. doi: 10.1038/nri2653.
14. Watanabe N, Hanabuchi S, Soumelis V, et al. Human thymic stromal lymphoprotein promotes dendritic cell-mediated CD4+ T cell homeostatic expansion. *Nat Immunol.* 2004;5(4):426–434. doi: 10.1038/ni1048.
15. Azizi A, Kumar A, Diaz-Mitoma F, Mestecky J. Enhancing oral vaccine potency by targeting intestinal M cells. *PLoS Pathog.* 2010;6(11):e1001147. doi: 10.1371/journal.ppat.1001147.
16. von Berg A, Koletzko S, Grubl A, 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(3):533–540. doi: 10.1067/mai.2003.101.
17. Brockow I, Zutavern A, Hoffmann V, et al. Early allergic sensitizations and their relevance to atopic diseases in children aged 6 years: results of the GINI study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(3):180–187.
18. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, et al. 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. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.006.
19. 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):210–219. doi: 10.1111/all.12790.
20. eur-lex.europa.eu [Internet]. Commission Delegated Regulation (EU) 2016/127 of 25 September 2015 supplementing Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards requirements on information relating to infant and young child feeding (Text with EEA relevance) [cited 2016 Sep 19]. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32016R0127>.
21. EFSA NDA Panel. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal.* 2014;12(7):3760. doi: 10.2903/j.efsa.2014.3760.
22. Greer FR, Sicherer SH, Burks W, 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):183–191. doi: 10.1542/peds.2007-3022.
23. Vandenplas Y, Abuabat A, Al-Hammadi S, et al. Middle East Consensus Statement on the prevention, diagnosis, and management of cow's milk protein allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2014;17(2):61–73. doi: 10.5223/pghn.2014.17.2.61.
24. Wen S, Zhijian W, Mei Z. Preventive effect of prenatal education and partially hydrolyzed whey formula of infantile allergy: a prospective study. *Chin J Perinat Med.* 2015;(12):18.