

Современные подходы к профилактике пищевой аллергии у детей

Масюта Дмитрий Иванович
к. мед.н., доцент каф. педиатрии № 2

Рост заболеваемости аллергией зарегистрирован во всем мире

Пищевая аллергия¹

- До 8% детей имеют пищевую аллергию

Атопический дерматит²

- Распространенность атопического дерматита выросла в 2-3 раза за последние 10 лет

Бронхиальная астма³

- Наибольший рост за последнее десятилетие был зарегистрирован в странах с низким и средним уровнем дохода

Сенная лихорадка (поллиноз)⁴

- В западных странах наибольшее увеличение произошло с 1960-х по 1990-е годы.

Чем определяется риск развития аллергии у ребенка?



Дети с высоким риском аллергии – кто они?

Традиционно риск аллергии определяли по наличию аллергических заболеваний у родственников первого порядка – родителей, братьев/сестер



1. Смолкин Ю.С. Первичная профилактика аллергии у детей. Согласительный документ АДАИР, Москва 2010

Однако современные данные указывают на то, что у 50% детей с аллергией родители не имеют каких либо аллергических заболеваний!

Негативное влияние оперативного родоразрешения на будущее здоровье ребенка хорошо описано

Cesarean Delivery Associated Childhood Diseases	
<i>Allergic Rhinitis</i>	
<i>All Cesareans</i>	1.37 (1.14-1.63)
<i>Repeat Cesareans Only</i>	1.78 (1.34-2.37)
<i>Asthma</i>	
<i>All Cesareans</i>	1.24 (1.01-1.53)
<i>Female</i>	1.53 (1.10-2.10)
<i>Female & Repeat Cesarean</i>	1.83 (1.13-2.97)
<i>Celiac Disease</i>	1.80 (1.13-2.88)
<i>Diabetes Mellitus (Type 1)</i>	1.19 (1.04-1.36)
<i>Gastroenteritis</i>	1.31 (1.24-1.38)
<i>Gastroenteritis AND Asthma</i>	1.74 (1.36-2.23)

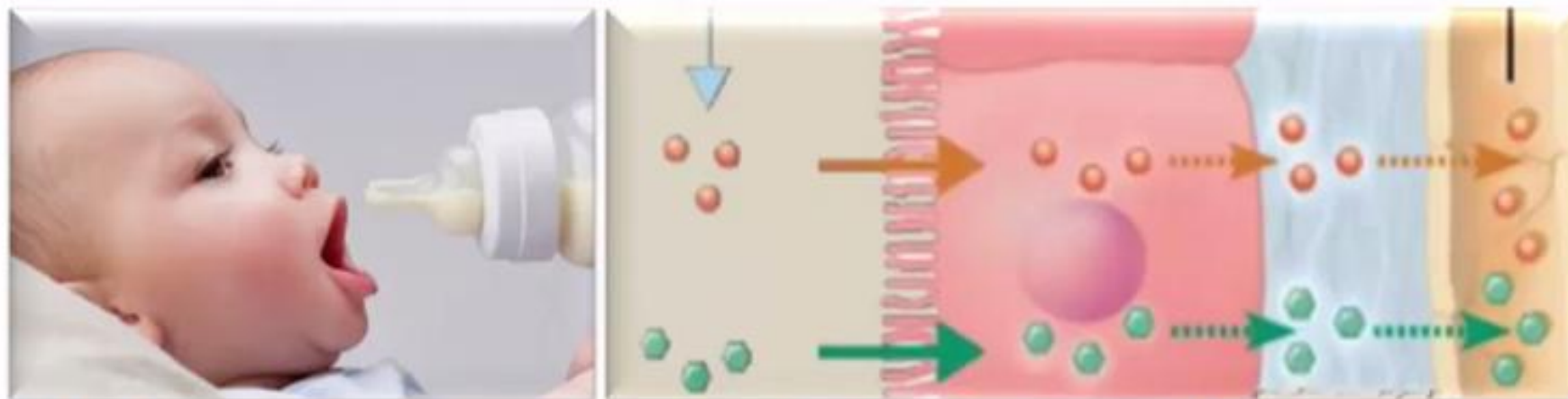
Table 2 The influence of mode of delivery on the onset of allergic diseases

Allergic Diseases	Study	
Atopic eczema/dermatitis syndrome	Bellanti <i>et al.</i> , 2014 ⁸	
	Adlerberth <i>et al.</i> , 2007 ¹⁰	
	Lee <i>et al.</i> , 2014 ⁶³	
	Penders <i>et al.</i> , 2007 ⁶⁴	
	Penders <i>et al.</i> , 2013 ⁶⁵	
	Kero <i>et al.</i> , 2002 ⁶⁶	
	McKeever <i>et al.</i> , 2002 ⁶⁷	
	Laubereau <i>et al.</i> , 2004 ⁶⁸	
	Bellanti <i>et al.</i> , 2007 ⁶⁹	
	Panduru <i>et al.</i> , 2012 ⁷⁰	
Allergic rhinitis	Bager <i>et al.</i> , 2008 ¹⁹	
	Pistiner <i>et al.</i> , 2008 ³⁸	
	McKeever <i>et al.</i> , 2002 ⁶⁷	
	Salam <i>et al.</i> , 2006 ⁷¹	
	Xu <i>et al.</i> , 2001 ⁷²	
	Renz-Polster <i>et al.</i> , 2005 ⁷³	
	Negele <i>et al.</i> , 2004 ⁷⁴	
	Nafstad <i>et al.</i> , 2000 ⁷⁵	
	Allergic asthma	Thavagnanam <i>et al.</i> , 2008 ¹⁸
		Bager <i>et al.</i> , 2008 ¹⁹
Roduit <i>et al.</i> , 2009 ⁵⁰		
Huang <i>et al.</i> , 2015 ⁷⁷		
Thilaganathan <i>et al.</i> , 1994 ⁷⁸		
Grönlund <i>et al.</i> , 1999 ⁷⁹		
Kolokotroni <i>et al.</i> , 2012 ⁸⁰		
Nathan <i>et al.</i> , 2012 ⁸¹		
Menezes <i>et al.</i> , 2011 ⁸²		

Факторы, повышающие негативное влияние КС



Дети более подвержены развитию АБКМ



- Незрелая иммунная система и ЖКТ – риск АБКМ
- рН в желудке ↓, активность пепсина ↓, чем у > старших детей:
 - гидролиз белков в желудке на более низком уровне
 - крупные пептиды или АГ избегают переваривания
- У белков больше шансов:
 - проникнуть через кишечную стенку
 - стать аллергенами для иммунной системы

ОСОБЕННОСТИ АБКМ

- ↑ частоты и тяжести
- ↑ частоты госпитализации
- ↑ риска персистирования в старшем возрасте
- ↑ стоимости лечения (\$ 4.184 ребенка/год в США)
- ↑ риска атопического марша (>40% астма, ринит)

Prescott SL, et al. WAO J 2013
Skripak JM, et al. JACI 2007
Ross MP, et al. JACI 2008
Wang J, et al. JCI 2011
Chen FM, et al. JMI 2012
Virta LJ et al. JPGN 2013
Gupta R, et al. JAMA Ped 2013
Berni Canani R, et al. Clin Exp All 2013
Nocerino R, et al. JACI 2015

Необходима
разработка
эффективной
стратегии по индукции
пищевой
толерантности



Толерáнтность (терпение, терпеливость, принятие) —
термин, обозначающий терпимость к
иному мировоззрению, образу жизни,
поведению, и обычаям.

Толерантность не равносильна безразличию.

Терминология: начало

Chase, 1946

«Оральная толерантность – состояние активного ингибирования иммунного ответа на антиген, вводимый в организм перорально»

ПИЩЕВАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ



- Пищевая толерантность – «узнавание» белка иммунной системой (например, БКМ) как безопасного с последующей переносимостью белка
- Это активный ответ иммунной системы, вырабатываемый у здоровых детей и не вырабатываемый у детей с аллергией

Оральная (пищевая) толерантность





■ Это необходимый механизм, который поддерживает состояние активной ареактивности на аутоантигены и антигены пищи, тогда как продолжают реализовываться иммунные реакции против патогенов

[Nagler-Anderson C, Walker WA, 2004]

СТАНОВЛЕНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА У МЛАДЕНЦА

	Рожд	6 мес	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет	5-15	Взрос
рН слизистых	Желтый	Желтый	Серый	Серый	Серый	Серый	Серый	Серый	Серый
Состав микрофлоры	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Серый	Серый	Серый	Серый	Серый
NK клетки	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Серый	Серый	Серый
IgG	Красный	Красный	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Серый	Серый
IgM	Красный	Желтый	Серый	Серый	Серый	Серый	Серый	Серый	Серый
IgA	Красный	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Серый
Th1 – иммунный ответ	Красный	Желтый	Желтый	Серый	Серый	Серый	Серый	Серый	Серый
T-кл независимая выработка антител	Красный	Красный	Красный	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Серый	Серый

	Врожденный иммунитет		Приобретенный иммунитет ребенка		Приобретенный иммунитет взрослого
---	----------------------	--	---------------------------------	---	-----------------------------------

Именно в период первых 1000 дней жизни может сформироваться толерантность к потенциальным аллергенам. В противном случае разовьются клинические симптомы аллергии

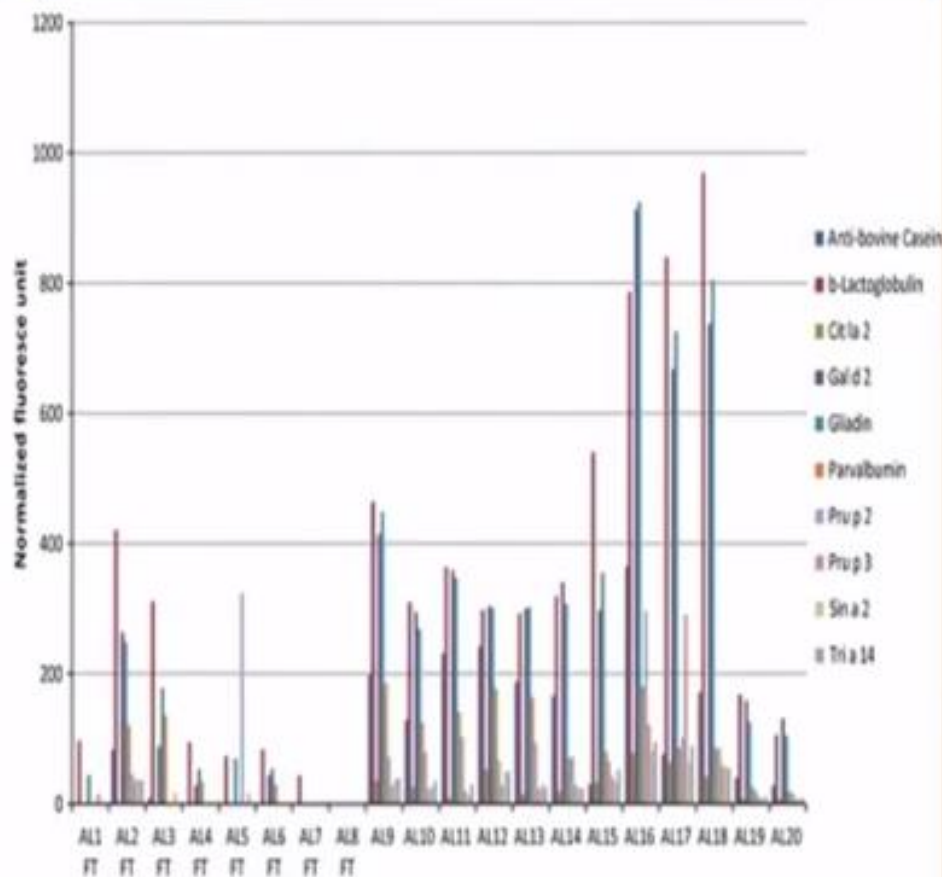


От чего зависит успешность формирования толерантности?

- **Возраст контакта с аллергеном**
- **Место контакта с аллергеном**
- **Доза аллергена**
- **Состояние кишечной микробиоты**



Определение основных аллергенов в амниотической жидкости



Pediatric Allergy and Immunology

Volume 27, Issue 7, pages 716-720, 29 JUL 2016

- Уже в амниотической жидкости определяются аллергены:
 - казеин
 - бета-лактоглобулин
 - глиадин
 - аллергены окружающей среды
- Ребенок заглатывает амниотическую жидкость, и аллергены контактируют с формирующейся иммунной системой ЖКТ
- Диета матери может оказывать влияние на спектр аллергенов в амниотической жидкости

ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ АЛЛЕРГИИ



ESPGHAN 2009

AAP 2012

**ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ
ДЛЯ ВСЕХ МЛАДЕНЦЕВ В ПЕРВЫЕ 6 МЕСЯЦЕВ
- ЖЕЛАЕМАЯ ЦЕЛЬ**

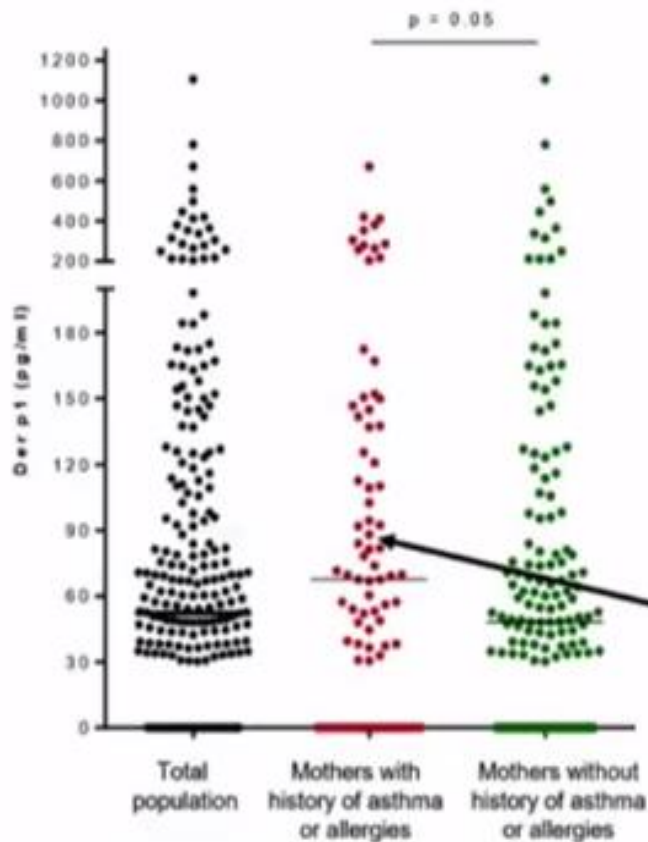
ЭКСПОЗИЦИЯ АЛЛЕРГЕНОВ ЧЕРЕЗ ДИЕТУ МАТЕРИ

- Пищевые антигены перерабатываются пищеварительной системой матери
- Проникновение антигенов через ЖКТ ребенка
- Выработка пищевой толерантности

ЗАЩИТНЫЕ ФАКТОРЫ ГРУДНОГО МОЛОКА

- АГ: свободные, связанные с IgA, связанные с IgG
- Толерогенные иммунные медиаторы TGF- β , IL-10, VitA
- Факторы, модулирующие микрофлору
- Пребиотики (олигосахариды, гликопротеины)
- Антимикробные (лизосом, лактоферрин, IgA, ...)
- Кишечные факторы роста (EGF, TGF- β , ...)

АЛЛЕРГЕНЫ В ГРУДНОМ МОЛОКЕ

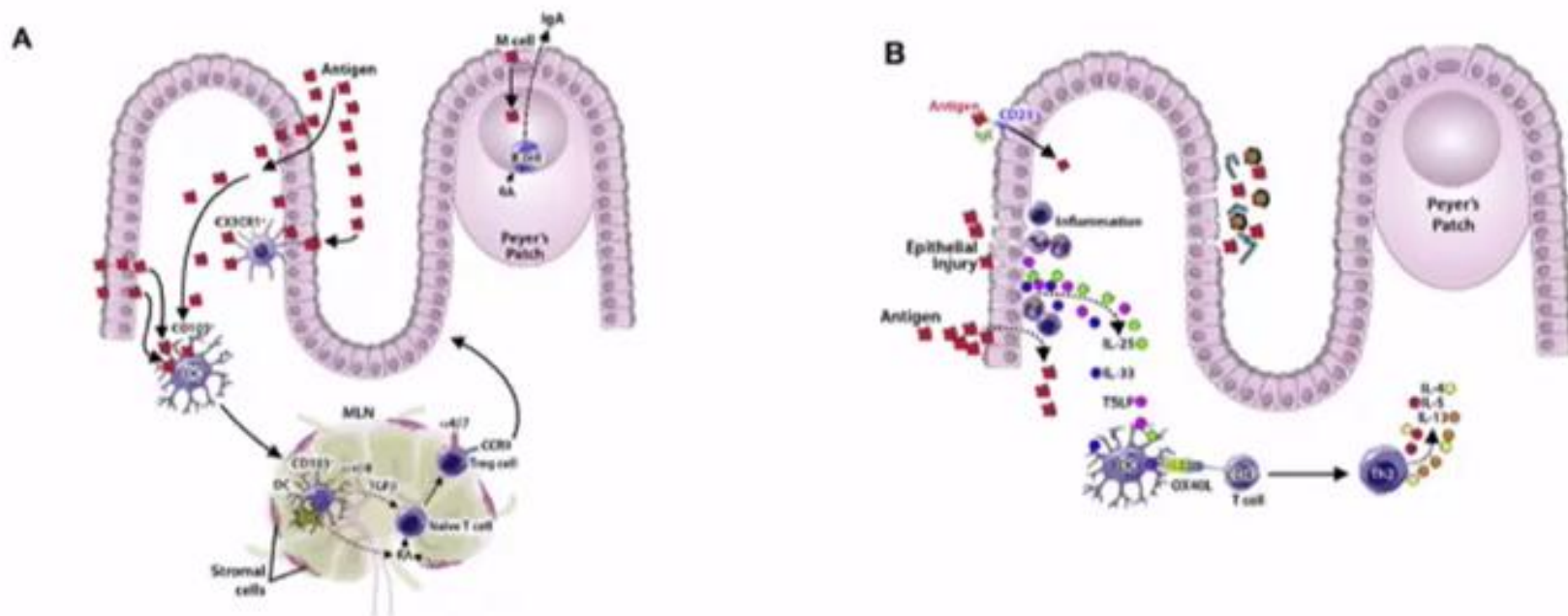


- ГМ содержит антигены, в том числе и аллергены:
 - аллергены диеты матери
 - аллергены окружающей среды
- ГМ содержит антигены клещей домашней пыли, и их содержание выше у женщин с аллергией
- В условиях ГВ эти антигены служат для «обучения» иммунной системы ребенка

Early Exposure to Respiratory Allergens by Placental Transfer and Breastfeeding

Patricia Macchiaverni¹, Leandro H. Youse², Christina Arslanian³, Valérie Verhasselt⁴, Antonio Condino-Neto^{1*}

Иммунной системе, связанной с кишечником (GALT) отводится основная роль в формировании толерантности к белкам пищи



Модель формирования толерантности (рис А) или сенсибилизации (рис В)

Протеины пищи проникают через эпителиальный барьер с использованием нескольких механизмов, включая транслюминальный захват антигенпрезентирующими клетками (АПК), которые мигрируют затем в лимфатические узлы и презентуют антиген наивным CD4 клеткам. В норме это приводит к формированию Treg и развитию толерантности (рис А). При наличии генетической предрасположенности, нарушения эпителиального барьера, воспаления и т.п. может произойти формирование Th2 и развитие сенсибилизации к белкам пищи, сопровождающееся также промоцией IgE продуцирующих классов В лимфоцитов (рис В)

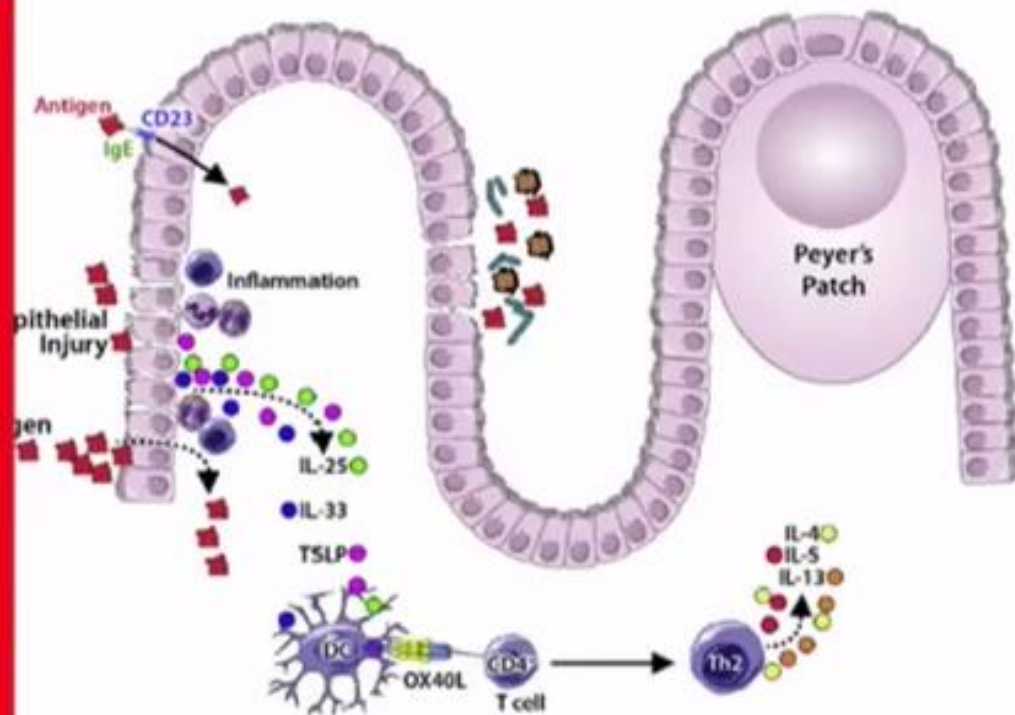


Что влияет на то, по какому пути пойдет формирование иммунного ответа?

Роль полезной

микрофлоры ребенка

1. Поддержание целостности эпителиального барьера – препятствие избыточного проникновения антигенов
2. Вытеснение условно-патогенной микрофлоры – снижение уровня воспаления
3. Стимулирует выделение эпителиальными клетками и АПК факторов, способствующих дифференциации наивных CD4 клеток в Treg, а не Th2



Генетические факторы: иммунная система детей, родители, которых имеют аллергию в большей степени склонна к формированию Th2 ответа

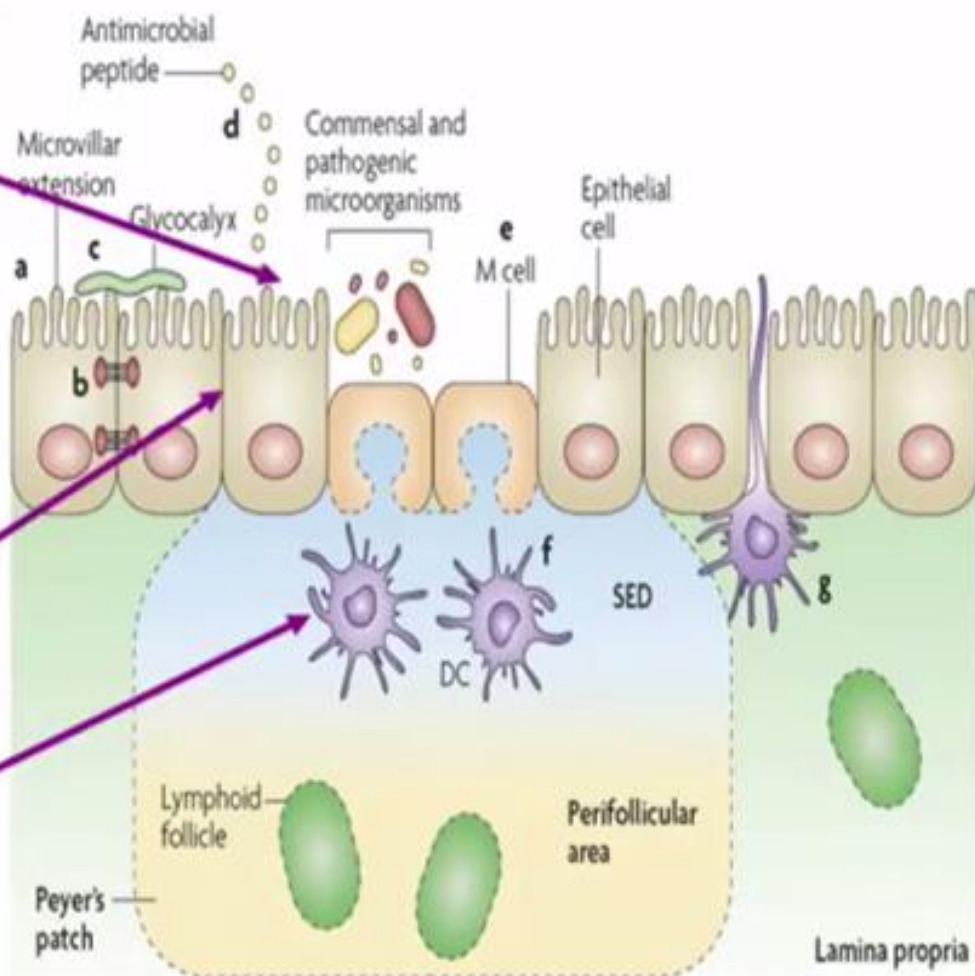
Роль кишечной микробиоты в формировании пищевой толерантности

Созревание
эпителиоцитов

Состоятельность
барьера

Проницаемость
эпителиального
барьера

Формирование
фенотипа дендритных
клеток



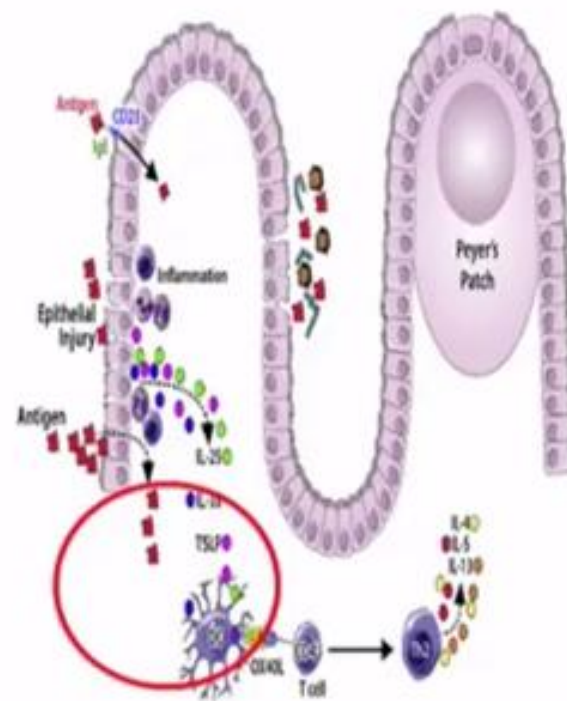
- **Исключительное ГВ** вскармливание в возрасте до 4-6 месяцев является лучшим профилактическим мероприятием
- **НЕТ** выполнению планового кесарева сечения без показаний
- **НЕТ** применению АБ у ребенка без показаний
- Следить за гигиеной и барьерной функцией кожи у детей
- Введение прикорма

**Что можно
сделать для
снижения
риска развития
аллергии у
ребенка?**

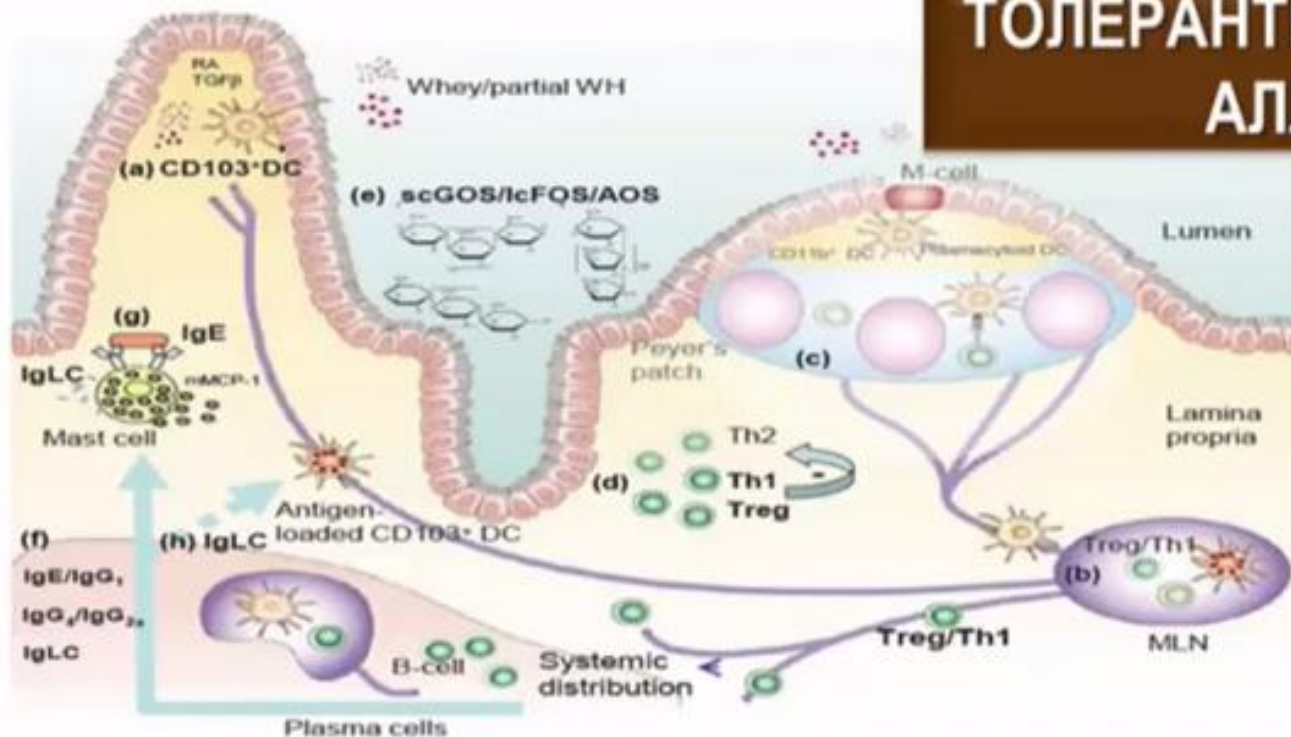


Что можно сделать для снижения риска развития аллергии у ребенка на искусственном вскармливании?

Снижение антигенной нагрузки
Использование смесей основанных на частично-гидролизованном молочном белке



ТОЛЕРАНТНОСТЬ ПРОТИВ АЛЛЕРГИИ



Betty van Esch.
Cow's milk
allergy Avoidance
versus tolerance: new
concepts for allergy
management. 2011,
Utrecht, the
Netherlands

Выработка толерантности – процесс, протекающий в слизистом и подслизистом слое кишки. Частично гидролизованный сывороточный белок и пребиотики scGOS/lcFOS могут индуцировать процессы формирования толерантности через Т-регуляторные клетки и снижение выработки проаллергических иммуноглобулинов

Что ещё можно сделать для снижения риска развития аллергии у ребенка?

Диетические факторы в питании матерей могут ограничить развитие аллергии



Уровень омега-3 ПНЖК в сыворотке у детей на грудном вскармливании был обратно пропорционален риску развития аллергии¹

Потребление витамина D во время беременности было связано с более низкой частотой появления респираторной аллергии в возрасте 3 и 5 лет^{2,3}

Новая парадигма – от избегания к воздействию высокоаллергенной пищи

2 проспективных исследования предположили, что развитие пищевой аллергии и экземы могут быть отсрочены поздним введением специфических продуктов^{1,2}

1980-83

2000

2004

2014

2015

Первые критические отзывы о теории избегания⁴

Европейские рекомендации советуют «не избегать и не поощрять» воздействие высокоаллергенных продуктов после прекращения ГВ⁵

Теория избегания стала частью обычной практики кормления детей в США³

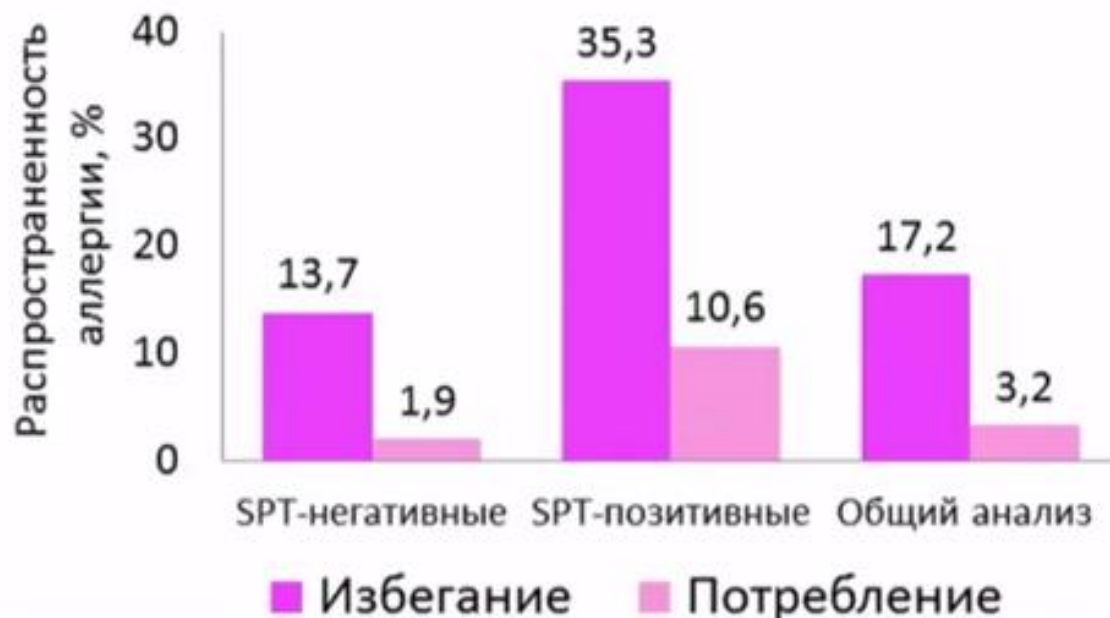
Первое перспективное, интервенционное исследование показывает, что раннее воздействие арахиса защищает от развития аллергии у детей с высоким уровнем риска.⁶

1. Saarinen UM, et al. *Lancet*. 1980;1:166-167. 2. Kajosaari M, et al. *Acta Paediatr Scand*. 1983;72:411-414.

3. AAP. *Pediatrics*. 2000;106:346-349. 4. Zutavern A, et al. *Arch Dis Child*. 2004;89:303-308.

5. Muraro A, et al. *Allergy*. 2014;69:590-601. 6. Du Toit G, et al. *N Engl J Med*. 2015;372:803-813.

Исследование LEAP стало вехой в исследовании пищевой аллергии

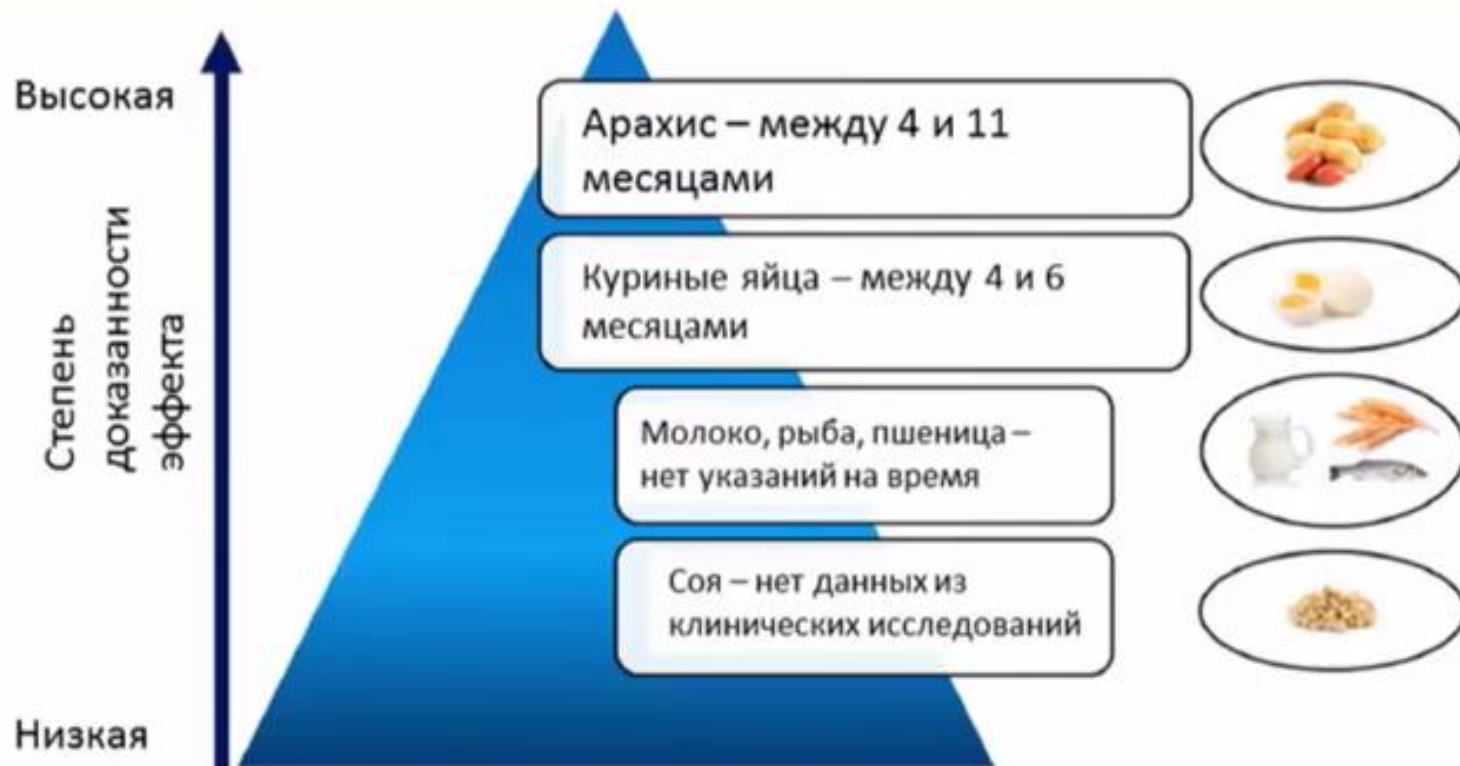


Раннее введение арахиса (до 1 года) в диету было связано с меньшим риском развития пищевой аллергии в возрасте 5 лет

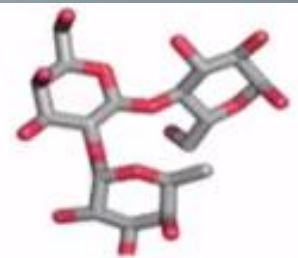
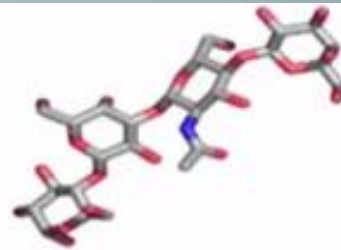
1. Du Toit G, et al. *N Engl J Med*. 2015;372:803-813.
2. Figure adapted from: Fiocchi A, et al. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16:404-411.
3. Gruchalla RS, et al. *N Engl J Med*. 2015;372:875-877.

Исследование «The Learning Early about Peanut Allergy (LEAP)» изучало распространенность аллергии к арахису в возрасте 60 месяцев у детей имевших положительный или отрицательный прик-тест исходно с оценкой всех включенных в исследование пациентов (ITT анализ)

Связь между введением продукта в диету и доказанность эффекта в снижении риска пищевой аллергии



ЗАКЛЮЧЕНИЕ



- На риск развития аллергического заболевания у ребенка влияет комбинация различных факторов, основные из которых:
 - Генетические факторы – наличие аллергии у родителей/братьев и сестер
 - Курение дома/Поллютанты дома и вне дома
 - Метод родоразрешения/вид вскармливания/антибиотики в родах и в периоде новорожденности
- Лучшая профилактика аллергических заболеваний у ребенка
 - Полноценная диета будущей матери во время беременности
 - Избегание выполнения кесарева сечения/применения антибиотиков без показаний
 - Исключительно грудное вскармливание в возрасте до 4-6 мес.
 - Своевременное введение прикорма
 - Исключить курение в доме и рядом с ребенком

КУДА ПОЙТИ???

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ

ТОЛЕРАНТНОСТЬ

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

