

©С. В. Врублевська

Запорізький державний медичний університет

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРВИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ АТОПІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
У ДІТЕЙ ПІВДЕННО-СХІДНОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ**

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРВИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ АТОПІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ ПІВДЕННО-СХІДНОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ. В останніх зарубіжних джерелах зроблено спроби запропонувати методи і способи захисту від можливої сенсibilізації, однак немає єдиного підходу. Розглядаються можливості імунної модуляції і розвитку толерантності до харчових продуктів шляхом елімінації потенційних алергенів. Ми пропонуємо комплекс профілактичних заходів, адаптований до нашого регіону, які шляхом імунної модуляції сприяли розвитку толерантності до харчових продуктів і також до можливих алергенів.

ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ЮГО-ВОСТОЧНОГО РЕГИОНА УКРАИНЫ. В последних зарубежных источниках предприняты попытки предложить методы и способы защиты от возможной сенсibilізации, однако нет единого подхода. Рассматриваются возможности иммунной модуляции и развития толерантности к пищевым продуктам путем элиминации потенциальных аллергенов. Мы предлагаем комплекс профилактических мероприятий, адаптированный к нашему региону, которые путем иммунной модуляции способствовали развитию толерантности к пищевым продуктам и также к возможным аллергенам.

PECULIARITIES OF PRIMARY PROPHYLAXIS OF ATOPIC DISEASES IN CHILDREN OF SOUTH-EASTERN REGION OF UKRAINE. Attempts to suggest methods and ways to protect against the probable allergy made in the last sensitization in the foreign sources, but there is no single approach. Opportunities of the immune modulation and the development of tolerance to foods treated by elimination of potential allergens. We offer a range of preventive measures adapted to our region who have immune modulation by contributing to the development of tolerance to foods and other possible allergens.

Ключові слова: атопія, діти, профілактика.

Ключевые слова: атопия, дети, профилактика.

Key words: atopy, children, prevention.

ВСТУП. Останнім часом зросла роль техногенного впливу на організм людини, що зумовлює високий рівень атопічних захворювань серед дитячого населення. Прояви алергії реєструються в період новонародженості у 13,2 % малюків [5, 7]. Лідерами виявилися регіони з високою техногенною напругою: Донецька, Запорізька, Дніпропетровська, Харківська області й м. Київ. В останніх зарубіжних джерелах зроблено спроби запропонувати методи і способи профілактики ймовірної сенсibilізації до алергенів, проте немає системного єдиного підходу. Існують можливості імунної модуляції і формування толерантності до продуктів харчування шляхом елімінації потенційних алергенів. Інша гіпотеза – ранній контакт алергенів та шлунково-кишкового тракту швидше повинен запобігати розвитку алергії, а не активувати її.

Активно розробляються методи визначення спадкової схильності, які заклали фундамент предиктивної медицини. Предиктивна медицина – один із напрямків сучасної молекулярної науки, яка вивчає можливість передбачення формування захворювання у дитини на основі дослідження індивідуальних геномів пацієнтів [2]. «Тривалий час медицина намагалася лікувати хвороби. Зараз її головна мета – запобігти формуванню захворювань. Для цього необхідно навчитися передбачати їх ймовірність. Перший крок у цьому напрямку вже зроблено – предиктивна медицина народилася» (Дж. Доссе, 1977). Одним з основних епігенетичних факторів профілактики розвитку атопічних захворювань у дітей є грудне

вигодовування новонародженої дитини та дієта жінки-годувальниці, раціональний догляд за немовлям [1–3]. З необхідністю гіпоалергенної дієти для новонароджених з групи ризику до появи клінічних симптомів погоджуються не всі вчені [2].

Первинна профілактика алергії у дітей з групи ризику в постнатальний період, за даними ВООЗ, повинна включати:

а) організацію грудного вигодовування, якщо немає можливості – застосування частково гідролізованих високоадаптованих сумішей;

б) заборону коров'ячого молока та сумішей із сої;

в) відмову від раннього введення прикорму (до 6-ти місяців);

г) обмеження ранніх контактів дитини з домашніми, промисловими, інфекційними та іншими агентами й алергенами: запобігання контактам із домашніми тваринами; зниження гострої респіраторної та гельмінтопаразитарної захворюваності; виключення пасивного тютюнокуріння [1–6].

Застосування вимог до гіпоалергенних профілактичних сумішей (ESPAC1 й ESPGHAN, 2005): 1) профілактична суміш повинна сприяти «зниженню ризику розвитку алергії до білків коров'ячого молока», надано об'єктивні наукові дані, які підтверджують її ефективність; 2) вміст імунореактивного білка в суміші повинен бути меншим 1 %; 3) суміш має бути протипоказана дітям з підтвердженою алергією до білків коров'ячого молока за

відсутності клінічних доказів ефективності суміші у таких дітей [1–4, 6, 8].

Враховуючи недостатню кількість досліджень, присвячених впливу профілактичних щеплень на розвиток алергічних захворювань, це питання також доцільно згадати в даній статті. Відсутні добре задокументовані докази негативного ефекту, що виникає через вакцинацію і сприяє розвитку алергії. З іншого боку, є окремі свідчення на користь того, що проведення вакцинації може знизити ризик розвитку алергії (рівень доказовості – С) [7].

Метою роботи було дослідити спектр причинно-вагомих алергенів у дітей раннього віку м. Запоріжжя та Запорізької області порівняно з даними по Україні та Європі й на основі отриманих даних розробити адаптований до нашого регіону комплекс профілактичних засобів для немовлят з обтяженим алергологічним анамнезом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Користуючись результатами дослідження загального і специфічних IgE та специфічних IgG4 у 623 дітей віком 0–3 років Запорізької, Одеської, Херсонської областей, ми вдосконалили комплекс елімінаційних профілактичних засобів, запропонований ВООЗ, шляхом видалення тільки тих облігатних алергенів, які частіше зустрічаються в дітей з atopічним дерматитом Південно-Східної України. Рівні загального і специфічних IgE та специфічних IgG4 визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою ІФА-аналізатора «Immulyte 2000» та набору реактивів фірми «Siemens» (Німеччина) на базі сертифікованої лабораторії «ДІА-сервіс».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Серед 623 обстежених дітей до 3-х років із клінічними

проявами алергічних реакцій тільки 239 (38,36 %) мали IgE-залежний тип алергічних реакцій, у 61 дитини (9,79 %) виявили підвищені рівні специфічних IgG4, у 323 немовлят (51,84 %) загальний та специфічні IgE, еозинофільний катіонний білок були в межах вікової норми.

Досліджено поступове зменшення рівня гіперсенситибілізації до причинно-вагомих алергенів у малюків з IgE-залежним механізмом захворювання відповідно до зниження рівня забруднення навколишнього середовища (рис. 1): у м. Запоріжжі – дуже високий – $17,04 \pm 2,3 \text{ кЕ/л}$ – IV клас – до нативних алергенів курячого яйця (13F1-G, 13f67-G, 13f68-G, 13f75-G), $7,04 \pm 3,21 \text{ кЕ/л}$ – клас III, високий – до протеїнів коров'ячого молока (13f2-G, 13f293-295-G); на морському узбережжі – в 7,4 раза нижчий, ніж у м. Запоріжжі, та у 4,85 раза нижчий, ніж у районних центрах Запорізької області. Рівень сенситибілізації до компонентів курячого яйця найнижчий у сільській місцевості – $0,79 \pm 0,17 \text{ кЕ/л}$, до протеїнів коров'ячого молока – $0,51 \pm 0,07 \text{ кЕ/л}$, клас I – низький, що у 20,56 раза менше, ніж у м. Запоріжжі.

Аналогічно зменшувався рівень специфічного IgG4 відповідно до зниження екологічної напруги – у м. Запоріжжі – $43721 \pm 246 \text{ МЕ/мл}$ – до нативних алергенів яйця і коров'ячого молока; на чорноморському узбережжі – в 1,68 раза нижчий, ніж у м. Запоріжжі, та у 4,99 раза нижчий, ніж на узбережжі Азовського моря; найнижчий рівень сенситибілізації – у сільській місцевості – $5938 \pm 79 \text{ МЕ/мл}$, що у 7,36 раза менше, ніж у м. Запоріжжі (рис. 2). Отримані результати підтверджують сенситибілізуючий ефект ксенобіотиків – промислових виробництв, напівсинтетичних продуктів харчування тощо.

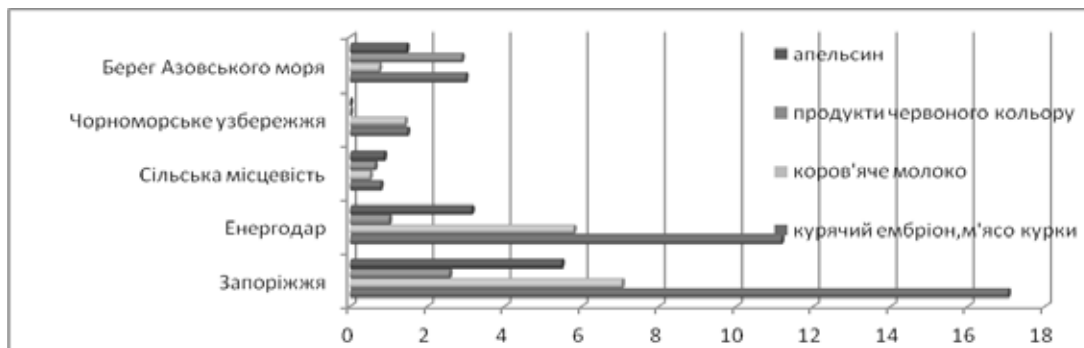


Рис. 1. Рівень специфічного IgE до харчових алергенів у дітей раннього віку з клінічними проявами atopічного дерматиту (кЕ/л).

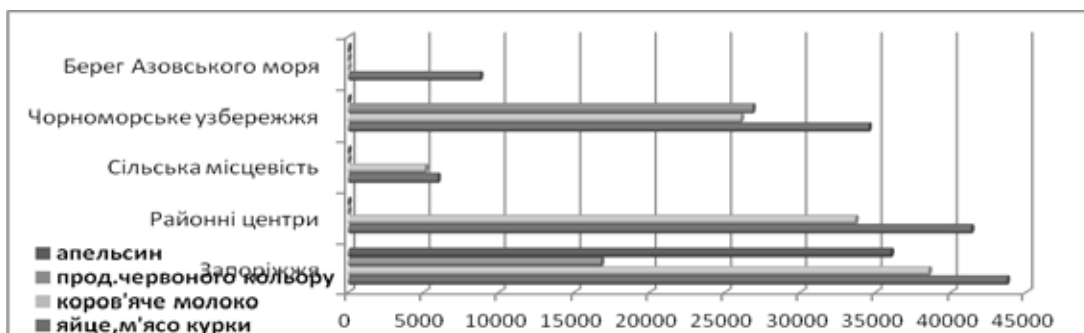


Рис. 2. Рівень специфічного IgG4 до харчових алергенів у дітей раннього віку з клінічними проявами atopічного дерматиту (кЕ/л).

До риби (М-паральбумін), арахісу (перехресна алергія з бобовими рослинами: зелений горох, соя, боби, люпин і сочевиця), злаків (глютен – гліадин), пшениці, кукурудзи, рису та гречки сенсibiliзації серед 623 дітей піддослідної групи не було виявлено.

Найбільш вагоме значення у формуванні atopічних захворювань серед інгаляційних алергенів мають (рис. 3) епідермальні алергени домашніх тварин (e1-5): специфічний IgE – у 9,8 раза вищий, ніж до грибкових алергенів (16,67±5,82 проти 1,7±0,7кЕ/л), та у 2,78 раза вищий, ніж до бур'янів. Рівень специфічного IgE до побутових алергенів (d1-3, ex6) нижчий, ніж до епідермальних алергенів домашніх тварин, у 7,57 раза (16,67±5,85 проти 2,21±0,17кЕ/л). Гіперсенсibiliзацію до нативних грибкових алергенів (m2, m3, m6) виявлено тільки в поєднанні з гіперчутливістю до побутових алергенів у дітей, старших 2-х років, – жителів м. Запоріжжя та Азовського узбережжя – 1,79±0,17кЕ/л, клас II – середній. Гіперчутливість до бур'янів виявлено вже на 2-му році життя – 12,02±1,3кЕ/л. Максимальною була кількість дітей з IgG4-залежним механізмом гіперчутливості до інгаляційних алергенів, відзначено найбільш поширений спектр сенсibiliзації – до побутових і епідермальних алергенів домашніх тварин (переважно кішки).

Спектр сенсibiliзації в дітей з уже сформованим atopічним дерматитом вказує на високу частоту використання у дієті вагітних жінок і матерів-годувальниць продуктів коров'ячого молока, відсутність розуміння необхідності обмеження облігатних алергенів у дієті малюків, житлових приміщеннях, застосування тільки якісних, спеціально призначених для дитячого віку засобів гігієни, що мають зволожувальний ефект на шкіру малюків. Насторожує висока частота догодовування новонароджених з групи ризику в перші дні життя сумішами на основі коров'ячого молока (частота догодовування сумішами у пологовому будинку – 58 %), яке, ймовірно, не завжди проводять за абсолютними показаннями. Цей фактор ризику є регульованим.

Тому **первинна профілактика алергії в дітей у постнатальний період**, на наш погляд, повинна враховувати результати дослідження етіологічних чинників atopії у дітей раннього віку в регіоні проживання. У дітей Європейського регіону на першому році життя про-

відне місце серед харчових алергенів посідають білки коров'ячого молока, яйця, що відповідає отриманим даним. Проте до риби (М-паральбумін), арахісу (перехресна алергія з бобовими рослинами: зелений горох, соя, боби, люпин і сочевиця), злаків (глютен – гліадин), пшениці, кукурудзи, рису та гречки сенсibiliзації не було виявлено. Вищезазначені продукти не потрібно виключати з раціону новонароджених дітей Південно-Східної України. Необхідно сформувати імунну толерантність організму дітей шляхом більш повільного поступового введення цих продуктів в їх раціон. До того ж, ми вважаємо, що раннє введення до прикорму риби (крім червоних видів) є одним із засобів профілактики харчової алергії в дітей, бо перш за все омега-3 жирні кислоти риб'ячого жиру пригнічують синтез PGE2. PGE2 зменшує вироблення Т-лімфоцитами IFN-α, що приводить до збільшення продукування В-лімфоцитами специфічних IgE і розвитку atopії. Таким чином, регулярне споживання риби протягом перших 12 місяців життя дозволить знизити ризик сенсibiliзації до риби в дітей раннього віку.

Заборона споживання дитиною до 3-х років продуктів коров'ячого молока, на наш погляд, не доцільна. Ми повинні сформувати шляхом імунної модуляції толерантність до продуктів коров'ячого молока, коригуючи харчування дітей: при неможливості грудного вигодовування – використання сумішей на основі спочатку повного гідролізату білків коров'ячого молока (казеїну і сироваткових протеїнів) та зниженого вмісту лактози з переходом на частковий гідролізат (тільки казеїну). При відсутності клінічних проявів алергії – після 4-х місяців – поступовий, протягом 1 місяця, перехід на звичайну високоадаптовану суміш на основі коров'ячого молока, але на фоні обов'язкового використання пребіотиків з метою покращення метаболізму лактози у кишечнику.

Якщо перехід на штучне вигодовування відбувається на 4-му місяці життя – використання часткового гідролізату білків зі зниженим вмістом лактози з поступовим, протягом 2-х тижнів, переходом на кисломолочну суміш тієї ж фірми.

При грудному вигодовуванні обмежене використання продуктів коров'ячого молока ми пропонуємо реалізувати шляхом введення у раціон кисломолочних продуктів (кефір і сир) після 8-го місяця життя, введення телятини

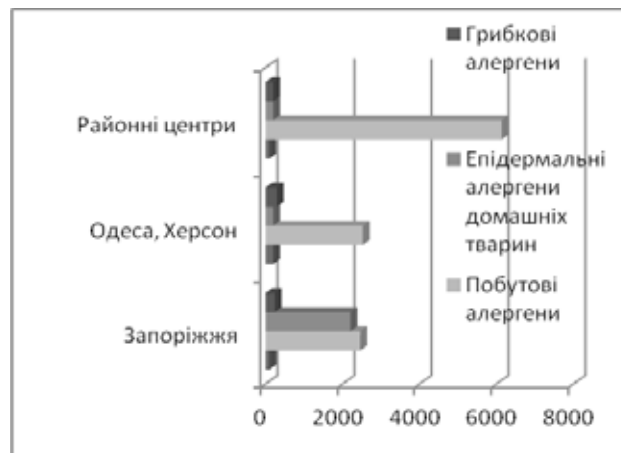
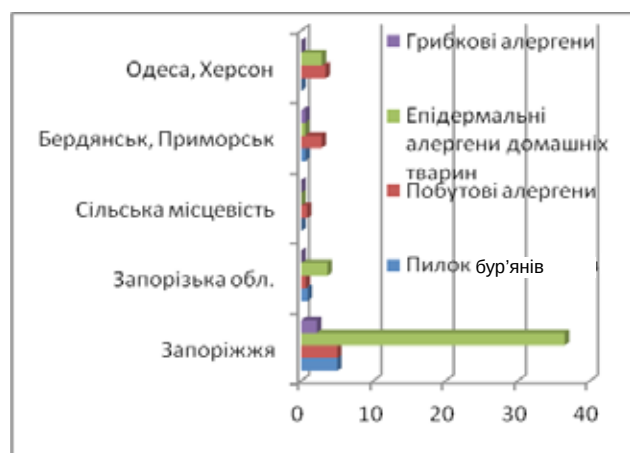


Рис. 3. Рівень специфічних IgE (зліва) та специфічних IgG4 (справа) до інгаляційних алергенів у дітей з atopічним дерматитом залежно від регіону (кЕ/л).

і яловичини на 2-му році життя. Як перший м'ясний прикорм необхідно споживати нежирну свинину, кролятину, індичатину, м'ясо нутрії.

Використання досвіду середземноморської дієти, яка містить великий обсяг свіжих фруктів і овочів, на нашу думку, також дозволить зменшити ризик розвитку в нашому регіоні бронхіальної астми та інших клінічних проявів пилкової сенсibiliзації.

Відмову від сумішей на основі сої ми вважаємо раціональною, бо L-протеїни та набір амінокислот тваринного молока за умови заміни на суміші на основі повного гідролізату протеїну з обмеженням вмісту лактози більш фізіологічні для немовлят, у тому числі з обтяженим atopічним анамнезом.

Використання вимог до гіпоалергенних профілактичних сумішей (ESPAСІ й ESPGHAN, 2005) абсолютно доцільне, їх необхідно враховувати при формуванні індивідуального комплексу засобів первинної профілактики atopії у немовлят.

Ми вважаємо, що вакцинацію дітей згідно зі стандартною або індивідуальною схемою необхідно проводити, бо вона не збільшує ризику розвитку atopічних захворювань у дітей віком один рік. Інтенсивний контакт з бактеріальними антигенами знижує можливість перемикання Th1-клітинної імунної відповіді з переважанням її над Th2-клітинною в напрямку збалансованого співвідношення Th1- і Th2-відповідей та є проєктивним фактором, що попереджує формування atopії в дітей раннього віку [3]. Зменшення «мікробного навантаження» призводить до розвитку алергії з більшою ймовірністю [1–8]. Результати ретроспективного дослідження когорти дітей, народжених у Манітобі (Канада) в 1995 році, показали негативний зв'язок між затримкою вакцинації першою дозою цільноклітинної ДКС (дифтерія–правець–кашлюк) в дитинстві й розвитком БА; зв'язок цей був встановлений у дітей, яким вакцинацію проводили із затримкою введення всіх перших трьох доз. Механізм цього явища вимагає подальшого вивчення.

Ми вважаємо необхідним, щоб усі діти, в тому числі з групи високого ризику розвитку алергії, були вакциновані згідно з Календарем щеплень. Проте для запобігання формуванню сенсibiliзації до компонентів вакцини ми пропонуємо використовувати тільки високоочищені ліофілізовані вакцини на основі рекомбінантної ДНК, інактивованих та очищених анатоксинів. Їх введення необхідно супроводжувати короткочасним призначенням антигістамінних засобів, потрібно витримувати

2-тижневу перерву після інфекційних захворювань, не проводити щеплення під час епідемії та пандемії грипу, обов'язково перед щепленням досліджувати клітинний склад периферичної крові з метою виключення продромального періоду інфекційних захворювань, виключення дефіцитних захворювань крові, які знижують формування антиінфекційного імунітету, що дозволяє визначити несприятливі фактори і скорегувати графік вакцинації для досягнення максимального ефекту.

ВИСНОВКИ. 1. Серед немовлят з atopічним механізмом реагування максимальним був рівень гіперсенсibiliзації до харчових алергенів (переважно до протеїнів курячого яйця (34,48 %) і коров'ячого молока (25 %)) та інгаляційних алергенів (переважно до епідермальних алергенів домашніх тварин (28,7 %) і побутових алергенів (29 %)). Створення гіпосенсibiliзуючого ефекту до вищезазначених облігатних алергенів дозволить попередити розвиток atopії в дітей раннього віку.

2. Рекомендації ВООЗ щодо елімінації потенційних чинників алергії у новонароджених необхідно адаптувати до Запорізького регіону: якщо до риби (М-паральбумін), арахісу (перехресна алергія з бобовими рослинами: зелений горох, соя, боби, люпин і сочевиця), злаків (глютен – глюадін), пшениці, кукурудзи, рису та гречки сенсibiliзації не було виявлено, вищезазначені продукти не повинні виключатися з раціону дітей раннього віку.

3. Необхідно, щоб усі діти, в тому числі з групи високого ризику розвитку алергії, були вакциновані згідно з Календарем щеплень (рівень доказовості – D) [7].

4. Раннє формування імунної толерантності до харчових продуктів, у тому числі потенційних алергенів, шляхом поступового повільного введення їх у харчовий раціон немовлят дозволить зменшити рівень сенсibiliзації, попередити її формування та знизити рівень захворюваності на atopію в дітей.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Визначення рівня специфічних IgE периферичної крові матерів під час загострення atopічного процесу та показників аналогічних специфічних IgE в пуповинній крові їх новонароджених дітей і визначення кореляційних зв'язків між отриманими даними буде наступним етапом наших досліджень. Дослідження, що плануються, дозволять довести наявність сенсibiliзації плода під час загострення atopічного захворювання вагітної жінки та необхідність призначення засобів первинної профілактики алергічних захворювань у дітей вже на антенатальному етапі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Martorell A. M. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of the development of tolerance in cow's milk allergy / A. M. Martorell // J. Allergol. Immunopathol. – Vol. 36, № 6. – P. 325–330.
2. Ramesh S. Food Allergy Over view in Children / S. Ramesh // J. Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2014. – Vol. 8. – P. 23–33.
3. Muraro A. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy / A. Muraro // J. Allergy. – 2014. – Vol. 69(5). – P. 590–601.
4. Погоджувальний документ Асоціації дитячих алергологів та імунологів Росії // Первинна профілактика алергії у дітей. – М., 2010. – С. 15–26.

5. Охотнікова О. М. Профілактика алергії у дітей: сучасні можливості та перспективи / О. М. Охотнікова // Дитячий лікар. – 2011. – № 4. – С. 26–35.
6. Костроміна В. П. Етапи профілактики алергійних захворювань у дітей / В. П. Костроміна, В. О. Стриж // Дитячий лікар. – № 2. – С. 48–50.
7. Беш Л. В. Профілактика алергічних захворювань у дітей: наскільки можливою вона є сьогодні? / Л. В. Беш // Дитячий лікар. – 2009. – № 1. – С. 7–13.
8. Казначеева Л. Ф. Профілактика алергічних захворювань у дітей групи ризику: керівництво для лікарів / Л. Ф. Казначеева. – М., 2009. – 90 с.

Отримано 02.02.16