

**О.В. Шарікадзе**, канд. мед. наук, доцент,  
**О.М. Охотнікова**, д-р мед. наук, професор, зав. кафедри  
 кафедра педіатрії № 1  
 Національна медична академія післядипломної освіти  
 ім. П.Л. Шупика, м. Київ



Д-р мед. наук, професор  
 О.М. Охотнікова

## Питання первинної профілактики алергічних захворювань у дітей: мрії чи реальність?

Стрімке зростання алергічної патології серед дітей у світі та безпосередньо в Україні спричиняє велике занепокоєння фахівців. Сьогодні алергічні захворювання (АЗ) стали епідемією XXI ст., а на ближчі 5–10 років вчені чекають вже пандемічний розвиток подій. Міжнародні організації, які займаються питаннями алергології та імунології, кожен рік оновлюють клінічні та національні настанови, керівництва та узгоджувальні документи за різними напрямками алергології. Особливо це стосується питань бронхіальної астми (БА), алергічного риніту (АР) та атопічного дерматиту (АД).

Ці документи стають все більш детальними та інформативними, є у відкритому доступі та базуються на доказових дослідженнях. Але, на жаль, практично немає рекомендацій, в яких розглядають питання та можливості первинної профілактики алергії у дітей. Це пов'язано, насамперед, з тим, що уявлення про первинну профілактику АЗ можуть ґрунтуватися виключно на сучасних знаннях про механізми розвитку алергії. Але проведення серйозних досліджень у вагітних жінок та матерів, які годують груддю, а також у дітей раннього віку не лише є складним, а й часто неможливим з етичних міркувань. Проте деякі доказові дослідження у даному напрямі все ж таки проводяться, і в останні два десятиліття з'явилися окремі документи в декількох країнах світу, створені за результатами досліджень різного рівня доказовості [5, 9, 11, 16, 62, 71, 145].

Оскільки у нас в країні ці питання залишаються відкритими, ми вважаємо за необхідне привернути увагу керівників та фахівців галузі до необхідності проведення подальших досліджень, які б допомогли у відповідях на питання та формуванні певних рекомендацій з первинної профілактики АЗ в Україні. Ця стаття — спроба проаналізувати існуючі на сьогодні міжнародні

джерела, які висвітлюють питання первинної профілактики АЗ у дітей. Зрозуміло, що основа такої профілактики — запобігання захворюванню ще до моменту його розвитку. Це дуже складне питання, тому що і сьогодні мають місце різні точки зору на можливості розвитку сенсibiliзації плоду, на необхідність жорстких дієт для вагітної жінки, жінки-годувальниці та інші питання.

Впровадження положень доказової медицини призвело до перегляду критеріїв ефективності потенційних профілактичних заходів. З цієї позиції, достовірними вважаються результати, отримані в проспективних контрольованих дослідженнях, де чітко охарактеризована процедура рандомізації, враховується комплаєнтність хворих, наведено критерії включення/виключення хворого з дослідження. Але в силу певних обставин (етичних питань) до цього огляду ввійшли і документи, які мають різну ступінь доказовості, але всі вони мають критерії від А до D згідно з єдиним міжнародним критерієм доказовості.

Головна мета статті полягає в тому, щоб підсумувати існуючі наукові дані і результати досліджень для можливості надання рекомендацій з первинної профілактики алергії у дітей в Україні, оскільки збільшення знань про розвиток алергічного процесу, вміння розпізнати і оцінити чинники ризику і всі фактори наступної сенсibiliзації дасть нам змогу краще розуміти тактику профілактики АЗ.

Всі загальні стратегії, які були присвячені питанням первинної профілактики алергії, були сконцентровані на визначенні головних факторів ризику та запобіганні їх можливого впливу на розвиток захворювання. У сучасних дослідженнях розглядають питання захисту від можливих алергенів (АГ) та ранньої сенсibiliзації, питання імуномодуляції та розвитку толерантності до певних харчових продуктів і інгаляційних АГ. У деяких статтях розглядають

навіть питання ранньої (з перших місяців життя!) алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) [36, 79, 136].

Нові уявлення стосуються і значного впливу епігенетичних механізмів на розвиток АЗ у майбутньому. Експериментальні дані вказують на те, що метилювання ДНК є захисним механізмом, який пригнічує значну частину геному чужорідної природи. Метилювання ДНК в клітині контролює всі генетичні процеси: реплікацію, репарацію, рекомбінацію, транскрипцію, інактивацію Х-хромосоми. Воно здійснює значний вплив на експресію генів і, в кінцевому рахунку, на функцію клітин, тканин і організму в цілому. Встановлена пряма залежність між високим рівнем метилювання ДНК і кількістю репресованих генів. Втрата здатності підтримувати метилювання ДНК може призводити до імунodefіциту, розвитку злоякісних пухлин, формуванню АЗ [21, 30, 41, 42, 48, 83, 102].

Потрібно відзначити, що за останні роки суттєво змінився стратегічний напрям, за яким здійснюється робота первинної профілактики алергії. Це, на думку провідних фахівців, має допомогти виробити ефективніші профілактичні заходи і змінити епідеміологічну тенденцію минулих десятиліть. На різних етапах розвитку уявлень про механізми алергії і фактори ризику було запропоновано декілька гіпотез, які тією чи іншою мірою пояснюють причини і наслідки формування АЗ.

Однією з яких є *гігієнічна гіпотеза*, яку у 1989 р. висунув Strachan D. На його думку, ця гіпотеза пояснює розвиток алергії і зростання її поширеності. Відповідно до цієї гіпотези, причиною збільшення частоти розвитку АЗ є зниження мікробного антигенного навантаження на організм дитини у зв'язку зі зменшенням розміру сім'ї та поліпшенням життєвих умов. Зменшення контакту з бактеріальними антигенами знижує можливість переключення Th2-клітинної імунної відповіді з переважанням її над Th1-клітинною, яка притаманна антенатальному і неонатальному періодам в напрямку збалансованого співвідношення Th1- і Th2-відповідей, що сприяє персистенції алергії [153–155].

Відповідно до гігієнічної концепції розвитку алергії, перенесені в перші два роки життя інфекційні хвороби можуть мати захисний вплив щодо розвитку БА. На даний час немає прямих доказів прогностичного значення впливу недостатнього контакту з бактеріальними антигенами на виникнення АЗ у дітей. Проте є достатня кількість непрямих доказів того, що зниження «мікробного навантаження» призводить до розвитку алергії з більшою ймовірністю. Є окремі дослідження, які демонструють, що часте використання антибіотиків може приводити до розвитку АД у дітей. Причому, мова йде не про сенсibilізацію до самих антибіотиків, а про те, що швидка ліквідація бактеріальних факторів за допомогою антибіотиків не дає можливості сформуватися власному протиінфекційному імунітету, зрушуючи його в бік «алергічного» [26, 60, 61, 88, 120, 122, 123, 128, 149, 167, 170, 172].

Особливої згадки заслуговують роботи, які розглядають так званий сиблінг-ефект. У кількох дослідженнях було встановлено, що ймовірність розвитку АД і БА тим менша, чим більше народилося дітей у цій родині, тобто чим більше сибсів (сиблінгів) народилося до малюка, тим з меншою ймовірністю у нього розвинеться АЗ. Мова, звичайно, йде про те, що в багатодітних сім'ях дотримання гігієни є складним, і велике мікробне навантаження на немовля зрушує його імунну відповідь у бік формування протиінфекційного імунітету [55, 96, 98, 121, 124, 141, 169].

Незважаючи на великий обсяг літератури, що досліджує гігієнічну гіпотезу, даних про її роль у розвитку АЗ недостатньо. Так, існує дуже мало відомостей про взаємозв'язок гігієнічної гіпотези з механізмами розвитку харчової алергії. Проте окремі роботи дозволяють припускати подібну залежність. У дослідженні, проведеному в Норвегії, було показано, що народження за допомогою кесарева розтину було пов'язано з семиразовим збільшенням ризику розвитку реакцій гіперчутливості на яйця, рибу або горіхи. У цьому дослідженні у немовлят, матері яких страждали на алергію, доведена сенсibilізація до курячого яйця встановлювалася в 4 рази частіше, ніж серед інших дітей досліджуваної когорти. Аналіз 6 досліджень підтвердив певний вплив народження за допомогою кесарева розтину на збільшення ризику харчової алергії. Одне з пояснень такого зв'язку зводиться до того, що раннє обсіменіння немовляти мікрофлорою товстого кишківника породілі захищає від розвитку АЗ [56].

Немале значення в механізмах формування сенсibilізації у немовлят і подальшому розвитку АЗ мають *дієтологічні гіпотези*, які вивчають останні три десятиліття. Основою цих гіпотез є визначення можливого взаємозв'язку між раціоном харчування та розвитком алергії. На жаль, за останні роки в нашому харчуванні відбулись великі зміни, що не могло не вплинути на зміни характеру імунної відповіді до нових харчових інгредієнтів. У деяких дослідженнях враховували вміст макро- та мікронутрієнтів у стравах різних народів, дієтичні переваги, як національні, так і географічні, в залежності від поширеності алергії та БА в різних частинах світу. До головних сучасних дієтологічних гіпотез можна віднести три [4, 10, 12, 68, 72].

Перша гіпотеза стосується змін введення жиру в раціон дітей. Суть її полягає в збільшенні числа дітей з алергією за рахунок скорочення споживання тваринних жирів, в першу чергу риб'ячого жиру, і відповідного збільшення використання маргарину і рослинних масел. Сьогодні накопичено дуже багато суперечливих даних, для того щоб повністю спростувати або підтримати дієтологічну гіпотезу розвитку харчової сенсibilізації. Однак серйозне «інтервенційне» дослідження з раннім введенням риби в раціон дітей показало відсутність збільшення поширеності алергії до риби і цитрусових у порівнянні з групою, в якій риба і цитрусові з раціону були виключені. Дослідження показало і зменшення рівнів специфічних IgE до всіх груп продуктів харчування, а не лише до риби. Це дає підставу вважати, що розширення раціону дозволить домогтися неспецифічного імунного ефекту або ефекту неспецифічної гіпосенсibilізації до декількох продуктів харчування [14, 37, 39, 44, 87, 118, 134].

Дуже цікавою і досить добре вивченою є антиоксидантна гіпотеза. Окремі дані, засновані на спостережних дослідженнях, свідчать про те, що використання вагітними середземноморської дієти, що містить велику кількість свіжих фруктів і овочів, пов'язане з нижчими рівнями розвитку в цьому регіоні БА та інших клінічних проявів пилкової сенсibilізації. На підтвердження цієї гіпотези наводять факти збільшення поширеності АЗ, і особливо БА, у Великобританії, що пов'язується зі зменшенням споживання свіжих фруктів і овочів у складі так званої західної дієти. Ідея полягає в тому, що певні антиоксиданти, такі як вітамін С і бета-каротин, які містяться в овочах і фруктах, можуть чинити протизапальний захисний ефект щодо розвитку БА. Однак немає ніякого біологічного пояснення щодо того, як це могло торкнутися

зниження специфічної IgE-чутливості до продуктів харчування [103, 159, 161].

І остання дієтологічна гіпотеза – гіпотеза вітаміну D, яка є однією з найцікавіших, що сприймаються як передові в поясненні збільшення захворюваності на БА і АЗ в останні роки. Є дві точки зору на роль вітаміну D: перша – «надлишку вітаміну D» – передбачає, що збільшення вмісту вітаміну D в раціоні призводить до підвищення ризику розвитку алергії; другий варіант – «дефіциту вітаміну D» – пропонує прямо протилежну концепцію.

Потрібно враховувати, що вітамін D пов'язаний з внутрішньоутробним розвитком і формуванням імунної системи плоду. Дані епідеміологічних досліджень показують, що більше споживання вітаміну D вагітними жінками зменшує ризик розвитку БА на 40% у їх дітей у віці від 3 до 5 років. У згаданих дослідженнях було показано, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з зайвою вагою, належністю до афроамериканської раси (особливо в центральних районах міст), і недавні іммігранти з орієнтованих на Захід країн, таким чином, стали епідеміологічними зразками, де спостерігається епідемія БА. Було також показано, що забезпечення адекватної дози вітаміну D в раціоні матері під час вагітності може призвести до суттєвого зменшення поширеності БА серед маленьких дітей.

Існують імунологічні аргументи, які можуть бути наведені для підтримки обох точок зору. Як було показано, вітамін D *in vitro* інгібує швидке збільшення числа Т-клітин і секрецію цитокінів Th1: інтерлейкіну-2 (IL-2), інтерферону- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) і IL-12. Водночас є дані про те, що вітамін D підтримує розвиток Т-регуляторних клітин як «у пробірці», так і в природних умовах, і це може знижувати ймовірність розвитку алергічного запалення [20, 24, 150].

Вплив так званої **екологічної сенсibiлізації та оральної толерантності** на розвиток АЗ – це наступне питання, яке дуже уважно розглядається та досліджується у світі. В даний час немає переконливих доказів того, що запобігання контактам з АГ у дітей до 4-місячного віку зменшує ймовірність розвитку алергії. Як показують результати досліджень, послідовне усунення харчових АГ під час вагітності, годування груддю і в ранньому дитинстві не в змозі зменшити довгострокову IgE-опосередковану харчову алергію у дітей. Можна припустити, що заходи по скороченню впливу АГ могли бути недостатніми в багатьох дослідженнях, призначені дієти не були достатньо виваженими і строгими, а підвищення чутливості до АГ їжі може відбуватися не лише в результаті їх безпосереднього споживання, а й формується при інших способах надходження АГ в організм дитини. Але сьогодні переглянута парадигма запобігання алергії, і раннє «оральне» надходження АГ швидше зобов'язане запобігати розвитку алергії, а не викликати її.

Пояснення, що відноситься до поняття «екологічного впливу їжі» (environmental food exposure), підтримано багатьма дослідженнями в експерименті (на щурах), і вони демонструють, що сенсibiлізація до антигену реально може виникати виключно після шкірного впливу. Є, наприклад, дослідження, в яких харчові алерген-специфічні Т-клітини були виділені з пошкодженої шкіри у пацієнтів з АД. У цьому дослідженні було встановлено, що місцевий вплив арахісу в меншій дозі (у формі арахісового масла) на шкіру немовлят призводив до збільшення ризику розвитку алергії до арахісу після досягнення віку 5 років. Водночас багато досліджень свідчать, що саме

оральна індукція толерантності, а не дієтичне усунення АГ, зобов'язана запобігати розвитку харчової алергії. А раннє введення алергенних продуктів у раціон немовляти (в перші 6 міс життя) може зменшити розвиток харчової алергії через індукцію оральної толерантності [45, 50, 52, 90, 116, 144].

У 2015 р. були оприлюднені результати рандомізованого контрольованого дослідження (Learning Early about Peanut Allergies study), в якому в половини немовлят арахіс був виключений з раціону, а інша половина його отримувала. Дослідження показало, що раннє введення в раціон немовлят арахісу (у вигляді пасти) значно зменшило частоту розвитку харчової алергії до арахісу у порівнянні з когортою дітей, які його не отримували [66].

Існують ще кілька механізмів, що обговорюються як можливі фактори ризику (дефіцит секреторних IgA), здатні, на думку окремих дослідників, призводити до реалізації алергічної схильності. Їх внесок у розвиток АЗ поки ще обговорюється [35].

Намагаючись розглянути питання первинної профілактики алергії, потрібно з'ясувати, наскільки впливовими та доказовими є визнані зараз фактори ризику розвитку АЗ у дітей (див. панель).

**Панель**  
**Важливі фактори, які призводять до розвитку atopії у дітей перших років життя**

**Генетичні та перинатальні:**

- Ускладнений сімейний анамнез з atopії
- Вживання алкоголю під час вагітності
- Тютюнопаління вагітної та жінки-годувальниці

**Неонатальні:**

- Функціональна і анатомічна незрілість шлунково-кишкової системи
- Дефіцит секреторних IgA

**Фактори зовнішнього середовища:**

- Харчування в перші дні / місяці життя (контакт з АГ коров'ячого молока, яєць, іншими харчовими АГ)
- Відсутність або зменшення грудного вигодовування
- Рання експозиція до специфічних і неспецифічних факторів (терапія антибіотиками, домашні тварини, вірусні або бактеріальні інфекції та ін.)

Сьогодні ні в кого вже не викликає сумнівів, що генетичні фактори є основними і найважливішими факторами ризику розвитку АЗ.

**Наявність у сім'ї atopічної хвороби вважається генетичним фактором схильності до розвитку у дитини IgE-обумовленої гіперчутливості і є передумовою для включення новонародженого в групу «високого ризику».**

Перше дослідження на доказ успадкування БА і АР проведено Cooke R.A. і співавт. ще в 1916 р. У фундаментальній праці було підкреслено сімейне «накопичення» atopії та її успадкування. Переконливо показано, що розвиток БА у дітей відбувається під впливом взаємодії низки генетичних і екологічних факторів. Проведене в 2007 р. розширене міжнародне дослідження БА і алергії у дітей (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) показало, що БА і atopія, незважаючи на їх причинні зв'язки, є все-таки окремими категоріями і можуть успадковуватися по різному [4].

Всі дослідники одностайні в тому, що проведення профілактичних заходів рекомендується для дітей з групи високого ризику з розвитку АЗ з самого раннього віку. Дитина потрапляє в таку групу за наявності обтяженого алергологічного анамнезу (наявність в одного або

декількох родичів БА, АР, АД і/або харчової алергії). У дітей з обтяженим алергологічним анамнезом (хворі батьки або сибси) в порівнянні з дітьми без такого розвитку АЗ відзначається в 50–80% і 20% випадків відповідно. Історія АЗ родича першого ступеня споріднення нині є єдиним корисним індикатором підвищеного ризику розвитку АЗ у дитини [6]. Встановлено, що за наявності АЗ у одного з батьків імовірність розвитку алергії у дитини становить близько 30%, у обох батьків – 60–70% [1, 2, 6, 18, 27, 29, 38, 54, 55, 73, 99, 101, 104, 121].

Розглядається також можливість використання вимірів рівнів IgE в пуповинній крові (ПК IgE) як критеріїв ризику розвитку atopії. Однак декілька досліджень продемонстрували, що рівні ПК IgE не є достатньо чутливими і мають недостатньо достовірну прогностичну цінність. Lilja і співавт. в 1992 р. показали, що деякі методи забору крові можуть впливати на кількісне визначення рівнів IgE. Крім того, в практиці визначення ПК IgE широко застосовуватися не може на противагу збору сімейного анамнезу [23, 82, 94, 112].

Запропоновано механізм, за допомогою якого фактори ризику сприяють розвитку АЗ через зміни продукції Th1 і Th2-цитокінів. Порівнюючи рівні цитокінів у молозиві, пуповинній крові та амніотичній рідині здорових матерів і матерів, які страждають на алергію, а також у їх новонароджених дітей (використовувався протеомний мікроаналіз і кількісне визначення ELISA), дослідники показали відмінності в рівнях IL-5, IL-10 та ін. у здорових матерів і їхніх дітей і хворих на алергію матерів і їх дітей, що народилися. Значно вища концентрація IL-5 і IL-10 в молозиві матерів з алергією і в пуповинній крові їхніх дітей, а також тенденції до підвищення рівня IL-4 (за цим показником статистична відмінність була достовірною) вказують на ухил в бік Th2-відповіді в цій групі. Вищий рівень трансформуючого фактору росту- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) в молозиві здорових матерів має свідчити про «сприятливе» імунологічне налаштування цих дітей, у тому числі ранній і достатній синтез IgA і краще внутрішнє дозрівання [49, 104, 126, 127, 139, 143, 146, 147, 175]. На жаль, дотепер не ідентифікований жоден генетичний маркер, який би точно передбачав імовірність розвитку АЗ, тому спадково обтяжений анамнез залишається єдиним достовірним фактором, що дає змогу виділяти дітей з високим ступенем ризику розвитку алергії [6, 7].

Найбільш відтворювані результати досліджень генетичних асоціацій охоплюють наступні 5 ділянок людського геному: 5q31-32, 6p21, 11q12-13, 16p11-12 і 20p13. Тільки нещодавно, в результаті загального вивчення асоціації геному, був ідентифікований новий ген високої ймовірності розвитку БА (ORMDL3). ORMDL3 вважається головною детермінантою розвитку БА саме в дитячому віці. Можливо, навіть кілька локусів впливають на схильність до розвитку БА вже в дитинстві. Так, гени, розташовані на хромосомі 5q (ADRB2, IL13 і IL4), а не тільки згаданий вище ORMDL3 (хромосома 17), ймовірно, можуть бути детермінантами БА дитячого віку [81, 141, 150, 156, 160, 163, 165, 173, 176].

Таким чином, сімейне спадкування БА і АЗ передбачає, що генетичні чинники важливі в патогенезі алергії, проте надійні генетичні маркери IgE-сенситілізації або специфічних АЗ поки не ідентифіковані. Хоча певну кількість «генів-кандидатів» вже визначено, роль у патогенезі захворювання жодного з них ще не підтверджена. Збільшення частоти розвитку АЗ свідчить, що саме

екологічні чинники впливають на маніфестацію генетичної схильності. Функціональний генетичний поліморфізм може визначати розбіжності в чутливості до екологічних факторів, підкреслюючи складність взаємодій «ген—зовнішнє середовище». Ці аспекти все ще вивчені недостатньо. Дослідження взаємодії між різними генами, а також між генами і довкіллям («ген—ген», «ген—навоколишнє середовище») дають змогу зробити висновок, що профілактика АЗ має бути спрямована на окремі генетично вразливі місця («профіль гена») і екологічні фактори впливу [34, 40, 105, 158, 168].

За останні роки вчені досягли важливих успіхів у розумінні ролі atopії при БА. З урахуванням цих даних потрібен перегляд концепції, згідно з якою БА — виключно atopічна хвороба. Також необхідний перегляд позицій у дослідженнях «ген—навоколишнє середовище». Дані проспективних досліджень, які були проведені нещодавно, показали, що atopія, мабуть, грає досить обмежену роль у розвитку БА і ще меншу — у виникненні виражених нападів свистячого дихання у дітей. У переважній більшості випадків гостра респіраторна вірусна інфекція (ГРВІ) і, рідше, вплив АГ є головними екологічними чинниками розвитку нападів свистячого дихання у дітей, яким встановлюють діагноз БА [7, 28, 31, 51, 59, 67, 78, 84, 95].

Складність інтерпретації генетичних досліджень щодо розвитку АЗ пов'язана як з технічною складністю цих досліджень, так і з можливістю вибору осіб, яким ці дослідження можна було б проводити. Незважаючи на те що безумовним лишається клінічний доказ успадкування певного типу імунологічної відповіді, яка може фенотипово проявитися декількома АЗ в різні вікові періоди, доказ успадкування тих чи інших «типових» проявів atopії ще попереду.

І одне з найважливіших питань, яке безпосередньо стосується впровадження методів первинної профілактики, — це можливий вплив АГ на систему «вагітна—плід». Вагітність — це стан, що характеризується фізіологічною імуносупресією, яка супроводжується пригніченням прозапальних відповідей організму, що забезпечує безпеку імплантації ембріона [8, 13]. Імплантація та розвиток ембріона в порожнині матки є складним, багатоступінчастим процесом, який регулюється безліччю нейро-імунно-ендокринних гуморальних факторів.

Одним з найважливіших механізмів, що забезпечує збереження плоду, є системний імунітет матері. У гестаційний період відзначається зниження функції клітинної ланки імунітету з перебудовою імунорегуляторної ланки Т-лімфоцитів у бік збільшення числа Т-супресорів, і ця супресія зберігається від 8-го до 32-го тижня гестації. Скасування супресивного впливу Т-клітин починається з 37-го тижня і супроводжується підвищенням хелперного ефекту перед пологами. Природно, що в період вагітності жінка контактує з різними речовинами, в тому числі і з потенційними АГ; процеси їх біотрансформації як ксенобіотиків у вагітних знижені і мають тенденцію до кумуляції. Зазначені фактори стають більш несприятливими при захворюваннях печінки, нирок, у жінок з обтяженою алергологічною спадковістю або з уже сформованим АЗ. Передбачається два шляхи переходу АГ від матері до плода — через амніон і через плаценту.

Наявність інгаляційних і харчових АГ в амніотичній рідині плода виявляють з 16-го тижня гестації, а в циркуляції плода — з 37-го тижня. Відомі два механізми захисту від шкідливого впливу ксенобіотиків: плацентарний,

що забезпечує імунологічну рівновагу за рахунок стероїдів і плацентарного лактогену, і печінковий – за рахунок детоксикаційної функції печінки. Тривала експозиція АГ у матері може призвести до формування у плода ІgЕ-залежної відповіді, а в подальшому – АЗ. При патологічному перебігу вагітності створюються сприятливі умови для підвищення проникності фетоплацентарного бар'єру для АГ і інфекційних антигенів, що сприяє внутрішньоутробній сенсibiлізації плода. Важливими чинниками ризику розвитку atopії є вплив АГ під час вагітності, вік матері та пологи шляхом кесаревого розтину.

Оскільки перебіг самої вагітності вводить певні обмеження для розвитку функцій імунної системи дитини, період з середини вагітності до дворічного віку дитини – один з найвідповідальніших і є предметом особливого занепокоєння щодо розвитку імунopatологічних станів, в тому числі АЗ, включаючи БА.

Ідентифіковано кілька передпологових перинатальних факторів ризику, що сприяють розвитку імунотоксикологічних реакцій. До цих факторів, які опосередковані імунними порушеннями і збільшують ризик розвитку АЗ, належать: активне і пасивне куріння, вплив частинок вихлопних газів дизельних двигунів, пов'язаний з автомобільним рухом, вплив важких металів, антибіотиків, гормональних і ендокринних порушень і алкоголю. Характер харчування і мікробний вплив також значно впливають на дозрівання імунної системи і сприяють збільшенню ризику розвитку алергії.

У довгостроковому дослідженні Karmaus W. і співавт. показали, що годування груддю більше 3 міс, виключення куріння під час вагітності і відсутність інфекцій нижніх дихальних шляхів в ранньому дитячому віці знижували захворюваність на БА в дитинстві [96, 97].

Розвиток сенсibiлізації до інгаляційних АГ обговорюється далі. Результати дослідження, проведеного в Швеції, є першим свідченням істотного зв'язку між внутрішньоутробним впливом ліків, що знижують секрецію соляної кислоти в шлунку, і ризиком розвитку дитячої БА. Юний вік матері як фактор ризику розвитку БА був вивчений у 457 хворих у віці 3–4 років [90]. При порівнянні з дітьми, народженими від матерів старше 30 років, діти, народжені від матерів молодше 20 років, мали практично в 4 рази більший ризик розвитку БА.

Дані досліджень, проведених у Норвегії (2008), вказали на наявність високого ризику розвитку БА у дітей, народжених шляхом кесаревого розтину. Ймовірно, сильніший взаємозв'язок з екстремим кесаревим розтином у порівнянні з плановим кесаревим розтином потребує більшої уваги, щоб досліджувати можливі причинні механізми розвитку БА в цих дітей [177]. Дані дослідження, проведеного в Бостоні (2008), дозволяють припустити, що народження за допомогою кесаревого розтину збільшує ризик розвитку АР і atopії у дітей зі спадковою схильністю до БА або алергії. Це може пояснюватися недостатнім контактом з материнською вагінальною/фекальною мікрофлорою у зв'язку з кесаревим розтином [76, 85, 108, 117].

У дослідженнях, проведених у Фінляндії (2008), вчені показали, що материнська БА, молодий вік, куріння, попередні мимовільні аборти і велике число попередніх пологів, так само як кесаревих розтинів, низький

гестаційний вік і низький індекс маси тіла були пов'язані зі збільшеним ризиком БА в дітей, діагностованої до трирічного віку. Серед дітей у віці 3 років і старше більше значення мали наступні фактори високого ризику формування БА: материнська БА, низький гестаційний вік і низький індекс маси тіла, а велике число попередніх пологів було пов'язане з низьким ризиком. Отже, перинатальні фактори відіграють важливу роль у розвитку дитячої БА, але етіологія може відрізнятися при БА раннього і пізнього початку [109, 142].

Куріння матері під час вагітності негативно впливає на ембріональний розвиток плода. Але взаємозв'язок між atopією і впливом тютюнового диму ще до кінця не встановлений. Однак пасивне паління сприяє збільшенню частоти розвитку свистячого дихання в ранньому віці. Вплив тютюнового диму під час вагітності може збільшувати ризик розвитку АД у дітей. Для ранньої профілактики алергії може бути рекомендовано усунення передпологового впливу тютюнового диму. Доведено, що активне і пасивне куріння збільшує ризик розвитку алергії (особливо БА) в дитини. Тому, згідно з існуючими на сьогодні рекомендаціями, жінкам необхідно утримуватися від куріння під час вагітності (рівень доказовості А) [166].

Роль дієти вагітної жінки і годувальниці в ранньому розвитку алергії у дітей продовжує вивчатися дотепер. Потрібно відзначити, що попередні стратегії щодо запобігання харчовій алергії за допомогою елімінації АГ під час вагітності, годування груддю і в період дитинства поставлені під сумнів. Годування гідролізованими сумішами, відстрочене введення твердої та густої їжі, зниження впливу АГ і поллютантів використовувалися протягом декількох десятиліть як первинні превентивні заходи профілактики розвитку АЗ. На жаль, деякі з цих стратегій не мали ніякого успіху або приводили лише до незначного ефекту.

Не існує достовірних даних про те, що дотримання гіпоалергенної дієти під час вагітності знижує частоту розвитку АЗ у дітей. Крім того, така дієта може несприятливо позначитися на розвитку плоду. Отже, рекомендувати елімінаційні дієти під час вагітності з метою профілактики алергії не слід. Крім того, немає переконливих даних про те, що зниження алергенного навантаження під час лактації має профілактичний ефект щодо розвитку АЗ у дитини. Отже, зменшення контакту з харчовими АГ під час лактації також не може бути рекомендовано з метою профілактики розвитку АЗ.

Хоча результати декількох досліджень вказують на те, що виключення матер'ю зі свого раціону потенційних АГ їжі (молоко, яйце і риба) під час годування груддю може зменшити ризик розвитку АД в перші роки життя, інші дослідження не підтверджують це [163]. Дані Міжнародного консенсусу 2009 (Ганновер) вказують на те, що зважене і різноманітне харчування рекомендується як під час вагітності, так і в період лактації, а також при вимушеному переході на штучне вигодовування. Немає ніяких даних, які могли б обґрунтувати спеціальні дієтичні обмеження (щоб уникнути так званої акумульованої алергії на продукти харчування) в період вагітності та вигодовування. Таким чином, у період вагітності і лактації рекомендована збалансована дієта, що містить всі необхідні нутрієнти. Немає документованих свідчень необхідності дотримання під час вагітності та грудного вигодовування будь-якого

типу обмежень і елімінаційних дієт з видаленням з раціону харчових продуктів, які сприймаються як потенційні харчові АГ (рівень доказовості А) [57].

Дуже цікаві дані отримані при визначенні ролі АГ кліщів домашнього пилу (КДП) в ранньому розвитку алергії. Є наукові докази того, що суворі заходи з контролю за станом навколишнього середовища здатні значно знизити рівень АГ КДП. До подібних заходів належить застосування протикліщових постільних речей та проходження спеціальної інструкції з прибирання приміщень. Виявлений також прямий зв'язок між рівнем АГ КДП в будинку і вираженістю сенсibilізації до них. Однак у той час, коли сенсibilізація до КДП є важливим фактором ризику розвитку персистуючої БА, свистячого дихання і бронхіальної гіперреактивності, зв'язок між раннім впливом АГ і розвитком клінічних ознак захворювання встановити не вдалося. Таким чином, у той час коли одні дослідження демонструють позитивний вплив зменшення впливу АГ КДП під час вагітності та/або раннього грудного віку, інші, навпаки, відзначають збільшення ризику розвитку сенсibilізації.

Тривалі спостереження за ефективністю зниження рівня АГ КДП дотепер не накопичені. Взаємозв'язок між зменшенням рівня АГ КДП і розвитком АЗ до кінця не встановлений. Незважаючи на те що в окремих дослідженнях продемонстровано перевагу усунення раннього впливу АГ КДП під час вагітності та грудного вигодовування, дані тривалого спостереження ще не отримані, а наявні – досить суперечливі. Тому потрібне подальше спостереження певних когорт пацієнтів, перш ніж будуть створені і запропоновані рекомендації відповідно до вимог практичної охорони здоров'я. Обмеження контакту з АГ КДП не може бути рекомендовано як превентивний захід ранньої профілактики алергії у дитини (рівень доказовості В) [75, 84, 109, 133]. Але це твердження стосується лише первинної профілактики (до тих пір, поки симптоми АЗ не проявилися), але не вторинної і, тим більше, не третинної, тобто не відноситься до профілактики загострень вже зареєстрованого АЗ, ефект елімінації при якому добре обґрунтований. Таким чином, якщо діагноз АЗ (БА, АР) встановлено, то проведення подібних заходів можна вважати цілком виправданим.

Існує думка, що зменшення впливу АГ є одним з факторів, які лежать в основі вищого ризику ІgE-опосередкованого АЗ в поселеннях з урбанізованим, прозахідним способом життя. І, нарешті, дуже важливий момент: зниження контакту з АГ призводить до відмови імунної системи дитини формувати і підтримувати імунну толерантність до загальних екологічних АГ [158].

Можливостям використання *пробиотиків і пребіотиків* у первинній профілактиці АЗ у дітей приділяється дуже багато уваги. Мікрофлора з'являється на слизових оболонках респіраторного, шлунково-кишкового (ШКТ) і уrogenітального тракту з перших хвилин народження дитини і є активним учасником його життєдіяльності. Середня вага її у дорослої людини становить до 1 кг, що можна порівняти з вагою деяких внутрішніх органів. Кишкова мікрофлора бере участь у процесах травлення, синтезу вітамінів і амінокислот. Одна з основних функцій нормальної мікрофлори – захисна, оскільки, впливаючи на імунну систему, бактерії чинять на неї регулюючий вплив.

Зменшення кількості нормальної мікрофлори може збільшувати ризик розвитку запальних процесів.

Останнім часом з'являється все більше досліджень, присвячених ролі мікрофлори в розвитку АЗ у дітей. Протягом першого тижня після народження мікрофлора ШКТ представлена різними мікроорганізмами: стрептококами, кластридіями, нейссеріями, стафілококами та ін. До кінця першого тижня життя в ШКТ домінують біфідобактерії – анаеробні грампозитивні палички, які не утворюють спор. Поряд з біфідобактеріями у дітей раннього віку в кишківнику присутні лактобактерії – аеротолерантні грампозитивні палички, які не утворюють спор. В період новонародженості їх кількість може варіювати. Проте у 30% здорових новонароджених лактобактерії не виявляються. Згідно з результатами досліджень Ahgne і співавт. (2005), лактобактерії не виявлялися в 26% випадків, у 37% був виділений тільки один вид, у 26% – 2 види і лише в 11% дітей було виявлено 3 і більше видів. З віком число видів лактобактерій збільшується, чисельність біфідобактерій поступово зменшується, а чисельність кишкової палички залишається стабільною.

Непатогенні штами кишкової палички (ентеробактерії) – третій представник нормальної мікрофлори кишечника. Ентеробактерії – аеробні грамнегативні рухливі бактерії, що не утворюють спор. Непатогенні кишкові палички локалізуються в товстій кишці і домінують у складі кишкової мікрофлори до 7 років. У кишківнику також виявляють облигатно-анаеробні грамнегативні палички, що не утворюють спор. Це так звані бактероїди, функція яких не вивчена. Відомо, зокрема, що чисельність бактероїдів у кишківнику може збільшуватися при деяких захворюваннях, наприклад при АД. Ціла низка інших видів бактерій – пептострептококи, фузобактерії, еубактерії, катенобактерії, вайонелли – беруть участь у протеолізі молочних білків та ферментації вуглеводів. При надмірному зростанні й зміні екологічної ніші вони можуть проявляти патогенні властивості. Дотепер найбільш вивчені імунобіологічні властивості біфідо-, лактобактерій і кишкової палички [64, 66, 70, 77, 106, 107].

Для кращого розуміння взаємозв'язку атопії та кишкової мікробіоти необхідно нагадати основні клітинні та гуморальні фактори імунної системи, що беруть участь у розвитку імунної відповіді при контакті антигенів зі слизовими оболонками ШКТ. Лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими оболонками, за об'ємом перевершує всі інші види лімфоїдних тканин, які розташовані в центральних і периферійних відділах імунної системи. Так, в ШКТ зосереджено до 80% всієї лімфоїдної тканини людини, що, ймовірно, зумовлено постійними контактами травної системи з різноманітними антигенами. Епітеліальні клітини, що входять до складу слизової ШКТ поряд з *lamina propria* (власна пластинка) виконують функцію не лише механічного (доімунного) захисту, а і є активним учасником імунної відповіді.

Нині накопичено безліч даних про те, що клітини епітелію слизових оболонок поряд з макрофагами, нейтрофілами, дендритними клітинами є антигенпрезентувальними клітинами. В епітеліальних клітинах є Toll- і NOD-подібні рецептори, що розпізнають антигенні бактерії, віруси і гриби. Активація цих рецепторів призводить до ініціації (або нівелювання) продукції каскаду цитокінів, що, в свою чергу, тягне за собою активацію або ослаблення імунної системи. У клітинах епітелію відбувається формування секреторного компоненту

для секреторного IgA. В епітеліальному шарі знаходяться і так звані інтраепітеліальні Т-лімфоцити. Вони несуть поверхневі антигени CD8+, CD16+. Інтраепітеліальні Т-лімфоцити беруть участь у формуванні імунологічної толерантності, а також у протівірусному та протипухлинному захисті.

Лімфоїдну тканину власної пластинки слизових оболонок поділяють на індукторну зону і дифузну (ефекторну). Індукторна зона представлена в апендиксі, пееерових бляшках тонкого кишківника. У пееерових бляшках і апендиксі знаходяться всі клітини-учасниці імунної відповіді – епітеліальні, дендритні клітини, макрофаги, Т- і В-лімфоцити. Саме в цій зоні відбувається індукція імунної відповіді, а реалізація її проводиться в ефекторних зонах (зони, в яких лімфоцити розташовані дифузно). У індукторній зоні відбувається контакт з антигеном, диференціювання Т- і В-лімфоцитів, звідси вони розселяються по слизовій оболонці ШКТ та інших слизових. В-лімфоцити після контакту з антигеном трансформуються на плазматичні клітини і починають синтезувати антиген-специфічні імуноглобуліни.

Основним імуноглобуліном слизових оболонок є секреторний імуноглобулін класу А (sIgA). Він складається з димерного IgA і секреторного компоненту, що не підлягає протеолізу і не ініціює запальних реакцій, що робить цей імуноглобулін ідеальним для захисту слизових оболонок. Функції sIgA: запобігання адгезії патогенів до слизової оболонки, антивірусна, антибактеріальна дія. За даними деяких дослідників, повноцінний синтез sIgA може здійснюватися не відразу після народження дитини. У перші 6 міс його функції може виконувати IgD. Імуноглобуліни інших класів також можуть синтезуватися в слизових оболонках, а при запальних процесах можуть проникати в слизові з кровотоку.

У власній пластинці слизової оболонки, як в індукторній, так і в ефекторній зоні, знаходяться Т-лімфоцити-хелпери. Особливостями імунітету слизових є те, що поряд з Т-хелперами 1-го і 2-го порядку в них знаходяться і так звані регуляторні Т-хелпери – CD3+-, CD4+-, CD25+–лімфоцити, які беруть участь у формуванні імунологічної толерантності. Формування імунологічної толерантності забезпечується регуляторними Т-хелперами та інтраепітеліальними Т-лімфоцитами в основному за рахунок продукції протизапальних цитокінів IL-10, TGF. Ця здатність порушується при розвитку хронічних запальних процесів.

У дослідженнях останніх років було показано, що біфідо- і лактобактерії здатні впливати на продукцію цитокінів. Наприклад, *Bifidobacterium infantis* інгібує продукцію в спленоцитах миші IL-17 – одного з основних прозапальних цитокінів, а біфідобактерії, що зустрічаються в ранньому дитячому віці, значно меншою мірою здатні до стимуляції продукції прозапальних цитокінів макрофагами миші, ніж біфідобактерії, характерні для дорослих. У цьому самому дослідженні було показано, що біфідобактерії, характерні для раннього дитячого віку, стимулюють синтез макрофагами ключового антизапального цитокіну IL-10, тоді як біфідобактерії, домінуючи в більш старшому віці (*B. adolescentis*), не впливають на синтез цього цитокіну макрофагами.

Дані літератури свідчать, що біфідо- і лактобактерії, які характерні для раннього дитячого віку, меншою мірою здатні до продукції прозапальних цитокінів, ніж біфідо- і лактобактерії, характерні для більш старших вікових груп. Ймовірно, це обумовлено тим, що однією

з найважливіших функцій нормальної мікрофлори дітей раннього віку є формування механізмів імунологічної толерантності. Таким чином, своєчасне заселення кишківника нормальною мікрофлорою може сприятливо впливати на мукозальний імунітет (рівень доказовості D) [17, 19, 25, 33, 58, 80, 86, 87, 110, 111, 114, 116, 118, 157, 161].

Оскільки значущість впливу нормальної мікрофлори на розвиток atopії не викликає сумнівів, необхідно з'ясувати, які чинники можуть впливати на її стан у дітей, особливо раннього віку [3]. Важливим фактором, що впливає на приживлення нормальної мікрофлори, є ступінь доношеності дитини при народженні, вид пологів, наявність грудного вигодовування. Грудне молоко, крім нутрієнтів, містить речовини, що поліпшують ріст і нормальний стан нормальної мікрофлори. До них відносять тригліцериди, поліненасичені жирні кислоти (ПЖК), глікани, антимікробні пептиди, лактальбумін, sIgA і ін.

ПЖК, тригліцериди і лактоферин при попаданні в шлунок дитини чинять інгібуючу дію на патогенні мікроорганізми. Ці речовини можуть діяти як у вигляді цілих молекул, так і при виділенні їх окремих компонентів, що вивільнюються під впливом ліпаз. У грудному молоці міститься велика кількість антимікробних пептидів, які виділяються при перетравленні молока в шлунку дитини. Антимікробна активність пептидів молока залежить від стану слизової оболонки ШКТ дитини. Так, деякі білки чинять інгібуючу дію на ріст мікробів при відсутності запалення слизової оболонки, інші активні лише за наявності запалення. Як правило, пептиди грудного молока матері стають активними тільки при потрапленні в шлунок дитини.

Великою різноманітністю характеризуються олігосахариди грудного молока. Їх концентрація варіює залежно від індивідуальних особливостей матері і тривалості лактації. У молоці олігосахариди наявні у вигляді вільних структур і в кон'югованому вигляді. Вільні олігосахариди беруть участь у метаболізмі біфідобактерій і сприяють їх розмноженню в кишечнику людини, тобто чинять пребіотичну дію. Крім того, як вільні, так і зв'язані олігосахариди прямо контактують з рецепторами імунокомпетентних клітин. Олігосахариди, контактуючи з молекулами клітинної адгезії і Toll-подібними рецепторами, здатні чинити регулюючу дію на імунну відповідь. У великій кількості клінічних досліджень було показано протективну дію олігосахаридів щодо інфекційних процесів, а деякі роботи дозволяють зробити припущення, що ця дія може мати відношення і до профілактики АЗ [129, 130, 135, 148, 164].

Протективну дію на слизову оболонку ШКТ дитини чинять і глікани – комплексні карбогідратні структури, представлені у формі глікопротеїнів, гліколіпідів, муцину і глікозаміногліканів. У грудному молоці вони становлять приблизно 1%. За своєю структурою глікани нагадують рецептори, експресуються на клітинах епітелію, з якими взаємодіють патогенні бактерії. В останні роки було встановлено, що більшість лімфоцитів у жіночому молоці складають CD3+-, CD8+-клітини, які належать до Т-клітинного компоненту мукозального імунітету матері. Ці клітини беруть участь у формуванні феномену імунологічної толерантності, а також є компонентами протівірусного і протипухлинного імунітету. Велике значення надається вмісту в грудному молоці фактору некрозу пухлин (TNF), який серед інших ефектів має регуляторний (протизапальний) вплив на імунну відповідь, а також стимулює синтез IgA.

В останні два десятиліття фахівці намагаються встановити взаємозв'язок АЗ з дисфункцією ШКТ. Деякі автори (в основному вітчизняні) вказують на те, що у хворих з алергією захворювання ШКТ – гастрит, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, холецистопанкреатит, синдром подразненого кишечника – зустрічаються частіше, ніж у індивідумів без ознак АЗ, хоча це положення так і не було підтвержене достатньою кількістю контрольованих досліджень.

Відомо, що при патології ШКТ змінюється склад кишкової мікрофлори. З огляду на роль кишкової мікробіоти в розвитку імунітету слизових оболонок, було висловлено припущення, що зміна складу мікрофлори кишечника в перші дні і тижні життя дитини може вплинути на реалізацію алергічної схильності. Певний інтерес викликає порівняльний аналіз складу біфідобактерій новонароджених з країн, де алергія зустрічається з високою частотою, і країн з низькою поширеністю АЗ. У дослідженнях показано, що у новонароджених дітей з Гани, де АЗ зустрічаються рідко, в структурі біфідобактерій домінувала *B. infantis*, тоді як у новонароджених з країн з високою частотою АЗ цього різновиду біфідобактерій виявлено не було [137, 140].

Як згадувалося вище, на кишкову мікрофлору дитини може впливати склад мікрофлори грудного молока. У дослідженні, проведеному в Фінляндії (Grönlund і співавт., 2007) [90–93], вчені вивчали вплив мікрофлори молока матерів, що мають і не мають АЗ, на склад кишкової мікрофлори дітей. У грудному молоці матерів, які страждають на алергію, біфідобактерій було достовірно менше, ніж у молоці здорових жінок. Кількість біфідобактерій у фекаліях дітей, що народилися від матерів, які страждають на АЗ, також була значно менше. Крім того, тільки у фекаліях дітей, що народилися від матерів з алергією, виявлялися біфідобактерії, типові для старшого віку, – *B. adolescentis*.

Питанням про періодичні зміни мікрофлори (до дебюту захворювання або після) займалися також дослідники з Естонії та Швеції. Про зв'язок складу кишкової мікрофлори і atopії свідчать результати, отримані японськими дослідниками в осіб старших вікових груп, при дослідженні мікробного складу фекалій хворих з полінозом.

В останні роки кількість подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, присвячених ефективності використання пробіотиків для профілактики АЗ у дітей раннього віку, значно зросла. Ймовірно, що найбільш ефективними як для профілактики, так і для лікування алергії можуть бути ті пробіотики, які меншою мірою здатні стимулювати продукцію прозапальних цитокінів. До таких пробіотичних культур відносять *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*. Можливо також, що біфідобактерії, які притаманні для раннього дитячого віку, здатні пригнічувати продукцію гістаміну і експресію  $H_1$ -рецепторів до гістаміну, як це було показано в експериментальній роботі японських дослідників. Хоча механізм до кінця не ясний, передбачається, що рання і більш велика колонізація з симбіонтом мікробної флори у здорових немовлят може підтримувати оральну толерантність і зменшувати ризик розвитку АЗ. Kalliomaki та співавт. продемонстрували, що призначення пробіотиків (в заключні тижні вагітності і перші 6 міс життя) захищали проти розвитку АД у віці 1 і 4 років. На жаль, поки що мало відомо про вплив пробіотиків на профілактику харчової алергії.

Таким чином, обговорюючи питання дослідження пробіотиків для профілактики і лікування алергії, можна відзначити, що при виборі пробіотика велике значення має відповідність віку дитини та виду біфідо- і лактобактерій.

На відміну від пробіотиків, більшість пребіотиків використовують як харчові добавки – в бісквітах, кашах, шоколаді, пастоподібних і молочних продуктах. До пребіотиків належать олігосахариди грудного молока і олігосахариди, які отримують з інших джерел. Технологічно олігосахариди отримують з натуральних джерел: вони можуть бути синтезовані з мономерів або отримані шляхом гідролізу полімерів. Ці дослідження більшою мірою стосуються штучних сумішей, їх можливої профілактичної дії на розвиток алергії [32, 43, 63, 171].

На наш погляд, розглядаючи питання первинної профілактики АЗ у дітей, не уникнути проблеми екологічної забрудненості навколишнього середовища. Стрімке зростання поширеності АЗ в розвинених країнах світу за останні десятиліття частково можна пояснити впливом екологічних забруднювачів. Дійсно, забруднення повітря – зростаюча проблема охорони здоров'я. Рекомендації, засновані на контрольованих дослідженнях, можна почати з положення, що приймається всіма без винятку фахівцями: усім немовлятам для нормального розвитку потрібне чисте середовище!

Безпосереднє куріння матері в період вагітності негативно впливає на розвиток легень новонароджених і дітей грудного віку, про що вже говорилося раніше. Батьківське куріння також пов'язано з виникненням свистячого дихання в ранньому дитинстві. А ось зв'язок між впливом тютюнового диму і atopією вичено меншою мірою. У деяких дослідженнях повідомляється про збільшений ризик розвитку atopії у дитини, якщо курить мати, однак у великому проспективному дослідженні БА і свистячого дихання у дітей раннього віку вчені показали, що, хоча материнське куріння впливало на збільшення числа дітей зі свистячим диханням в перші три роки життя, це не було пов'язано з БА і алергією в більш пізньому віці (6 років) [166, 174].

У довгострокових дослідженнях оцінювали вплив батьківського куріння на рівні IgE в пуповинній крові і розвиток АЗ в перші роки життя. У немовлят з високим ризиком розвитку алергії були очевидні свідчення впливу батьківського куріння на рівні IgE сироватки крові з народження до 3 років життя. Куріння матері, цілком імовірно, також має важливий вплив на продукцію IgE під час ембріонального періоду життя, несучи ризик розвитку алергії у немовляти. У більшій частині досліджень, в яких вивчали зв'язок куріння матері зі свистячим диханням і іншими симптомами БА у грудних дітей, виявили, що у дітей, матері яких викурюють навіть не більше 10 сигарет на день, є дуже високий ризик розвитку БА і зниження функції легень у віці 1 міс [174].

Предмети, які оточують дитину, також можуть вплинути на розвиток алергії. Так, в епідеміологічних дослідженнях у дітей вчені показали зв'язок між впливом фталату, що міститься в полівінілових речах, і ризиком розвитку БА і алергії [158]. Для появи БА особливо небезпечні леткі органічні сполуки, наприклад, формальдегід, які можуть виділятися з нових меблів або після ремонту. Рекомендується обмежити контакт з такими речовинами.

Однак в країнах Європи головним джерелом забруднення повітря є частки, що містяться у вихлопах



автотранспорту, особливо від машин, що використовують дизельне паливо [95, 138]. Дослідження, в ході якого було проаналізовано надходження дітей до лікарні з повторними загостреннями БА, свідчить, що автомобільне забруднення повітря, особливо поруч з будинком, де проживає дитина, впливає на клінічні прояви і ступінь тяжкості захворювання у таких дітей. Ризик розвитку БА виникає в дитинстві і зберігається в більш старшому віці. Рекомендується уникати проживання в таких районах дітям з високим ризиком розвитку atopії.

Роль внутрішніх поллютантів, тобто поллютантів приміщень, в розвитку алергії до кінця не з'ясована. У деяких популяціях використання домашніх газових приладів було пов'язано з ризиком збільшення сенсibilізації до алергенів КДП і наступною появою респіраторних симптомів, але необхідне проведення подальших досліджень для підтвердження цих даних [22, 47].

Особливий інтерес представляє вплив АГ тварин на організм дітей, що мають схильність до АЗ, оскільки присутність домашніх улюбленців поруч з дітьми визначає актуальність даної проблеми. Дані систематичного огляду літератури показали, що контакт з АГ домашніх тварин збільшує ризик розвитку БА і свистячого дихання у дітей у віці старше 6 років, але не в дітей молодших вікових груп. При цьому у дітей без сімейної історії atopії не було виявлено зв'язку між утриманням собак у приміщенні, де живе дитина, і розвитком АЗ у ранньому дитячому віці [15, 75, 78, 125, 132]. Відношення між дією АГ тварин і збільшенням рівня сенсibilізації дитини до них являє собою не лінійну залежність, а швидше «конусоподібну», тобто таку, при якій підвищення сенсibilізації менш ймовірно при дуже низьких і дуже високих рівнях АГ (тобто здатних спричинити толерантність). Міжнародний консенсус з 2009 р. уклав, що для дітей без підвищеного ризику розвитку алергії немає підстав для обмеження утримання домашніх тварин.

Таким чином, сьогодні ми маємо інформацію, яка розкриває деякі причини формування atopії, механізми її розвитку в дитячому віці та фактори, які сприяють прогресу захворювання. Але, на жаль, існують тільки окремі

ізольовані рекомендації, які ми можемо використовувати для проведення первинної профілактики АЗ. Головні з них потребують активної участі суспільства, а не тільки взаємодії батьків і фахівців. А стрімкий ріст поширеності АЗ триває. Тому, оскільки більшість питань первинної профілактики алергії і дотепер потребують подальшого вивчення, їх розв'язання має стати однією з головних стратегічних задач алергології.

#### Список літератури

1. Атопия беременных как фактор риска развития патологического течения беременности / А.В. Петухова, Н.М. Пирожникова, М.М. Падруль и др. Материалы юбилейной научной сессии. – 2006 г. – Том 2. – Клинические науки. – Пермь, 2006. – С. 128–129.
2. Ильчукова О.В., Зубжицкая Л.Б. Внутриутробное «программирование» аллергического фенотипа ребёнка и профилактика пищевой сенсibilізации на первом году жизни // Вестник Рос. военно-мед. академии. – 2012 – № 4 (40). – С. 75–78.
3. Клименко В.А., Сивопляс-Романова А.С. Значение пробиотиков в лечении и профилактике аллергических заболеваний у детей // Укр. мед. часопис. – V/VI 2016. – 3 (113).
4. Комплексный план осуществления действий в области питания матерей, а также детей грудного и раннего ВООЗ, 2014 – 30 с.
5. Макарова С.Г., Лаврова Т.Е., Вишнёва Е.А. Первичная профилактика как эффективный ответ на эпидемию аллергических болезней // Педиатр. фармакология. – 2015. – № 1, т. 12.
6. Охотникова Е.Н. «Аллергический марш»: связь поколений и эскалация аллергии у детей (лекция) / Е.Н. Охотникова // Современная педиатрия. – 2008. – № 4 (21). – С. 190 – 197.
7. Охотникова Е.Н. Основные этапы формирования бронхиальной астмы у детей первых лет жизни // Ліки України. – 2000. – № 4. – С. 23 – 26.
8. Полетаев А.Б., Алиева Ф., Мальцева Л.И. Иммунопатология беременности и здоровье ребенка // РМЖ. – 2010. – № 4. – С. 162–167.
9. Смолкин Ю.С. с соавт. Согласительный документ АДАИР: Первичная профилактика аллергии у детей: <http://adair.ru/> / алергология/первичная-профилактика-аллергии-у-де/
10. Франк М. Руммель, Элен Гернье-Ленглин Почему генетика важна для питания? Уроки эпигенетических исследований // Перепечатано с разрешения журнала «Питание и метаболизм» 2012; т. 60 (прил.3): 38–43.

11–177: сноска літератури – у редакції

#### ВОПРОСЫ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ: МЕЧТЫ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ

Е.В. Шарикадзе, Е.Н. Охотникова

##### Резюме:

В статье дан обзор иностранной литературы, касающейся вопросов предупреждения развития аллергической патологии у детей. Проанализированы современные данные о влиянии патологии беременности на дальнейшее развитие atopии у детей. Дана характеристика факторов риска дальнейшего роста аллергической патологии в мире. Сделаны выводы о некоторых факторах, которые могут предупредить развитие заболевания, охарактеризованы современные теории развития аллергии в мире.

**Ключевые слова:** аллергические заболевания, первичная профилактика, дети, пробиотики, поллютанты, плод, беременность, иммунная система.

#### THE QUESTION OF PRIMARY PREVENTION OF ALLERGIC DISEASES IN CHILDREN: A DREAM OR REALITY

Olena Sharikadze, Olena Okhotnikova

##### Abstract

This article provides an overview of the foreign literature on the issues of preventing the development of allergic diseases in children. We analyzed the current evidence on the effect of pregnancy's pathology on the further development of atopii in children. This is characteristic risk factor for further growth of allergic diseases in the world. In this article were made conclusions about some factors that may prevent development of the disease, were characterized the modern theories of developing allergies in the world

**Key words:** allergic diseases, primary prevention, children, probiotics, pollutants, fetus, pregnancy, the immune system.