

К вопросу о профилактике формирования атопического фенотипа у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой

В. П. Новикова, Е. А. Бойцова, И. Е. Зазерская, О. В. Лаврова, Т. В. Косенкова

В последние десятилетия отмечается повсеместный значительный рост аллергических заболеваний среди детей [1–4]. Одним из основных факторов раннего дебюта этих заболеваний, на долю которого приходится 30%, является наследственная отягощенность. Генетическая предрасположенность носит полигенный характер, а риск развития заболеваний значительно повышается у детей, рожденных от родителей, страдающих различной аллергопатологией (бронхиальная астма (БА), атопический дерматит, крапивница и т. д.) [5–7]. У современных детей с наследственной отягощенностью по атопии дебют аллергических заболеваний приходится на первые дни и недели жизни, а сама патология приобретает коморбидный характер [8–10].

Основу существующих и возможных стратегий профилактики атопии составляют различные гипотезы формирования аллергических болезней (гипотеза гигиены, гипотеза двойного воздействия аллергенов, гипотеза дефицита витамина D) [11]. Грудное вскармливание остается ключевым элементом первичной профилактики аллергии, а при его невозможности российские и зарубежные согласительные документы рекомендуют использование частично гидролизованной смеси [11–14].

Роль гидролизированных формул в профилактике аллергии изучалась более 2 десятилетий. В крупном немецком исследовании GINI (German Infant Nutritional Intervention — Лечебное Питание Детей Германии) младенцы с отягощенной наследственностью по атопии были рандомизированы на группы для получения смесей на основе коровьего молока, частично гидролизированных формул на основе сыворотки, глубокогидролизированных формул на основе сыворотки и на основе казеина во время отлучения от груди [15]. Это исследование показало устойчивый защитный эффект против экземы для частично гидролизированных формул и глубокогидролизированных формул на основе казеина [15]. Последующие исследования группы GINI продемонстрировали устойчивый профилактический эффект гидролизированных смесей до 10-летнего возраста по сравнению с формулой на основе коровьего молока [16]. Целый ряд обзоров и метаанализов подтвердили эффект гидролизированных формул в профилактике аллергии у детей с семейной историей атопии [17–19]. В то же время ряд исследователей и авторов метаанализов ставят под сомнение профилактический эффект частично гидролизированных формул [20–22]. Недавний метаанализ, признавая роль частично гидролизированных смесей в профилактике атопии, отмечает ограничения в достоверности данных из-за разнообразия используемых смесей [23]. Тем не менее в действующих Руководствах по профилактике аллергии Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) рекомендуется использовать частично гидролизированные формулы с документированным профилактическим эффектом у детей с высоким риском развития аллергии, если грудное вскармливание является недостаточным или невозможным [24]. В недавнем исследовании показано, что длительное использование частично гидролизованной смеси по сравнению с базовыми было связано со снижением заболеваемости разными видами аллергии у младенцев, а длительное использование смесей глубокого гидролиза снижает аллергию на детское питание [25].

Целью данного исследования было изучить влияние характера вскармливания на реализацию атопических заболеваний у детей, рожденных от матерей, страдающих бронхиальной астмой.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 58 детей, рожденных от матерей с БА средней степени тяжести. При этом 16 детей с рождения находились на грудном вскармливании, 15 — при невозможности грудного вскармливания с первых часов после рождения получали гипоаллергенную (ГА) смесь на основе частично гидролизированных белков, 15 детей — детские молочные смеси (ДМС) и 12 детей получали смесь на основе глубокого гидролиза сывороточной фракции белков коровьего молока — Нутрилак Пептиди СЦТ. Все дети рождены от одноплодной беременности, срочных родов. Возраст беременных составил от 25 до 35 лет (средний возраст — $30,6 \pm 3,63$ года).

Женщины включались в исследование на 38-й неделе гестации с изучением наследственного, акушерско-гинекологического анамнезов и верификации диагноза БА средней степени тяжести. Дети наблюдались в роддоме (1-е, 3-е, 4-е сутки), затем ежемесячно до достижения ребенком возраста 1 года с оценкой клинической симптоматики.

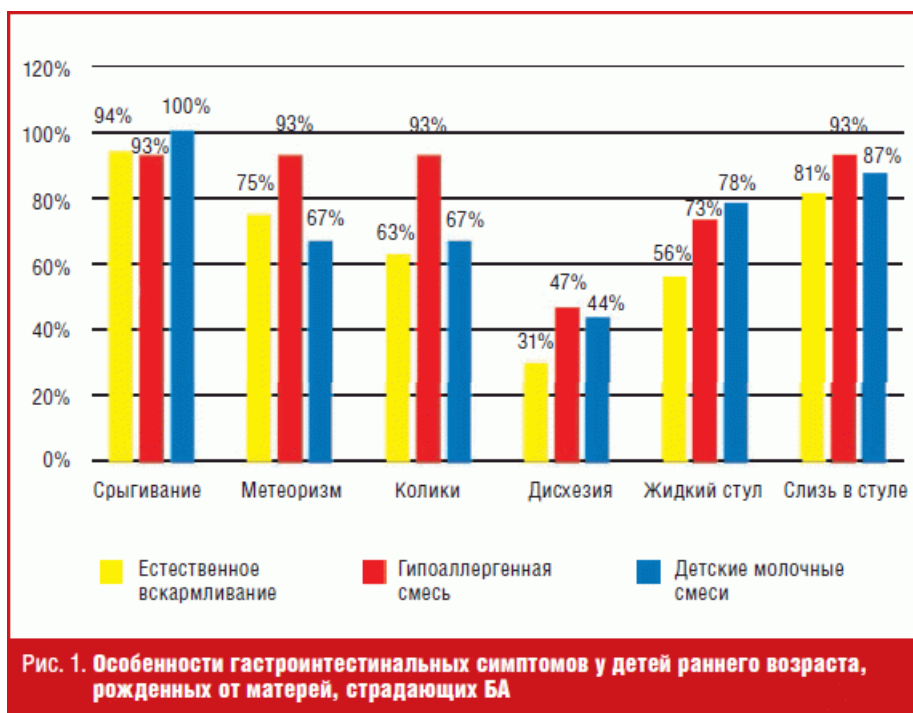
Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере с использованием лицензионных компьютерных программ Microsoft Excel 2007 и IBM SPSS Statistics 23. При анализе распределений количественных данных определяли среднее значение и доверительный интервал. Для расчета достоверности различий малых выборок использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Критерием статистической значимости был уровень $p < 0,05$.

Результаты исследования

При изучении аллергологического анамнеза было отмечено, что у 56% женщин отмечалось наличие коморбидности (сочетание нескольких форм аллергических заболеваний: бронхиальная астма + аллергический ринит; бронхиальная астма + поллиноз; бронхиальная астма + атопический дерматит). До беременности избыточную массу тела или ожирение (индекс массы тела > 25) имела каждая пятая женщина. Аналогичная тенденция была выявлена и в отношении прибавки веса за период беременности: 40% женщин имели прибавку веса выше среднего. При анализе акушерско-гинекологического анамнеза было установлено, что для 90% матерей обследованных детей характерноотягощенное течение беременности: гестозы (47%), угроза прерывания, угроза преждевременных родов (52%), гестационный диабет (15%), анемия (52%), что потребовало применения медикаментозных препаратов. При этом каждую вторую женщину госпитализировали в течение беременности не менее одного раза. Основная часть детей была рождена вагинальным способом. Путем кесарева сечения родились 22 ребенка, родоразрешения проводились преимущественно в плановом порядке (60%). Слабость родовой деятельности отмечалась у 36%, а преэклампсия в родах регистрировалась у 16% женщин. Большинство детей при рождении имели высокую оценку по шкале Апгар, однако у каждого четвертого ребенка оценка по Апгар составила 7/8 баллов.

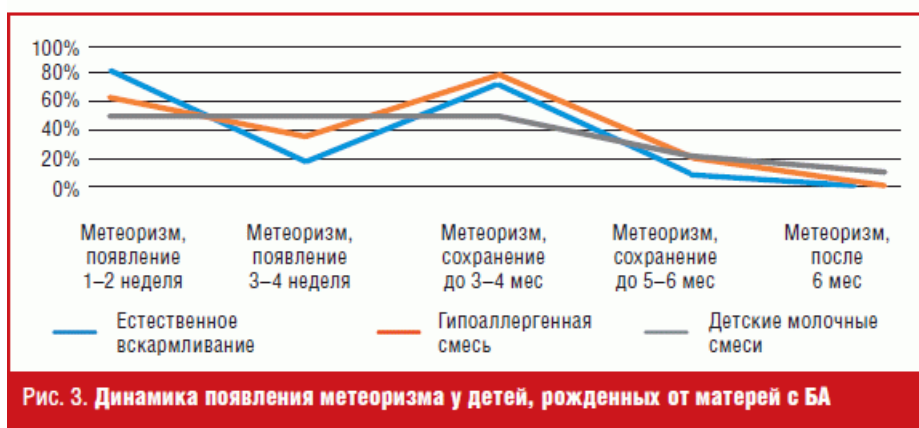
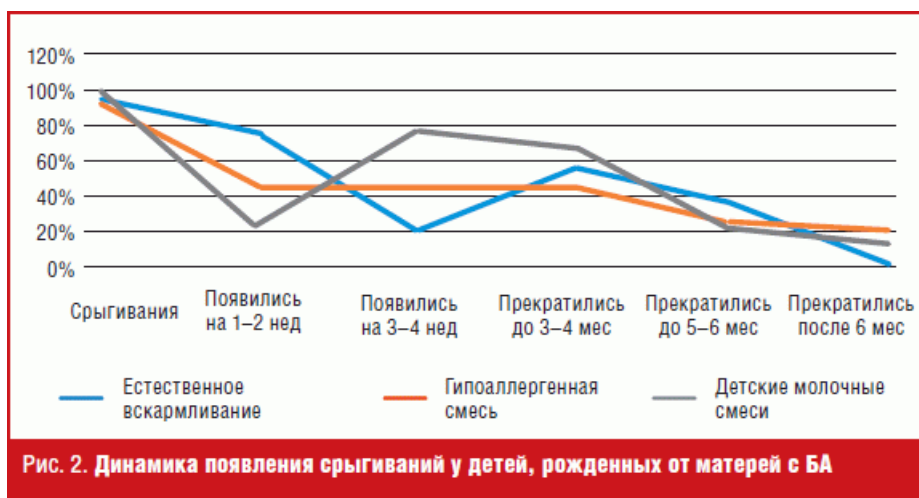
У большинства детей манифестация клинических симптомов пищевой, кожной и респираторной аллергии имела место на первом году жизни.

У обследованных детей, рожденных от матерей, страдающих БА, синдром срыгивания, независимо от вида вскармливания (грудное (естественное), ГА-смесь или ДМС), регистрировался в 94%, 93% и 100% случаев соответственно. При этом более чем у 80% новорожденных, получавших грудное вскармливание с рождения, срыгивания появлялись в первую неделю жизни и сохранялись у 50% обследованных до 3–4 месяцев, исчезая к концу первого полугодия (рис. 1).



У большинства детей, получавших в роддоме в первые дни жизни ДМС, пик регистрации срыгиваний приходился на 3–4 неделю (78%), при этом более 60% из них сохраняли срыгивания в возрасте 3–4 месяцев и 20% — после 6-месячного возраста. У детей, получавших в первые часы после рождения ГА-смесь на основе частично гидролизованных белков, появление срыгивания регистрировалось равномерно, начиная с первых дней и до конца первого месяца. При этом более 20% из них сохраняли синдром срыгиваний и после 6-месячного возраста (рис. 2).

Метеоризм более чем у 80% детей на грудном вскармливании появлялся в первые 1–2 недели жизни и сохранялся до 3–4-месячного возраста. У 20% обследованных первые симптомы метеоризма регистрировались к концу первого месяца жизни (рис. 3). У детей, получавших ГА-смесь, симптомы метеоризма регистрировались с 1–2 до 3–4 недели. При этом у большинства из них метеоризм исчезал к 3–4 месяцам (рис. 3). Если ребенок в первые часы жизни получал в роддоме ДМС, то симптомы метеоризма у половины обследованных появлялись в первые 1–2, а у остальных — к концу 3–4 недели и сохранялись как до 5–6-месячного возраста, так и после (рис. 3).



Пик регистрации колик приходился у всех обследованных на конец первого месяца жизни (рис. 4). У большинства новорожденных (более 60%), получавших грудь матери с первых часов после рождения, колики прекращались к концу 3–4 месяца (рис. 4). В то время как у детей, получавших ГА-смеси и ДМС в роддоме, колики сохранялись длительное (свыше 6 месяцев) время (28% и 50% соответственно) (рис. 4).

У новорожденных, получавших с первых часов после рождения грудь матери, безболезненный неоформленный размягченный стул появлялся чаще к концу первого месяца жизни и у большинства детей к 4–5 месяцу заканчивался. Однако у детей, получавших в роддоме с первых часов жизни ДМС, размягченный стул также чаще появлялся к 3–4 неделе жизни, при этом у более чем половины обследованных симптомы сохранялись до 4–5, а у 25% детей и после 6–7 месяцев (рис. 5).

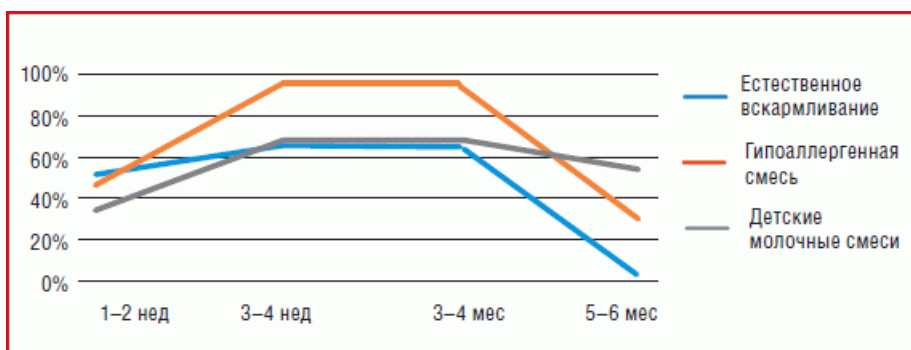


Рис. 4. Динамика появления и исчезновения колик у детей, рожденных от матерей с БА

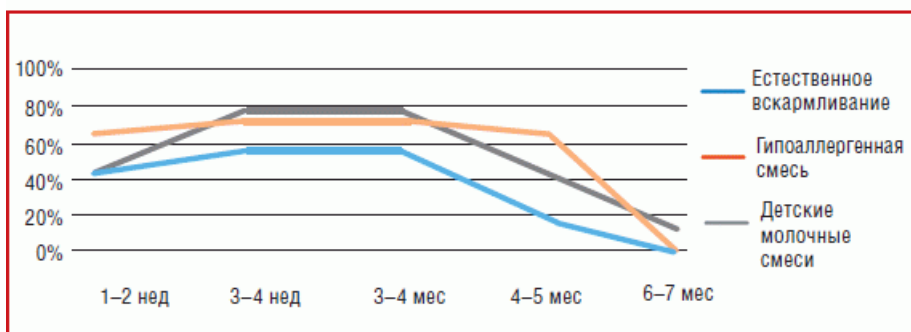


Рис. 5. Динамика появления несформированного стула и его нормализация у детей, рожденных от матерей с БА

Изучение выраженности наличия слизи в стуле показало, что у детей, рожденных от матерей, страдающих БА, количество слизи в стуле соответствовало средней степени выраженности, однако у новорожденных, получавших в роддоме ГА-смеси и грудное вскармливание, практически у половины обследованных отмечалось обилие слизи в стуле (рис. 6).

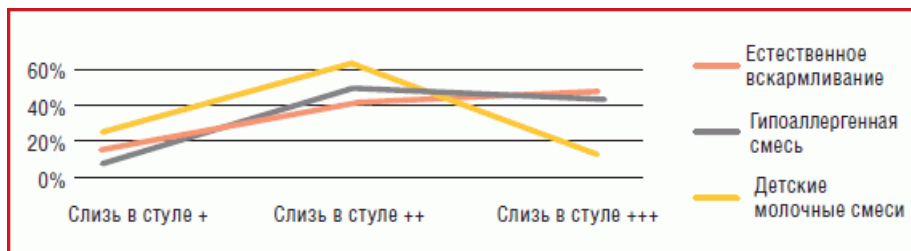


Рис. 6. Слизь в стуле у детей раннего возраста, рожденных от матерей с БА

Несмотря на профилактическую направленность ГА-смеси, в нашем исследовании ни у одного ребенка применение данной смеси не привело к отсутствию реализации клинических проявлений пищевой аллергии (дебютировали дети с гастроинтестинальными симптомами, затем появлялись симптомы атопического дерматита и последними — респираторные симптомы). Возможно, неэффективность смесей частичного гидролиза у пациентов, рожденных от матерей с БА, может быть объяснена следующими факторами: наличием внутриутробной сенсибилизации ребенка и нарушением вертикальной передачи микробиоты от матери к плоду, а затем ребенку (персистенция симптомов БА у матери в период беременности, отягощенное течение беременности, оперативное родоразрешение), что, при использовании смесей частичного гидролиза, аллергенность которых снижена лишь частично, и приводило к ранней реализации гастроинтестинальных симптомов пищевой аллергии.

При наблюдении за детьми, получавшими смесь на основе глубокого гидролиза сывороточной фракции белков коровьего молока — Нутрилак Пептиди СЦТ, было установлено отсутствие у всех детей гастроинтестинальных симптомов в первые 8 недель жизни. К 3 месяцам у 50% (6 детей) отмечалось появление запоров (1–2 раза в неделю) и необильных срыгиваний (1–2 раза в сутки по 5 мл) с сохранением симптомов в течение короткого промежутка времени (до 4–5 месяцев) и исчезновением после введения прикормов. Кроме того, реализация кожных проявлений отмечалась во втором полугодии, а кожный процесс был локализованным (только лицо). У детей данной группы отмечалось отсутствие респираторных симптомов на первом году жизни.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сказать, что у детей с наследственной отягощенностью по атопии (рожденных от матерей с БА) имеет место ранняя реализация клинических симптомов не только со стороны желудочно-кишечного тракта, но и кожи и органов дыхания, что может свидетельствовать о раннем формировании коморбидности у данного контингента пациентов. Одним из методов профилактики ранней

реализации клинических симптомов пищевой аллергии при невозможности грудного вскармливания может быть использование смесей глубокого гидролиза, в частности Нутрилак Пептиди СЦТ.

Литература

1. Asher M. I., Stewart A. W., Wong G., Strachan D. P., García-Marcos L., Anderson H. R. Changes over time in the relationship between symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a global perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) // *Allergol Immunopathol.* 2012; 40: 267–274.
2. Kim J.-L., Brisman J., Åberg M. A., Forslund H. B., Winkvist A., Torén K. Trends in the prevalence of asthma, rhinitis, and eczema in 15 year old adolescents over an 8 year period // *Respir Med.* 2014; 108: 701–708.
3. Renz H., Allen K. J., Sicherer S. H., Sampson H. A., Lack G., Beyer K., Oettgen H. C. Food allergy // *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4: 17098.
4. Dunlop J. H., Keet C. A. Epidemiology of food allergy // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018; 38: 13–25.
5. Hale G., Davies E., Grindlay D. J. C., Rogers N. K., Harman K. E. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2017. Part 2: epidemiology, aetiology and risk factors // *Clin Exp Dermatol.* 2019, Sep 10. DOI: 10.1111/ced.14075.
6. Clark H., Granell R., Curtin J. A., Belgrave D., Simpson A., Murray C., Henderson A. J., Custovic A., Paternoster L. Differential associations of allergic disease genetic variants with developmental profiles of eczema, wheeze and rhinitis // *Clin Exp Allergy.* 2019, Aug 23. DOI: 10.1111/cea.13485.
7. De Jong N. W., Elbert N. J., Mensink-Bout S. M., van der Valk J. P. M., Pasmans S. G. M. A., Jaddoe V. W. V., de Jongste J. C., van Wijk R. G., Duijts L. Parental and child factors associated with inhalant and food allergy in a population-based prospective cohort study: the Generation R Study // *Eur J Pediatr.* 2019, Oct; 178 (10): 1507–1517. DOI: 10.1007/s00431-019-03441-5.
8. Baranov A. A., Subbotina O. A., Borisova I. V., Salamatova S. A., Tanaseva M. Iu., Simonova M. S., Goriunov A. V. Risk factors and etiological structure of children's cross-allergic reactions to food products // *Vopr Pitan.* 2004; 73 (3): 15-9. [Article in Russian].
9. Boitsova E. V., Kosenkova T. V., Bogdanova N. M., Novikova V. P., Lavrova O. V. Formation of food allergies in children born to mothers with bronchial asthma // *Archives of Disease in Childhood.* 2019. T. 104. № S3. С. A161.
10. Бойцова Е. А., Косенкова Т. В., Богданова Н. М., Новикова В. П., Болдырева М. Н., Лаврова О. В., Беженарь В. Ф. Влагалищная микробиота как эпигенетический фактор ранней реализации atopических заболеваний у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой // *PMЖ. Мать и дитя.* 2019. Т. 2. № 3. С. 200–205.
11. Heine R. G. Food Allergy Prevention and Treatment by Targeted Nutrition // *Ann Nutr Metab.* 2018; 72, Suppl 3: 33–45. DOI: 10.1159/000487380.
12. Roberts G., Grimshaw K., Beyer K. K., Boyle R., Lack G., Austin M., Garcia-Larsen V., Grabenhenrich L., Halken S., Keil T., Madsen C., Regent L., Schnadt S., Szajewska H., van Ree R., Mills E. N. C. Can dietary strategies in early life prevent childhood food allergy? A report from two iFAAM workshops // *Clin Exp Allergy.* 2019, Oct 20. DOI: 10.1111/cea.13515.
13. Grimshaw K., Logan K., O'Donovan S., Kiely M., Patient K., van Bilsen J., Beyer K., Campbell D. E., Garcia-Larsen V., Grabenhenrich L., Lack G., Mills C., Wal J. M., Roberts G. Modifying the infant's diet to prevent food allergy // *Arch Dis Child.* 2017, Feb; 102 (2): 179–186. DOI: 10.1136/archdischild-2015-309770.
14. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М., 2019. С. 29–33.
15. Von Berg A., Koletzko S., Grubl A., Filipiak-Pittroff B., Wichmann H. E., Bauer C. P., Reinhardt D., Berdel D. German Infant Nutritional Intervention Study Group: The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial // *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 533–540.
16. Von Berg A., Filipiak-Pittroff B., Kramer U., Hoffmann B., Link E., Beckmann C., Hoffmann U., Reinhardt D., Grubl A., Heinrich J., Wichmann H. E., Bauer C. P., Koletzko S., Berdel D. GINIplus study group: 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: 1565–1573.
17. Osborn D. A., Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2006: CD003664.
18. Alexander D. D., Cabana M. D. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50: 422–430.
19. Szajewska H., Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases // *Curr Med Res Opin.* 2010; 26: 423–437.
20. Lowe A. J., Hosking C. S., Bennett C. M., Allen K. J., Axelrad C., Carlin J. B., Abramson M. J., Dharmage S. C., Hill D. J. Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: a randomized controlled trial // *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 360–365.
21. Lowe A. J., Dharmage S. C., Allen K. J., Tang M. L., Hill D. J. The role of partially hydrolyzed whey formula for the prevention of allergic disease: evidence and gaps // *Expert Rev Clin Immunol.* 2013; 9: 31–41.
22. Boyle R. J., Ierodiakonou D., Khan T., Chivinge J., Robinson Z., Geoghegan N., Jarrold K., Afxentiou T., Reeves T., Cunha S., Trivella M., Garcia-Larsen V., Leonardi-Bee J. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2016; 352: i974.

23. Szajewska H., Horvath A. A partially hydrolyzed 100% whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis // World Allergy Organ J. 2017; 10: 27.
24. Muraro A., Halken S., Arshad S. H., Beyer K., Dubois A. E., Du Toit G., Eigenmann P. A., Grimshaw K. E., Høst A., Lack G., O'Mahony L., Papadopoulos N. G., Panesar S., Prescott S., Roberts G., de Silva D., Venter C., Verhasselt V., Akdis A. C., Sheikh A. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group: EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy // Allergy. 2014; 69: 590–601.
25. Osborn D. A., Sinn J. K., Jones L. J. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease and food allergy // Cochrane Database Syst Rev. 2017, Mar 15; 3: CD003664. DOI: 10.1002/14651858.CD003664.pub4.

Е. А. Бойцова*, ¹

Т. В. Косенкова*, доктор медицинских наук, профессор

В. П. Новикова**, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Лаврова***, доктор медицинских наук, профессор

И. Е. Зазерская*, доктор медицинских наук, профессор

** ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург*

*** ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург*

**** ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург*

¹ Контактная информация: boitsova.e@gmail.com

DOI: 10.26295/OS.2019.11.63.003

К вопросу о профилактике формирования атопического фенотипа у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой/ Е. А. Бойцова, Т. В. Косенкова, В. П. Новикова, О. В. Лаврова, И. Е. Зазерская

Для цитирования: Лечащий врач № 1/2020; Номера страниц в выпуске: 17-21

Теги: грудное вскармливание, пищевая аллергия, профилактика