

ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ В НЕМОВЛЯТ

Переклала й адаптувала лікарка-алерголог Ірина Калікіна

Харчова алергія (ХА) в Канаді діагностується приблизно в 6,1% населення. Алергічні реакції на арахіс, горіхи, кунжут, рибу та молюсків зазвичай зберігаються і в дорослому віці, при цьому можливі тяжкі прояви, включно з анафілаксією. Чотирирічне спостереження за дітьми з алергією на арахіс у межах австралійського популяційного дослідження HealthNuts показало, що лише у 22% однорічних дітей з діагностованою алергією на арахіс відбулося одужання до 4-річного віку. Аналогічно низькі показники одужання спостерігаються при алергії на горіхи, рибу та молюсків. Хоча загальна смертність від ХА є вкрай рідкісною, страх перед анафілаксією значно підвищує медичний і психосоціальний тягар цієї хвороби. Тривожність через ХА може бути значною як для багатьох дітей, так і для їхніх сімей.

ВИЗНАЧЕННЯ НЕМОВЛЯТИ ГРУПИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ХА

Сучасні практичні рекомендації Канадського педіатричного товариства (CPS) і Канадського товариства алергії та клінічної імунології (CSACI) визначають терміном «немовля високого ризику» дитину з особистим анамнезом atopії (наприклад, екзема) чи наявністю родича першого ступеня спорідненості (принаймні один з батьків або рідні брат/сестра) з atopічним захворюванням (астма, алергічний риніт, ХА чи екзема).

Проте рекомендації CPS/CSACI також стосуються й дітей низького ризику, підкреслюючи, що ХА може розвинути в немовлят без специфічних факторів ризику, а механізми сенсibilізації вважаються подібними.

ДОКАЗИ НА КОРИСТЬ РАНЬОГО ВВЕДЕННЯ АЛЕРГЕННИХ ПРОДУКТІВ

Дослідження LEAP (Learning Early About Peanut), у якому аналізували 640 немовлят високого ризику алергії на арахіс, поділяючи їх на дві групи: раннього споживання арахісу (у віці 4-11 місяців) або уникнення (до 5 років), виявило 86% зниження ризику алергії на арахіс за раннього та регулярного споживання продуктів з арахісом, безпечних для ковтання (порції по 2 г тричі на тиждень). Дослідження також продемонструвало профілактичний ефект у немовлят як з негативними, так і з позитивними шкірними пробами, підтверджуючи раннє введення арахісу як засіб первинної та вторинної профілактики.

Випробування з раннього введення яєць у немовлят високого ризику дали суперечливі результати. Чотири рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), в яких використовували пастеризовані сири

яйця, не надали доказів захисту від алергії на яйця та/або повідомили про більшу кількість небажаних явищ. Єдине РКД з використанням варених яєць (PETIT – Prevention of Egg Allergy with Tiny Amount Intake Trial) у немовлят з екземою виявило значне зниження алергії на яйця при ранньому введенні.

Дослідження з толерантності EAT (Enquiring About Tolerance) аналізувало раннє введення шести алергенних продуктів (арахіс, коров'яче молоко, кунжут, риба, пшениця, яйця) в немовлят із загальної популяції. Значущої різниці в частоті ХА між групами раннього введення (3 місяці) та стандартного введення (6 місяців) не було виявлено, ймовірно, через високий рівень недотримання дієтичного протоколу. Дослідження із запобігання atopічному дерматиту й алергії в дітей (PreventADALL), у якому немовлят із загальної популяції Швеції та Норвегії рандомізували до груп уведення яєць, молока, пшениці й арахісу у віці 3-6 місяців, раннього та регулярного використання емолієнтів або обох підходів, установило, що контакт з алергенними продуктами з 3-місячного віку значно знизив частоту ХА в 36 місяців. Однак раннє та регулярне застосування емолієнтів не запобігло ані ХА, ані atopічному дерматиту.

Щодо оптимального віку введення протягом першого року життя, то вторинний аналіз даних дослідження LEAP показав, що введення після 6 місяців було пов'язане з вищою ймовірністю профілактики алергії на арахіс (~95%) порівняно зі введенням до 6 місяців (~85%). Випробування, котре об'єднало дані EAT, LEAP й обсерваційного дослідження сенсibilізації до арахісу (PAS), мало на меті визначити оптимальні цільові популяції та час введення арахісу для запобігання алергії в загальній популяції. Дослідники виявили найбільше зниження алергії на арахіс, коли втручання було спрямоване на дітей з легкою або відсутньою екземою. Також було

змодельовано різні сценарії залежно від часу введення арахісу, що дало такі оцінки відносного зниження алергії на арахіс: 82% для всіх немовлят у разі введення в 4 місяці; 77% для немовлят з екземою при введенні в 4 місяці та без екземи при введенні в 6 місяців; 58% для немовлят з екземою при введенні в 4 місяці та без екземи у 12 місяців; і 33% для всіх немовлят у разі введення у 12 місяців.

Дані щодо раннього введення інших потенційно алергенних продуктів, як-от горіхи, є обмеженими.

НОВІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПРОФІЛАКТИКУ IGE-ОПОСЕРЕДКОВАНОЇ АЛЕРГІЇ НА КОРОВ'ЯЧЕ МОЛОКО

Алергія на коров'яче молоко є найчастішою причиною фатальної анафілаксії серед дітей шкільного віку. Обсерваційні дослідження повідомляють про підвищений ризик розвитку алергії на коров'яче молоко при відтермінованому або нерегулярному його споживанні в ранньому віці. Дослідження SPADE (Strategy for Prevention of milk Allergy by Daily ingestion of infant formula in Early infancy) виявило, що споживання щонайменше 10 мл суміші на основі коров'ячого молока принаймні раз на день у віці 1-2 місяці значно знизило частоту алергії на коров'яче молоко в 6 місяців порівняно з уникненням додавання суміші. Дослідники SPADE також установили, що догодовування сумішшю не конкурувало з грудним вигодовуванням; приблизно 70% немовлят з обох груп продовжували отримувати грудне молоко в 6 місяців. Варто зазначити, що до 1 місяця обидві групи мали частий контакт із сумішшю на коров'ячому молоці; це підкреслює важливість продовження експозиції після введення суміші.

Дослідження COMEET (Cow's Milk Early Exposure Trial) вивчало зв'язок між раннім безперервним контактом із сумішшю на коров'ячому молоці (принаймні 1 пляшечка щодня щонайменше 2 місяці) та розвитком IGE-опосередкованої алергії на коров'яче молоко у великій когорті новонароджених із загальної популяції. Було показано, що в підгрупі дітей на грудному вигодовуванні, які отримували переривчасте догодовування сумішшю (наприклад, суміш у перші дні життя з подальшим припиненням), відносний ризик розвитку алергії на коров'яче молоко становив 62,41 (3,27% у групі переривчастого годування проти 0% у групі щоденного годування сумішшю; $p=0,01$). Інший аналіз цього самого питання виявив значно вищі показники IGE-опосередкованої ХА протягом першого року життя в дітей на грудному вигодовуванні (2,9% у групі виключно грудного вигодовування; 1,9% у групі грудного вигодовування + суміш) порівняно з тими, хто отримував лише суміш (0%; $p=0,002$).

CPS/CSACI рекомендують уникати переривчастого догодовування цільною сумішшю на коров'ячому молоці (наприклад, кілька пляшечок у лікарні з подальшим виключно грудним вигодовуванням) через підвищений ризик алергії на коров'яче молоко. Коли суміш була введена в раціон немовляти, важливо забезпечити регулярне споживання навіть 10 мл щодня для запобігання втраті толерантності. Впровадження саме 10 мл може бути незручним (здаватися непрактичним використанням суміші), тому канадські експерти запропонували такі практичні варіанти для профілактики ХА на молоко: 1) виключно грудне вигодовування; 2) глибоко гідролізована суміш для переривчастого догодовування; 3) повні порції (тобто 1 пляшечка на день) цільної суміші на коров'ячому молоці для постійного регулярного споживання після введення.

Примітка для варіанту 2: хоча глибоко гідролізована суміш не запобігає алергічним захворюванням, переривчасте використання не підвищує ризику алергії на коров'яче молоко. Частково гідролізована суміш не рекомендується, оскільки переривчастий контакт з нею все ж експонує немовля достатньою кількістю білка коров'ячого молока для підвищення ризику.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ТА ПРОБЛЕМИ ЇХ УПРОВАДЖЕННЯ

Найбільш релевантними настановами з первинної профілактики ХА для канадців є рекомендації CPS/CSACI, Північноамериканські консенсусні рекомендації Американської академії алергії, астми й імунології (AAAAI), Американського коледжу алергії, астми й імунології (ACAAI) та CSACI, а також рекомендації, підготовлені за підтримки Національного інституту алергії та інфекційних захворювань США (NIAID).

Усі вони підтримують раннє введення алергенних продуктів (зазвичай у віці 4-6 місяців залежно від рекомендацій і рівня ризику немовляти) та продовження їх споживання після введення. Згідно з рекомендаціями CPS/CSACI нові продукти, включно з поширеними алергенами, можна вводити протягом декількох днів поспіль, оскільки немає доказів шкоди такого підходу. Після введення поширених алергенних продуктів рекомендується постійне споживання відповідних віку порцій (тобто кілька разів на тиждень) для підтримання толерантності. Експерти NIAID радять, щоб діти, які демонструють толерантність до арахісу, споживали 6-7 г білка арахісу на тиждень, розподілених на ≥ 3 прийоми їжі (*таблиця вмісту арахісового білка в типових продуктах, що містять арахіс, наведена в оригінальній статті. – Прим. ред.*).

Усі рекомендації підтримують продовження грудного вигодовування матерями під час введення алергенних продуктів. Настанови CPS/CSACI й AAAAI не радять модифікувати материнську дієту (уникати або вживати певні алергенні продукти під час вагітності та грудного вигодовування) для запобігання ХА через недостатність доказів на підтримання такої рекомендації.

Обидві настанови також зазначають, що недостатньо доказів для рекомендації будь-яких добавок, як-от вітамін D, омега-3, пре- чи пробіотики, для профілактики ХА в немовлят. Хоча Північноамериканські консенсусні рекомендації радять годувати немовлят різноманітною їжею для потенційної профілактики ХА, рекомендації CPS/CSACI зазначають, що роль такого підходу в запобіганні специфічним ХА потребує додаткових досліджень.

Ключовою відмінністю між трьома настановами є їхні поради щодо превентивного скринінгу ХА. Рекомендації CPS/CSACI виступають проти скринінгу (тобто шкірні або специфічні IgE-тести перед введенням алергенних продуктів «не рекомендуються»), а Північноамериканські консенсусні рекомендації стверджують, що скринінг «не є обов'язковим». На противагу цьому, рекомендації NIAID «наполегливо» радять алергологічне тестування перед введенням арахісу в немовлят найвищого ризику, які мають тяжку екзему, алергію на яйця або обидва стани.

Підхід CPS/CSACI щодо відмови від скринінгу навіть немовлят високого ризику ґрунтується на тому, що превентивний скринінг ХА є поганим використанням обмежених ресурсів через його обмежену прогностичну цінність. Високі показники клінічно нерелевантних позитивних результатів і довгі черги на пероральні харчові тести для немовлят у Канаді для виключення хибнопозитивних результатів

не лише роблять превентивний скринінг непрактичним, але й наражають немовлят на ризик ХА, оскільки вони можуть пропустити вікно можливостей для первинної профілактики через затримання раннього введення алергенних продуктів.

Найбільш економічно ефективним, практичним і надійним способом введення алергенних продуктів є домашнє введення (рис.). Дослідження під час пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) підкреслили, що домашнє введення є безпечним навіть для немовлят високого ризику, оскільки ймовірність тяжкої реакції при першому споживанні є надзвичайно низькою.

Сім'ям, які вагаються щодо домашнього введення алергенних продуктів, слід запропонувати початок введення в клініці первинної медичної допомоги. Якщо вагання залишаються, тоді сім'ю слід направити до алерголога. Також до спеціаліста можуть бути скеровані сім'ї немовлят, які вже мають ХА (підозрювану або підтверджену), котрі вагаються вводити інші алергенні продукти з метою первинної профілактики.

Немовлят, у яких первинна профілактика виявилася неефективною, слід якнайшвидше направити до алерголога для розгляду раннього проведення пероральної імунотерапії.

ВАЖЛИВІСТЬ РЕГУЛЯРНОГО СПОЖИВАННЯ АЛЕРГЕННИХ ПРОДУКТІВ ПІСЛЯ ЇХ УВЕДЕННЯ

Для дітей раннього віку (до 12 місяців) основним компонентом протоколів клінічних досліджень, як-от LEAP та EAT, було регулярне споживання (тобто кілька разів на тиждень) алергенних продуктів після їх введення. Дослідження COMEET також надає чіткі докази того, що відбувається при «перерваному» ранньому введенні зі споживанням алергену лише

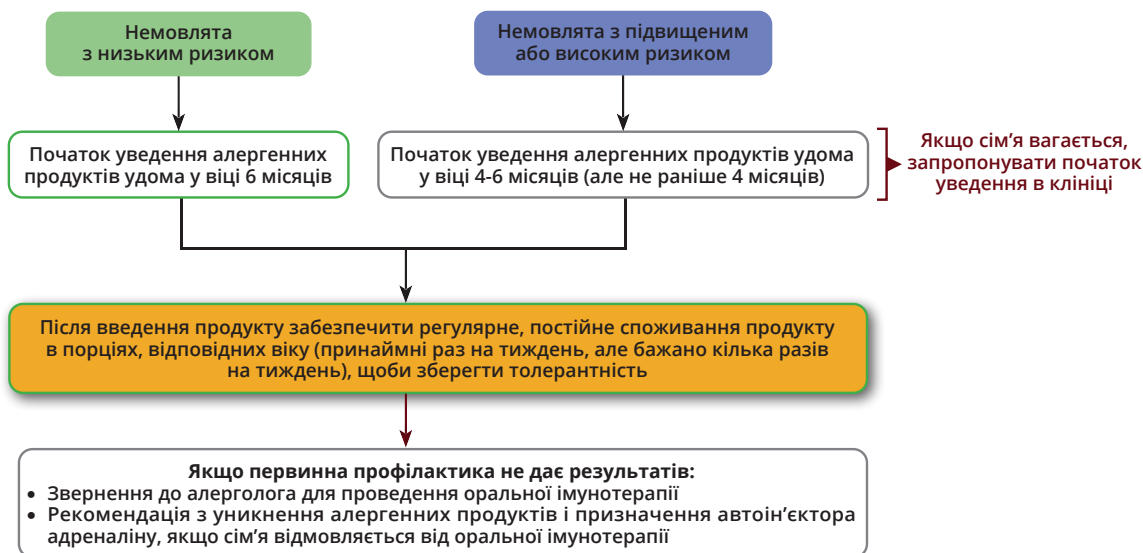


Рис. Спрощений алгоритм первинної профілактики ХА

епізодично: ризик розвитку алергії на коров'яче молоко був значно вищим у підгрупі дітей на грудному вигодовуванні, які отримували переривчасте догодовування сумішшю (тобто суміш у перші дні життя з подальшим припиненням), порівняно з групою, яка отримувала суміш щодня. Результати дослідження свідчать: коли діти стають старшими (тобто ≥ 23 місяці), мінімального щомісячного споживання алергенних продуктів може бути достатньо для підтримання толерантності.

У 2016 році в Австралії оновили рекомендації з годування немовлят, у яких була порада вводити арахіс до 12 місяців усім немовлятам. Проте поширеність алергії на арахіс (~3%) у немовлят в Австралії не змінилася, якщо порівнювати періоди 2007-2011 та 2018-2019 років, попри значне збільшення частки немовлят (28-89%), які отримували арахіс раніше. Аналіз даних популяційного дослідження EarlyNuts 12-місячних немовлят в Австралії виявив: хоча більшість сімей уводили арахіс у ранньому віці, лише ~30% немовлят споживали арахіс ≥ 2 рази на тиждень. Значна частина споживала арахіс менш ніж раз на тиждень, а деякі навіть їли арахіс лише 1 раз. Тому нерегулярне споживання може бути ключовою причиною відсутності змін у поширеності ХА, незважаючи на раннє введення.

З огляду на згадані докази, CSACI нещодавно опублікувало заяву, зосереджену на важливості постійного регулярного споживання алергенних продуктів для запобігання ХА. CSACI рекомендує як раннє введення, так і, після введення, регулярне споживання відповідних віку кількостей і текстур усіх поширених алергенів кілька разів на місяць (принаймні раз на тиждень, на думку експертів) для встановлення та підтримання толерантності. Тривалість постійного регулярного споживання в 5 років видається

достатньою для підтримання толерантності до арахісу, інші продукти можуть потребувати подібної експозиції. CSACI радить уникати одноразових або випадкових контактів після введення алергенних продуктів і рекомендує: якщо регулярне споживання неможливе, уникнення може бути кращим за переривчасте споживання (наприклад, деякі сім'ї не споживають молюсків регулярно).



РАННЄ ВВЕДЕННЯ АЛЕРГЕННИХ ПРОДУКТІВ МОЖЕ НЕНАВМИСНО СПРИЧИНЯТИ ЗБІЛЬШЕННЯ ЧАСТОТИ ЕНТЕРОКОЛІТУ, ІНДУКОВАНОГО ХАРЧОВИМИ БІЛКАМИ



Синдром ентероколіту, індукованого харчовими білками (FPIES) є не-IgE-опосередкованою харчовою гіперчутливістю, яка зазвичай проявляється в немовлят і характеризується повторною блювотою при споживанні причинного продукту. Хоча відомо, що багато продуктів можуть спричиняти FPIES (найчастіше коров'яче молоко, соя та злаки, особливо рис і овес), FPIES, спричинений арахісом і горіхами, з'являється частіше з часу впровадження рекомендацій щодо раннього введення продуктів. Драматичне збільшення частоти FPIES, спровокованого курячими яйцями, також спостерігалось в Японії після оновлення рекомендацій.

Потрібні додаткові дослідження для визначення того, що робить певних немовлят більш схильними до FPIES, аніж інших, і чи можлива одночасна первинна профілактика як FPIES, так й IgE-опосередкованої ХА. Клініцисти мають уникати ненавмисного підвищення ризику IgE-опосередкованої ХА через надмірну настороженість щодо FPIES.



ВИСНОВКИ



Основні положення з профілактики ХА згідно з настановами CPS/CSACI:

- з метою зменшення ризику алергії на коров'яче молоко слід уникати періодичного доповнення грудного вигодовування сумішшю на коров'ячому молоці в перші місяці життя. У разі введення рекомендується постійне регулярне доповнення (наприклад, 1 пляшка на день для доповнення грудного вигодовування) для підтримання толерантності;
- немовлятам варто вводити алергенні продукти (наприклад, варені [не сирі] яйця, арахіс) у домашніх умовах у віці приблизно 4-6 місяців (але не раніше 4 місяців) у немовлят з високим ризиком та у віці 6 місяців у немовлят з низьким ризиком;
- після введення алергенних продуктів і їх переносимості потрібно регулярно (кілька разів на місяць і принаймні раз на тиждень) уживати їх у кількостях, що відповідають віковим нормам;
- слід уникати одноразового або випадкового/періодичного вживання алергенних продуктів, оскільки це може бути шкідливим і призвести до ХА.

Сучасні результати обсерваційних досліджень, РКД та метааналізів демонструють, що як раннє введення, так і регулярне споживання поширених алергенних продуктів є необхідними для первинної профілактики ХА.

Література

Chan E.S., et al. Primary prevention of food allergy: beyond early introduction. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2024. doi: 10.1186/s13223-024-00924-5.