



Мюррей был главным пластическим хирургом в Детской Бостонской больнице в 1972–1985 годах, в 1986 году оставил практику и удалился с поста с почетным званием заслуженного профессора хирургии.

В 2001 году Джозеф Мюррей издал свою автобиографию «Хирургия Души: размышления о любопытной карьере», в которой описал все невероятные истории и приключения научной мысли, связанные с его открытиями. «Моим единственным желанием является возможность прожить на этой планете десять жизней. Если бы это было возможно, несколько жизней я бы посвятил эмбриологии, генетике, физике, астрономии и геологии. Остальные я бы провел в качестве пианиста, жителя лесной глуши, теннисиста или автора National Geographic. Если вы сосчитаете, то увидите, что одна жизнь осталась в

запасе. Это потому, что я не прочь прожить еще одну в качестве хирурга-исследователя», – написал Мюррей в своей нобелевской автобиографии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Азин А. Владимир Демихов. Очерки жизни. М.: Эра; 2001. -152 с.
2. Клян С.И. Ю.Ю. Вороной и его роль в становлении трансплантологии почки. [http://voronuy.at.ua/index/mladshij\\_syn\\_voronogo\\_g\\_f/0-27](http://voronuy.at.ua/index/mladshij_syn_voronogo_g_f/0-27)
3. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1990/murray-bio.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1990/murray-bio.html) ■

Информация подготовлена заместителем главного редактора, канд. мед. наук Н.А. Лян

## Первичная профилактика атопического дерматита: станет ли миф реальностью?

Н.Б. Мигачева, Т.И. Каганова,  
Самарский государственный медицинский университет, Самара

*Неуклонный рост распространенности аллергических заболеваний, в том числе атопического дерматита, а также их хроническое течение и отсутствие методов радикального лечения диктуют необходимость поиска новых эффективных профилактических стратегий. В настоящем обзоре обсуждаются результаты современных исследований, которые могут стать основой практических рекомендаций по первичной профилактике атопического дерматита.*

**Ключевые слова:** атопический дерматит, первичная профилактика.

### Primary prevention of atopic dermatitis: will the myth become a reality?

N.B. Migacheva, T.I. Kaganova

Samara State Medical University, Samara

*The steady increase in the prevalence of allergic disease including atopic dermatitis, as well as their chronic course and the absence of curative treatment methods calls the need to find some new effective prevention strategies. This review discusses results of current research, which can be the basis of practical recommendations for the primary prevention of atopic dermatitis.*

**Key words:** atopic dermatitis, primary prevention.

Значительное повсеместное изменение образа жизни населения нашей планеты современные ученые считают одной из важнейших причин безудержного роста распространенности аллергических заболеваний на Земле в течение последних десятилетий [1]. Сегодня на смену пику подъема респираторной аллергии в конце XX века (бронхиальная астма и аллергический ринит) пришла так называемая вторая волна эпидемии – резкий скачок распространенности пищевой аллергии и атопического дерматита (АтД) [2]. При этом АтД, будучи самой частой манифестацией аллергии у



детей раннего возраста, почти в половине случаев является и дебютом так называемого «аллергического марша» с последующим присоединением симптомов респираторной аллергии [3]. Хроническое течение, многообразие и тяжесть клинических проявлений, значительное влияние на качество жизни пациентов и их семей, сложности в достижении контроля atopических заболеваний, серьезный экономический ущерб, а также отсутствие радикальных методов лечения заставляют специалистов сконцентрировать внимание на уточнении механизмов формирования аллергической сенсibilизации и создании современных эффективных стратегий первичной профилактики атопии [4].

В течение долгого времени наиболее логичной тактикой для предотвращения развития аллергических заболеваний казалась попытка устранить контакт с возможными аллергенами. Однако, несмотря на десятилетия наблюдений, сопровождавшихся рекомендациями по ограничению введения высокоаллергенных продуктов в рацион беременных и кормящих матерей, грудных детей из групп высокого риска по развитию аллергических заболеваний, их распространенность не только не снижается, но продолжает неуклонно нарастать. Анализ результатов нескольких масштабных когортных исследований, проведенных в Европе в течение последних 15 лет (GINI, LISA, COALA), подтвердил отсутствие каких-либо убедительных доказательств эффективности отсроченного введения высокоаллергенных продуктов в рацион детей раннего возраста и уменьшения контакта с бытовыми и эпидермальными аллергенами для профилактики как пищевой сенсibilизации и atopического дерматита, так и респираторной аллергии [5–8]. Более того, накапливаются свидетельства того, что такие элиминационные подходы могут ненароком вносить вклад в увеличение распространенности аллергических заболеваний в популяции [9, 10]. Отсутствие однозначных результатов когортных исследований и многочисленных интервенций привело к серьезным сомне-

ниям в реальной возможности первичной профилактики аллергии как у детей с генетической предрасположенностью, так и в целом в популяции [11–13]. При этом существующие официальные рекомендации по профилактике аллергии до сих пор остаются лишь на позициях исключения пассивного курения, поддержки грудного вскармливания и использования гидролизированных смесей при невозможности продолжения грудного вскармливания [14]. Тем не менее в последнее время накапливается все больше сведений, которые дают серьезные основания для пересмотра данной точки зрения. Связаны они не только с переоценкой возможностей диетических вмешательств, но и с определением роли дефекта эпидермального барьера в формировании чрескожной сенсibilизации и в развитии хронического аллергического воспаления в коже. Целью настоящего обзора является систематизация накопленных к настоящему времени сведений о реальных перспективах первичной профилактики АтД.

В целом все направления профилактических вмешательств, имеющие сегодня серьезные доказательства своей эффективности, можно разделить на три большие группы:

- Диетические вмешательства.
- Использование бактериальных продуктов (восстановление микробного баланса).
- Использование специальных средств ухода за кожей.

Кроме того, особый интерес представляют исследования возможности современной иммунотерапии (специфической с использованием аллергенов или неспецифической с использованием стимуляторов Th1 или Treg лимфоцитов) для первичной профилактики аллергических заболеваний. Однако к настоящему времени не было опубликовано результатов таких исследований, проведенных в человеческой популяции.

### ДИЕТИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Несмотря на многочисленные научные дискуссии о сложных взаимосвязях между АтД, пищевой

#### Сведения об авторах:

**Мигачева Наталья Бегиевна** – доцент кафедры педиатрии ИПО, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail: nbmigacheva@gmail.com.

**Каганова Татьяна Ивановна** – зав. кафедрой педиатрии ИПО, Самарский государственный медицинский университет, д.м.н., профессор, г. Самара, ул. К. Маркса, 165А, e-mail: iposamara@gmail.com.

сенсibilизацией и пищевой аллергией, один из последних систематических обзоров подтвердил наличие очевидных доказательств серьезной связи между этими состояниями [15]. Хроническое течение и тяжелые формы АтД связаны прежде всего с пищевой аллергией, в то же время АтД может предшествовать развитию пищевой сенсibilизации и пищевой аллергии в силу причинно-следственной связи. Именно поэтому питание ребенка, особенно вскармливание в раннем возрасте, является важнейшим фактором, влияющим на риск реализации у него пищевой аллергии и АтД [16].

Грудное молоко, безусловно, является оптимальным продуктом питания для новорожденного и ребенка раннего возраста. С точки зрения профилактики аллергии грудное вскармливание снижает антигенную нагрузку на организм ребенка, но при этом обеспечивает контакт со следовыми количествами пищевых аллергенов, обеспечивающий возможность формирования пищевой толерантности. Этому способствуют и доказанные в экспериментах на животных толерогенные свойства грудного молока [17], опосредованные содержанием в нем факторов роста (TGF- $\beta$ ) и компонентов с иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами (иммуноглобулины, лактоферрин, лизоцим, цитокины, пролактин, нуклеотиды, олигосахариды, гормоны, антиоксиданты и материнские иммунокомпетентные клетки). Кроме того, грудное вскармливание способствует улучшению созревания слизистой оболочки кишечника новорожденного и нормализации кишечной микрофлоры, что также имеет значение для адекватного формирования иммунного ответа и снижения риска развития иммунопатологических реакций [18]. В то же время результаты множества исследований, проводимых с целью выявления взаимосвязи продолжительности грудного вскармливания и риском развития аллергических заболеваний, остаются противоречивыми, что связано как с трудностями организации рандомизированных контролируемых исследований по грудному вскармливанию, так и с проблемами интерпретации конечных результатов. Тем не менее, по мнению большинства экспертов в области детского питания, гастроэнтерологии и аллергологии, сохранение грудного вскармливания до 6-месячного возраста является желательным с

точки зрения его положительного влияния как на здоровье матери, так и на здоровье малыша [19].

Несмотря на преимущества грудного вскармливания, сохранение его не всегда возможно, поэтому исследования развития аллергических заболеваний у детей, вскармливаемых различными формулами, имеют важнейшее значение для разработки практических рекомендаций. После того как появились убедительные данные о том, что смеси на основе интактного белка коровьего молока практически удваивают относительный риск развития АтД у детей с семейной предрасположенностью к атопии по сравнению с грудным вскармливанием [20], встал вопрос о возможности использования для первичной профилактики аллергии гидролизированных формул. Многие исследования, действительно, показали, что гидролизаты могут снижать риск развития АтД и респираторной аллергии у детей из группы риска [21, 22]. Однако оказалось, что профилактический эффект различных гидролизированных смесей может отличаться в зависимости от источника белка (сывороточные или казеиновые формулы), а также от технологии и степени гидролиза. Следовательно, клиническая эффективность и безопасность каждой гидролизованной формулы должна быть установлена в отдельном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) [23]. В частности, мета-анализ РКИ возможности использования смеси на основе частичного сывороточного гидролизата (НАН ГА) для профилактики аллергии подтвердил, что данный продукт по сравнению со стандартной формулой достоверно снижает риск АтД у детей из группы риска [24]. Результаты недавно опубликованного 15-летнего наблюдения за детьми, получавшими различные варианты вскармливания на первом году жизни (исследование GINI), показали, что у детей, вскармливаемых детскими формулами на основе частично гидролизованного сывороточного белка и высокогидролизованного казеинового белка, достоверно снижена частота развития не только АтД, но и респираторной аллергии по сравнению с детьми, вскармливаемыми стандартной формулой [25]. При этом детская смесь на основе высокогидролизованного сывороточного белка не подтвердила своей профилактической эффективности.

Мета-анализ результатов проведенных к настоящему моменту исследований показывает

также отсутствие убедительных доказательств возможности использования для профилактики пищевой аллергии и АтД аминокислотных, соевых формул, а также детских смесей на основе молока других млекопитающих [26].

Все больший интерес с точки зрения профилактики пищевой аллергии и АтД вызывает вопрос о сроках введения прикормов, особенно так называемых высокоаллергенных продуктов, в рацион ребенка раннего возраста. Поскольку в крупных когортных исследованиях были представлены некоторые доказательства того, что раннее начало введения прикормов (до 3–4 месяцев жизни) может повышать риск развития аллергических заболеваний [27], в большинстве международных и национальных рекомендаций по вскармливанию детей первого года жизни рекомендовалось отсроченное введение прикормов вообще, особенно молочных продуктов, злаков, яиц, рыбы. Однако в настоящее время большинство экспертов рекомендуют вводить твердую пищу детям в возрасте 4–6 месяцев без каких-либо особенных отсрочек для высокоаллергенных продуктов [28]. Снятие этих ограничений связано с нарастающим количеством данных, свидетельствующих как об отсутствии профилактического эффекта отсроченного введения прикормов [10], так и о более высоком риске развития АтД и пищевой аллергии при позднем введении в рацион ребенка молока, яиц, злаков, арахиса [29, 30].

Более того, результаты одного из самых масштабных РКИ, изучавших возможности формирования пищевой толерантности у детей из группы высокого риска (исследование LEAP), показали, что раннее введение в рацион детей с atopическим дерматитом и/или сенсibilизацией к яичному белку арахиса значительно снижает риск развития у них аллергии на арахис [31]. Так, к 5-летнему возрасту аллергия на арахис была подтверждена лишь у 3,2% детей из основной группы (получавших содержащие арахис продукты с 4 до 11 месяцев) по сравнению с 17,2% детей из группы контроля (избегавших употребления содержащих арахис продуктов до 12 месяцев). Выводы, полученные в результате проведенного исследования, уже легли в основу новых рекомендаций Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI) по профилактике аллергических заболеваний у детей из группы высокого

риска [32], хотя дизайн исследования не позволяет экстраполировать его результаты на общую популяцию. В этой связи еще более насущной является потребность в проведении дополнительных хорошо спланированных исследований раннего введения в рацион здоровых детей высокоаллергенных пищевых продуктов для разработки более четких и ясных клинических рекомендаций по профилактике аллергических заболеваний, в частности АтД.

Рацион современного человека претерпел значительные изменения в течение последних десятилетий, и многие из изменений в содержании специфических диетических компонентов, таких как  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), фолаты, антиоксиданты, растворимые пищевые волокна, витамин D, связывают с глобальным ростом аллергических заболеваний в обществе [33]. Имеются свидетельства того, что соблюдение беременной определенных традиционных диет (например, характерных для средиземноморских стран) защищает потомство от развития аллергии и может иметь значение для профилактики сенсibilизации и астмы [34]. Становится понятным, что диетические изменения являются важнейшим механизмом, вовлеченным в процесс эпигенетической модификации, поддерживающим рост числа многих современных заболеваний, включая аллергопатологию. Экспериментальные модели демонстрируют, что материнская диета оказывает эпигенетический эффект на развитие иммунных функций ребенка, способных определять аллергический фенотип [35]. Таким образом, диетические вмешательства являются одним из наиболее перспективных направлений для разрабатываемых профилактических стратегий.

Значительное количество пищевых нутриентов уже имеют доказанное влияние на иммунные функции [33]. Наиболее хорошо изучены в этом контексте полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Низкое содержание n-3 ПНЖК – ключевая характеристика современных «западных» диет, богатых обладающими провоспалительными свойствами n-6 ПНЖК. После появления первых данных о более частом развитии случаев свистящего дыхания и астмы у детей с низким содержанием в диете рыбьего жира [36] возник интерес к возможности его использования в

качестве превентивной стратегии для восстановления баланса n-3/n-6 ПНЖК. Однако постнатальные интервенционные исследования по применению рыбьего жира для снижения риска аллергических заболеваний вскоре потерпели неудачу [37]. Несмотря на это сохраняется огромный интерес к защитной роли n-3 ПНЖК у беременных с точки зрения последующего развития аллергических заболеваний у потомства, поскольку результаты множества проведенных исследований являются неоднозначными [38, 39].

Все большее внимание специалистов привлекает использование витамина D для возможной профилактики аллергии в связи с недавними исследованиями в Австралии и США, выявившими ассоциацию между снижением солнечной экспозиции в северных областях и частотой анафилаксии у детей [40]. Одним из возможных механизмов такой взаимосвязи считают повышение восприимчивости ребенка на фоне недостатка витамина D в критические периоды развития к колонизации неблагоприятной кишечной микрофлорой и гастроинтестинальным инфекциям, приводящим к нарушению проницаемости кишечного барьера и излишней экспозиции иммунной системы к пищевым антигенам [41].

Интерес к диетическим вмешательствам поддерживается доказательствами, полученными в экспериментах на животных и *in vitro* моделях, демонстрирующих иммунные эффекты, которые могут поддерживать аллергический фенотип (например, фолаты) [42] или, напротив, оказывать защитный эффект (как антиоксиданты или витамин D) [40, 43]. Безусловно, все эти обнадеживающие результаты требуют дальнейших уточнений и подтверждений в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях, поскольку уже сейчас понятно, что эффект даже от одинаковых профилактических вмешательств может различаться между индивидуумами и популяциями в зависимости от фенотипических, генотипических и средовых различий [2].

#### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРОДУКТОВ (ВОССТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБНОГО БАЛАНСА)**

Одним из ведущих направлений в поисках эффективного способа первичной профилактики аллергии вообще и АгД в частности является

определение роли кишечной микрофлоры как важнейшего стимула для нормального развития иммунной системы в раннем возрасте и одного из необходимых факторов для формирования пищевой толерантности. В многочисленных исследованиях продемонстрирован огромный вклад кишечной микробиоты в раннее развитие системного и локального иммунного ответа и его программирование [44].

Механизмы влияния пробиотиков на иммунную систему к настоящему времени достаточно хорошо изучены: они способны оказывать влияние на врожденный и адаптивный иммунитет на уровне эпителия, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток. Микробы пробиотических штаммов, с одной стороны, распознаются дендритными клетками (ДК), регулируя адаптивный иммунный ответ [45], с другой стороны – вызывают активацию поверхностных эпителиальных Toll-like рецепторов (TLR), запускающих каскад врожденного иммунитета [46]. Потенциальные эффекты пробиотической иммуномодуляции связывают преимущественно с усилением продукции IgA и ИЛ-10, подавлением образования фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , активации и циркуляции растворимых CD4, а также с активацией TLR4 [47].

С точки зрения формирования аллергической сенсибилизации и развития аллергических заболеваний широко обсуждается роль различных пробиотических штаммов в подавлении Th-2 пути дифференцировки Т-лимфоцитов. Так, в моделях на животных и некоторых клинических исследованиях показана возможность супрессивного действия пробиотиков на продукцию интерлейкинов (ИЛ) 4, 5 и 13 [48], а также усиление продукции ИЛ-10 и фактора роста опухоли (TGF)- $\beta$  за счет активации регуляторных клеток (Tregs) [49]. Открытие новых парадигм в развитии аллергических заболеваний дало возможность внести коррективы и в точку зрения на механизм действия пробиотиков: доказана их способность подавлять аллергическое воспаление, индуцированное Th-17 лимфоцитами [50]. Пробиотики подавляют продукцию интерферона гамма, ИЛ-4 и активность Th-17 в популяции CD4(+) Т-клеток селезенки, а также усиливают экспрессию ИЛ-10 и TGF- $\beta$  в мезентериальных лимфатических узлах [51]. Более того, исследования на модели atopического

дерматита у мышей продемонстрировали подавление Th-17 ответа на фоне использования пробиотиков [52].

Результаты многих исследований показывают, что важнейшую роль в механизме воздействия пробиотиков на Т-клеточную дифференцировку при аллергических заболеваниях играют дендритные клетки (ДК). Предполагается, что пробиотики не только способны ингибировать дифференцировку наивных Т-клеток в Th-2 лимфоциты, но и подавлять дифференцировку зрелых ДК *in vitro* [53]. Именно со способностью усиливать дифференцировку Т-лимфоцитов в сторону регуляторных клеток (T-reg) и выработку ими ИЛ-10 и TGF $\beta$  связывают толерогенную активность некоторых пробиотических штаммов в отношении как пищевых антигенов, так и собственной кишечной микробиоты [54].

Поскольку различные пробиотические штаммы по-разному воспринимаются иммунной системой, каскад ответных иммунологических реакций, а, следовательно, и их клиническая эффективность могут отличаться в значительной степени. Так, в большинстве проведенных к настоящему времени исследований способность оказывать стимулирующее влияние на ДК и формирование оральной толерантности доказана лишь в отношении некоторых штаммов лактобактерий (*L. rhamnosus GG*, *L. reuteri*, *L. casei*) и бифидобактерий (*B. lactis BB12*, *B. longum*) [55, 56].

Кажется очевидным, что связанное с дисбалансом кишечной микробиоты нарушение иммунной регуляции и усиление проницаемости кишечной стенки должно приводить, в первую очередь, к срыву оральной толерантности и формированию пищевой аллергии. Действительно, имеются экспериментальные доказательства специфической связи бактерий-комменсалов с развитием пищевой аллергии [57, 58]. Однако в исследованиях в человеческой популяции прямых доказательств взаимосвязи между пищевой аллергией и кишечной микрофлорой пока недостаточно. В то же время накоплено большое количество доказательств взаимосвязи кишечного микробиоценоза с другими atopическими заболеваниями. Так, совсем недавно выявлены не только изменения состава гастроинтестинальной микробиоты у пациентов с АтД (в частности, увеличение количества *Faecalibacterium prausnitzii*), но и снижение у

них фекального содержания противовоспалительных бактериальных метаболитов – бутирата и пропионата [59]. Более того, тяжесть течения АтД обратно коррелирует с микробным разнообразием в кишечнике и количеством бутират-продуцирующих бактерий *Coprococcus aetactus* (включая некоторые виды *Clostridia*) [60].

В связи с наличием большого количества серьезных научных предпосылок возможность практического использования пробиотиков у беременных, кормящих матерей и/или младенцев для профилактики аллергических заболеваний у детей интенсивно исследовалась в течение последних двух декад в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях. Самое большое количество работ в этой области посвящено изучению эффективности использования пробиотиков для профилактики atopического дерматита. Несмотря на большое количество обнадеживающих результатов, полученных в первой декаде XXI века [61–63], опубликованный в 2007 году Кохрейновский обзор не считал убедительными представленные многочисленными авторами доказательства эффективности включения пробиотиков в рацион младенцев для профилактики atopического дерматита [64]. Однако результаты последующих работ оказались более убедительными. Так, в масштабном Корейском популяционном исследовании было доказано, что пренатальное и постнатальное использование пробиотической смеси оказалось эффективным для предотвращения экземы у детей первого года жизни из группы риска по развитию аллергии [65]. Многие другие исследования также подтвердили эффективность пробиотиков для профилактики АтД, преимущественно в тех случаях, когда исследуемый продукт начинали давать матерям во время беременности и продолжали вводить младенцам после рождения [66, 67]. При этом превентивный эффект пробиотиков оказался значительно выше у детей с отягощенным аллергологическим семейным анамнезом и детей, родившихся путем Кесарева сечения [68, 69].

Тем не менее отсутствие однозначных результатов многочисленных исследований вызывает настороженность со стороны научного сообщества. Позиция Американской академии педиатрии относительно возможной роли пробиотиков в профилактике аллергических болезней осторожна и

призывает к сбору дополнительных доказательств прежде, чем давать строгие рекомендации к их рутинному использованию [70]. Недавно специально созданная рабочая группа ЕААСI заявила, что до сих пор нет убедительных доказательств для поддержки идеи использования пробиотиков с целью профилактики пищевой аллергии и анафилаксии [71].

В настоящее время стало очевидным, что противоречия в получаемых результатах могут быть связаны с методологическими различиями в отношении дизайна проводимых исследований, выбора пробиотических штаммов, дозы, времени и продолжительности их использования, а также оценки клинических исходов [72]. Очевидно, разобраться в этих противоречиях может помочь лишь применение современных методов доказательной медицины – проведение систематического анализа результатов множества разрозненных клинических исследований. Один из наиболее серьезных систематических обзоров в рассматриваемой области, включивший данные исследований с участием более 5000 детей, был опубликован в конце 2015 года [73]. Его основной целью было выяснение эффекта применения пробиотиков на первом году жизни для профилактики аллергии, с особым фокусом на специфических штаммах и микробиологическом качестве доступных исследований. Протокол анализа был разработан совместно с рабочей группой по пробиотикам Итальянского общества неонатологов в соответствии с общепринятыми международными рекомендациями PRISMA [74]. Были проанализированы детали всех рандомизированных контролируемых исследований, проведенных до 2014 года, включающие популяцию, характеристику вмешательства, штаммовый состав пробиотика, использование плацебо и клинические исходы. Качество исследований было оценено независимо с использованием специальных методов поиска риска ошибок, рекомендованных Cochrane collaboration. Ассоциация между пробиотиками и аллергическими заболеваниями выявлялась с помощью мета-анализа, проведенного специалистами рабочей группы с использованием методов, также рекомендованных Cochrane collaboration (<http://tech.cochrane.org/revman/download>). Для каждого исхода (экзема/атопический дерматит, астма/свистящие хрипы, риноконъюнктивит) проводился отдель-

ный мета-анализ. В результате оказалось, что дети, получавшие пробиотики перинатально, достоверно реже реализовали экзему/атопический дерматит по сравнению с контрольной группой (28,22% по сравнению с 35,67% соответственно). Относительный риск был значительно ниже у детей, получавших пробиотики (ОР 0,78 [95% ДИ 0,69–0,89],  $p=0,0003$ ). Число ЧБНЛ было 13 (количество детей, нуждавшихся в лечении пробиотиками для предотвращения одного случая экземы). Субмета-анализ подтвердил достоверный эффект смесей пробиотических культур в профилактике экземы (ОР 0,54 [95% ДИ 0,43–0,68],  $p < 0,00001$ ), при этом не было выявлено достоверной разницы в исследованиях, использовавших только *Lactobacilli* (ОР 0,90 [95% ДИ 0,77–1,05],  $p=0,18$ ), или только *Bifidobacteria* (ОР 0,89 [95% ДИ 0,73–1,08],  $p=0,23$ ).

Еще одним перспективным направлением в этой области является использование пребиотиков (неперевариваемые олигосахариды) для стимуляции селективного роста и активации благоприятной кишечной микрофлоры. Некоторые исследования у детей из группы риска показали снижение общей частоты аллергических исходов, таких как АтД, бронхообструктивный синдром («свистящее дыхание») и аллергическая крапивница, при применении олигосахаридов в сравнении с плацебо [75]. Результаты других исследований демонстрируют профилактический эффект олигосахаридов в отношении атопического дерматита и у детей из группы низкого риска по атопии [76], что придает еще большую привлекательность идее использования пребиотиков в качестве дополнительного компонента детских смесей, применяемых с целью профилактики аллергии.

Таким образом, накопленные к настоящему времени обширные данные о взаимосвязи кишечной микробиоты и аллергии являются серьезным основанием предполагать, что модификация микрофлоры кишечника с использованием пробиотиков может стать одним из наиболее перспективных направлений первичной профилактики аллергических заболеваний, в первую очередь АтД. Однако требуется проведение новых экспериментальных и клинических исследований в этой области с целью разработки наиболее эффективных методик и технологий.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СПЕЦИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ УХОДА ЗА КОЖЕЙ

В последние годы значительно улучшилось понимание патофизиологии АтД, и стало очевидно, что нет единого дефекта, объясняющего все разнообразие ассоциированных с ним клинических симптомов. Одним из ключевых механизмов патогенеза этого хронического заболевания в настоящее время представляется нарушение барьерной функции кожи, что проявляется в виде увеличения трансэпидермальной потери влаги (TEWL) и снижения способности ее связывания кожей больного АтД вследствие измененного уровня меж-/внутриклеточных компонентов в роговом слое [77]. При этом в патогенезе заболевания задействованы как врожденные (генетические) дефекты функционирования рогового слоя, так и результаты воздействия внешних факторов [78].

Так, дефект гена филаггрина – структурного белка кожи, специфически взаимодействующего с промежуточными филаментами, и ключевого фактора, участвующего в процессе дифференцировки клеток эпидермиса, является одним из главных механизмов формирования дисфункции эпидермального барьера и важнейшей патогенетической основой для развития АтД [79]. Доказано, что носительство мутации гена филаггрина, хоть и не является абсолютно необходимым или единственным условием для развития АтД, но четко коррелирует с более высокими показателями TEWL, а высокий уровень TEWL ассоциирован с высоким риском пищевой сенсибилизации и АтД, а также более тяжелым его течением [80, 81]. Более того, результаты некоторых исследований явились основанием для использования показателя TEWL в качестве предикторного фактора, определяющего риск развития АтД у детей из группы риска [82].

Доказано, что дисфункция эпидермального барьера на фоне измененного иммунного ответа может играть важнейшую роль не только в патофизиологии АтД, но и в последующем формировании эпикутанной сенсибилизации и реализации атопического марша [83]. Подтверждение феномена формирования чрескожной сенсибилизации, а также наблюдения за тем, что экзема, как правило, проявляется не с рождения, а развивается в течение первых месяцев жизни, привели

к появлению новой концепции профилактики пищевой аллергии и АтД. Идея заключается в попытке воздействовать на кожный барьер с помощью использования специальных увлажняющих средств ухода за кожей младенцев с самого раннего возраста (до реализации АтД) [84]. При этом, если в необходимости использования эмоленгов в качестве базового ухода за кожей пациентов с АтД сегодня никто не сомневается, то их профилактическая эффективность пока еще не получила достаточного подтверждения.

К настоящему времени опубликованы результаты лишь двух подобных серьезных проектов. Первый – мультицентровое международное рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в США и Великобритании, изучало эффективность эмоленгов, применяемых с первых месяцев жизни, для профилактики развития АтД у 124 новорожденных из группы риска [85]. Родители малышей основной группы были тщательно проинструктированы по использованию специальных увлажняющих средств (ежедневно, на всю поверхность тела), которое начиналось в течение первых 3 недель жизни ребенка и продолжалось до 6 мес. В группе контроля средства ухода за кожей не использовались. В качестве исхода определялась совокупная частота развития АтД в 6 месяцев. Нужно отметить, что лишь 42% подходящих семей согласились на рандомизацию. Статистически значимый протективный эффект был выявлен при ежедневном использовании эмоленга: частота развития АД снижалась на 50% (ОР 0,50 [95% ДИ 0,28–0,9],  $p=0,017$ ), при этом не было выявлено различия между группами в связанных с использованием эмоленгов негативных явлениях. К сожалению, поскольку исследование являлось пилотным в данной области, его дизайн не предполагал более продолжительного наблюдения за пациентами, а также изучения у них частоты формирования сенсибилизации.

В похожем исследовании в Японии изучали ежедневное использование специальных средств ухода за кожей в виде эмульсии у 116 новорожденных из группы высокого риска по развитию АтД до 32 недели жизни [86]. Дебют АтД (экзематозные проявления, сохраняющиеся более 4 недель) или экземы (продолжительностью более

2 недель) подтверждался дерматологом, первичным исходом считали совокупную частоту АтД и экземы в 32 недели жизни. В качестве вторичных исходов рассматривали аллергическую сенсibilизацию, определяемую на основе сывороточно-го уровня специфических IgE к белку куриного яйца. Результаты исследования подтвердили, что использование эмоленга на 32% снижает риск реализации АД/экземы по сравнению с контролем ( $p = 0,012$ ). В то же время не было выявлено статистически значимой разницы в формировании пищевой сенсibilизации у детей разных групп, хотя частота сенсibilизации у детей, реализовавших АД/экзему, была достоверно выше.

Таким образом, совокупные результаты первых исследований демонстрируют, что регулярное использование эмоленгов с рождения представляет вполне осуществимый, безопасный и эффективный подход к профилактике АтД. В случае подтверждения более масштабными исследованиями, использование эмоленгов – специальных средств ухода за кожей – могло бы стать простым и недорогим методом и снизить не только распространенность АтД, но и глобальный груз аллергических заболеваний.

Существующие официальные рекомендации по профилактике аллергии, в том числе АтД, до сих пор остаются на позициях исключения пассивного курения, поддержки грудного вскармливания и использования гидролизированных смесей при невозможности продолжения грудного вскармливания. Хочется надеяться, что большое количество проводимых в настоящее время хорошо спланированных контролируемых исследований даст возможность в ближайшее время предоставить более четкие и понятные рекомендации по применению про- и пребиотиков, специфических пищевых нутриентов, возможно, раннему включению высокоаллергенных продуктов в рацион ребенка для индукции пищевой толерантности, а также использованию специальных средств ухода за кожей у младенцев. Перспективным является также возможное использование комбинированного подхода к таким вмешательствам [87]. Ведь, несмотря на сохраняющиеся неопределенности, профилактика остается наилучшей долговременной стратегией для снижения растущего бремени аллергических заболеваний вообще и АтД в частности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Platts-Mills T. *The allergy epidemics: 1870–2010* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 136. P. 3–13.
2. Prescott S., Allen K.J. *Food allergy: Riding the second wave of the allergic epidemic* // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011. Vol. 22. P. 155–161.
3. Spergel J.M. *From atopic dermatitis to asthma: the atopic march* // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010. Vol. 105, № 2. P. 99–106.
4. *Аллергия у детей: от теории – к практике : монография / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой.* М.: Союз педиатров России, 2010–2011. 668 с.
5. *Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study* / B. Filipiak, A. Zutavern, S. Koletzko et al; GINI-Group. // *J. Pediatr.* 2007. Vol. 151, № 4. P. 352–358.
6. *Perinatal exposure to endotoxin and the development of eczema during the first 6 years of life* / C.M. Chen, S. Sausenthaler, W. Bischof et al; LISA Study Group. // *Clin. Exp. Dermatol.* 2010. Vol. 35, № 3. P. 238–244.
7. *Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA* / A. Zutavern, I. Brockow, B. Schaaf et al; LISA Study Group. // *Pediatrics.* 2008. Vol. 121, № 1. P. 44–52.
8. *Age at first introduction of cow milk and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study* / B.E. Snijders, C. Thijs, R. van Ree et al. // *Pediatrics.* 2008. Vol. 122, № 1. P. 115–122.
9. Arshad S.A. *Primary prevention of asthma and allergy* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol. 116. P. 3–14.
10. *Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease* / B.A. Tarini, A.E. Carroll, C.M. Sox et al. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2006. Vol. 160. P. 502–507.
11. Prescott S., Nowak-Wegrzyn A. *Strategies to prevent or reduce allergic disease* // *Ann. Nutr. Metab.* 2011. Vol. 59, № 1. P. 28–42.
12. Bremner S.F., Simpson E.L. *Dust mite avoidance for the primary prevention of atopic dermatitis: a*

- systematic review and meta-analysis // Pediatr Allergy Immunol.* 2015. Vol. 26, № 7. P. 646–654.
13. *The dietary paradox in food allergy: yesterday's mistakes, today's evidence and lessons for tomorrow / L. Badina, E. Barbi, I. Berti et al. // Curr. Pharm. Des.* 2012. Vol. 18, № 35. P. 5782–5787.
  14. *EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy / A. Muraro, S. Halken, S.H. Arshad et al. // Allergy.* 2014. Vol. 69. P. 590–601.
  15. *Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review / T. Tsakok, T. Marrs, M. Mohsin et al. // J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 137, № 4. P. 1071–1078.
  16. *Beyer K. Infant feeding: foods, nutrients and dietary strategies to prevent allergy // Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2016. Vol. 85. P. 29–33.
  17. *Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma / V. Verhasselt, V. Milcent, J. Cazareth et al. // Nat. Med.* 2008. Vol. 14. P. 170–175.
  18. *Breast-feeding protects against celiac disease / A. Ivarsson, O. Hernell, H. Stenlund et al. // Am. J. Clin. Nutr.* 2002. Vol. 75. P. 914–921.
  19. *Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition / C. Agostini, T. Decsi, M. Fewtrell et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009. Vol. 49, № 1. P. 112–125.
  20. *Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / M. Gdalevich, D. Mimouni, M. David et al. // J. Am. Acad. Dermatol.* 2001. Vol. 45, № 4. P. 520–527.
  21. *Osborn D.A., Sinn J. Formulas containing hydrolyzed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants // Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 4. CD003664.
  22. *Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI) / A. von Berg, B. Filipiak-Pittroff, U. Kramer et al. // J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 121. P. 1442–1447.
  23. *Greer F.R., Sisherer S.H., Burks A.W. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas // Pediatrics.* 2008. Vol. 121, № 1. P. 183–191.
  24. *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. Vol. 26. P. 423–437.
  25. *Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas – the GINI Study / A. von Berg, B. Filipiak-Pittroff, H. Schulz et al., GINIplus study group. // Allergy.* 2016. Vol. 71, № 2. P. 210–219.
  26. *Hendaus M.A., Jomha F.A., Ehlabel M. Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention // Ther. Clin. Risk. Manag.* 2016. Vol. 7, № 12. P. 361–372.
  27. *Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study / A. Zutavern, I. Brockow, B. Schaaf et al. // Pediatrics.* 2006. Vol. 117. P. 401–411.
  28. *Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. / C. Agostini, T. Decsi, M. Fewtrell et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008. Vol. 46. P. 99–110.
  29. *Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy / G. Du Toit, Y. Katz, P. Sasieni et al. // J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 122. P. 984–991.
  30. *Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy / Y. Katz, N. Rajuan, M.R. Goldberg et al. // J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. P. 77–82.
  31. *Randomized trial of peanut consumption in infants at risk of peanut allergy / G. Du Toit, G. Roberts, P.H. Sayre et al. // N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 803–813.
  32. *Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants / D.M. Fleischer, S. Sisherer, M. Greenhawt et al. // J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 136. P. 258–261.
  33. *West C.E., Videky D., Prescott S.L. Role of diet in the development of immune tolerance in the context of allergic disease // Curr. Opin. Pediatr.* 2010. Vol. 22. P. 635–641.
  34. *Nurmatov U., Devereux G., Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis // J.*

- Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127. P. 724. e30-733.e30.
35. *In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice* / J.W. Hollingsworth, S. Maruoka, K. Boon et al. // *J. Clin. Invest.* 2008. Vol. 118. P. 3462–3469.
  36. *Consumption of oily fish and childhood asthma risk* / L. Hodge, C. Salome, J. Peat et al. // *Med. J. Aust.* 1996. Vol. 164. P. 137–140.
  37. Anandan C., Nurmatov U., Sheikh A. *Omega 3 and 6 oils primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis* // *Allergy.* 2009. Vol. 64. P. 840–848.
  38. Martino D., Prescott S.L. *Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease* // *Allergy.* 2010. Vol. 65. P. 7–15.
  39. *Fish oil intake compared with olive oil intake in late pregnancy and asthma in the offspring: 16 y of registry-based follow-up from a randomized controlled trial* / S.F. Olsen, M.L. Osterdal, J.D. Salvig et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 88. P. 167–175.
  40. *Higher incidence of pediatric anaphylaxis in northern areas of the United States.* / W.J. Sheenan, D. Graham, L. Ma et al. // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2009. Vol. 124. P. 850. e2-852.e2.
  41. Vassalo M.F., Camargo C.A. *Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. P. 217–222.
  42. *In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice* / J.W. Hollingsworth, S. Maruoka, K. Boon et al. // *J. Clin. Invest.* 2008. Vol. 118. P. 3462–3469
  43. *Inhibition of NF-kappa B and oxidative pathways in human dendritic cells by antioxidative vitamins generates regulatory T cells* / P.H. Tan, P. Sagoo, C. Chan et al. // *J. Immunol.* 2005. Vol. 174. P. 7633–7644.
  44. Sommer F., Backhed F. *The gut microbiota – masters of host development and physiology* // *Nut rev Microbiol.* 2013. Vol. 11. P. 227–238.
  45. Ouwehand A., Isolauri E., Salminen S. *The role of intestinal microflora for development of the immune system in early childhood* // *Eur. J. Nutr.* 2002. Vol. 41 (Suppl 1) P. 132–137.
  46. *Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis* / S. Rakoff-Naboum, J. Paglino, F. Eslami-Varzanch et al. // *Cell.* 2004. Vol. 118. P. 229–241.
  47. Prescott S.L., Bjorksten B. *Probiotics for the prevention and treatment of allergic diseases* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. P. 255–262.
  48. *Asthma prevention by Lactobacillus rhamnosus in a mouse model is associated with CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cells.* / S.O. Jang, H.J. Kim, Y.J. Kim et al. // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2012. Vol. 4. P. 150–156.
  49. *Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma* / W. Feleszko, J. Jaworska, R.D. Rha et al. // *Clin. Exp. Allergy.* 2007. Vol. 37. P. 498–505.
  50. *Lactobacillus gasseri suppresses Th-17 pro-inflammatory response and attenuates allergen-induced airway inflammation in a mouse model of allergic asthma* / R.L. Jan, K.C. Yeh, M.H. Hsieh et al. // *Br. J. Nutr.* 2012. Vol. 108. P. 130–139.
  51. *Generation of regulatory dendritic cells and CD4+Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders* / H.K. Kwon, C.G. Lee, J.S. So et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107. P. 2159–2164.
  52. *Effects of Lactobacillus rhamnosus on asthma with an adoptive transfer of dendritic cells in mice* / H.J. Kim, Y.J. Kim, S.H. Lee et al. // *J. Appl. Microbiol.* 2013, Jun, 3. [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1111/jam.12268>.
  53. *Lactobacillus and bifidobacteria induce differential interferon- profiles in dendritic cells* / G. Weiss, H.R. Christensen, L.H. Zeuthen et al. // *Cytokine.* 2011. Vol. 56. P. 520–530.
  54. *Pathogenic bacteria stimulate colonic dendritic cells to produce pro-inflammatory IL12 while the response to probiotic bacteria is to produce anti-inflammatory IL10* / R. Righy, M.A. Kamm, S.C. Knight et al. // *Gut.* 2002. Vol. 50. P. 64–70.
  55. *Selective probiotic bacteria induce IL10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin* / H.H. Smits, A. Engering, K.D. van Der et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol. 115. P. 1260–1267.
  56. Houghteling P.D., Walker W.A. *Why is initial bacterial colonization of the intestine important to*

- infant's and children's health // J. Pediatr. Gastroenterol.* 2015. Vol. 60, № 3. P. 194–307.
57. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota / K. Atarashi, Y. Tanoue, K. Oshima et al. // *Nature.* 2013. Vol. 500. P. 232–236.
58. MA microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis / N. Rivas, O.T. Burton, P. Wise et al. // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2013. Vol. 131. P. 201–212.
59. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis / H. Song, Y. Yoo, J. Hwang et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 137. P. 852–860.
60. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria / L. Nylund, M. Nermes, E. Isolauri et al. // *Allergy.* 2015. Vol. 70. P. 241–244.
61. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial / M. Kalliomaki, S. Salminen, H. Arvilommi et al. // *Lancet.* 2001. Vol. 357. P. 1076–1079.
62. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized placebo-controlled trial / T.R. Abrahamsson, T. Jacobsson, M.F. Bottcher et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 119. P. 1174–1180.
63. Lee J., Seto D., Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis // *Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 121. P. 116–121.
64. Osborn D.A., Sinn J.K. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol.4. CD006475.
65. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double blind, randomized, placebo-controlled trial / J.Y. Kim, J.H. Kwon, S.H. Ahn et al. // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010. Vol. 21. P. 386–393.
66. Jenmalm M.C., Duchon K. Timing of allergy-preventive and immunomodulatory dietary interventions – are prenatal, perinatal or postnatal strategies optimal? // *Clin. Exp. Allergy.* 2013. Vol. 43. P. 273–278.
67. Clinical use of probiotics in pediatric allergy (CUPPA): a world allergy organization position paper / A. Fiocchi, W. Burks, S.L. Bahna et al. // *World Allergy Organ. J.* 2012. Vol. 5. P. 148–167.
68. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort / M. Kuitunen, K. Kukkonen, K. Juntunen-Backman et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 123. P. 335–341.
69. Kim N.Y., Ji G.E. Effects of probiotics on the prevention of atopic dermatitis // *Korean J. Pediatr.* 2012. Vol. 55. P. 193–201.
70. Thomas D.W., Greer F.R. Probiotics and prebiotics in pediatrics // *Pediatrics.* 2010. Vol. 126. P. 1217–1231.
71. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy / A. Muraro, S. Halken, S.H. Arshad et al. // *Allergy.* 2014. Vol. 69. P. 590–601.
72. Probiotics and food allergy / A.M. Castellazzi, C. Valsecchi, S. Caimmi et al. // *Ital. J. Pediatr.* 2013. Vol. 39. P. 47–56.
73. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis / G. Zuccotti, F. Meneghin, A. Aceti et al. // *Allergy.* 2015. Vol. 70. P. 1356–1371.
74. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement / D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff et al. // *PLoS Med.* 2009. Vol. 6. e1000097.
75. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life / S. Arslanoglu, G.E. Moro, J. Schmitt et al. // *J. Nutr.* 2008. Vol. 138. P. 1091–1095.
76. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants / C. Gruber, M. van Stuijvenberg, F. Mosca et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. P. 791–797.
77. Skin barrier in atopic dermatitis / S. Kezic, N. Novak, I. Jakasa et al. // *Front Biosci.* 2014. Vol. 1, № 19. P. 542–556.
78. Valdman-Grinshpoun Y., Ben-Amitai D., Zvulunov A. Barrier-restoring therapies in atopic dermatitis: current approaches and future perspectives // *Dermatol. Res. Pract.* 2012. Vol. 2012. P. 923134.

79. Ring J., Mohrenschlager M., Weidinger S. *Molecular genetics of atopic eczema // Chem. Immunol. Allergy.* 2012. Vol. 96. P. 24–29.
80. *Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum / S. Kezic, P.M. Kemperman, E.S. Koster et al. // J. Invest. Dermatol.* 2008. Vol. 128. P. 2117–2119.
81. *Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants / C. Flohr, M. Perkin, K. Logan et al. // J. Invest. Dermatol.* 2014. Vol. 134, № 2. P. 345–350.
82. *Skin Barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year / M. Kelleher, A. Dunn-Galvin, J. Hourihane et al. // J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 135. P. 930–935.
83. Kubo A., Nagao K., Amagai M. *Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases // J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122. P. 440–447.
84. Lack G. *Epidemiologic risks for food allergy // J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 121. P. 1331–1336.
85. *Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention / E.L. Simpson, J.R. Chalmers, J.M. Hanifin et al. // J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134, № 4. P. 818–823.
86. *Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis / K. Horimukai, K. Morita, M. Narita et al. // J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134, № 4. P. 824–830.
87. *OPINION: Primary prevention of allergy – Will it soon become a reality? / H.P. van Bever, S. Nagarajan, L.P. Shek et al. // Ped. Allergy Immunol.* 2016. Vol. 27. P. 6–12. ■

**Simpson MR, Rø AD, Grimstad Ø, Johnsen R, Storrø O, Øien T.**

***Atopic dermatitis prevention in children following maternal probiotic supplementation does not appear to be mediated by breast milk TSLP or TGF-β***

**[Профилактика атопического дерматита у детей на основе нутритивной поддержки материнским пробиотиком не связана, по-видимому, с TSLP или TGF-β грудного молока]**

*Clin Transl Allergy.* 2016 Jul 22;6:27. doi: 10.1186/s13601-016-0119-6. eCollection 2016.

Исследование пробиотиков в профилактике аллергии у детей Тронхейма (ProPACT), рандомизированное, плацебо-контролируемое, продемонстрировало, что материнская нутритивная поддержка пробиотиками молока снижает частоту атопического дерматита (АД) в младенческом возрасте. Механизмы этого эффекта не полностью понятны, цитокины грудного молока, предположительно, являются возможными опосредованными факторами. В данном исследовании авторы стремились определить, оказывает ли влияние TSLP или TGF-β грудного молока при режиме материнской пробиотической поддержки, а также установить их вклад в профилактический эффект этого режима на АД у потомства.

В исследовании ProPACT (n=259) TSLP и TGF-β изоформы (TGF-β<sub>1</sub>, TGF-β<sub>2</sub> and TGF-β<sub>3</sub>) были исследованы с помощью ELISA и многоканального теста, соответственно в образцах грудного молока, собранного на 10-й день и через 3 месяца после родов. Естественные косвенные и непосредственные эффекты материнских про-

биотиков на АД, из-за изменений в грудном молоке цитокинов, были оценены с применением методов причинно-следственных связей.

Пробиотики, как правило, приводят к высоким уровням TSLP в грудном молоке на 10-й день после родов (p=0,062), но это изменение не способствовало профилактике атопического дерматита согласно анализу причинно-следственных взаимодействий. Нутритивная поддержка пробиотиками не оказывала влияния на TSLP через 3 месяца после родов или на TGF-βs в те же сроки. Таким образом, они вряд ли могут быть медиаторами эффекта материнских пробиотиков на АД у потомства.

Хотя нутритивная поддержка материнским пробиотиком и приводит к повышению концентрации TSLP в грудном молоке на 10-й день после родов, это, по всей видимости, не является механизмом профилактики АД материнских пробиотиков.

O.P.