



Э.В. Дудникова, Н.Н. Кобзева, Е.С. Приходская

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОФИЛАКТИКУ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра детских болезней №1,*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29. E-mail: natalya\_kobzeva@bk.ru*

В статье представлены данные о патогенетических механизмах формирования атопического дерматита с учетом влияния микроорганизмов желудочно-кишечного тракта на становление иммунитета в младенческом возрасте, а также подчеркнута роль грудного вскармливания в профилактике атопии.

*Ключевые слова:* атопический дерматит, кишечная микрофлора, иммунитет, грудное вскармливание.

E. V. Dudnikova, N.N. Kobzeva, E.S. Prihodskaja

## THE NEW LOOK AT PREVENTION OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN'S EARLY AGE

*Rostov State Medical University,  
Department of Children Diseases №1*

*29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: natalya\_kobzeva@bk.ru*

The article provides scientific data on pathogenetic mechanisms of atopic dermatitis formation with regard to the influence of microorganisms of the gastro-intestinal tract on the formation of immunity in infancy; the role of breastfeeding in the prevention of atopy is emphasized.

*Keywords:* atopic dermatitis, intestines micro flora, immunity, breastfeeding.



Ведущая роль иммунных механизмов в патогенезе атопического дерматита не вызывает сомнения. Наследственная предрасположенность к аллергическим реакциям и заболеваниям в семье способствует более раннему ее выявлению [1]. Риск развития атопии равен: 0-20% - если ни один из родителей не имеет ее признаков, 30-50% - если они есть у одного из родителей, 60-100% - если оба родителя страдают атопией.

Атопия, как правило, ассоциируется с развитием аллергических болезней и реакций, протекающих по немедленному типу.

С позиции современных достижений аллергологии и клинической иммунологии атопию рассматривают как врожденную склонность к гиперпродукции общего IgE и специфических IgE, присутствие которых в периферической крови можно выявить кожными пробами с аллергенами.

По механизму развития атопические болезни – IgE-опосредованные заболевания, где в большинстве случаев имеются IgE-опосредуемые иммунологические реакции, и сравнительно редко они формируются при участии цитотоксических, иммунокомплексных и клеточно-опосредованных реакций. Гиперпродукцию общего и специфического IgE рассматривают как следствие дисбаланса Th2 и Th1 лимфоцитов с преобладанием Th2 – клеточного ответа.

В развитии атопических болезней велика роль как врожденного, так и приобретенного (адаптивного) иммунитета.

Система врожденного иммунитета представляет собой базовые иммунологические защитные механизмы. Она включает физиологические барьеры, например кожу, а также слизистые оболочки дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2].

Слой слизи, выстилающий внутреннюю стенку кишечника, обеспечивает механическую защиту от патогенных микробов. Специфические клетки в циркулирующей крови и тканях, такие как фагоциты и естественные киллеры, также являются компонентами системы врожденного иммунитета и обеспечивают раннюю фазу неспецифической защиты, которая является основной защитой организма до тех пор, пока модулируется ответ адаптивной иммунной системы.

Система приобретенного иммунного ответа формируется со временем и требует воздействия определенных антигенов, специфична по отношению к ним и характеризуется иммунологической памятью. Ключевую роль в функционировании системы приобретенного иммунного ответа играют В- и Т-лимфоциты. Особая роль отводится подклассу, именуемому Т-хелперами (Th), несущими на мембранах гликопротеин CD-4. Из числа Th, в зависимости от вида продуцируемых ими цитокинов (химических веществ, которые активизируют хемотаксис других иммунных клеток), выделяют: Th1, Th2 и TReg (регуляторные) клетки [3].

Th1 клетки активируют провоспалительный тип реакции посредством высвобождения интерлейкина-2 (ИЛ-2) и гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ), которые способствуют пролиферации Т-лимфоцитов и активации макрофагов, играющих важную роль в воспалительных механизмах иммунной защиты организма. Однако чрезмерная выработка указанных провоспалительных цитокинов может вызвать развитие реакции гиперчувствительности замед-

ленного типа или воспалительных заболеваний кишечника.

Th2-клетки стимулируют высвобождение ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, которые влияют на хемотаксис эозинофилов и, в свою очередь, могут привести к развитию аллергических реакций.

TReg-клетки играют важную роль в формировании толерантности к бактериальным или пищевым антигенам.

Пищевые и бактериальные антигены, присутствующие в просвете кишечника, являются ключевым фактором активизации дифференциации Т-лимфоцитов.

Продукция антител к специфическим антигенам является одним из важнейших компонентов функционирования системы приобретенного иммунного ответа. За распознавание антигенов и продукцию антител отвечают В-лимфоциты, среди которых важная роль отводится классу иммуноглобулина А (IgA) [4]. Основная функция IgA, секретируемого в просвет кишечника, – защита поверхности слизистой оболочки от условно-патогенных микроорганизмов. При этом кишечная микрофлора играет основную роль в стимуляции секреции IgA. Установление баланса кишечной микрофлоры может иметь существенное значение в функционировании системы врожденного и приобретенного иммунного ответа. Например, бактерии стимулируют секрецию слизи и муцина в слизистой оболочке кишечника, обеспечивая первую линию защиты против патогенных микроорганизмов [3].

Некоторые бактерии могут повышать активность выработки секреторного IgA [5,6]. С другой стороны, определенные представители кишечной микрофлоры могут оказывать иммуносупрессивное действие. Иммунный ответ на антигены подавляется путем угнетения пролиферации Т-лимфоцитов, продуцирующих Th-1 и Th-2-цитокины.

Таким образом, кишечная микрофлора может проявлять иммуномодулирующее действие, защищая организм от инфекции, и при этом уменьшать чрезмерную экспрессию воспалительных клеток, которые могут обусловить развитие аллергии или воспалительных заболеваний кишечника [3].

Недостаточное воздействие бактериальных и других антигенов в раннем детстве в условиях индустриального развития общества является одной из причин развития аллергических заболеваний, в том числе атопического дерматита [7]. Развитие атопии может быть вызвано гиперреакцией Th-2-клеток на аллергены, что приводит к повышению продукции IgE - медиатора различных аллергических проявлений, с другой стороны, активное функционирование Th-1-клеток может угнетать выработку IgE [8,9].

У младенцев изначально преобладает иммунный ответ Th-2-типа, однако сразу после рождения их иммунная система подвергается воздействию различных аллергенов, поддерживающих данный тип реагирования [10]. В дальнейшем под влиянием микроорганизмов на слизистую оболочку кишечника баланс типов иммунного ответа сдвигается в сторону Th-1, благодаря чему уменьшается риск развития аллергии. Такой механизм поддерживает концепцию, согласно которой для нормального становления иммунной системы ребенка необходимо воздействие сбалансированной кишечной микрофлоры и микроорганизмов окружающей среды.



Микрофлора кишечника младенца оказывает существенное влияние на здоровье и развитие ребенка. Более низкая частота возникновения аллергии у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, может быть отчасти обусловлена именно различиями в составе микрофлоры кишечника у детей, получающих молочные смеси и не получающих грудное молоко [11, 12].

Бифидо- и лактобактерии, принимаемые перорально, входящие в состав грудного молока, могут оказывать положительное воздействие на механизмы формирования сбалансированного Т-хелперного ответа [8], а также стимулировать выработку ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста- $\beta$ , которые играют важную роль в развитии иммунных реакций аллергического типа. Сбалансированный состав кишечной микрофлоры способствует развитию иммунного ответа по Th-1-типу [13]. У новорожденных с преобладанием ответа по Th-2-типу и высокой проницаемостью слизистой оболочки кишечника нормальная кишечная микрофлора может снижать предрасположенность к атопическим заболеваниям.

Особый интерес вызывает взаимосвязь между состоянием микрофлоры и продукцией секреторных иммуноглобулинов. Преобладающий на поверхности слизистых оболочек секреторный иммуноглобулин А (sIgA) защищает их от потенциальных патогенов [14], а также нейтрализует токсины и факторы вирулентности патогенных микроорганизмов. Микрофлора оказывает важное влияние на синтез sIgA в кишечнике. Значительное количество sIgA содержится в грудном молоке, поэтому у детей, находящихся на грудном вскармливании, происходит естественная стимуляция синтеза и секреция IgA [15]. Вместе с тем у детей, находящихся на искусственном вскармливании молочными смесями, в неонатальном периоде sIgA в кале практически не обнаруживается [16, 17].

Нарушение функции защитного барьера слизистой оболочки кишечника играет важную роль в патогенезе атопического дерматита. Установлена взаимосвязь между показателями повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника и степенью тяжести дерматита.

К настоящему времени еще четко не определено необходимое количество и соотношение в микрофлоре кишечника комменсальных бактерий, при которых эти микроорганизмы оказывают наиболее благоприятное влияние на здоровье и развитие младенцев. Вместе с тем доказано, что резидентные лакто- и бифидобактерии могут обладать противомикробным действием и влиять на местный и общий иммунитет. Более низкая частота возникновения кишечных инфекций и функциональных нарушений ЖКТ у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, может быть отчасти обусловлена различиями в составе микрофлоры таких детей и младенцев, получающих молочные смеси [11, 18].

Нормальная кишечная микрофлора обеспечивает резистентность к колонизации патогенными микроорганизмами и, таким образом, выполняет функцию важного компонента защитного барьера кишечника. Количественные и качественные нарушения состава кишечной микрофлоры у младенцев и детей раннего возраста могут выступать в роли важного фактора, предрасполагающего к развитию определенных патологических состояний, в частности аллергических реакций, воспалительных заболеваний кишечника [19].

Бифидо- и лактобактерии грудного молока идут на поддержание функции защитного барьера слизистой оболочки кишечника и на механизмы местного иммунитета.

Результаты исследований Pohjavuori E. и др. [15, 20] свидетельствуют о том, что регулярный прием пробиотиков (бифидо- и лактобактерий) позволяют стабилизировать функцию защитного барьера слизистой оболочки кишечника, а также играют определенную роль в модулировании аллергических реакций, что в свою очередь приводит к уменьшению выраженности симптомов атопии (в частности проявлений атопического дерматита, связанного с аллергией на белок коровьего молока).

Пищевая сенсibilизация может быть результатом отсутствия нормальной микрофлоры кишечника, нарушения заселения последнего интестинальной флорой в неонатальном периоде, играет ведущую роль в генерации Th-2-клеток и, таким образом, препятствует формированию оральной толерантности. Доказано, что пробиотики способствуют разрушению антигена в кишечнике [21].

Изменению микрофлоры кишечника способствует комбинированное применение пре- и пробиотиков. Бифидогенным эффектом обладают такие компоненты грудного молока, как молочная сыворотка и лактоферрин [22], а также олигосахариды грудного молока, вторая по величине углеводная фракция после лактозы.

Известно, что олигосахариды представляют собой протеины пребиотиков, они избирательно облегчают рост бифидо- и лактобактерий в кишечнике новорожденных детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании, и присутствуют в грудном молоке примерно в том же объеме, что и белки [20]. В настоящее время известно более 100 различных олигосахаридов, часть которых имеет более высокую молекулярную массу и обладает сложной структурой. Пребиотики – олигосахариды, являясь неперевариваемыми ингредиентами пищи, способствуют селективной стимуляции роста и активности бифидо- и лактобактерий. Бифидогенные бактерии, населяющие толстый кишечник, участвуют в реализации иммунологических защитных механизмов [23].

В реализации пищевой сенсibilизации на пищевые антигены участвует и IgG-иммунный ответ, имеющий тенденцию к снижению с возрастом, именно поэтому непереносимость белков коровьего молока исчезает у 50% детей к 1 году, у 70% - к 2 годам, у 85% к 3-м, у 90-95% - к 5 и 10-летнему возрасту [2, 20].

Таким образом, развитие атопического дерматита предполагает контакт антигена с клетками иммунной системы кишечника. Любое повреждение иммунной системы повысит выработку как IgG, так и IgE. У лиц с генетической предрасположенностью к аллергии это приводит к гиперпродукции IgE.

В профилактике атопии положительная роль отводится грудному вскармливанию, играющему важную роль в становлении кишечной микрофлоры [24].

Таким образом, все приведенные данные свидетельствуют о положительном влиянии грудного вскармливания и высокой значимости поступления пребиотиков при искусственном вскармливании на становление кишечной микрофлоры младенцев и профилактике атопии [2].

*Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение 8108 от 23.10.2012 г.*



## ЛИТЕРАТУРА

1. Алаболкин И.И., Ревякина В.А. Пищевая аллергия у детей. - М.2010. - С.187.
2. Балаболкин И.И., Булгакова В.А. Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями. - М.2011. - С.10-29.
3. Bjorkston B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* - 2005. - № 5 (3). - P.249-53.
4. Хоце М. Сааведра, Пробиотики и здоровье ребенка. - М.2010. - С. 5-65.
5. Gronlund M.M., Arvilommi H et al. Importance of intestinal colonization in the maturation of humoral immunity in early infancy : a prospective follow up study of healthy infants aged 0-6 month // *Arch Dis Child Fetal Neonatol* Ed. - 2000. - 83. - P. F186 - F192.
6. Becker A.B., Chan -Yeung M. Primary prevention of asthma // *Curr Opin Pulm, Med.* - 2002. -V. 8. -P.16-24.
7. Сергеева Ю.В. Атопический дерматит. Новые подходы к профилактике и наружной терапии. - М.2005. - С.3-19.
8. Bjorksten B. Allergy prevention. Interventions during pregnancy and early infancy // *Clin. Rev Allergy Immunol.* - 2004. - V. 26. - P. 129-38.
9. Aldinucci, Bellussi I. et al. Affects of dietary yoghurt on immunological and clinical parameters of rhinopathic lactis (MN 019) // *Eur J. Clin Nutr.* - 2000. - V. 56. -P. 1155-61.
10. Arshad S.H. Food allergen avoidance in primary prevention of food allergy // *Allergy* - 2001. -V. 56 (suppl.67).- P.113-6.
11. И.Я., Сорвачева Т.Н., Пашкевич В.В. и др. Смесь на основе частично гидролизованных белков молока и профилактики и лечении атопического дерматита с легким течением у детей первого года жизни. // *Вопросы детской диетологии.* - 2003. - №2(1). - С.9-13.
12. Barone K.S., Reily M.R., Ffngan M.P., Mihael J.G. Abrogation of oral tolerance by feeding encapsulated antigen. // *Cell. Immunol.* - 2000. - 199(2). - P.65-72.
13. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: integration between mother and the breast-fed infant // *Vaccine.* - 2003. - V. 21. - P.3382-8.
14. Brandtzaeg P. Role of Secretory antibodies in the defence against infection. // *Int. J. Med. Microbiol.* - 2003. - V.293. - P.3 - 15.
15. Pessi T., Sutas Y, Hurme M, Isolaury E. Interleukin -10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* JJ. // *Clin Exp. Allergy* 2000. - V.30. - P.18048.
16. Brandtzaeg P. Role of Secretory antibodies in the defence against infection. // *Int. J. Med. Microbiol.* - 2003. - V. 293. - P.3 - 15.
17. Moreau, MC and Baforiau - Routhiau V. Influence of resident intestinal microflora on the development and functions of the intestinal - associated lymphoid tissue. Fuller R. and Pedington . J 69-114.2000. Dordrecht, the , Netherlands, Kluwer academic Publishers. Probiotics 3.
18. Горелов А.В., Усенко Д.В. Пробиотики: механизмы действия и эффективность при инфекциях желудочно-кишечного тракта // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* - 2006. - №4. - С.53-7.
19. Mullie C., Yazourt A., Thibault M. et al. Increased poliovirus - specific intestinal antibody response coincides with promotion of *Bifidobacterium longum-infantis* and *Bifidobacterium breve* in infants : randomized double blind , placebo - controlled trial // *Pediatr. Res.* - 2004. - №56. - P. 791- 5.
20. Pohjavuori E., Viljanen Metal. *Lactobacillus* GG effect in increasing IFN - gamm production in infants with cow`s milk allergy // *J. Allergy Clin Immunol.* - 2004. - V. 114. - P. 131-6.
21. Bukker - Zierikzee A.M., Tol E.A., Kroes H., Alles M.S., Kok F.J., et al. Faecal sIgA secretion in infants fed on pre or probiotic infant formula // *Pediatr. Allergy Immunol* - 2006. - V. 17. - P. 134-40.
22. Kuhler H., Donarski S., Stocts Beta .Antibacterial characteristics in the feces of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life // *Pediatr Gastroenterol Nutr* - 2002. - V.34. - P.188-93.
23. Mullie C., Yazourt A., Thibault M. et al. Increased poliovirus - specific intestinal antibody response coincides with promotion of *Bifidobacterium longum-infantis* and *Bifidobacterium breve* in infants : randomized double blind , placebo - controlled trial // *Pediatr. Res.* - 2004. - V.56. - P. 791- 5.
24. Morelli L. Probiotics: clinics and/or nutrition // *Digest. Liver Dis.* - 2002 - V.34(2) - P.8-11.

ПОСТУПИЛА 14.04.2013