

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ФОРМИРОВАНИИ ПИЩЕВОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ

© *Маргарита Михайловна Гурова*^{1,2,3}, *Татьяна Алексеевна Романова*³,
*Валентина Сергеевна Попова*³

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2А

² Консультативно-диагностический центр для детей. 192289, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, дом 36, корп. 2

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет.
308015, Белгородская область, г. Белгород, Победы ул., 85

Контактная информация: Татьяна Алексеевна Романова — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии с курсом детских хирургических болезней ФГАОУВО НИУ «Белгу». E-mail: romanova@bsu.edu.ru

Резюме. В настоящее время отмечается рост числа патологических реакций на продукты питания в виде пищевой непереносимости и пищевой аллергии. В развитии клинических проявлений этих состояний имеют значение общие патогенетические симптомы: нарушение моторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), изменение состояния кишечной микробиоты, повышение проницаемости кишечной стенки, изменение в концентрации регуляторных молекул. Кишечная микробиота может влиять на механизмы развития пищевой непереносимости, оказывая воздействие на изменение проницаемости кишечника, участвуя в поддержании воспалительных и метаболических реакций ЖКТ. При этом наибольший протективный эффект оказывают бактерии *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia* и лактобактерии.

Ключевые слова: пищевая непереносимость, микробиота, дети.

THE ROLE OF THE INTESTINAL MICROBIOTA IN THE FORMATION OF FOOD INTOLTRANCE

© *Margarita M. Gurova*^{1,2,3}, *Tatiana A. Romanova*³, *Valentina S. Popova*³

¹ Laboratory "Medical and Social Problems in Pediatrics" SIC, St. Petersburg,
194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2A

² Consultative and Diagnostic Center for Children, 192289, St. Petersburg, Oleko Dundicha str., 36, korp.2

³ Belgorod State National Research University. 308015, Belgorod region, Belgorod, Pobedy Street, 85

Contact Information: Tatyana A. Romanova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics with a course of pediatric surgical diseases FSBEARO NRU "Belgu". E-mail: romanova@bsu.edu.ru

Summary. Currently, we can deal with an increase in the number of pathological reactions to food in the form of food intolerance and food allergies. In the development of the clinical manifestations of these conditions, common pathogenic symptoms play a role: impaired motor function of the gastrointestinal tract (GIT), changes in the state of the intestinal microbiota, increased permeability of the intestinal wall, changes in the concentration of regulatory molecules. The intestinal microbiota can influence the mechanisms of development of food intolerance, affecting the change in the permeability of the intestine, participating in the maintenance of inflammatory and metabolic reactions of the gastrointestinal tract. The bacteria have the greatest protective effect are *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia* and *Lactobacilli*.

Keywords: food intolerance, microbiota, children.

Патологические реакции на продукты питания, имеющие в основе как иммунные, так и неиммунные механизмы, могут проявляться в виде пищевой непереносимости и пищевой аллергии [1, 10]. В настоящее время проблема пищевой непереносимости и пищевой аллергии представляет собой растущую угрозу здоровью населения современного мирового сообщества. Так, по данным Всемирной аллергологической ассоциации (WAO), аллергией страдают 220–250 миллионов человек. В Европе число людей с аллергией составляет 2–5%, тогда как частота выявляемости пищевой непереносимости оценивается в 20% [10]. Более того, согласно имеющимся прогнозам, в ближайшие десять лет тенденция к росту пищевой непереносимости и пищевой аллергии будет сохраняться, особенно в детской популяции [6, 10].

Среди причин такой высокой частоты выявляемости пищевой непереносимости и пищевой аллергии рассматривают: генетические аспекты, такие как мононуклеотидные полиморфизмы генов; влияния окружающей среды, например, значение «гигиенической гипотезы», стрессорные воздействия социального окружения, влияние кишечной микробиоты и повышение проницаемости кишечника [2, 3].

Патологические реакции на пищевые продукты могут проявляться следующими основными типами реакций: 1) аллергия; 2) непереносимость; 3) перекрестные реакции, вызванные модифицирующим влиянием окружающей среды; 4) другие типы реакций. Среди них наибольшее значение имеют иммунные (IgE-опосредованные и не IgE-опосредованные) и неиммунные механизмы (табл. 1) [6, 8].

Очень часто клинически трудно разграничить данные состояния из-за частого перекреста симптомов, что связано с их реализацией

через общие патогенетические механизмы, приводящие к нарушению моторной функции ЖКТ, изменению состояния кишечной микробиоты, повышению проницаемости кишечной стенки, изменению концентрации регуляторных молекул (короткоцепочечных жирных кислот, серотонина, оксида азота и т.д.). В результате в клинической картине со стороны ЖКТ наиболее часто отмечаются следующие симптомы: рецидивирующие эпизоды рвоты, повышенное газообразование, хроническая диарея, трудности при кормлении, нарушения засыпания [4–6].

Уточнение механизмов развития патологических реакций на пищевые продукты необходимо для ранней диагностики и предотвращения неблагоприятных клинических последствий, включающих нарушение роста и развития, формирование дефицитных состояний (железодефицитная анемия, дефицит витаминов и минералов, в частности витамина Д) [8, 9].

В связи с этим, особый интерес вызывают возможные механизмы влияния кишечной микробиоты на развитие пищевой непереносимости, реализуемые через продукцию КЦЖК, оказывающие воздействие на изменение проницаемости кишечника, участвующие в поддержании воспалительных и метаболических реакций ЖКТ. Среди основных представителей кишечной микробиоты наибольшее значение в регуляции воспалительного иммунного ответа и поддержании целостности кишечного барьера имеют следующие — *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia* и лактобактерии [5, 7].

Faecalibacterium prausnitzii считается одним из основных продуцентов бутирата, часто встречается в сочетании с другими бактериями, продуцирующими ацетат или пропионат — субстраты для продукции бутирата [1, 5]. Так-

Таблица 1

Патологические состояния, сопровождающиеся формированием пищевой непереносимости продуктов

Патологические состояния, в основе которых лежат неиммунные механизмы формирования пищевой непереносимости	Патологические состояния, вызванные иммунопатологическими механизмами формирования пищевой непереносимости (ПА)
<p>Лактазная недостаточность.</p> <p>Нарушение транспорта пищевых веществ через кишечную стенку (глюкозо-галактозная мальабсорбция, энтеропатический акродерматит).</p> <p>Врожденные нарушения обмена аминокислот — фенилкетонурия, гистидинемия и т.д.</p> <p>Врожденные нарушения обмена углеводов (галактоземия, фруктоземия).</p> <p>Врожденные нарушения обмена жиров (липидемии)</p>	<p>Кожные аллергические реакции.</p> <p>Гастро-интестинальные аллергические реакции.</p> <p>Респираторные аллергические реакции.</p> <p>Смешанные аллергические реакции.</p> <p>Анафилактический шок</p>

же были описаны эпигенетические эффекты бутирата продуцирующей микробиоты в регуляции воспалительных генов, например, Toll-подобных рецепторов (TLR) и рецепторов к КЦЖК [7, 8]. Функциональное значение лактобактерий — обеспечение противовоспалительных эффектов в ЖКТ [5]. Однако ряд исследователей описывают провоспалительные эффекты лактобактерий, например, при диабете 2-го типа [7]. *Akkermansia* также может участвовать в воспалительных процессах [7].

Интересно исследование, где была прослежена взаимосвязь между характером питания и составом кишечной микробиоты. Продукты питания были разделены на следующие категории: молоко и молочные продукты, овощи и фрукты, мясо и мясопродукты, злаки [7].

Состав кишечной микробиоты изучался на основании анализа 16S ДНК методом ПЦР в режиме реального времени. Оценивалось количественное содержание доминирующих представителей микробиоты: *Clostridium cluster XIVa*, *Archaea*, *Bacteroides*, *Bifidobacteria*, *Akkermansia*, *Lactobacilli* и *Faecalibacterium prausnitzii*. Из исследования исключались пациенты с лактазной недостаточностью, целиакией, воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). При оценке результатов было показано, что при нерегулярном употреблении в пищу молочных продуктов (67%) отмечалась тенденция к снижению уровня лактобацилл и бифидобактерий в кале ($p=0,07$). Кроме того, в группе нерегулярного потребления молока в 40% выявлялся повышенный уровень IgG4 к белку коровьего молока и отмечалось чувство дискомфорта после употребления молочных продуктов. По результатам потребления фруктов и овощей было показано, что 54% пациентов соблюдали рекомендацию «5 фруктов или овощей в день». Из них 10% сообщили о непереносимости фруктозы. Из тех, кто употреблял меньше овощей и фруктов, чем «5 в день», 71% отмечали дискомфорт после употребления фруктов. Рекомендации по приему злаков были — употребление до 4–5 раз в день, более половины из них в виде цельного зерна. Только 27% из пациентов соблюдали рекомендации и не имели признаков непереносимости злаков. У 10% выявлена непереносимость (класс 4) по отношению к антигену пшеничной муки и ржаной муки согласно уровню IgG4 (ИФА). Из оставшихся 73% только у 11% отмечались симптомы дискомфорта. Мясо и мясные продукты было рекомендовано употреблять до 3 порций в неделю. Только 30% выполняли данные рекомендации. 36% из них не имели непереноси-

мости свинины, согласно уровню IgG4 (ИФА). Оставшиеся 70% потребляли мясо более трех раз в неделю, у 7% — выявлены в IgG 4 (класс 3).

46% всех участников отметили наличие дискомфорта со стороны ЖКТ. Среди них у 19% констатирована непереносимость фруктозы, у 8% — непереносимость глютена и у 22% — непереносимость гистамина. Отсутствие жалоб на боли в животе коррелировало с большей численностью и разнообразием кишечного микробиома ($R=-0,37$, $p=0,02$). Отсутствовали корреляции между наличием жалоб на боли в животе и уровнем IgG4. Тем не менее, отсутствие или наличие жалоб во многом определялось численностью микроорганизмов — основных производителей бутирата — *Faecalibacterium prausnitzii* ($p=0,049$) и кластера *Clostridium XIVa*. Чем выше был уровень *Faecalibacterium prausnitzii*, тем реже выявлялись жалобы на боли в животе и непереносимость тех или иных видов продуктов.

При анализе состава кишечной микробиоты было показано, что при более высокой численности и разнообразии микробиоты фиксируется более низкий уровень кальпротектина ($R=-0,35$; $p=0,01$). Общая бактериальная численность коррелирует с уровнем *Faecalibacterium prausnitzii* ($R=0,78$; $p<0,01$), а также с *Akkermansia* ($R=0,82$; $p<0,01$) и *Lactobacilli* ($R=0,80$; $p<0,01$). Кроме того, у пациентов с более высокой численностью бактерий реже выявляются проявления абдоминального дискомфорта ($R=-0,37$; $p=0,02$).

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные позволяют заключить, что кишечная микробиота участвует в процессах формирования пищевой непереносимости через реализацию следующих механизмов: 1) кишечные микроорганизмы могут разрушать или модифицировать иммуногенные пищевые антигены или аллергены, увеличивая или уменьшая их иммуногенность, 2) компоненты пищи, которые не полностью перевариваются ферментами хозяина, становятся субстратами питания для бактерий, что приводит к выработке новых метаболитов, таких как короткоцепочечные жирные кислоты, которые участвуют в поддержании гомеостаза кишечника, 3) одним из ключевых факторов развития чувствительности к пище является дисфункция кишечного барьера, на которую могут воздействовать кишечные микроорганизмы.

Протективное действие кишечной микробиоты обусловлено количественным и качественным разнообразием нормальных предста-

вителей кишечного микробиома, среди которых наибольшее значение имеют *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia* и *Lactobacilli*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурова М.М., Новикова В.П. Эволюционные аспекты неонатальной гастроэнтерологии (часть 1). Вопросы детской диетологии. 2017; Т15(4): 37–44.
2. Гурова М.М., Новикова В.П., Хавкин А.И. Состояние кишечной микробиоты и клинико-метаболические особенности у детей с избыточной массой тела и ожирением. Доказательная гастроэнтерология. 2018; Т7(3): 4–10.
3. Маркова Д.О., Ревнова М.О., Гурина О.П., Насыров Р.А. Роль иммуногистохимических методов исследований в диагностике хронического дуоденита у детей. В сборнике «Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Сборник трудов. 2018: 296–312.
4. Новикова В.П., Листопадова А.П., Косенкова Т.В., Павлова С.Е., Демченкова О.А. Кишечная микробиота у детей с бронхиальной астмой. Профилактическая и клиническая медицина. 2017; № 4(65): 30–34.
5. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25: 252–8.
6. Heine RG. Gastrointestinal Food Allergy and Intolerance in Infants and Young Children *JPGN*. 2013, 57(1): S38–41.
7. Hippe B, Remely M, Bartosiewicz N, Riedel M, Nichterl C, Schatz L, Pummer S, Haslberger A. Abundance and Diversity of GI Microbiota Rather than IgG4 Levels Correlate with Abdominal Inconvenience and Gut Permeability in Consumers Claiming Food Intolerances. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders — Drug Targets*. 2014; 14: 67–75.
8. Latulippe ME, Skoog SM. Fructose malabsorption and intolerance: effects of fructose with and without simultaneous glucose ingestion. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2011; 51: 583–92.
9. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 668–76. Shamir et al *JPGN*. 2013 December; 57(1): S40.

REFERENCES

1. Gurova M.M., Novikova V.P. Evolyutsionnyye aspekty neonatal'noy gastroenterologii [Evolutionary aspects of neonatal gastroenterology] (chast' 1). *Voprosy detskoy diyetologii*. 2017; T15(4): 37–44. (in Russian).
2. Gurova M.M., Novikova V.P., Khavkin A.I. Sostoyaniye kishechnoy mikrobioty i kliniko-metabolicheskiye osobennosti u detey s izbytochnoy massoy tela i ozhireniyem. [The state of the intestinal microbiota and clinical and metabolic features in children with overweight and obesity]. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2018; T7(3): 4–10. (in Russian).
3. Markova D.O., Revnova M.O., Gurina O.P., Nasyrov R.A. Rol' immunogistokhimicheskikh metodov issledovaniy v diagnostike khronicheskogo duodenita u detey. [Role of immunohistochemical research methods in the diagnosis of chronic duodenitis in children]. *V sbornike «Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lechenii, profilaktiki i diyetoterapii. Sbornik trudov*. 2018: 296–312. (in Russian).
4. Novikova V.P., Listopadova A.P., Kosenkova T.V., Pavlova S. Ye., Demchenkova O.A. Kishechnaya mikrobiota u detey s bronkhial'noy astmoy. [Intestinal microbiota in children with asthma]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2017; № 4(65): 30–34. (in Russian).
5. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25: 252–8.
6. Heine RG. Gastrointestinal Food Allergy and Intolerance in Infants and Young Children *JPGN*. 2013, 57(1): S38–41.
7. Hippe B., Remely M., Bartosiewicz N., Riedel M., Nichterl C., Schatz L., Pummer S., Haslberger A. Abundance and Diversity of GI Microbiota Rather than IgG4 Levels Correlate with Abdominal Inconvenience and Gut Permeability in Consumers Claiming Food Intolerances. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders — Drug Targets*. 2014; 14: 67–75.
8. Latulippe M.E., Skoog S.M. Fructose malabsorption and intolerance: effects of fructose with and without simultaneous glucose ingestion. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2011; 51: 583–92.
9. Osborne N.J., Koplin J.J., Martin P.E. et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 668–76. Shamir et al *JPGN*. 2013 December; 57(1): S40.