


МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПИТАНИЯ,  
БИОТЕХНОЛОГИИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ

УТВЕРЖДАЮ

Научный руководитель  
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»,  
академик РАН

  
В.А. Гутельян  
« 23 » 2019 г.

УТВЕРЖДАЮ


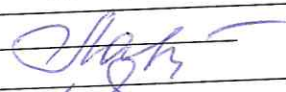
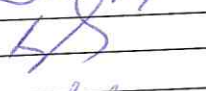

Научный руководитель  
ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии»  
ФМБА России,  
Академик РАН

  
Р.М. Хаитов  
2019 г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНОВ У ДЕТЕЙ С  
ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

МОСКВА, 2019

**Разработчики:**

Заведующий отделением, д.м.н., профессор		Ревякина В.А.
Старший научный сотрудник, к.м.н.		Ларькова И.А.
Старший научный сотрудник, к.м.н.		Кувшинова Е.Д.
Младший научный сотрудник		Мухортых В.А.

**Организация-разработчик: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»**

В методических рекомендациях обобщены научные данные и клинический опыт сотрудников отделения аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» по вопросам клиники, диагностики, исследования витаминов и использования поливитаминно-минерального комплекса для коррекции дефицита витаминов у детей с пищевой аллергией.

Методические рекомендации предназначены для врачей-педиатров, специалистов аллергологов-иммунологов, гастроэнтерологов, диетологов, врачей общей практики ординаторов и студентов медицинских Вузов.

Методические рекомендации могут быть использованы для слушателей, повышающих уровень медицинского образования на циклах, кафедрах педиатрии медицинских ВУЗОВ

## 2. Методология

### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах, данных по ключевым словам, связанным с нарушениями кишечной микрофлоры у детей с пищевой аллергией и соответствующими разделами клинических рекомендаций. Оценка качества и релевантности источников (Agree).

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных EMBASE, PubMed/MEDLINE, данные международных и российских согласительных документов по пищевой аллергии (EAACI, FoodallergyandAnaphylaxis.Guidelinesdiagnosisandmanagementoffoodallergy, 2014, Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией, 2018).

является тем самым «шоковым» органом, который в первую очередь вовлекается в патологический процесс из-за ежедневного контакта с множеством чужеродных веществ, обладающих антигенными и токсическими свойствами. При этом аллергическое воспаление может развиваться на любом участке ЖКТ, начиная с ротовой полости и заканчиваясь толстым кишечником. Гастроинтестинальная аллергия обусловлена развитием аллергического воспаления непосредственно в слизистой оболочке пищеварительного тракта. Ведущим иммунологическим механизмом реализации гастроинтестинальной пищевой аллергии являются IgE-опосредованные реакции. При аллергическом поражении желудочно-кишечного тракта могут иметь место и не IgE-, опосредованные реакции, а также их сочетание.

Данные о распространенности гастроинтестинальной аллергии весьма разноречивы. Первыми по срокам возникновения аллергических проявлений у детей раннего возраста являются гастроинтестинальные и кожные проявления. По данным эпидемиологических исследований распространенность истинной пищевой аллергии в развитых странах у детей первого года жизни составляет 6-8%, у подростков 2-4%, у взрослых 1,5%. Определены возрастные особенности пищевой аллергии к различным пищевым продуктам. Так, дебют пищевой аллергии к коровьему молоку, куриному яйцу, злакам чаще приходится на первый год жизни ребенка; к рыбе – на 2-3 год; овощам, фруктам, бобовым – на третий год; после трех лет возможно развитие перекрестных реакций между пищевыми продуктами и пыльцевыми аллергенами.

Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии встречаются у детей с такой же частотой, что и кожные проявления, однако до сих пор диагностируются достаточно редко. Это приводит к диагностическим и терапевтическим ошибкам, формированию тяжелых форм поражения пищеварительной системы, трудно поддающиеся стандартным методам лечения.

Гастроинтестинальная пищевая аллергия – патологическая реакция организма, вызванная приемом аллергенных продуктов и характеризующаяся развитием аллергического (иммунного воспаления) в слизистой оболочке пищеварительного тракта. В основе гастроинтестинальной пищевой аллергии лежат IgE-опосредованные, не-IgE-опосредованные или их сочетание – реакции смешанного типа. Поражение слизистой оболочки пищеварительного тракта на различном уровне (от ротовой полости до толстого кишечника) определяет полиморфизм клинических симптомов.

#### **КОДИРОВАНИЕ по МКБ-10**

K90. Нарушение всасывания в кишечнике

К90.4. Нарушения всасывания, обусловленное непереносимостью, не классифицируемое в других рубриках

К90.8. Другие нарушения всасывания в кишечнике

К90.9. Нарушения всасывания в кишечнике, неуточненные

К522. Аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит

T81. Другие проявления патологических реакций на пищу

### ***Клинические проявления гастроинтестинальной пищевой аллергии.***

Аллергические поражения желудочно-кишечного тракта не отличаются специфическими симптомами от неаллергических болезней пищеварительной системы. Для них характерны такие симптомы, как тошнота, рвота, боли в животе (колики), диарея или запоры. В связи с этим диагностика гастроинтестинальных проявлений аллергии весьма затруднительна. Для ее диагностики приходится прибегать к различным дополнительным методам исследования с целью доказательства или опровержения аллергического генеза.

***Подозрение на аллергический характер поражения желудочно-кишечного тракта возникает, как правило, при:***

1. Появление гастроинтестинальных симптомов в течение нескольких часов (от 2-до 4 часов) после употребления аллергенных продуктов
2. Отсутствие симптомов при соблюдении элиминационной диеты и возобновление их после провокации
3. Наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям
4. Наличие сопутствующих аллергических заболеваний (атопический дерматит, крапивница, ангиотек, аллергический ринит, бронхиальная астма)
5. Положительный эффект от приема антигистаминных препаратов
6. Эозинофилия
7. Наличие эозинофилов в содержимом желудочного сока или кале

Если жалобы связаны с приемом определенных пищевых аллергенов или медикаментозных средств, то диагностика существенно облегчается. Значительно труднее установить связь между симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта и употреблением повседневных блюд. Обычно только более тщательно собранный анамнез, длительное наблюдение, обследование больного с привлечением современных методов аллергологической и инструментальной диагностики позволяют установить точный генез вышеперечисленных симптомов.

***Клинические проявления гастроинтестинальной аллергии в зависимости от возраста.***

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта очень часто встречаются у детей с пищевой аллергией (40-50%), дебютируя в раннем детском возрасте. Наиболее частыми и значимыми аллергенами в развитии гастроэнтерологических симптомов являются белки коровьего молока, пшеницы, яйца, сои.

Первыми гастроинтестинальными симптомами при пищевой аллергии являются колики, рвота, диарея, метеоризм, плохая прибавка массы тела, возбудимость, нарушения сна, отказ от еды, резистентных к традиционным методам терапии. Нераспознанным у детей первого года жизни остается гастро-эзофагальный рефлюкс. Существует зависимость возникновения указанных симптомов и приемом определенных видов пищевых продуктов. Часто гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии сочетаются с другими атопическими заболеваниями, прежде всего, с атопическим дерматитом, крапивницей или ангиотеком.

Следует отметить, что дифференциальный диагноз гастроинтестинальных проявлений аллергии необходимо проводить с анатомическими аномалиями, метаболическими, инфекционными и воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, лактазной и дисахаридазной недостаточностью. Одним из диагностических признаков пищевой аллергии можно считать купирование симптомов на фоне элиминационной диеты и приема антигистаминных препаратов.

Необходимо помнить, что нарушение микрофлоры кишечника может сопровождать гастроинтестинальную пищевую аллергию. В таких случаях не следует назначать препараты, корригирующие микрофлору кишечника, без элиминации пищевого аллергена и коррекции питания.

Вероятность диагноза гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии существенно возрастет при проведении ЭГДС и биопсии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Ранняя диагностика гастроинтестинальной пищевой аллергии, элиминация причинно-значимых аллергенов из рациона и выбор специализированных диетических (лечебных) продуктов, имеющего сбалансированный состав для полноценного роста и развития детского организма - важнейшее направление работы практического врача.

### ***Клинические проявления гастроинтестинальной аллергии в зависимости от механизмов развития***

В основе развития гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии лежат IgE-опосредованные и не IgE опосредованные аллергические механизмы. К IgE

опосредованным гастроинтестинальным проявлениям пищевой аллергии относят: синдром периоральной аллергии, гастроинтестинальную анафилаксию, к не-IgE опосредованным проявлениям - пищевой энтероколит, пищевой проктоколит; энтеропатию, вызванную белками коровьего молока и злаков. Смешанные IgE и не-IgE опосредованные реакции у ряда больных лежат в основе развития аллергических эозинофильных эзофагитов, аллергических гастродуоденитов и аллергических гастроэнтеритов. В таких случаях у 50-60% детей кожные пробы отрицательны и не выявляются аллергенспецифические IgE антитела к пищевым аллергенам.

*Аллергический эозинофильный эзофагит* достаточно часто встречается в детском возрасте. Типичными его проявлениями являются симптомы гастроэзофагального рефлюкса (тошнота, дисфагия, рвота, боли в эпигастрии). Наиболее часто возникает в ответ на аллергены коровьего молока, пшеницы, сои, куриного яйца.

Увеличение частоты аллергического эозинофильного эзофагита у детей в последние годы связано с более ранним назначением антацидов и прокинетики грудным детям с симптомами рефлюкса. При поливалентной пищевой аллергии отмечается наиболее стойкое течение заболевания. В экспериментах на мышах было продемонстрировано, что антациды способствуют развитию пищевой гиперчувствительности и анафилаксии. Долгосрочный прогноз аллергического эозинофильного эзофагита недостаточно ясен, однако считается, что у пациентов, не получивших соответствующее лечение, возможно развитие пищевода Баррета.

*Аллергический эозинофильный гастроэнтерит* может встречаться во всех возрастных группах, включая грудной возраст. Аллергический эозинофильный гастроэнтерит проявляется клиникой пилорического стеноза, потерей массы тела, болями в животе, тошнотой, рвотой, диареей, наличием крови в стуле, железодефицитной анемией, гипоальбуминемией, периферическими отеками.

Аллергический эозинофильный эзофагит и аллергический эозинофильный гастроэнтерит при гастроскопическом исследовании желудочно-кишечного тракта характеризуются эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, желудка и/или стенок кишечника, гиперплазией базальной зоны, увеличением ворсинок.

Лечение при *эозинофильном эзофагите и гастроэнтерите*: элиминационная диета, высокие дозы стероидов внутрь, противовоспалительная терапия (кромолин, антилейкотриеновые препараты).

*Пищевой проктоколит* протекает по не-IgE-опосредованному механизму. Заболевание дебютирует на 2-8 неделе жизни детей, находящихся на искусственном вскармливании молочными или соевыми смесями, но иногда и на грудном

вскармливания (в 50% случаев аллергенные белки передаются через материнское молоко). Внешне дети часто выглядят здоровыми, однако при исследовании обнаруживается кровь в стуле в макро- или микроколичествах, отек слизистой оболочки толстой кишки, инфильтрация эозинофилами эпителия и собственной пластинки.

*Пищевой энтерит, энтероколит* (аллергическая энтеропатия) протекает по клеточно-опосредованному механизму и чаще встречается у детей до 3 месяцев. Пищевой энтероколит развивается у детей, находящихся на искусственном вскармливании, но может возникнуть и у ребенка на грудном вскармливании в ответ на аллергены, проникающие из молока матери. Течение аллергической энтеропатии нередко осложняет вторичная лактазная недостаточность.

При не-IgE опосредованных энтеропатиях, аллергические реакции могут появляться при употреблении 0,3-0,6 г аллергенной пищи на 1 килограмм массы тела. Обычно, через 1-3 часа после употребления аллергена наблюдается повторная рвота, диарея, в дальнейшем при сохранении аллергена в рационе формируется синдром мальабсорбции и наблюдается эозинофилия в крови. У 15% детей наблюдается гипотензия вследствие гиповолемии. В копрограмме обнаруживаются эритроциты, нейтрофилы, эозинофилы; иногда – умеренная стеаторея. При биопсии слизистой оболочки тонкой кишки выявляют признаки воспаления (отек, микрогеморрагии), в собственной пластинке - лимфоциты, тучные и плазматические клетки, содержащие IgM и IgA, в ряде случаев - частичную атрофию ворсинок. У детей старшего возраста может наблюдаться персистирующая лимфонодулярная гиперплазия.

После элиминации пищевого аллергена при не-IgE опосредованных энтеропатиях симптомы исчезают в среднем через 72 часа. После адекватно подобранной элиминационной диеты повторное введение причинно-значимого пищевого аллергена не приводит к возникновению симптомов из-за формирования к возрасту 1-2 лет оральной иммунологической толерантности.

*Синдром периоральной аллергии* развивается после употребления в пищу сырых овощей и фруктов, обладающих перекрестной аллергенностью с пыльцой растений (березы, амброзии, тыквенных растений). Например, у лиц, обладающих повышенной чувствительностью к пыльце березы возможно развитие периоральной аллергии при употреблении в пищу яблок, моркови, пастернака, сельдерея, фундука, помидоров, киви. Симптомы периоральной аллергии проявляются в виде зуда, отека губ, языка, неба, ротоглотки и обычно купируются достаточно быстро, редко сопровождаясь изменениями со стороны других органов.

*Целиакия*– более тяжело протекающее заболевание, требующего проведения дифференциальной диагностики с пищевой аллергией к злакам. В основе целиакии лежит атрофическая энтеропатия вследствие непереносимости глютена злаковых (пшеницы, ржи, ячменя). Целиакия ассоциирована с фенотипом ГКГС HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8, который встречается более чем у 95% больных. Точный механизм развития целиакии не известен. Последние исследования показывают, что наряду с иммунными комплексами в процессе поражения слизистой оболочки тонкой кишки участвуют Т-клеточные механизмы. Клинические проявления целиакии разнообразны – от латентного (бессимптомного) течения до тяжелых случаев мальабсорции с угрожающими жизни расстройствами питания, обезвоживанием, водно-солевыми нарушениями, авитаминозом, остеопорозу, задержке роста и развития ребенка. При микроскопии выявляется атрофия ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки с углублением крипт, значительное увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов, массивная инфильтрация собственной пластинки лимфоцитами, плазматическими клетками. В отличие от аллергической энтеропатии, у больных целиакией сохраняется пожизненная, то есть не исчезающая со временем и не зависящая от элиминационной диетотерапии, непереносимость глютена.

У детей первого года жизни частым проявлением молочной аллергии является *кишечная колика*. Начало приступа, как правило, отмечается после кормления смесями на основе коровьего молока и проявляется громким пронзительным криком, покраснением лица, бледностью носогубного треугольника, вздутием и напряжением живота. В момент приступа ноги ребенка подтянуты к животу, стопы холодные, руки прижаты к туловищу.

***Клинические проявления в зависимости от уровня поражения слизистой оболочки пищеварительного тракта.***

1. *Поражение в области рта:* рецидивирующий афтозный стоматит, хейлит и периоральный дерматит, аллергический стоматит
2. *Поражение пищевода:* эзофагит, гастроэзофагальный рефлюкс
3. *Поражение желудка, кишечника* (см выше).

Морфологическая картина при гистохимическом исследовании кишечной стенки характеризуется активным иммунным эозинофильным воспалением слизистой оболочки и подслизистого слоя желудочно-кишечного тракта, сопровождающееся повреждением энтероцитов. Иммунное воспаление с эозинофильной инфильтрацией тканей приводит к стойкому нарушению количественного и видового состава микробиоты. Необходимо помнить, что в этих случаях дисбактериоз всегда вторичен по отношению к пищевой аллергии. И не корректно проводить локальное лечение дисбактериоза без элиминации



пищевого аллергена и коррекции питания. В свою очередь, все выше описанные проявления со стороны органов пищеварения еще более нарушают расщепление и всасывание пищевых белков, усугубляя течение аллергического процесса.

К тяжелым формам гастроинтестинальной аллергии относится аллергический гастроэнтероколит, который клинически характеризуется многократной рвотой, вздутием живота, частым жидким стулом, большим количеством в нем слизи и крови.

### *Исследования кишечной микрофлоры при аллергических заболеваниях*

Микробиота кишечника оказывает значительное воздействие на организм развивающегося ребенка. В нормальных условиях она положительно влияет на пищеварение, развитие оральной толерантности и контролирует рост и дифференцировку клеток кишечного эпителия. Колонизация комменсальной кишечной микрофлоры происходит сразу же после рождения и продолжается в течение первого года жизни. На ее колонизацию влияют: способ рождения, микроорганизмы матери и ее генотип, грудное вскармливание и другие факторы окружающей среды. Некоторые бактерии из окружающей среды могут защищать от аллергии.

Известно, что иммунный ответ новорожденных (с преобладанием Th2-ответа) в первый год жизни важен для формирования нормального баланса Th1/Th2/Treg клеток. Поэтому стимуляция иммунной системы микробными антигенами играет важную роль в этом процессе путем подавления Th2-обусловленного ответа и переходом либо к Th1 иммунному ответу, либо к активации Treg. Обе модели (отсутствие иммунной девиации и отсутствие иммунной супрессии) обсуждаются как возможные причины аллергии и подтверждаются рядом исследований. Таким образом, индукция Th1 или Treg клеток подавляет Th2 ответ и может предотвратить развитие atopических заболеваний. Кроме того, для развития нормального баланса Th1/Th2/Treg необходимы антиген-презентирующие клетки (АПК), которые представляют антигены Т-клеткам и обеспечивают определенную дифференциацию сигналов. Тип дифференциации сигнала зависит от различных стимулов окружающей среды. Так, например, микробные компоненты могут влиять на состояние дифференциации Т-клеток, что было показано у детей, выросших в сельской местности. Снижение риска развития аллергии у этих детей рассматривается как результат активации врожденного иммунитета с помощью микробных компонентов. Установлена обратная корреляция между микробной нагрузкой, по содержанию липополисахарида (ЛПС) или CpG мотива, и развитием atopических заболеваний у детей. Так, были выделены и охарактеризованы две бактерии

*Lactococcus lactis* G121 и *Acinetobacter lwoffii* F78, которые оказались способными защитить мышей в экспериментальной модели аллергии.

Обнаружена тесная взаимосвязь между полиморфизмом в гене TLR4 и низким уровнем атопических заболеваний. TLR4 во взаимодействии с микроорганизмами играют важную роль в активации врожденного иммунитета и являются главными игроками в иммунной девиации в раннем детстве.

Определенная роль в патогенезе аллергических заболеваний принадлежит тучным клеткам. Они являются регуляторными и многофункциональными клетками, расположенными в коже, дыхательных путях, желудочно-кишечном тракте, где они сталкиваются с антигенами и патогенами, а также комменсальными микроорганизмами. Путем секреции различных медиаторов, включая гистамин, протеазы, липидные медиаторы, про- и противовоспалительные цитокины, тучные клетки регулируют иммунную систему и взаимодействуют с другими иммунными клетками. Высвобождение медиаторов запускает секрецию слизи и электролитов, приводит к сокращению гладких мышц, запускает активацию нервных клеток и другие симптомы, характерные для аллергических реакций. Механизм активации тучных клеток определяется высоким сродством IgE к его FcεR1-рецептору. IgE-рецепторы объединяют несколько сигнальных путей, которые контролируют секрецию, связанную с медиаторами аллергии (гистамин и лейкотриены), индукцию Th2 цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, и др.) и транскрипцию генов фактора некроза опухоли (ФНО). Воспалительные эффекты высвобождения гистамина опосредованы рецепторами гистамина H1-H4. Некоторые же медиаторы тучных клеток, включая ИЛ-10 и гистамин, могут иметь противовоспалительное действие и уменьшать воспаление.

В исследовании Oksaharju A. и соавт (2011) было показано, что живые пробиотические бактерии имеют видо-специфическое действие на тучные клетки человека. Значительные изменения в экспрессии генов тучных клеток обнаружены в генах, связанных с их активацией и высвобождением медиаторов, в том числе FCER1A, FCER1G и HRH4, ИЛ8, ФНО-α, CCL2 и ИЛ10. Оказалось, что лактобациллы влияют на экспрессию генов тучных клеток больше, чем другие бактерии. Стимуляция тучных клеток в течение 24 часов *L. rhamnosus* GG и *L. rhamnosus* Lc705 значительно подавляет экспрессию генов высокоаффинных рецепторов FCER1A, имеющих сродство к IgE, и HRH4 генов. Кроме того, стимуляция *L. rhamnosus* Lc705 подавляет экспрессию генов FCER1 рецептора FCER1G.

Подавляя экспрессию генов FCER1 и HRH4, пробиотическиелактобактерии могут ослаблять активацию тучных клеток и высвобождение медиаторов воспаления, связанных с аллергией. Экспрессия гена фосфолипазы C, запускающая высвобождение

внутриклеточного кальция и дегрануляцию тучных клеток, подавляется после стимуляции штаммами Lc705 и LGG. Кроме того, экспрессия генов, кодирующих семейство митоген-активированных протеинкиназ (МАРК), МАРК12, участвующих в передаче сигналов и приводящих к выработке Th2 цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13) и продукции эйкозаноидов, также подавляется штаммами Lc705 и LGG, стимулирующими тучные клетки. Эти результаты показывают, что штаммы Lc705 и LGG оказывают супрессивное действие на экспрессию генов тучных клеток, которые участвуют в IgE сигнальном каскаде, и тормозят экспрессию IgE-рецепторов. Результаты исследований показывают, что комменсальные пробиотические бактерии не стимулируют тучные клетки, а скорее уменьшают их активацию. Тем не менее, стоит отметить, что этот эффект не является универсальным ответом на бактерии, потому что не все пробиотические бактерии или патогенные, например *Chlamydothylapneumoniae*, одинаково влияют на экспрессию генов высокоаффинных IgE-рецепторов.

Предполагают, что использование пробиотиков может влиять на иммунное воспаление через активацию врожденного иммунитета, тем самым, предотвращая симптомы аллергических заболеваний и сдвигая иммунный ответ в сторону Th1 типа. В клиническом исследовании продемонстрировано, что неспецифическое воспаление, индуцированное штаммом LGG у детей с атопией, является одним из механизмов для предотвращения аллергических заболеваний. Тучные клетки, стимулированные *L. rhamnosus* GG и *L. rhamnosus* Lc705, *Bifidobacterium animalis* sp. *lactis* Bb12 или в их комбинации, или *Chlamydothylapneumoniae* также индуцируют экспрессию гена, который кодирует противовоспалительный ИЛ-10. Секрция ИЛ-10 тучными клетками уменьшает хроническое воспаление в коже при аллергических реакциях. Показано, что пробиотические штаммы *Bifidobacterium* стимулируют производство ИЛ-10 в иммунных клетках. Таким образом, супрессия FCER1 и HRH4 генов в сочетании с регуляцией ИЛ-10 после стимуляции *Lactobacillus* может подавлять воспалительные реакции при аллергии и других воспалительных заболеваниях, при которых тучные клетки, как известно, играют ключевую роль.

В ряде исследований показано, что молочнокислые бактерии обладают Th1/Th2 регуляторным эффектом. Лактококки увеличивают производство Th1 цитокинов ИЛ-12 и ИФН- $\gamma$  и уменьшают продукцию Th2 цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-5. *Lactobacillus paracasei* штамм KW3110, ингибирует продукцию Th2 цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13. Иммуногенность молочнокислых бактерий обусловлена их выживаемостью в желудочно-кишечном тракте, из-за способности выживать в кислой среде и прикрепляться к поверхности слизистой оболочки. С другой стороны и убитые молочнокислые бактерии обладают

иммуномодулирующим эффектом. В эксперименте было доказано, что штамм *Lactococcus lactis* A17 является перспективным кандидатом для профилактики и лечения аллергических заболеваний при пероральном его использовании.

В ряде эпидемиологических исследований было показано различие микробиоты кишечника у младенцев от родителей с аллергическими заболеваниями и без них, проживающих в странах с высокой или низкой распространенностью аллергии. Оказалось, что в кишечной микробиоте младенцев от родителей, не имеющих аллергии, преобладают лактобациллы. У здоровых же детей присутствуют *B. longum* и *B. breve*, а детей с экземой, как правило, встречаются в основном *B. adolescentis*. Уменьшение микробного разнообразия, сопровождается уменьшением числа лактобацилл и бифидобактерий, и ранняя колонизация *Staphylococcus aureus* и *Clostridium difficile* связана с развитием аллергических заболеваний в более позднем возрасте. Важно, что состав кишечной микробиоты может существенно измениться после лечения антибиотиками. Все эти данные подчеркивают важную роль микробиоты кишечника в развитии иммунной системы и ее значение для иммунной регуляции таких заболеваний, как аллергия и аутоиммунные реакции.

Следовательно, формируется порочный круг — пищевая аллергия — нарушение микробиоты кишечника. На фоне имеющихся особенностей иммунной системы и нарушений становления микробиоценоза развивается пищевая аллергия. Аллергическое воспаление кишечника и сопутствующие нарушения пищеварения при пищевой аллергии приводят к более существенным отклонениям в составе кишечной микрофлоры с увеличением количества представителей условно-патогенной группы бактерий, которые в свою очередь влияют на проницаемость кишечного барьера как непосредственно, так и через провоспалительные цитокины.

Способность кишечной микробиоты влиять на иммунный ответ открыла новые возможности для терапии и профилактики аллергических заболеваний. В последние годы пробиотические бактерии были использованы с определенным успехом в предотвращении аллергических заболеваний у младенцев в группах высокого риска. Перспективным является применение пробиотиков в терапии аллергических заболеваний, в частности гастроинтестинальной пищевой аллергии.

Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии относятся к широко распространенной патологии детского возраста. Диагностика гастроинтестинальной пищевой аллергии представляет определенные трудности, так как не существует специфических клинических симптомов для этой формы аллергии. Для нее характерны

полиморфизм клинических симптомов, сложный патогенез и трудный выбор терапии для каждого конкретного пациента. Кроме общепризнанных причин развития аллергического поражения органов пищеварения (наследственная предрасположенность, нарушение барьерной функции пищеварительного тракта, IgE и не-IgE иммунологические механизмы) предполагается участие и влияние микробиоты кишечника на развитие и течение гастроинтестинальной пищевой аллергии. Поэтому патофизиологическая микрoэкологическая концепция патогенеза гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей, основанная на участии условно-патогенной флоры в процессах сенсибилизации желудочно-кишечного тракта и макроорганизма в целом приобретает существенное значение. В этой связи выявление особенностей самой микробиоты кишечника и характера реакций организма ребенка в ответ на нее являются чрезвычайно актуальными. Кроме того, для своевременной диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии и успешной терапии больного ребенка требуется оценка этиологически-значимых пищевых аллергенов, комплексное обследование с применением современных методов и адекватная патогенетическая терапия, построенная с учетом возраста, индивидуального спектра сенсибилизации и особенностей состава микробиоты кишечника.

Проведенные исследования показали, что у подавляющего (90,0%) числа детей в возрасте от 3-х до 7 лет с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергией отмечаются нарушения в составе кишечной микробиоты, которые сопровождаются значительным снижением содержания бифидобактерий. Для них характерен значительный рост аэробов, наличие ассоциаций условнопатогенной микрофлоры. У детей с тяжелыми проявлениями достоверно чаще выявлялся дисбаланс в группе аэробов: увеличение общего количества кишечной палочки, доминирование кокковой флоры.

Оценка метаболической активности кишечной микрофлоры, в частности короткоцепочечных жирных кислот, у детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии показала снижение метаболической активности молочнокислой флоры: бифидумбактерий и лактобактерий, появление штаммов с измененными свойствами. Отмечены низкие значения пропионовой кислоты, свидетельствующие об активности отдельных штаммов аэробных бактерий, обладающих протеолитической активностью: сапрофитных штаммов стрептококков и стафилококков при снижении активности анаэробных микроорганизмов – бактероидов, эубактерий и клостридий.

Исследование видового состава микробиоты кишечника показало, что у наблюдаемых больных основными видами микроорганизмов были *Bifidobacterium longum* и *Bifidobacterium animalis*. Среди лактобактерий чаще всего выявлялся *Lactobacillus paracasei*, а остальные лактобактерии встречались с меньшей частотой. Среди

условно-патогенных бактерий в фекалиях преобладали *Klebsiellaoxytoca*, *Enterobactercloacae*, *Citrobacterfreundii*. С меньшей частотой встречались *Raoultellaornithinolytica*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium*, остальные микроорганизмы встречались в единичных случаях.

Полученные данные свидетельствуют о неоднородности бактериальных компонентов микробиоты кишечника у детей с гастроинтестинальной пищевой аллергией. В этой связи применение персонализированных терапевтических стратегий с помощью пробиотиков нового поколения и рационов питания, направленных на модифицирование кишечной микробиоты дает возможность купировать симптомы болезни, влиять на иммунную систему организма и повышать качество жизни больного ребенка.

Мультивидовые пробиотики обладает преимуществом, так как способны воспроизводить сложную экосистему в просвете кишечника и оказывать свое действие на всех уровнях в различных местах желудочно-кишечного тракта. Мульти-видовой состав пробиотиков обеспечивает микробное разнообразие кишечника, повышает биологическую активность за счет синергии разных видов бактерий и дает возможность для активации определенного вида микроорганизма.

Одним из таких пробиотиков является Бак Сет, состав которого максимально приближен к естественной микробиоте кишечника. Препарат разрешен к использованию у детей с рождения и выпускается в двух формах: Бак Сет Беби (содержит 7 штаммов живых организмов) и Бак Сет Форте (содержит 14 штаммов живых организмов). Применение Бак Сет Форте у детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии сокращает длительность гастроинтестинальных симптомов, нормализует состав и метаболическую активность кишечной микробиоты.

### Список литературы

1. Пищевая аллергия у детей. Балаболкин И.И., Ревякина В.А., ред. М.: Династия, 2010: 190 с.
2. Лусс Л.В., Феденко Е.С. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость. Книга для врачей и их пациентов. Москва: ФармарусПринтМедиа, 2008.
3. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a clinical role in the evolution of the adaptive immune system? Science. 2010; 330(6012): 1768-1773.
4. Джораева С.К., Гончаренко В.В., Щеголева Е.В., Щербакова Ю.В., Безрученко А.А. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов макроорганизма и клиническая значимость их нарушений. Дерматология та венерология. 2015; 2(68): 5-19.

5. Литяева Л.А., Носырева С.Ю. Особенности формирования кишечной микробиоты у детей с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям. *Актуальная инфектология*. 2016;2(11):151-153.
6. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci. Transl. Med.* 2014 May 21;6(237):237ra65.
7. Чаплин А.В., Бржозовский А.Г., Парфёнова Т.В., Кафарская Л.И., Володин Н.Н., Шкопорова А.Н., Ильина Е.Н., Ефимов Б.А.  
Изучение видового разнообразия бактерий рода *Bifidobacterium* кишечной микрофлоры с использованием метода MALDI-TOF масс-спектрометрии. *Вестник РАМН*. 2015;70(4):435-440.
8. Припутневич Т.В., Мелкумян А.Р. Масс-спектрометрия — новое слово в клинической микробиологии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(12):842-848.
9. El-Bouri K., Johnston S., Rees E., Thomas I., Bome-Mannathoko N., Jones C. Comparison of bacterial identification by MALDI -TOF mass spectrometry and conventional diagnostic microbiology methods: agreement, speed and cost implications. *Br. J. Biomed. Sci.* 2012; 69(2): 47-55.
10. Репецкая М.Н., Бурдина О.М., Торопова Е.А. Дисбиотические нарушения кишечника у детей в современных условиях. *Вятский медицинский вестник*. 2017;4(56):19-23.