

Взаимосвязь пищевой аллергии и состава кишечной микробиоты при синдроме раздраженной толстой кишки

М. С. Турчина, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней¹
Л. Ю. Королева, очный аспирант кафедры внутренних болезней¹
М. В. Букреева, ст. преподаватель кафедры внутренних болезней¹
М. В. Ерофеева, врач-терапевт²
Д. В. Борзова, студентка VI курса по специальности «лечебное дело»¹

¹ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орел

²БУЗ Орловской области «Поликлиника № 1», г. Орел

Relationship between food allergies and composition of intestinal microbiota at irritable bowel syndrome

M. S. Turchina, L. Yu. Korolyova, M. V. Bukreeva, E. A. Erofeeva, D. V. Borzova

Orel State University n.a. I. S. Turgenev, Polyclinic No. 1; Orel, Russia

Резюме

В настоящее время отмечается рост числа больных с синдромом раздраженной толстой кишки. Однако до настоящего момента не существует единой концепции этиопатогенеза функциональных нарушений пищеварительного тракта. Первоначально большое внимание в качестве причин, вызывающих синдром раздраженной кишки (СРК), уделялось расстройствам моторики и нарушению регуляторных взаимодействий системы «головной мозг — кишечник», но в последние годы фокус сместился на субклиническое воспаление в слизистой оболочке толстой кишки и развитие висцеральной гиперчувствительности. К причинам, способствующим формированию иммунного воспаления в кишечной стенке, относят нарушение состава кишечной микробиоты, а также пищевую аллергию и пищевую непереносимость. В данной статье рассматриваются качественные и количественные изменения кишечной микробиоты у больных с синдромом раздраженной толстой кишки при наличии у них пищевой аллергии, а также влияние состава кишечной микробиоты на клинический вариант синдрома раздраженной толстой кишки. В исследование были включены 257 пациентов с СРК. На первом этапе проводились оценка наличия в анамнезе пищевой аллергии, типа СРК в соответствии с Бристольской шкалой, а также микробиологическое исследование кала. На втором этапе проводилась оценка схем коррекции кишечной микробиоты у пациентов, имевших пищевую аллергию. Пациенты были разделены на две равные группы: первая группа получала кишечный антисептик в сочетании с поликомпонентным пробиотиком, вторая — кишечный антисептик в сочетании с *Saccharomyces boulardii*. При анализе полученных результатов отмечалось, что примерно у половины пациентов с СРК в анамнезе имелись проявления пищевой аллергии. В большинстве случаев пищевая аллергия ассоциировалась с развитием у пациентов варианта СРК с диареей и избыточным ростом условно патогенной микрофлоры при снижении количества лакто- и бифидобактерий. При сравнении схем коррекции нарушений кишечной микробиоты наибольшая эффективность отмечалась при сочетании кишечного антисептика и *Saccharomyces boulardii*.

Ключевые слова: пищевая аллергия, синдром раздраженной толстой кишки, кишечная микробиота.

Summary

Currently, there is an increase in the number of patients with irritable bowel syndrome (IBS). However, to date, there is no single concept of the etiopathogenesis of functional disorders of the digestive tract. Initially, great attention was paid to disorders of motility and impaired regulatory interactions of the brain-intestine as causes of irritable bowel syndrome, but in recent years the focus has shifted to subclinical inflammation in the colon mucosa and the development of visceral hypersensitivity. The reasons contributing to the formation of immune inflammation in the intestinal wall, include a violation of the composition of the intestinal microbiota, as well as food allergies and food intolerance. This article discusses the qualitative and quantitative changes in the intestinal microbiota in patients with irritable bowel syndrome if they have food allergies, as well as the effect of the composition of the intestinal microbiota on the clinical variant of irritable bowel syndrome. The study included 257 patients with IBS. At the first stage, an assessment was made of the history of food allergies, such as IBS, in accordance with the Bristol scale, as well as a microbiological study of feces. At the second stage, the evaluation of intestinal microbiota correction schemes was carried out in patients who had food allergies. The patients were divided into two equal groups, the first group received intestinal antiseptic in combination with multi-component probiotic, the second — intestinal antiseptic in combination with *Saccharomyces boulardii*. When analyzing the obtained results, it was noted that approximately half of patients with IBS in the anamnesis had manifestations of food allergy. In most cases, food allergy was associated with the development of patients with IBS variant with diarrhea and excessive growth of conditionally pathogenic microflora with a decrease in the number of lactic and bifidobacteria. When comparing schemes for the correction of disorders of the intestinal microbiota, the greatest efficacy was observed with the combination of intestinal antiseptic and *Saccharomyces boulardii*.

Key words: food allergy, irritable bowel syndrome, intestinal microbiota.

Введение

В современном мире отмечается ежегодный рост аллергических реакций на продукты питания. Причиной пищевой аллергии может стать практически любой продукт, но чаще истинные аллергические реакции развиваются в ответ на употребление различных белков

(рыба, арахис, молоко, соя и т.д.) [1, 2, 3]. Среди иммунных реакций на продукты питания можно выделить IgE-опосредованные реакции I типа, при которых в ответ на воздействие пищевого аллергена синтезируются специфические Ig E. В последующем эти антитела связываются с высокоаффинными IgE-

рецепторами на поверхности базофилов и тучных клеток, провоцируя их дегрануляцию и высвобождение гистамина и других биологически активных субстанций. Реже пищевая аллергия протекает по клеточно-опосредованному механизму, вызывая отсроченные реакции [3, 4].

В норме при поступлении в организм пищевого аллергена сенсibilизации не происходит, так как пища расщепляется до соединений, не обладающих сенсibilизирующими свойствами (аминокислоты, моносахариды и т. д.), кроме того, кишечный барьер остается непроницаемым для нерасщепленных макромолекул белков [1, 5, 6]. При отсутствии патологии переваривание и всасывание питательных веществ обусловлено состоянием нейроэндокринной системы ЖКТ, адекватной выработкой пищеварительных ферментов, качественным и количественным составом микрофлоры кишечника, состоянием местного иммунитета слизистой кишечника и другими факторами [4, 6].

Одним из важнейших механизмов формирования иммунного ответа на пищевые аллергены является влияние пристеночной и полостной микрофлоры кишечника на проницаемость кишечного барьера [6, 7, 8]. Кроме того, слизистая оболочка кишки обладает собственной лимфоидной тканью, которая является наибольшим скоплением иммунных клеток в человеческом организме. Взаимодействуя с этой лимфоидной тканью, кишечная микрофлора принимает активное участие в формировании местного и системного иммунного ответа на пищевые аллергены [5, 6].

У здорового человека иммунный ответ на пищевые аллергены обеспечивается наличием специфической иммунологической ареактивности к антигенам пищи и аутоантигенам при сохранении иммунных реакций против патогенов [1, 9]. Изменения качественного и количественного состава пристеночной и полостной микрофлоры кишечника могут провоцировать неадекватный иммунный ответ на пищевые аллергены [5, 6]. Условно патогенная микрофлора может способствовать сенсibilизации организма к пищевым аллергенам, вызывая увеличение проницаемости кишечной стенки и влияя на дифференцировку Т-хелперов [6, 8, 10, 11].

Повышение проницаемости кишечного барьера и гиперреактивность организма способствуют раздраже-

нию афферентных волокон кишечной стенке, приводя к формированию висцеральной гиперчувствительности и усилению перистальтики кишечника. В свою очередь это вызывает развитие абдоминального болевого синдрома и нарушения стула по типу диареи как проявления синдрома раздраженного кишечника (СРК) [12, 13].

СРК является полифакторным заболеванием, но одним из наиболее значимых этиологических факторов, наряду с психоэмоциональными нарушениями, в развитии данного состояния является пищевая аллергия и пищевая непереносимость [14, 15, 16]. До 65 % пациентов с СРК отмечают связь симптомов с приемом конкретных пищевых продуктов [15]. Роль пищевой аллергии в патогенезе СРК подтверждается также тем фактом, что на фоне элиминационных диет нормализуется клиническая картина и существенно улучшается качество жизни пациентов [14].

В настоящее время в концепции патогенеза синдрома раздраженной толстой кишки (СРК) все большее внимание уделяется факту развития в слизистой оболочке толстой кишки субклинического воспаления с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [12, 13]. Таким образом, ряд исследований подчеркивают, что функциональная патология ЖКТ может иметь в своей основе органический субстрат. Дальнейшее изучение механизмов развития иммунного воспаления и висцеральной гиперчувствительности у пациентов с СРК может позволить выявить лабораторные маркеры данного заболевания и сформулировать новые подходы к терапии [13].

Цель исследования: изучить влияние изменений кишечной микробиоты на клиническую картину СРК при наличии пищевой аллергии и предложить методы ее коррекции.

Материалы и методы

На первом этапе исследования была проведена оценка частоты встречаемости пищевой аллергии в анамнезе (отек Квинке, острая крапивница) у больных с синдромом раздраженной толстой кишки, а также клинического

варианта заболевания с учетом жалоб и формы стула в соответствии с Бристольской шкалой.

С этой целью были проанализированы результаты обращений пациентов за амбулаторной помощью к врачу-гастроэнтерологу в период с января по декабрь 2018 года. Средний возраст пациентов составил 45 ± 4 года. Критерием исключения из исследования служило наличие органической патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Для исключения органических заболеваний пищеварительного тракта пациентам проводилось эндоскопическое исследование, а также оценивались результаты биохимического и общего анализа крови. В дальнейшем все пациенты, имевшие пищевую аллергию в анамнезе, методом простой рандомизации были разделены на две равные группы. Пациенты I группы с целью терапии получали короткий курс нифуроксазида (800 мг в сутки на протяжении 5 дней) с дальнейшим приемом комбинированного пробиотика, содержащего несколько штаммов лакто- и бифидобактерий на протяжении 15 дней. II группа исследуемых получала нифуроксазид в сочетании с *Saccharomyces boulardii* (Энтерол®) на протяжении 20 дней. С целью контроля за эффективностью терапии были проведены бактериологическое исследование кала после окончания курса лечения и оценка нарушений стула на 5-й, 10-й и 20-й день.

Результаты и обсуждение

За изучаемый период на первичный амбулаторный прием к врачу-гастроэнтерологу обратились 257 пациентов с СРК. При этом у 107 (46,7 %) имелись клинические проявления пищевой аллергии в анамнезе. При первичном обращении определялся тип СРК в соответствии с Бристольской шкалой формы стула (рис. 1).

При анализе полученных данных отмечалось, что среди пациентов, имевших в анамнезе пищевую аллергию, достоверно чаще ($p \leq 0,01$) встречался тип СРК с диареей, что скорее всего связано с развитием субклинического воспаления и дисбалансом продукции противо- и провоспалительных цитокинов в стенке кишечника с преобладанием послед-

них. Данный факт способствует развитию висцеральной гиперчувствительности и ускорению моторики ЖКТ, что клинически проявляется формированием хронической диареи. При детализации жалоб многие пациенты отмечали, что частота и консистенция стула у них зачастую зависели от качественных нарушений пищевого рациона, что может быть связано с нарушением оральной толерантности к пищевым аллергенам и развитием избыточного иммунного ответа с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов в стенке кишечника.

В то же время при отсутствии отягощенного аллергоанамнеза среди пациентов чаще встречался тип СРК с преобладанием запоров.

Всем пациентам при первичном обращении проводилось бактериологическое исследование кала (рис. 2).

Среди пациентов с пищевой аллергией в анамнезе значительно чаще отмечался избыточный рост условно патогенной микрофлоры в сочетании с низким количеством лакто- и бифидобактерий ($p \leq 0,01$). В то же время среди пациентов с СРК, не имеющих пищевой аллергии в анамнезе, достоверно чаще отмечалось нормальное количество условно патогенных микроорганизмов при недостаточном росте лакто- и бифидобактерий ($p \leq 0,01$).

На втором этапе исследования пациенты с отягощенным аллергоанамнезом методом простой рандомизации были поделены на две группы по 53 и 54 человека соответственно. Пациентам каждой группы проводилось лечение, направленное на коррекцию кишечной микрофлоры. Оценка клинической картины проводилась на 5-й, 10-й и 20-й день лечения (рис. 3), после окончания терапии повторно проводилось микробиологическое исследование кала.

На фоне приема *Saccharomyces boulardii* в сочетании с нифуроксазидом к 20-му дню лечения отмечалось достоверно большее количество пациентов ($p \leq 0,01$) с нормализацией стула. Данную ситуацию можно объяснить тем фактом, что стимуляция роста собственной микрофлоры более эффективна, чем введение экзогенных

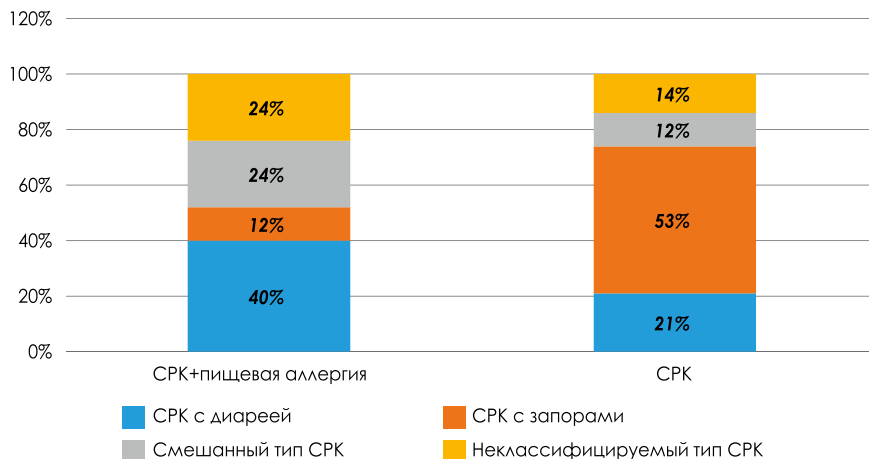


Рисунок 1. Клинические варианты СРК при наличии и отсутствии пищевой аллергии у пациентов.

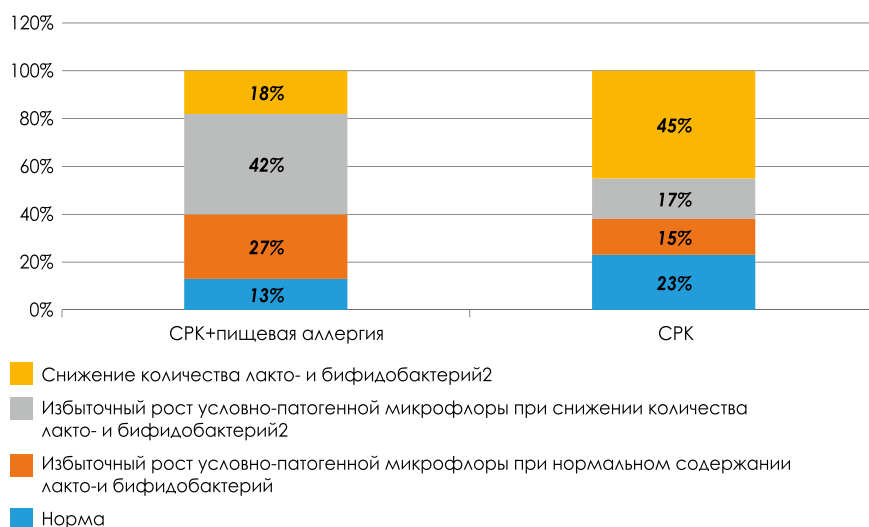


Рисунок 2. Оценка бактериологического исследования кала у пациентов с СРК.

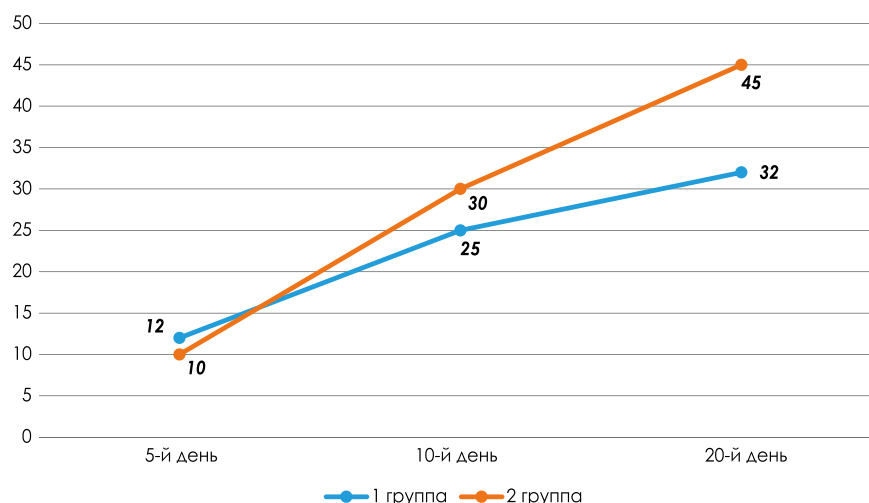


Рисунок 3. Динамика нормализации стула на фоне коррекции кишечной микрофлоры.

лакто- и бифидобактерий.

Анализ результатов микробиологического исследования кала после окончания курса терапии подтверж-

дает этот факт: нормальный состав кишечной микрофлоры наблюдался у 57% пациентов I группы и 74% пациентов II группы ($p \leq 0,001$).

Заключение

В настоящее время концепция патогенеза СРК претерпела существенные изменения. Если ранее данная патология рассматривалась исключительно в рамках функциональных нарушений, не имеющих никакой органической основы, то в свете последних данных немаловажным фактором, способствующим формированию висцеральной гиперчувствительности и нарушениям моторики, является субклиническое воспаление в стенке кишечника, приводящее к избыточной продукции провоспалительных цитокинов. Развитию и прогрессированию субклинического воспаления слизистой оболочки кишечника способствуют целый ряд факторов, среди которых качественные и количественные нарушения кишечной микробиоты, воздействие пищевых аллергенов и нарушение пищевой толерантности.

В последние годы отмечается неуклонный рост пищевой аллергии и пищевой непереносимости среди взрослого населения, что связано с избыточным употреблением различных красителей и консервантов, выступающих в роли аллергенов, нарушением качественного и количественного состава кишечной микробиоты под воздействием приема медикаментов и других внешних факторов, что способствует повышению проницаемости кишечного барьера.

При наличии у больных с СРК пищевой аллергии наблюдаются качественные и количественные отклонения в составе кишечной микробиоты, что подтверждают данные, полученные в ходе исследования. При этом чаще отмечается избыточный рост условно патогенной микрофлоры в сочетании с уменьшением количества лакто- и бифидобактерий, что клинически, как правило, ассоциировано с развитием хронической диареи.

Лечение, направленное на коррекцию качественного и количественного состава кишечной микрофлоры у пациентов с СРК и пищевой аллергией, приводит к нормализации стула. При этом более эффективна схема с комбинацией *Saccharomyces boulardii* и кишечных антисептиков.

Список литературы

1. Сидорович О. И., Лусс А. В. Пищевая аллергия: принципы диагностики и лечения. // Медицинский совет. — 2016. — № 16. — С. 141–147.
2. Allen J. K., Koplin J. J. Epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. // Immunol Allergy Clin N Am. — 2012. — Vol. 32. — P. 35–50.
3. Savage J., Johns C. B. Food allergy: epidemiology and natural history. // Immunol Allergy Clin North Am. — 2015. — Vol. 35. — P. 45–59.
4. Шамитова Е. Н., Викторович Н. Н. Развитие пищевой аллергии. // Молодой ученый. — 2016. — № 26. — С. 215–218.
5. Макаров С. Г., Болдырева М. Н., Лаврова Т. Е., Петровская М. И. Кишечный микробиоценоз, пищевая толерантность и пищевая аллергия. Современное состояние проблемы. // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — № 3. — С. 21–29.

6. Сидорович О. И., Глушкова Е. Ф., Лусс А. В. Аллергия и микробиоценоз кишечника. // Астма и аллергия. — 2016. — № 2. — С. 7–10.
7. Полуэктова Е. А., Кучумова С. Ю., Шифрин О. С., Шептулин А. А., Ивашкин В. Т. Патогенетическое значение изменений кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника и возможности их коррекции. // РЖПЖ. — 2014. — № 3. — С. 89–98.
8. Макрова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Ерешко О. А., Ясаков Д. С., Садчиков П. Е. Кишечная микробиота и аллергия. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний. // Педиатрическая фармакология. — 2019. — Т. 16. — № 1. — С. 7–18.
9. Littman D. R., Pamer E. G. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses // Cell Host Microbe. — 2011. — Vol. 10 (4). — P. 311–323.
10. Оганезова И. А. Кишечная микробиота и иммунитет: иммуномодулирующие эффекты *Lactobacillus rhamnosus* GG. // ПМЖ. — 2018. — № 9. — С. 39–44.
11. Harnsen H. J., Goffau M. C. The Human Gut Microbiota // Adv Exp Med Biol. — 2016. — Vol. 902. — P. 95–108.
12. Camilleri M., Lasch K., Zhou W. Irritable bowel syndrome: Methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. // Am J Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2012. — 303 (7). — P. 775–785.
13. Пахомова И. Г. Заболевания толстой кишки: от функциональных расстройств к органической патологии. // Медицинский совет. — 2013. — № 5. — С. 46–53.
14. Böhn L., Störsrud S., Törnblom H., Bengtsson U., Simrén M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. // Am J Gastroenterol. — 2013. — Vol. 108. — P. 634–641.
15. Pasquale Mansueto, Alberto D'Alcamo, Aurelio Seidita, and Antonio Carroccio. Food allergy in irritable bowel syndrome: The case of non-celiac wheat sensitivity. // World J Gastroenterol. — 2015. — Vol. 21 (23). — P. 7089–7109.
16. Rok Son Choung, Nicholas J. Talley. Food Allergy and Intolerance in IBS. // Gastroenterol Hepatol. — 2006. — 2 (10). — P. 756–760.

Для цитирования. Турчина М. С., Королева А. Ю., Букреева М. В., Ерофеева М. В., Борзова Д. В. Взаимосвязь пищевой аллергии и состава кишечной микробиоты при синдроме раздраженной толстой кишки // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 2. — № 13 (388). — С. 39–42.



Новое в понимании проблемы микробиома и заболеваний ЖКТ

В марте при поддержке компании «Валента Фарм» в рамках 112-й Международной весенней сессии Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА под руководством главного внештатного гастроэнтеролога Минздрава России, академика РАН, профессора Владимира Трофимовича Ивашкина состоялся симпозиум «Новое в понимании проблемы микробиома». Внимание специалистов были представлены научные работы, посвященные клиническим демонстрациям и разборам гастроэнтерологических больных.

В докладе «Микробиом и нарушение моторики — две стороны одной медали?» Е. А. Полуэктова, д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, обратила внимание участников симпозиума, насколько актуально на сегодняшний день изучение взаимосвязи микробиома и моторики ЖКТ. Она отметила: «При целом ряде заболеваний ЖКТ высокую эффективность демонстрирует комбинация пробиотических штаммов бифидо- и лактобактерий (Флорасан®-D).

В последнее время в рамках научных дискуссий ученые и врачи все чаще поднимают проблему расстройств желудочно-кишечного тракта, симптомы которых характеризуются субъективными ощущениями распирания живота или избыточного скопления газа в ЖКТ. Вздутие живота может как сопровождать функциональные заболевания ЖКТ, так и быть самостоятельной формой функциональных нарушений ЖКТ.

По словам А. И. Ульянина, аспиранта клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, сегодня каждый пятый взрослый испытывает симптомы вздутия живота. В качестве примера эксперт привел исследование, в котором приняли участие 30 пациентов с функциональными заболеваниями в возрасте

от 25 до 65 лет и здоровые добровольцы в возрасте от 21 до 63 лет. По его словам, предотвращению ощущений вздутия живота способствует альфа-галактозидаза: «Прием альфа-галактозидазы с пищей достоверно снижал активность расщепления сложных углеводов микроорганизмами толстой кишки (неперевариваемых олигосахаридов). При этом употреблявшие альфа-галактозидазу отмечали уменьшение эпизодов вздутия, в том числе пациенты с непереносимостью галактоолигосахаридов. Также она может быть применима в качестве вспомогательной терапии у пациентов с СРК», — отметил эксперт.

В докладе, посвященном дуоденогастральному (ДГР) и дуоденогастроэзофагеальному (ДГЭР) рефлюксам, А. С. Труханов, д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, рассказал участникам симпозиума об этиологии и патогенезе данных состояний, часто сопровождающих различные заболевания ЖКТ. Эксперт подробно остановился на рефлюкс-гастрите, возникающем у пациентов с ДГР, на роли ДГЭР в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и пищевода Барретта, а также на современных возможностях лечения ДГР и ДГЭР: «Важно отметить, что до сих пор отсутствуют клинические рекомендации по лечению ДГР и ДГЭР, но мы знаем, что их медикаментозное лечение включает антациды, прокинетики, урсодезоксихолевую кислоту и проводится в комплексе с базисной терапией основного заболевания. Среди антацидов я бы хотел обратить внимание на комбинированный препарат нового поколения Антарейт® (магаладрат плюс симетикон), который не только нейтрализует соляную кислоту и связывает желчные кислоты, но и повышает устойчивость слизистой оболочки желудка и пищевода к воздействию агрессивных компонентов рефлюктата, а также способствует заживлению слизистой оболочки желудка», — отметил эксперт

