

А.А. Бердников¹, И.А. Бавыкина², А.А. Звягин²
ПРОНИЦАЕМОСТЬ КИШЕЧНИКА
ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

¹БУЗ ВО «ВОДКБ № 1»; ²ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Резюме. Приведены актуальные литературные данные о состоянии проницаемости кишечника у детей при аллергических заболеваниях. Рассмотрены экспериментальные работы и клинические исследования, подтверждающие наличие патогенетической связи между состоянием желудочно-кишечного тракта. Приведены научные работы, изучающие функциональное состояние кишечника при атопии, и результаты использования коррекции нарушений желудочно-кишечного тракта в качестве дополнительного метода терапии при аллергических заболеваниях.

Ключевые слова: энтероциты, атопический дерматит, бронхиальная астма, дети.

Согласно современным данным распространенность аллергических заболеваний растет во всем мире достигает 15-20% [1]. Особенностью современного подхода к терапии у детей является контроль заболевания, что во многом способствует улучшению качества жизни семей [2]. Согласно теориям, предложенным для объяснения патофизиологии аутоиммунных заболеваний в интегративной медицине, синдром дырявой кишки представляет собой явление повышенной проницаемости кишечника вследствие нарушения герметичных соединений и, как полагают, связан со многими хроническими заболеваниями, такими как пищевая непереносимость, воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит, астма, и другие аутоиммунные заболевания [3]. Одним из классических подходов, используемых врачами для лечения синдрома дырявой кишки, является восстановление проницаемости кишечника для предотвращения аллергического каскада. Зачастую в терапевтический комплекс при атопическом дерматите (АД) и бронхиальной астме (БА) включают использование пробиотических препаратов [4]. Представляется, что пробиотики способны восстанавливать не только микробиом, но и нормальную проницаемость кишечника, улучшать иммунологическую функцию кишечного барьера и снижать нагрузку на кишечник, возникающую при воспалительных реакциях, а также продукцию провоспалительных цитокинов, характерных для местного и системного аллергического воспаления. Ряд клинических исследований показали эффективность пробиотиков в лечении различных клинических состояний, таких как атопический дерматит и пищевая аллергия, а также в первичной профилактике атопии, однако, в официальные рекомендации терапии атопических состояний пробиотические препараты не включены. Недавние исследования показали, что пероральное введение некоторых пробиотиков оказывает терапевтическое действие при лечении аллергических респираторных заболеваний, таких как астма и ринит [5].

В 2004 году Rosenfeldt V с соавторами [6] с целью определения возможности пробиотических лактобацилл снизить воспаление тонкой кишки и усилить барьерную функцию кишечника у детей с атопическим дерматитом провели двойное слепое плацебоконтролируемое перекрестное исследование. В ходе научной работы

пробиотические лактобациллы (*Lactobacillus rhamnosus* 19070-2 и *L reuteri* DSM 12246) вводили в течение 6 недель 41 ребенку с умеренным и тяжелым АД. При этом регистрировали до и во время лечения гастроэнтерологическую симптоматику, а также измеряли проницаемость тонкой кишки с помощью теста лактулозы-маннитола. В результате исследования было установлено, что при приеме добавок, содержащих Лактобациллы, отмечалось достоверное снижение частоты желудочно-кишечных симптомов (с 39% в период плацебо до 10% в период активного лечения, $P=0,002$). Выявлена положительная связь между соотношением лактулозы к манниту и тяжестью экземы ($r=0,61$, $P=0,02$ после плацебо и $r=0,53$, $P=0,05$ после активного лечения). После пробиотической терапии отношение лактулозы к манниту было ниже (0,073), чем после плацебо (0,110, $P=0,001$). Таким образом, было показано, что нарушение мукозального барьера кишечника участвует в патогенезе атопического дерматита, а прием пробиотических добавок может стабилизировать функцию кишечного барьера и уменьшить желудочно-кишечные симптомы у детей с АД.

Проницаемость кишечника так же изучалась и при БА. Venard A с соавторами [7], основываясь на том, что Т-лимфоциты являются основным компонентом воспалительных процессов бронхов при бронхиальной астме и лимфоциты обладают способностью мигрировать из одного участка слизистой оболочки в другой, провели проспективное исследование с целью изучения мукозальных нарушений пищеварительного барьера при БА. Была проведена оценка проницаемости кишечника в группе из 37 больных БА (21 аллергическое и 16 неаллергическое). Полученные результаты сравнивали с данными, полученными в группе из 13 не астматических больных с хронической обструктивной болезнью легких и 26 здоровых лиц контрольной группы. CrEDTA было достоверно выше у больных БА (2,5% +/- 1,95%), чем у больных хронической обструктивной болезнью легких (1,16% +/- 0,48%) и здоровых лиц контрольной группы (1,36% +/- 0,14%). Достоверной разницы в проницаемости кишечника не выявлено между пациентами с аллергической астмой (2,94% +/- 2,4%) и теми с неаллергической астмой (1,92% +/- 0,9%). Проницаемость кишечника не коррелировала с тяжестью астмы, измеренной по ОФВ1. Аналогично, проницаемость кишечника существенно не изменялась в зависимости от лечения стероидами. Значения сывороточного IgE и эозинофилии не коррелировали с проницаемостью кишечника. Проницаемость кишечника не изменялась при оценке у 7 больных БА (4 аллергических и 3 неаллергических) со средним интервалом 7,6 месяцев (диапазон от 2 до 13 месяцев). Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что общий дефект всей слизистой оболочки является причиной или следствием БА.

Hijazi Z с соавторами оценили проницаемость кишечника у детей с БА [8]. Дизайн исследования был следующим: две группы детей по 32 ребенка в каждой, первую группу составили дети с БА, вторую (контрольную) - условно здоровые дети. Для оценки проницаемости кишечника использовали двойной сахарный тест (лактuloза и маннит), определяли процент выделяемой лактулозы (L) и маннита (M) с

мочой, а также их соотношение. Всем пациентам проводился кожный аллергический тест на наличие общих аэроаллергенов, а также определялся специфический IgE к некоторым пищевым продуктам. Установлено, что среднее значение L у детей с астмой (2,29, IQR 0,91-4,07) было достоверно выше, чем в контроле (0,69, IQR 0,45-1,08), а значение M было почти одинаковым. Соотношение L:M было достоверно выше у детей с БА (0,20, IQR 0,11-0,40), чем в контроле (0,06, IQR 0,04-0,09). Проницаемость кишечника не коррелировала с тяжестью БА, приемом ингаляционных стероидов, наличием положительного кожного теста или тяжестью БА. Таким образом, проницаемость кишечника повышается у детей с БА, что свидетельствует о возможном поражении всей слизистой оболочки тонкого кишечника.

Имеются противоречивые сведения по исследованию кишечной проницаемости у детей с рецидивирующими дыхательными и желудочно-кишечными симптомами. Barreto M с соавторами (2015 г.) [9] обследовали 108 амбулаторных пациентов в возрасте от 3 до 14 лет, из них 45 с БА, 63 с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (ФРЖКТ). Маркером повышенной проницаемости кишечника в данном исследовании была оценка уровня лактулозы/маннитола в моче, также проведены аллергические кожные пробы и опрос пациентов. Высокие соотношения L:M ($>0,030$) были менее частыми у детей БА, чем у детей с ФРЖКТ (9/45: 20% против 41/63: 65%, $P > 0.001$). Высокие соотношения были связаны с желудочно-кишечными симптомами у 8/9 астматиков ($P < 0,05$) и 39/41 человек с ФРЖКТ ($P < 0.005$). Уровни лактулозы и маннитола не связаны с респираторными симптомами или атопией. В регрессионной модели высокий L:M был связан с низким ростом, отсутствием БА и наличием желудочно-кишечных симптомов ($r = 0,72$, $P < 0.001$). Повышенная проницаемость кишечника ассоциируется с рецидивирующими желудочно-кишечными симптомами, а не с рецидивирующими респираторными симптомами как у детей с БА, так и у детей с ФРЖКТ. Полученные данные не подтверждают гипотезу о повреждении слизистой оболочки кишечника в результате воспалительного стимула в слизистой оболочке дыхательных путей.

Для выявления роли кишечника в развитии атопических заболеваний неоднократно проводились экспериментальные работы на мышах. В 2015 году Bouchaud г с соавторами [10] изучали влияние пероральных воздействия пищевых аллергенов на исход последующего респираторного воздействия астма - индуцирующего аллергена. В процессе эксперимента мышей сенсibilizировали перорально пшеницей, а затем подвергали воздействию экстракта клещей домашней пыли, в дальнейшем методом ИФА оценивали уровни иммуноглобулинов (Ig), гистамина и цитокинов. Уровень Ig, высвобождение гистамина и секреция цитокинов были выше после воздействия обоих аллергенов, чем после отдельного воздействия каждого из них. Кишечная проницаемость была выше, хотя гиперреактивность дыхательных путей и воспаление легких оставались неизменными. Авторы делают вывод о том, что воздействие пищевых и респираторных аллергенов усиливает

системные и кишечные аллергические иммунные реакции без какого-либо дополнительного влияния на функцию легких и воспаление.

В работе Bihouée T с соавторами (2014г.) [11] с целью разработки экспериментальной модели на мышах смешанной пищевой и респираторной аллергии, имитирующей атопический марш, была индуцирована пищевая аллергия к овальбумину путем внутрибрюшинной сенсibilизации и внутрижелудочного введения, и/или респираторная аллергия к клещу домашней пыли, полученная путем чрескожной сенсibilизации и внутриносового введения экстракта *dermatophagoides farinae* (Der f). Проанализированы пищеварительные, дыхательные и системные показатели. Опосредованная овальбумином аллергия кишечника была связана с повышением проницаемости тощей кишки и ухудшением Der f -индуцированной астмы с более сильной гиперреактивностью дыхательных путей и инфильтрацией легочных клеток, в частности эозинофилов. В бронхоальвеолярных лаважах наблюдалось перепроизводство проэозинофильных хемокинов, связанное с усилением секреции цитокинов Th2 и повышением общего и Der F-специфического IgE при наличии двух аллергических реакций. Сенсibilизация кишечника к овальбуминам у мышей усиливает Der F-индуцированную астму.

Walker J с соавторами [12] оценили состояние слизистой оболочки тонкой кишки богатой лимфоидной тканью. Учёные полагают, что изменения проницаемости желудочно-кишечного тракта могут привести к повышенному поступлению аллергенных белков из просвета кишечника в системный кровоток, тем самым иницируя и активируя адаптивную иммунную систему и приводя к чрезмерной аллергенной сенсibilизации и/или дерегулированному внекишечному воспалению. Для подтверждения данного суждения авторы исследовали состояние проницаемости кишечника у взрослых с умеренной и тяжелой БА. Проницаемость кишечника анализировалась с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии. Также оценивали демографические показатели, атопию (кожный аллергический тест) и количество отделяемой мокроты.

При обследовании у половины пациентов с БА средней и тяжелой степени (у 7 из 14) была выявлена повышенная проницаемость кишечника, однако она не коррелировала с количеством мокроты, и не имела очевидной ассоциации с атопией. По мнению учёных, исследование демонстрирует наличие повышенной проницаемости тонкой кишки у больных БА, а отсутствие корреляции между воспалением дыхательных путей и проницаемостью кишечника позволяет предположить, что эти два параметра не являются причинно-связанными. Они определяют отдельные явления, которые могут самостоятельно или последовательно участвовать в развитии БА с течением времени.

Проведя анализ имеющейся литературы T H Zhu с соавторами (2018 г.) [13], пришли к выводу о том, что начальное нарушение эпидермального барьера кожи позволяет аллергену сенсibilизироваться и колонизироваться патогенами, что индуцирует воспалительную реакцию t helper 2 и тимический стромальный

лимфопозитин-опосредованный путь, который дополнительно способствует разрушению барьера в отдаленных участках, включая кишечник и дыхательные пути. Поскольку нет немедленного лечения пищевой аллергии или астмы, раннее вмешательство, направленное на защиту кожного барьера и эффективный контроль местного и системного воспаления, может улучшить долгосрочные результаты и уменьшить сенсбилизацию аллергенов в дыхательных путях и кишечнике.

Выводы. Изучение проницаемости кишечника при аллергических заболеваниях является перспективным направлением для последующего расширения представлений о способах терапии в зависимости от состояния желудочно-кишечного тракта.

Литература.

1. Почивалов А.В., Панина О.А., Шульга М.А. Современные подходы к терапии бронхиальной астмы // Прикладные информационные аспекты медицины. 2016. Т. 19. № 4. С. 235-238.
2. Почивалов А.В., Панина О.А., Погорелова Е.И. Особенности современной терапии бронхиальной астмы у детей // Прикладные информационные аспекты медицины. 2017. Т. 20. № 3. С. 124-127.
3. Farshchi MK, Azad FJ, Salari R, Mirsadraee M, Anushiravani M. A Viewpoint on the Leaky Gut Syndrome to Treat Allergic Asthma: A Novel Opinion. // J Evid Based Complementary Altern Med. 2017. Vol. 22. №3. P. 378-380.
4. Halloran K, Underwood MA. Probiotic mechanisms of action. // Early Hum Dev. 2019 № 135. P. 58-65.
5. Miraglia Del Giudice M, Indolfi C, Allegorico A, Cuppari C, Campana G, Strisciuglio C, Grandone A. Probiotics and allergic respiratory diseases // Br J Dermatol . 2018 Vol. 179. № 3. P. 570-581.
6. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, Paerregaard A, Michaelsen KF. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. // J Pediatr. 2004. Vol. 145. № 5. P. 612-6.
7. Benard A1, Desreumeaux P, Huglo D, Hoorelbeke A, Tonnel AB, Wallaert B. Increased intestinal permeability in bronchial asthma. // J Allergy Clin Immunol. 1996 Vol. 97. № 6. P. 1173-8.
8. Hijazi Z1, Molla AM, Al-Habashi H, Muawad WM, Molla AM, Sharma PN. Intestinal permeability is increased in bronchial asthma // Arch Dis Child. 2004. Vol. 89. №3. P. 227-9.
9. Barreto M, Evangelisti M, Principessa L, Simmaco M, Negro V, Lionetto L, Campisano M, Villa MP. Intestinal permeability in children with recurrent respiratory and gastrointestinal symptoms // J Paediatr Child Health. 2015. Vol. 51. №12. P. 1214-20.
10. Bouchaud G, P Gourbeyre, Bihouée T, Ober P, Lair D, Cheminant MA, Denery-Papini C, Neunlist M, Magnan , Bodinier M Consistent food and respiratory allergies increase systemic and intestinal, but not pulmonary, outcomes in mice // J Agrochemistry Of Food. 2015 Vol. 63. № 28. P. 6475-83
11. Bihouée T, Bouchaud G, Chesné j, Lair D, Rolland-Deborah C, Braza F, Cheminant Ma, Ober P, mahay G, Sagan Z, neunlist M, brouard C, bodinier M, Magnan na. Food allergies increase allergic asthma in mice // Respir. 2014. № 15. P. 142. doi: 10.1186 / s12931-014-0142-x.
12. Walker J, Dieleman L, Mah D, Park K, Meddings J, Vethanayagam D. High prevalence of abnormal gastrointestinal permeability in moderate-severe asthma // Clin Invest Med. 2014. Vol. 37. № 2. P. E53-7.
13. T H Zhu, T R Zhu, K A Tran, R K Sivamani, V Y Shi. Epithelial Barrier Dysfunctions in Atopic Dermatitis: A Skin-Gut-Lung Model Linking Microbiome Alteration and Immune Dysregulation // Br J Dermatol. 2018. Vol. 179. № 3. P. 570-581.

Abstract.

A.A. Berdnikov¹, I.A. Bavykina², A.A. Zvyagin²

THE PERMEABILITY OF THE INTESTINE IN ALLERGIC DISEASES

¹Voronezh regional children's clinical hospital №1, ²Voronezh State Medical University

The article presents current literature data on the state of intestinal permeability in children with

allergic diseases. Experimental works and clinical studies confirming the presence of a pathogenetic relationship between the state of the gastrointestinal tract are considered. There are scientific papers that study the functional state of the intestine in atopy, and the results of the use of correction of gastrointestinal disorders as an additional method of therapy for allergic diseases.

Keywords: enterocytes, atopic dermatitis, bronchial asthma, children.

References.

1. Pochivalov A.V., Panina O.A., SHul'ga M.A. Modern approaches to the treatment of bronchial asthma// *Prikladnye informacionnye aspekty mediciny*. 2016. T. 19. № 4. S. 235-238.
2. Pochivalov A.V., Panina O.A., Pogorelova E.I. Features of modern therapy of bronchial asthma in children // *Prikladnye informacionnye aspekty mediciny*. 2017. T. 20. № 3. S. 124-127.
3. Farshchi MK, Azad FJ, Salari R, Mirsadraee M, Anushiravani M. A Viewpoint on the Leaky Gut Syndrome to Treat Allergic Asthma: A Novel Opinion. // *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017. Vol. 22. №3. P. 378-380.
4. Halloran K, Underwood MA. Probiotic mechanisms of action. // *Early Hum Dev*. 2019 № 135. P. 58-65.
5. Miraglia Del Giudice M, Indolfi C, Allegorico A, Cuppari C, Campana G, Strisciuglio C, Grandone A. Probiotics and allergic respiratory diseases // *Br J Dermatol* . 2018 Vol. 179. № 3. P. 570-581.
6. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, Paerregaard A, Michaelsen KF. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. // *J Pediatr*. 2004. Vol.145. № 5. P. 612-6.
7. Benard AI, Desreumeaux P, Huglo D, Hoorelbeke A, Tonnel AB, Wallaert B. Increased intestinal permeability in bronchial asthma. // *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Vol. 97. № 6. P. 1173-8.
8. Hijazi ZI, Molla AM, Al-Habashi H, Muawad WM, Molla AM, Sharma PN. Intestinal permeability is increased in bronchial asthma // *Arch Dis Child*. 2004. Vol.89. №3. P. 227-9.
9. Barreto M, Evangelisti M, Principessa L, Simmaco M, Negro V, Lionetto L, Campisano M, Villa MP. Intestinal permeability in children with recurrent respiratory and gastrointestinal symptoms // *J Paediatr Child Health*. 2015. Vol.51. №12. P.1214-20.
10. Bouchaud G, P Gourbeyre, Bihouée T, Ober P, Lair D, Cheminant MA, Denery-Papini C, Neunlist M, Magnan , Bodinier M Consistent food and respiratory allergies increase systemic and intestinal, but not pulmonary, outcomes in mice // *J Agrochemistry Of Food*. 2015 Vol. 63. № 28. P. 6475-83
11. Bihouée T, Bouchaud G, Chesné j, Lair D, Rolland-Deborah C, Braza F, Cheminant Ma, Ober P, mahay G, Sagan Z, neunlist M, brouard C, bodinier M, Magnan na. Food allergies increase allergic asthma in mice // *Respir*. 2014. № 15. P.142. doi: 10.1186 / s12931-014-0142-x.
12. Walker J, Dieleman L, Mah D, Park K, Meddings J, Vethanayagam D. High prevalence of abnormal gastrointestinal permeability in moderate-severe asthma // *Clin Invest Med*. 2014. Vol. 37. № 2. P. E53-7.
13. T H Zhu, T R Zhu, K A Tran, R K Sivamani, V Y Shi. Epithelial Barrier Dysfunctions in Atopic Dermatitis: A Skin-Gut-Lung Model Linking Microbiome Alteration and Immune Dysregulation // *Br J Dermatol*. 2018. Vol.179. № 3. P. 570-581.

Сведения об авторах: Андрей Анатольевич Бердников – заведующий детским консультативно-диагностическим центром, врач педиатр; Ирина Анатольевна Бавыкина – к.м.н., старший научный сотрудник НИИ ЭБМ ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, i-bavikina@yandex.ru; Александр Алексеевич Звягин – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Цитировать: А.А. Бердников. Проницаемость кишечника при аллергических заболеваниях / А.А. Бердников, И.А. Бавыкина, А.А. Звягин// *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. – 2020. –№ 80. – С.22-27.