

БАРЬЕРНАЯ ФУНКЦИЯ КИШЕЧНИКА ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА И ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ АМИНОКИСЛОТ

С.Г. Макарова, Т.Э. Боровик, Г.В. Яцук, Н.Г. Звонкова

Научный центр здоровья детей РАМН, г. Москва

Ключевые слова: пищевая аллергия, проницаемость кишечника, кишечный барьер, аллергия к белкам коровьего молока, атопический дерматит, α -лактальбумин, диетотерапия, смесь на основе аминокислот «Неокейт»

В статье проанализированы литературные данные об экспериментальных и клинических исследованиях, касающихся проницаемости кишечного барьера для макромолекул. Представлены результаты собственных исследований проницаемости кишечного барьера для α -лактальбумина женского молока у недоношенных новорожденных (30–36 нед), которые показали, что в течение первого месяца жизни происходит снижение проницаемости кишечного барьера, независимо от гестационного возраста и характера вскармливания ребенка. Показано, что у детей с аллергическими проявлениями, возникшими на первом месяце жизни, не происходит снижения проницаемости кишечного барьера. Исследование проницаемости кишечника для α -лактальбумина у детей с кожно-гастроинтестинальной формой пищевой аллергии показало, что повышенная проницаемость кишечника в этой группе детей сохраняется и даже увеличивается на протяжении первого года жизни. В связи с этим рассмотрены показания к применению специализированной смеси на основе аминокислот «Неокейт» и представлен собственный опыт ее применения.

Гастроинтестинальная система выполняет важную барьерную функцию, осуществляя защиту внутренней среды организма от воздействия патогенных факторов, таких как бактерии, вирусы и простейшие, а также от избыточного поступления макромолекул различного, в том числе и пищевого, происхождения [1–3].

Выделяют целый ряд защитных факторов, контролирующих поступление макромолекул во внутреннюю среду. К неиммунным факторам относятся ферменты и секреты гастроинтестинального тракта – соляная кислота, пепсин, лизоцим, пропердин, панкреатические ферменты; муцин слизистой оболочки; печеночный барьер; а также нормальная перистальтика кишечника. Локальную иммунную защиту обеспечивают такие факторы, как секреторный IgA, иммуноглобулины других классов (G, M, E) и клеточный иммунитет. Нормальная кишечная микрофлора

является неспецифическим фактором защиты, и исследования последних лет указывают на ее весьма значительную роль в формировании местного и общего иммунного ответа [2–8]. Взаимосвязь аллергии и микробного окружения легла в основу гигиенической гипотезы аллергии, которую David Strachan впервые сформулировал в своей основополагающей публикации в 1989 году как объяснение кажущегося парадоксальным явления – связи между размером семьи и/или гигиеной и предрасположенностью к аллергическим заболеваниям [9]. На уровне современных данных иммунологическая основа гигиенической теории – это особенности баланса Th1 и Th2 типа иммунного ответа. Несмотря на то что в последнее время исследования в области пищевой аллергии в основном сконцентрированы на механизмах иммунного ответа, вопросы состоятельности кишечного барьера у больных с пищевой аллергиями не теряют своей актуальности.

Известно, что в небольших количествах макромолекулы в норме проникают через кишечный барьер. Наибольшее значение этот феномен приобретает в периоде новорожденности, когда проницаемость кишечника для молекул иммуноглобулинов молока

Адрес для корреспонденции

Боровик Т.Э.

E-mail: borovik@nczd.ru

матери имеет физиологическое значение. В норме основным механизмом переноса макромолекул из полости кишки в клетки эпителия и далее в кровь и лимфу является эндоцитоз, в процессе которого большая часть макромолекул расщепляется. Иная закономерность возникает при таком механизме переноса белка через участки кишки, содержащие пейеровы бляшки, в которых находятся специализированные М-клетки. При переносе белка через М-клетки происходит выработка местного гуморального иммунного ответа – секреторных IgA антител и формирование системной иммунологической толерантности. У человека и других млекопитающих в ранний постнатальный период еще не в полной мере функционируют механизмы, ответственные за расщепление белка, поэтому он может всасываться в интактной форме в значительных количествах [10, 11]. Биологический смысл этого феномена заключается в обеспечении пассивного иммунитета организма новорожденного. Он обеспечивается как за счет антител, относящихся к классу иммуноглобулинов G, способных проходить через плацентарный барьер и создающих высокий уровень в кровяном русле плода, так и за счет повышенной проницаемости эпителия кишки для гамма-глобулинов в неонатальном периоде. В частности, таким путем поступают белки молозива и антитела матери [12].

В экспериментальных исследованиях доказано, что на апикальной мембране энтероцитов в незрелой кишке имеется рецептор, который соединяется с Fc-фрагментом молекулы IgG [13]. Полагают, что соединение рецептора с иммуноглобулином влечет за собой инвагинацию мембраны и поступление иммунного белка в энтероцит путем пиноцитоза. При этом в клетку могут поступать и другие макромолекулы. Однако молекула иммуноглобулина тесно связана с мембраной через рецептор, тогда как другие макромолекулы находятся в растворенном состоянии. Образовавшиеся фагосомы перемещаются в супрануклеарную область, где к ним присоединяются первичные лизосомы и образуются большие вакуоли – фаголизосомы. В них под действием лизосомальных гидролаз часть молекул дезинтегрируется, но иммуноглобулины при этом защищены связью с рецептором. В неизменном виде белковые молекулы путем экзоцитоза на латеральной мембране поступают в межклеточное пространство, а затем в кровь и лимфу, где от молекулы иммуноглобулинов отщепляется рецептор, и абсорбированные из кишки материнские иммуноглобулины присутствуют в крови новорожденного в свободном состоянии [14]. Такой селективный транспорт для иммуноглобулинов имеет место в тощей кишке млекопитающих на всем протяжении периода созревания кишечника. После завершения созревания абсорбция интактных макромолекул практически прекращается.

У человека перенос антител через кишечник в периоде новорожденности играет значительно меньшую роль, тем не менее в литературе имеются данные о всасывании у детей иммуноглобулинов материнского молока [15]. Предполагается, что у здоровых детей существенное количество нерасщепленного белка может абсорбироваться до 19-месячного возраста [16], что, видимо, также играет роль в формировании толерантности иммунологической системы к длительно повторяющемуся антигенному воздействию.

При переносе белковых антигенов в обход лимфоидной ткани пейеровых бляшек, например, по расширенным межклеточным пространствам, возможно развитие гиперчувствительности к пищевым белкам.

Всасывание нерасщепленного белка может быть зафиксировано с помощью высокочувствительных методов, что отражено в серии работ, посвященных проницаемости кишечного барьера, в том числе и в различные возрастные периоды [17–23]. Наиболее физиологичным и безопасным маркером проницаемости кишечного барьера для макромолекул является α -лактальбумин грудного молока [24, 25]. Jakobsson и соавторы [24] с использованием данного маркера установили, что кишечная проницаемость выше у недоношенных детей, чем у доношенных, при этом отмечено ее снижение с увеличением постнатального возраста. Показано также постепенное снижение всасывания таких маркеров, как α -лактальбумин женского молока и β -лактоглобулин коровьего молока, у здоровых недоношенных детей 32–36 нед гестации на протяжении первых месяцев жизни Mikael [26]. Вместе с тем в последующих исследованиях отмечено, что срок гестации не влияет на частоту развития пищевой аллергии у детей в дальнейшем [27]. Однако воздействие такого патогенного фактора, как гипербилирубинемия новорожденных, приводит как к повышенной проницаемости кишечника, так и увеличивает риск развития аллергии к белкам коровьего молока (БКМ) [28].

Анализ проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у детей с различной патологией показал достоверное повышение уровня всасывания α -лактальбумина женского молока только у детей с генерализованными гнойно-воспалительными заболеваниями [29]. Эта закономерность имеет стойкий характер и сохраняется при повторном тестировании. Сравнение проницаемости кишечного барьера при различных типах вскармливания показало, что в сопоставимых возрастных группах у детей, находящихся на искусственном вскармливании более 2 нед, всасывание α -лактальбумина, оцененное непосредственно после кормления, оказалось в 2,1 раза ниже, чем у детей, получающих грудное вскармливание. Возможно, что такой кажущийся парадоксальный результат объясняется более ранним

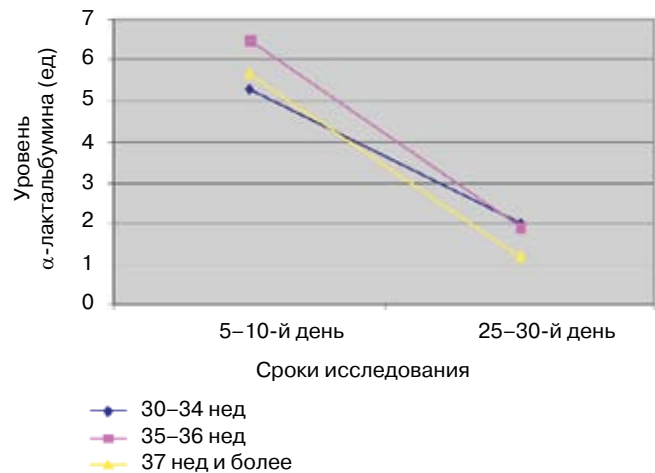
закрытием транспортных каналов для макромолекул у детей, не получающих грудного молока.

Дальнейшее развитие событий в плане формирования пищевой аллергии или пищевой переносимости зависит от иммунологических процессов, определяющих оральную толерантность к пищевым аллергенам. Оральная толерантность представляет собой активный иммунологический процесс, обусловленный различными иммунологическими механизмами. Она зависит, с одной стороны, от генетических факторов, с другой – от особенностей воздействия антигена – его характера (антигенной структуры и композиции), дозы и продолжительности воздействия, возраста пациента, а также от морфофункциональной состоятельности эпителиального барьера, что отражается локальным цитокиновым профилем и экспрессией костимулирующих молекул на антигенпредставляющих клетках [30].

В настоящее время считается, что повышенная кишечная проницаемость у больных с пищевой аллергией является не причинным фактором, а следствием аллергического воспаления кишки. Однако имеющаяся несостоятельность кишечного барьера может приводить к множественной сенсибилизации, а также способствует развитию различных неиммунных реакций пищевой гиперчувствительности. Изучение кишечной проницаемости у детей и взрослых при пищевой аллергии показывает, что у больных экземой и пищевой аллергией наблюдается повышенная кишечная проницаемость для макромолекул по сравнению со здоровыми [14, 31–35]. При этом установлено, что повышенная кишечная проницаемость имеет место только при сочетании пищевой аллергии с гастроинтестинальными проявлениями (гастрит, дуоденит, еюнит). Если же основным местом локализации аллергического процесса являются легкие, бронхи, кожа, то нарушенной макромолекулярной проницаемости не отмечается [6, 36]. Так, при обследовании детей с аллергией к белкам коровьего молока была обнаружена прямая связь между выраженностью симптомов аллергии и проницаемостью желудочно-кишечного тракта. Прием хромогликата натрия снижал выраженность проявлений гастроинтестинальной аллергии за счет уменьшения высвобождения гистамина [37]. В эксперименте показано положительное влияние диетического фактора. Так, повышение в рационе квоты легкоусвояемого белка снижало проницаемость кишечного барьера [38].

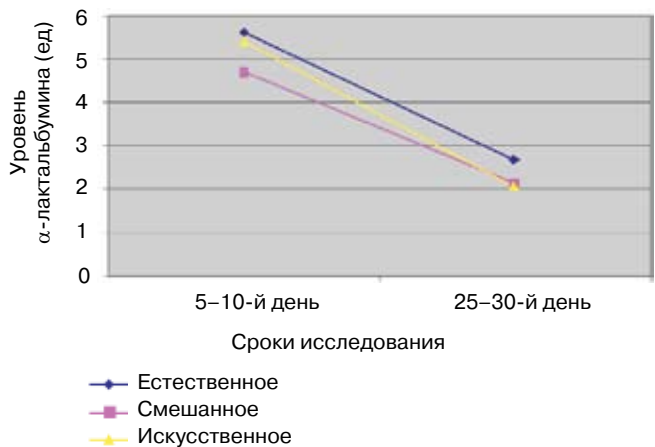
В отделении питания здорового и больного ребенка НЦЗД РАМН совместно с Институтом питания РАМН (лаборатория биохимии и физиологии пищеварения, руководитель – д-р биол. наук, профессор В.К. Мазо), был проведен ряд исследований по оценке проницаемости кишечника для α -лактальбумина женского молока у новорожденных детей и детей первого года жизни с пищевой

аллергией и без нее [25, 39, 40]. Установлено, что на первом месяце жизни кишечный барьер ребенка характеризуется повышенной проницаемостью, что согласуется с общепринятым мнением. Однако к концу периода новорожденности у большинства детей (68,4%) происходило снижение проницаемости кишечника в среднем в 3 раза, что отражает созревание кишечного барьера. При этом динамика снижения проницаемости кишечного барьера не зависела от срока гестации и от характера вскармливания ребенка (рис. 1 и 2), что согласуется с известными данными [26].



$p < 0,01$ между 1- и 2-м исследованием для всех групп;
 p между группами $> 0,05$

Рис. 1. Всасывание α -лактальбумина у детей первого месяца жизни с различным сроком гестации [39, 40]



p между 1- и 2-м исследованием $< 0,01$ для всех групп;
 p между группами $> 0,05$

Рис. 2. Всасывание α -лактальбумина у детей первого месяца жизни на фоне различного характера вскармливания [39, 40]

У детей с перинатальной патологией отмечалась задержка формирования кишечного барьера (по сравнению с группой условно здоровых новорожденных), наиболее выраженная у детей с начальными аллергическими проявлениями (рис. 3).

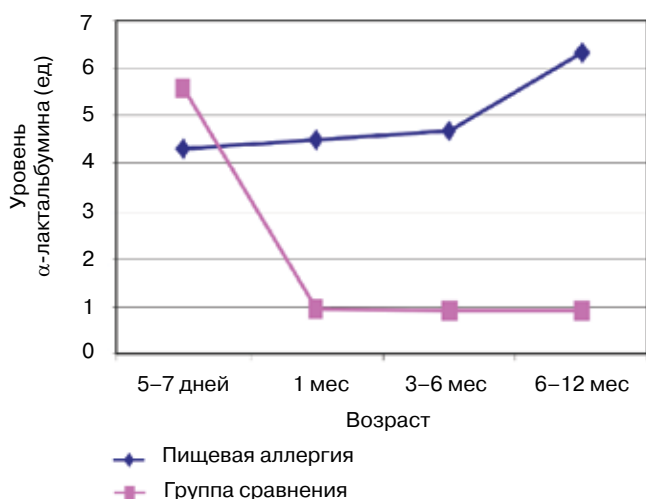


Рис. 3. Проницаемость кишечного барьера для α-лактальбумина на первом году жизни у детей с ПА и детей группы сравнения [39]

У младенцев с сочетанием перинатальной патологии и аллергии отмечен наибольший процент случаев (60%) парадоксального роста проницаемости кишечника на протяжении первого месяца жизни. Выявленная высокая степень корреляции связь между всасыванием α-лактальбумина и протеолитической активностью фекалий у детей с парадоксальной инверсией проницаемости свидетельствует о том, что преобладание протеолитических штаммов в составе микрофлоры кишечника в первые дни жизни может являться одним из факторов, приводящих к задержке формирования кишечного барьера [39]. В дальнейшем на протяжении первого года жизни у детей с кожно-гастроинтестинальной формой пищевой аллергии не отмечалось снижения проницаемости кишечного барьера, а напротив, происходило ее нарастание (рис. 3), которое коррелировало с уровнем общего IgE. По-видимому, выявляющаяся у детей с пищевой аллергией повышенная проницаемость кишечного барьера в большей мере носит вторичный характер и обусловлена аллергическим воспалением кишки. С другой стороны, повышенная проницаемость, обусловленная наследственными, инфекционными и другими причинами, может способствовать развитию сенсibilизации к новым энтерально поступающим аллергенам.

Характерными морфологическими изменениями тонкой кишки при пищевой аллергии являются иммунологические проявления, которые выражаются в увеличении содержания межэпителиальных Т-лимфоцитов с образованием ими скоплений в составе эпителиального пласта, что выявлено у 66,7% детей с гастроинтестинальной пищевой аллергией. Субгипотрофические и гипотрофические изменения слизистой оболочки тонкой кишки отмечались у детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии в 45,8% в возрасте 1–3 лет и 33,3% – в возрасте 3–14 лет и чаще

встречались при кожно-гастроинтестинальной форме пищевой аллергии, а повышенная инфильтрация межэпителиальными лимфоцитами – при сочетанной форме пищевой аллергии с участием респираторной системы. С возрастом отмечалась положительная динамика таких морфометрических показателей, как толщина слизистой тонкой кишки и высота ворсинок, которая может расцениваться как отражение морфо-функционального созревания тощей кишки, несмотря на наличие хронических проявлений пищевой аллергии [39].

Таким образом, литературные данные и проведенные нами исследования состояния кишечного барьера у детей с пищевой аллергией свидетельствуют о его несостоятельности, наиболее выраженной у детей с гастроинтестинальными нарушениями, а также в периоде обострения аллергического заболевания. Все это является важным теоретическим основанием для назначения детям раннего возраста с пищевой аллергией специализированных продуктов, приготовленных на основе высокогидролизованых белков или смесей на основе аминокислот, полностью лишенных антигенных свойств.

Одним из продуктов, созданных на основе свободных аминокислот, является «Неокейт» (Нутриция, Голландия), который зарекомендовал себя как продукт выбора не только при тяжелых формах аллергии к белкам коровьего молока, но и при поливалентной пищевой аллергии.

Первые исследования по разработке аминокислотных смесей начаты в 50-е годы прошлого столетия, когда отмечался бурный рост химической промышленности и появились современные технологические возможности. Сначала это были продукты для детей, страдающих фенилкетонурией, с 1983 г. началась разработка аминокислотной смеси «Неокейт» для больных с аллергией к белкам коровьего молока, в 1985–1990 гг. прошла регистрация смеси в странах Европы и Северной Америки. В дальнейшем продолжалась работа по усовершенствованию состава продукта (коррекция вкуса, запаха, жирового компонента), и в 1993 г. «Неокейт» был признан гипоаллергенной смесью [40].

В состав продукта входят все заменимые и незаменимые аминокислоты, составляющие белковый эквивалент 1,95 г/100 мл. Содержание аминокислот в смеси «Неокейт» (табл. 1) обеспечивает полноценное замещение белка. Для сравнения приведен аминокислотный состав белков грудного молока (рис. 4).

Смесь «Неокейт» содержит эссенциальные ненасыщенные жирные кислоты, соотношение ω-6: ω-3 – 10:1. Продукт обогащен необходимыми для детей первого года жизни витаминами, минеральными веществами, инозитолом, карнитином, таурином.

Энергетическая плотность 100 мл готовой смеси «Неокейт» составляет 71 ккал и образована за счет

Таблица 1. Содержание аминокислот в смеси «Неокейт»

| Аминокислоты | На 100 г сухой смеси, г |
|-------------------------|-------------------------|
| L-аланин | 0,61 |
| L-аргинин | 1,08 |
| L-аспарагиновая кислота | 1,01 |
| L-цистеин | 0,4 |
| L-глицин | 0,95 |
| L-гистидин | 0,62 |
| L-изолейцин | 0,95 |
| L-лейцин | 1,63 |
| L-лизин | 1,11 |
| L-метионин | 0,26 |
| L-фенилаланин | 0,73 |
| L-пролин | 1,16 |
| L-серин | 0,71 |
| L-треонин | 0,8 |
| L-триптофан | 0,32 |
| L-тирозин | 0,73 |
| L-валин | 1,04 |
| L-карнитин | 0,01 |
| таурин | 0,03 |
| L-глутамин | 1,34 |

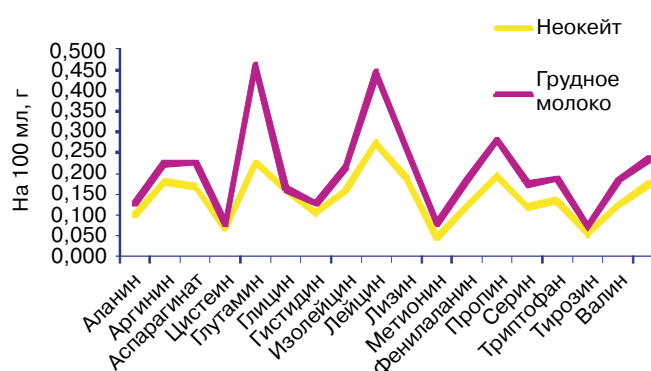


Рис. 4. Сравнительная оценка аминокислотного состава смеси «Неокейт» в рекомендованном разведении (15%) и грудного молока

Таблица 2. Пищевая ценность аминокислотной смеси «Неокейт»

| Ингредиенты | Единицы измерения | Состав смеси | |
|--------------------------------------|-------------------|------------------|--|
| | | на 100 г порошка | на 100 мл 15% готовой к употреблению смеси |
| Белковый эквивалент | г | 13,0 | 1,95 |
| Жиры, в т. ч.: | | | |
| насыщенные | г | 23,0 | |
| мононенасыщенные | г | 7,0 | 3,5 |
| полиненасыщенные (ПНЖК) | г | 10,6 | 1,0 |
| соотношение ω -6: ω -3 | г | 4,3 | 1,6 |
| длинноцепочечные ПНЖК | | 10 | 0,6 |
| среднецепочечные ПНЖК | % | 95 | |
| триглицериды | % | 5 | |
| Углеводы, в т.ч.: | | | |
| мальтодекстрин | г | 54 | |
| мальтотриоза | г | 43,7 | |
| мальтоза | г | 5,4 | 8,1 |
| декстроза | г | 3,8 | |
| декстроза | г | 1,1 | |
| Энергетическая ценность | ккал | 475 | 71 |
| Осмолярность | мОсмоль/кг | | 360 |

белкового эквивалента – 10% энергии, жиров – 45% энергии, углеводов – 45% энергии.

Характеристики основных пищевых веществ и энергетической ценности продукта представлены в табл. 2.

К первым клиническим исследованиям аминокислотной смеси «Неокейт» относятся работы Hill и соавторов [41, 42]. Авторы наблюдали 18 детей грудного возраста (средний возраст 7,5 мес) с множественной непереносимостью пищевых белков – коровьего молока, сои, казеиновых и сывороточных вариантов гидролизованных смесей, а также яиц, пшеницы, арахиса и рыбы, клинически проявлявшейся коликами, рвотой, беспокойством, атопическим дерматитом (АтД), нарушением роста. После 2-недельного использования продукта «Неокейт» отмечено значительное улучшение состояния детей. Через 2 мес была проведена двойная слепая плацебо-контролируемая нагрузка, при этом у 6 больных аллергические реакции развились на соевую формулу, у 2 – на сывороточный гидролизат, у 4 – на казеиновый гидролизат, в связи с чем использование смеси «Неокейт» было продолжено. Гипоаллергенный прикорм (рис, картофель, тыкву, цуккини, яблоко, грушу, курицу и телятину) вводили в рацион с интервалом от 2 до 4 нед – аллергические реакции развивались в среднем на 6 из 10 продуктов. 3-летний катмнез показал, что у большинства больных к 2 годам развилась толерантность к этим продуктам.

Первый опыт по использованию аминокислотной смеси «Неокейт» в России был получен нами в 1993 г. при проведении ее регистрационных исследований в НИИ питания РАМН. Продукт получали 18 детей в возрасте от 1,5 мес до 2 лет: 8 больных с тяжелым течением АтД вследствие поливалентной пищевой аллергии, 8 пациентов с синдромом мальабсорбции, 2 детей после обширной резекции тонкой кишки. Про-

должительность приема аминокислотной смеси «Неокейт» составляла от 2 нед до 1,5–2 мес. Установлено, что у 17 из 18 наблюдаемых больных использование указанного продукта оказалось высокоэффективным. Так, у 8 пациентов с тяжелыми формами синдрома мальабсорбции, дистрофией и длительной диареей применение смеси в течение 3–5 сут привело к нормализации консистенции и объема каловых масс, уменьшению метеоризма, с 3–4-го дня начиналась прибавка массы тела, составившая в среднем 32–34 г в сутки (750–1100 г в месяц). У 8 больных с распространенными проявлениями АтД через 3–4 нед от начала диетотерапии с использованием смеси «Неокейт» отмечалось стойкое угнетение кожных проявлений аллергии, суточная прибавка массы тела составила в среднем $25 \pm 1,2$ г (550–640 г за время наблюдения). Двум детям с обширной резекцией тонкой кишки смесь назначалась при переводе на энтеральное питание через назо-гастральный зонд. При этом у больных восстановился самостоятельный кашицеобразный стул, через 2 нед парентеральное питание было прекращено, и дети постепенно переводились на вскармливание смесью «Неокейт» из бутылочки. Спустя еще 3 нед удалось перевести детей на физиологический рацион с механическим и химическим щажением. За время наблюдения (1,5 мес) прибавка массы тела у этих пациентов составила 1400 и 950 г соответственно [43, 44].

К настоящему времени накоплен более чем 25-летний мировой опыт и сформирована доказательная база по применению аминокислотной смеси «Неокейт» в питании детей с различными заболеваниями и состояниями: множественной пищевой непереносимостью, аллергией к белкам коровьего молока, АтД, эозинофильным эзофагитом, гастро-эзофагеальным рефлюксом, синдромом «короткой кишки», младенческих коликах. Показано, что продукт «Неокейт» может использоваться для длительного проведения диетического лечения или в течение более короткого периода, например, в течение нескольких недель, для достижения стабилизации состояния ребенка. «Неокейт» также может применяться для диагностики аллергии к белкам коровьего молока. Установлено, что применение аминокислотной смеси способствует быстрому уменьшению симптомов аллергии у большинства детей со среднетяжелыми и тяжелыми кожными и гастроинтестинальными проявлениями аллергии. Так, в среднем за 3 дня устранялись гастроинтестинальные нарушения, за 14 дней проходили симптомы АтД, у 1/3 больных с непереносимостью смесей на основе гидролизатов белка отмечена их хорошая переносимость после курса терапии аминокислотной смесью [45,46].

Таким образом, у детей первого года жизни с пищевой аллергией, особенно при наличии гастроинтестинальных проявлений, выявляется

повышенная проницаемость кишечного барьера для макромолекул пищи. Это является важным патогенетическим обоснованием применения у этой категории больных специализированных смесей, созданных на основе свободных аминокислот.

Авторы благодарят за совместную работу д-ра биол. наук, профессора, В.К. Мазо, д-ра биол. наук И.В. Гмошинского, канд. мед. наук. Стаченкову С.В.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vighi G., Marcucci F., Sensi L. et al. Allergy and the gastrointestinal system. Clin Exp Immunol. 2008 Sep, 153 Suppl 1, p. 3-6.
2. Harry Wichers. Immunomodulation by food: promising concept for mitigating allergic disease? Received March 26, 2009. Revised April 30, 2009.
3. Gourbeyre P., Denery S., Bodinier M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. J. Leukoc Biol. 2011, Jan 13.
4. Балаболкин И.И., Мазо В.К., Никитина И.П., Саменкова Н.Ф. Всасывание белковых антигенов в желудочно-кишечном тракте при пищевой аллергии у детей. Педиатрия. 1988, № 5, с. 52-54.
5. Балаболкин И.И., Карсыбекова Л.М., Гершман Г.Б. и соавт. Морфофункциональные изменения тонкой кишки у детей с пищевой аллергией. Педиатрия. 1991, № 1, с. 38-42.
6. Морозов И.А., Лысиков Ю.А., Питран В.Р., Хвьяла С. Всасывание и секреция в тонкой кишке (субмикроскопические аспекты). М., «Медицина». 1988, 220 с.
7. Ногаллер А.М., Гушин И.С., Мазо В.К., Гмошинский И.В. Пищевая аллергия и непереносимость пищевых продуктов. М., Медицина. 2008, 336 с.
8. Ширина Л.И., Мазо В.К. Иммунологические последствия поступления пищевых белковых антигенов во внутреннюю среду организма. Вопр. питания. 1989, № 2, с. 11-17.
9. Strachan D.P. Hay fever, hygiene and household size. Br. Med. J. 1989, v. 299, p. 1259-1260.
10. Мазо В.К., Гмошинский И.В., Зорин С.Н., Шатерников В.А. Расщепление и всасывание в пищеварительном тракте взрослых крыс двух пищевых антигенов при их совместном введении. Бюл. эксп. биол. и мед. 1983, № 7, с. 77-79.
11. Николаевская В.Р., Черников М.П. Изучение переваривания белков молока в желудке в раннем возрасте. Вопр. питания. 1976, № 4, с. 33-36.
12. Уголев А.М. Физиология всасывания. Л., 1977, 667 с.
13. Jones E.A., Waldmann T.A. The mechanism of intestinal uptake and transcellular transport of Ig G in the neonate rat. J. Clin. Invest. 1972, v. 51, p. 2916-2927.
14. Walker W.A., Isselbacher K.J. Uptake and transport of macromolecules by the intestinal. Possible role in the clinical disorders. Gastroenterol. 1974, v. 67, No. 3, p. 531-550.
15. Rothberg R.M. Immunoglobulin and specific antibody synthesis during the first week of life of premature infants. J. Pediatr. 1969, v. 75, p. 391-399.
16. Matthews D.M., Laster L. Absorption of protein digestion products: a review. Gut. 1965, v. 65, p. 411-426.
17. Мазо В.К. Протеолиз белковых антигенов и всасывание экзогенных высокомолекулярных соединений в желудочно-кишечном тракте экспериментальных животных: Автореферат диссертации д-ра биол. наук. М., 1986, 45 с.
18. Мазо В.К., Гмошинский И.В., Зорин С.Н., Шатерников В.А. Расщепление и всасывание в пищеварительном тракте взрослых крыс двух пищевых антигенов при их совместном введении. Бюл. эксп. биол. и медицины. 1983, № 7, с. 77-79.
19. Мазо В.К., Саженкова Н.Ф., Гмошинский И.В., Ширина Л.И. Количественная оценка всасывания нерасщепленных белковых макромолекул и их крупных фрагментов из желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма. Вопр. питания. 1987, № 4, с. 43-48.
20. Мазо В.К., Морозов И.А., Ширина Л.И. Всасывание белковых макромолекул в желудочно-кишечном тракте взрослых млекопитающих. Усп. физиол. наук. 1989, № 3, с. 65-85.

21. Walker W.A. Absorption of protein fragments in developing intestine. Role in immunologic allergic reactions. *Pediatrics*. 1985, v. 75, No. 1, p. 167-171.
22. Walker W.A. Allergen absorption in the intestine. Implication on to food allergy in infants. *J. Allergy Clin. Imm.* 1986. v. 78, No. 78. p. 1003-1009.
23. Walker W.A. Pathophysiology of intestinal uptake and absorption of antigen in food allergy. *Ann. Allergy*. 1987, v. 59, No. 5, p. 7-16.
24. Jakobsson J. Gut absorption of macromolecules: a short communication in «Food allergy» ed. by Schmidt E. N.Y. 1988, p. 243-244.
25. Стаченкова С.В., Гмошинский И.В., Боровик Т.Э. и соавт. Диагностическое значение метода иммуноферментного тестирования проницаемости кишечного барьера для α -лактальбумина. *Педиатрия*. 1997, № 3, с. 45-48.
26. Mikael O.O., Savilant E., Sarnesto A. Human α -lactalbumin and β -lactoglobulin absorption in premature infants. *Pediatr. Res.* 1994, v. 35, No. 3, p. 344-347.
27. Liem J.J., Kozyrskyj A.L., Huq S.I., Becker A.B. The risk of developing food allergy in premature or low-birth-weight children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007, May, v. 119 (5), p. 651-654.
28. Raimondi F., Indrio F., Crivaro V. et al. Neonatal hyperbilirubinemia increases intestinal protein permeability and the prevalence of cow's milk protein intolerance. *Acta Paediatr.* 2008 Jun, v. 97(6), p. 751-753.
29. Дмитриев А.В., Гмошинский И.В., Мазо В.К., Дмитриева Н.В. Проницаемость барьера желудочно-кишечного тракта для α -лактальбумина женского молока у детей раннего возраста: возрастные, алиментарные и клинические корреляции. *Рос. вест. перинатол. и педиатрии*. 1998, № 5, с. 30-33.
30. Mayer L., Sperber L., Chan, et al. 2001. Oral tolerance to protein antigens. *Allergy* 56 (Suppl. 67), p. 12-15.
31. Dannanes A., Ingnas M., Johansson G.O., Foucard T. Intestinal uptake of ovalbumin in malabsorption and food allergy in relation to serum IgG antibody and orally administered sodium chomoglycate. *Clin. Allergy*. 1979, No. 9, p. 263-265.
32. Jackson P.G., Lessof M.N., Baker W.R. Intestinal permeability in patients with eczema and food allergy. *Lancet*. 1981, v. 1, p. 1285-1286.
33. Perdue M. Intestinal permeability. *Gut*. 1988, v. 29, No. 7, p. 1016-1018.
34. Pike M.G., Heddl R.J., Boulton P. Increased intestinal permeability in atopic eczema. *J. Invest. Dermatol.* 1986, v. 86, No. 2, p. 101-104.
35. Wuthrich B. Food allergy: definition, diagnosis, epidemiology, clinical aspects. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1996, v. 126, p. 770-776.
36. Reilhard M.C. Macromolecular absorption of food antigens in health and disease. *Ann. Allergy*. 1984, v. 53, No. 6 (pt 2), p. 597-600.
37. Dannanes A., Ingnas M., Johansson G.O., Foucard T. Intestinal uptake of ovalbumin in malabsorption and food allergy in relation to serum IgG antibody and orally administered sodium chomoglycate. *Clin. Allergy*. 1979, No. 9, p. 263-265.
38. Гмошинский И.В. Проницаемость кишечного барьера для макромолекул при некоторых патологических состояниях и воздействии алиментарных факторов (экспериментально-клиническое исследование). Автореферат диссертации д-ра биол. наук. М., 1997, 40 с.
39. Макарова С.Г. Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различные возрастные периоды. Диссертация д-ра мед. наук. М., 2008, 369 с.
40. Host A., Koletzko B., Dreborg S., Muraro A., Wahn U., Aggett P., Bresson J.L., Hernell O., Lafeber H., Michaelsen K.F., Micheli J.L., Rigo J., Weaver L., Heymans H., Strobel S., Vandenplas Y. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch. Dis. Child.* 1999, v. 81 (1), p. 80-84.
41. Hill D.J., Cameron D.J., Francis D.E. et al. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J. Allergy Clin Immunol.* 1995, v. 96, p. 386-394.
42. Hill D.J., Heine R.G., Cameron D.J. et al. The natural history of intolerance to soy and extensively hydrolyzed formula in infants with multiple food protein intolerance. *J. Pediatr.* 1999, v. 135, p. 118-121.
43. Стаченкова С.В. Кишечная проницаемость у новорожденных детей. Диссертация канд. мед. наук. М., 1997, 128 с.
44. Заключение о результатах клинической апробации продукта «Неокейт», утв. директором НИИ питания академиком РАН М.Н. Волгаревым. М., 1993, 5 с.
45. De Boissieu D., Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula. *J. Pediatr.* 2002, Aug; v. 141 (2), p. 271-273.
46. Vanderhoof J.A., Murray N.D., Kaufman S., Mack D.R. MD et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an under recognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J. Pediatr.* 1997, v. 131, p. 741-744.

Статья поступила 12.06.2011 г., принята к печати 16.06.2011 г.
Рекомендована к публикации Федосковой Т.Г.

GUT BARRIER FUNCTION IN YOUNG CHILDREN WITH FOOD ALLERGY AND CAPABILITIES OF SPECIALIZED AMINO ACID BASED FORMULAS USAGE

Makarova S., Borovik T., Yatsyk G., Zvonkova N.

Scientific Center of children's health Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: food allergy, gut permeability, intestinal barrier, cow's milk proteins allergy, atopic dermatitis, α -lactalbumin, dietotherapy, amino acids based formula, Neocate

The article includes a brief literature review of clinical and experimental studies of intestinal uptake and absorption of macromolecules. Results of own research of the gut permeability for human milk α -lactalbumin in premature infants (30–36 weeks) are presented. The study revealed a reduction of gut permeability during the first months of life regardless of gestation age and type of feeding. Absorption of human milk α -lactalbumin did not decrease in babies with allergy symptoms, which appeared during the first month after birth. Study of gut barrier function in infants with skin and gastrointestinal manifestations of food allergy has shown maintenance and further increasing of intestinal permeability for human α -lactalbumin during the first year of life. In this regard, the indications for the use of specialized amino acids based formula Neocate were considered and the results of its application were presented.