

Р. Ю. Тоболевич, Н. Д. Михалкевич
**ВЛИЯНИЕ ПРЕ- И ПОСТНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ
ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Е. Ю. Кирильчик
Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии,
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

R. U. Tobolevich, N. D. Michalkevich
THE INFLUENCE OF PRE - AND POSTNATAL FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF FOOD ALLERGY IN CHILDREN

Tutors: associate professor, Ph.D. E. U. Kirilchik
Department of Microbiology, Virology, Immunology
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Приведены результаты изучения влияния пре- и постнатальных факторов на развитие пищевой аллергии у детей, а также концентрации уробилиногена, как специфического продукта микробиоты кишечника.

Ключевые слова: пищевая аллергия, кишечная микробиота, уробилиноген.

Resume. The results of the study of the influence of pre - and postnatal factors on the development of food allergy in children, and the concentration of urobilinogen as a specific product of intestinal microbiota.

Keywords: food allergy, intestinal microbiota, urobilinogen.

Актуальность. В последнее десятилетие интерес к механизмам развития пищевой аллергии растет во всем мире, что связано с высокой распространенностью этой патологии. По последним данным Всемирной организации здравоохранения, частота пищевой аллергии достигает 2% среди взрослого населения и 8% - среди детского [2,4].

Для понимания патогенеза пищевой аллергии, а, следовательно, подходов к терапии и профилактике, необходимо знать особенности становления и функционирования иммунной системы у детей, особенности формирования нормальной микробиоты желудочно-кишечного тракта, начиная от момента зачатия ребенка.

Революционные достижения молекулярной генетики открыли дорогу для изучения микробиома, то есть микроорганизмов, которые живут на или внутри нашего организма. Недавние исследования указывают на центральную роль кишечной микробиоты в развитии пищевой аллергии [3,7]. Зарубежными авторами доказана способность микробиоты взаимодействовать с врожденной и приобретенной ветвями иммунной системы; вырабатывать эффекторные или толерантные ответы на различные антигены, а также модулировать иммунный ответ от клеточного развития до формирования органов и тканей [6,8].

Показано, что самые сильные ассоциации с развитием аллергической патологии связаны с особенностями микробной среды в первые 3 года жизни [7,9]. В настоящее время этот критический период еще более уточнен и определяется как период беременности и первые 100 дней жизни ребенка [1,5].

Микробиота является высокодинамичной средой, на которую влияют многочисленные факторы окружающей среды и пищевые факторы, определяющие ее

сложную роль в аллергических заболеваниях. Изучение влияния пре- и постнатальных факторов на риск развития пищевой аллергии является актуальной и перспективной задачей.

Цель: изучить влияние пре- и постнатальных факторов на развитие пищевой аллергии у детей, а также концентрацию уробилиногена, как специфического продукта микробиоты кишечника.

Задачи:

1. Установить факторы риска развития пищевой аллергии.
2. Определить концентрацию уробилиногена у здоровых детей и детей с аллергопатологией.

Материал и методы. Для получения необходимой информации разработаны индивидуальные анкеты, где учитывались антенатальные и постнатальные факторы: течение беременности и родов у матери, характер вскармливания новорожденного и грудного ребенка, наличие у него соматической патологии, особенности семейного статуса (рождение в многодетной семье), проживания (наличие домашних животных).

Критерием отбора служило наличие атопического аллергического заболевания у матери, отца и других членов семьи (отягощенный семейный аллергоанамнез).

В результате были сформированы контрольная группа (здоровые дети ($n=20$)) и опытная группа (дети с пищевой аллергией (младенческая форма атопического дерматита) и отягощенным семейным аллергоанамнезом ($n=40$)).

Дополнительно выполнен анализ мочи детей (0-3 мес.) с использованием диагностических тест-полосок «Уриполиан-11А», позволяющих качественно и полуколичественно определить кетоновые тела, белок, нитриты, билирубин, уробилиноген, глюкозу, кровь, лейкоциты, аскорбиновую кислоту, рН и относительную плотность мочи.

Результаты и их обсуждение. В 1989г. доктором Страчаном была предложена «гигиеническая гипотеза», согласно которой увеличение распространенности атопических заболеваний связано с низкой инфекционной заболеваемостью в раннем детстве и малым разнообразием микробиоты [4]. Полагалось, что риск развития аллергии будет снижен, если ребенок проживает в сельской местности, имеет много братьев и сестер и домашних животных. Однако последующими исследованиями не было обнаружено четкой корреляции между личной или домашней чистотой и повышенным риском развития аллергии [1,3].

Выполненный нами анализ показал, что наличие осложнений у матери и применение антибиотиков в период беременности встречалось у детей с атопическим дерматитом в достоверно большем проценте случаев ($42,5\% \pm 7,8$ по сравнению с $5\% \pm 5,0$ у детей без аллергопатологии ($p < 0.05$)) (таблица 1). Аналогично, к фактору риска развития аллергии следует отнести низкий вес при рождении ($30\% \pm 7,2$ в опытной группе детей по сравнению с $5\% \pm 5,0$ в контроле ($p < 0.05$)).

Достоверного влияния на развитие аллергии таких факторов, как рождение ребенка путем кесарева сечения, характер вскармливания, многодетность семьи, наличие домашних животных нами выявлено не было.

Табл. 1. Влияние пре- и постнатальных факторов на развитие пищевой аллергии

Показатель	Дети с пищевой аллергией (n=40)	Контрольная группа (n=20)
отягощенный аллергоанамнез	40(100%) - критерий отбора	0(0%)-- критерий отбора
осложнения беременности, прием антибиотиков	17(42,5%±7,8)*	1(5%±5,0)
кесарево сечение	13(32,5%±7,4)	3(15%±8,2)
низкий вес при рождении (до 3 кг)	12 (30%±7,2)*	1(5%±5,0)
искусственное вскармливание/ докорм молочными смесями	22(55%±7,9)	6(30%±10,5)
многодетная семья	5(12,5%±5,2)	1(5%±5,0)
домашние животные	17(42,5%±7,8)	9(45%±11,4)

* - достоверность различий при сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$)

Обращает на себя внимание факт более длительного протекания физиологической желтухи у 18 детей опытной группы (длительность составила 14 дней), в то время как в контрольной группе этот показатель не превышал 10 дней (45%±7,8, $p < 0,05$).

Дополнительно, нами выполнено определение концентрации уробилиногена в моче у детей контрольной и опытной групп. Уробилиноген является продуктом расщепления билирубина и может присутствовать в моче в концентрации до 17 мкмоль/л. К превышению нормативного показателя могут приводить воспалительные процессы в кишечнике, значительное разрушение эритроцитов, недостаточность почек. Результаты его исследования у детей с пищевой аллергией показывают достоверно более высокий уровень уробилиногена в моче по сравнению с детьми контрольной группы, не выходящий, однако, за рамки референтных значений (таблица 2).

Табл. 2. Концентрация уробилиногена в моче у здоровых детей и детей с пищевой аллергией

Показатель	Дети с пищевой аллергией (n=40)	Контрольная группа (n=20)
уробилиноген, мкмоль/л	13,3± 1,27*	4,9± 0,98

* - достоверность различий при сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$)

Выявленные изменения у детей с пищевой аллергией указывают на значимость нарушения энтерогепатической регуляции и функционального состояния кишечной микробиоты в развитии аллергопатологии.

Выводы:

1 Установлено достоверное влияние патологического течения беременности матери, в т.ч. с применением антибиотиков, а также низкого веса при рождении (до 3 кг) на развитие пищевой аллергии у детей.

2 Выявлена достоверно более высокая концентрация уробилиногена в моче у детей с пищевой аллергией, не выходящая, однако, за рамки референтных значений.

Литература

1. Абрахамссон, Т. Р., Ричард, Ю. У., Дженмалм, М. С. Кишечная микробиота и аллергия: значение периода беременности [Текст]* / Т. Р. Абрахамссон, Ю. У. Ричард, М. С. Дженмалм // Исследования в области педиатрии – 2015. – Т. 77. – С. 214–219.
2. Дюбкова, Т. П. Организация питания грудных детей при пищевой аллергии [Текст]* / Т. П. Дюбкова // Медицинская панорама. — 2006. — №1 (58). — С. 53–58.
3. Ding, T., Schloss, P. D. Dynamics and associations of microbial community types across the human body [Текст]* / T. Ding, P. D. Schloss // Nature. – 2014. – С. 357–360.
4. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma [Текст]* / M. C. Arrieta, L. T. Stiemsma, P. A. Dimitriu et al. // Sci. Transl. Med. – 2015. – V. 7. – P. 307-311.
5. Fujimura, K.E., Lynch, S.V. Microbiota in Allergy and the Emerging Relationship with the Gut Microbiome [Текст]* / K.E. Fujimura, S.V. Lynch // Curr. Opin. Pediatr. – 2016. – № 6(28). – С. 764–771.
6. Gritz, E. C., Bhandari, V. The human neonatal gut microbiome: a brief review [Текст]* / E. C. Gritz, V. Bhandari // Front. Pediatr. – 2015. – С. 3–17.
7. Gut microbiota and extreme longevity [Текст]* / E. Biagi, C. Franceschi, S. Rampelli et al. // Curr. Biol. – 2016. – С. 1480–1485.
8. Honda, K., Littman, D. R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease [Текст]* / K. Honda, D. R. Littman // Nature. – 2016. – С. 75–84.
9. The Bacterial Ecosystem of Mother’s Milk and Infant’s Mouth and Gut [Текст]* / E. Biagi, S. Quercia, A. Aceti et al. // Front. Microbiol. – 2017. – V. 8. – С.1214.
10. The intestinal microbiome in early life: health and disease [Текст]* / M. C. Arrieta, L. T. Stiemsma, N. Amenyogbe et al. // Front. Immunol. – 2014. – С. 427–432.