

© И. А. Кошкина, А. А. Полетаева, А. Б. Полетаев, 2014
УДК 616-056.3-074

И. А. Кошкина¹
докт. мед. наук

А. А. Полетаева¹

А. Б. Полетаев^{1, 2}
докт. мед. наук

¹ Медицинский исследовательский центр «Иммункулус», Москва

² НИИ нормальной физиологии РАН им. П. К. Анохина, Москва

Пищевая непереносимость: клиническая значимость и лабораторная диагностика

Пищевая непереносимость (ПН) является комплексным феноменом и зависит от нарушений в работе компонентов иммунной системы, ассоциированных со структурами желудочно-кишечного тракта. Частным случаем ПН является пищевая аллергия. В отличие от последней, ПН охватывает как немедленные, так и замедленные иммунопатологические реакции, то есть является существенно более широким понятием. Разные формы ПН могут опосредоваться биологически активными молекулами, избыточно секретируемыми иммунокомпетентными клетками (антитела *IgE*, *IgG₄*, некоторые цитокины и другие), а также собственно клетками иммунной системы (лимфоциты-эффекторы, регуляторные лимфоциты, макрофаги). ПН может обуславливать хронические воспалительные процессы, возникающие в стенках желудка, тонкой и толстой кишки, и являться причиной патологических изменений во многих других органах, непосредственно не относящихся к пищеварительной системе. Удобным и надежным инструментом выявления ПН в отношении разных пищевых продуктов является цитотоксический тест и его аналоги.

Ключевые слова: пищевая непереносимость, пищевая аллергия, цитотоксический тест

Der Mensch ist, was er isst —
Человек есть то, что он ест.
Людвиг Фейербах (1850)

Питание и болезни человека

Феномен аллергии на продукты питания широко известен. Распознавание не представляет трудностей, так как эта аллергия, как правило, протекает по типу немедленных аллергических реакций с участием антител классов *IgE* и *IgG₄* (аллергенспецифических реагинов) с ярко выраженными внешними проявлениями в виде крапивницы, зуда и т. п. Соответствующие симптомы возникают у некоторых индивидов практически сразу после приема определенных продуктов, например мандаринов, клубники, рыбы и других, к компонентам которых у данного индивида имеется патологическая сенсибилизация. Аллергия на продукты питания является частным случаем существенно более широкого и недостаточно изученного явления, обозначаемого как пищевая непереносимость (ПН), или гиперчувствительность к продуктам питания. Понятие ПН, помимо аллергии на продукты питания, включает и другие иммунопатологические реакции иммунокомплексного и замедленного типов.

ПН предопределяет способность организма полноценно усваивать некоторые продукты питания и их составляющие и может быть причиной индукции хронических воспалительных процессов в стенках желудка, тонкой и толстой кишки. Помимо этого, ПН может обуславливать патологические изменения в органах, непосредственно не относящихся к пищеварительной системе. Это связано с тем, что ПН может быть одной из причин дисбиоза организменной микрофлоры, индуцировать нарушения иммунорегуляции, вплоть до развития аутоиммунных процессов, и вызывать некоторые патологические сдвиги общего метаболизма.

Во всех проявлениях феномен ПН так или иначе базируется на многообразных нарушениях функционального состояния GALT (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*) — этого основного по массе анатомического компартмента иммунной системы, определяющего взаимосвязь характера диеты, состава кишечной микрофлоры и индивидуальных функционально-метаболических особенностей макроорганизма [1]. В условиях воздействия экзогенных токсических факторов, некоторых патогенных микроорганизмов, а также в силу индивидуальных генетически обусловленных причин, механизмы иммунорегуляции могут давать сбой или

Александр Борисович Полетаев
e-mail: a-b-poletaev@yandex.ru

их активность становится недостаточной. Это относится, прежде всего, к недостаточной активности *T*-регуляторного звена (*Treg FoxP3⁺ CD4⁺ CD25⁺* [2]), уровня продукции и секреции противовоспалительных цитокинов, но может касаться также любых других компонентов GALT (антигенпредставляющих дендритных клеток, макрофагов, *B*-лимфоцитов). В качестве ведущего патогенетического начала ПН может выступать и первичная ферментная недостаточность пищеварительной системы, приводящая к поступлению в межклеточные пространства, лимфоидную систему и общий кровоток избытка недостаточно гидролизированных чужеродных антигенов. Последнее может оказаться причиной постепенного развития ПН и индукции патологических иммунных реакций даже в условиях исходно нормальной функциональной активности механизмов иммунорегуляции.

При регулярном потреблении человеком индивидуально непереносимых пищевых продуктов (вызывающих ПН), негативная реакция организма в большей части случаев не видна сразу, и человек зачастую даже не чувствует дискомфорта (по крайней мере, поначалу). Однако при этом изо дня в день происходит постепенное формирование и развитие иммуновоспалительной реакции в стенках желудка, тонкой и/или толстой кишки и формирование хронического воспаления. На этом фоне чаще возникают и дольше длятся повторяющиеся инфекционно-воспалительные заболевания (фарингиты, тонзиллиты, бронхиты, отиты и другие), до некоторой степени провоцируемые ПН в отношении к какому-то (каким-то) продукту питания. При этом не следует думать, что какой-то продукт вызывает собственно фарингит или отит, но его постоянное потребление поддерживает более или менее выраженное генерализованное воспалительное состояние, которое облегчает возникновение локальных воспалительных процессов (чаще бактериального генеза) за пределами кишечной трубки [3]. К патологиям, причинно связанным с ПН, относят ревматоидный артрит и другие формы суставных заболеваний, экземы, нейродермиты, другие дерматиты, псориаз [4, 5]. В этих случаях, до назначения медикаментозного лечения или наряду с ним, необходимо выявить, какие именно продукты питания, добавки или пищевые консерванты провоцируют патологическую реакцию организма. Предполагается, что многие неврологические и психиатрические проблемы могут быть прямо связаны с особенностями рациона питания [6]. Особенно боль-

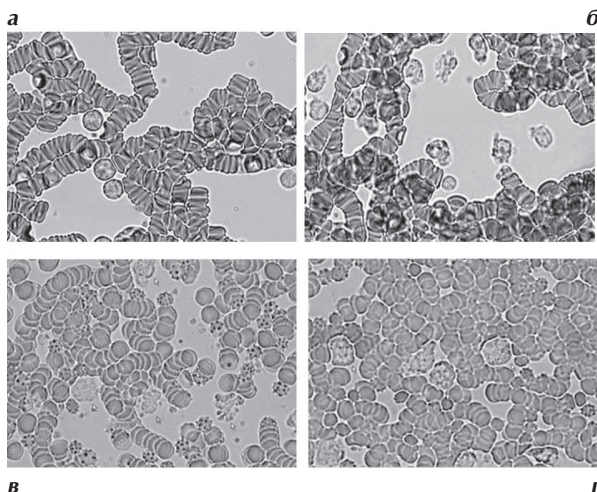
шая роль уделяется неадекватному пищевому рациону в развитии аутизма [7]. Тесно связана с ПН и сердечно-сосудистая патология (гипертензия, аритмии, отечность и другая), метаболический синдром и другие эндокринно-метаболические нарушения [8, 9]. Весьма существенно и то, что ПН является одним из важнейших факторов, обуславливающих возникновение злокачественных процессов в разных органах и тканях, а особенности питания весьма заметно влияют на динамику развития онкологических процессов [10].

Сказанного достаточно, чтобы сделать важный вывод — правильный, индивидуально подобранный рацион питания может играть фундаментальную роль в предотвращении развития многообразных патологических изменений в организме. Соответственно, при выработке подходов к лечению и/или профилактике, по сути, любого заболевания необходимо обращать внимание на подбор рациона питания. Это положение необходимо рассматривать в качестве одного из основополагающих моментов будущей персонализированной превентивной медицины, в которой нутрициология может стать, по всей вероятности, одним из краеугольных камней.

Лабораторная диагностика пищевой непереносимости

Для диагностики ПН и ее отдельных проявлений применяют разные подходы. По большей части, предпочтение отдается иммуноферментному определению алергенспецифических антител классов *IgE* и *IgG₄* в силу как простоты, так и кажущейся объективности соответствующих методов. Однако в силу того, что отмеченные антитела-реагины являются лишь частным примером, а развитие ПН зависит от изменений синтеза и секреции многих факторов, определение сывороточных концентраций реагинов нередко не позволяет получить объективного суждения об индивидуальной переносимости/непереносимости тех или иных пищевых продуктов. В этой связи мы рекомендуем отдавать предпочтение методам и подходам, позволяющим получить наиболее интегральную оценку реактивности индивида на пищевые продукты и их компоненты. Возможно, одной из таких информативных и неплохо адаптированных к клинической практике технологий является метод биопроб (биоэссей), получивший наименование Cytotoxic Test® (Цито-Тест).

Сравнительные лабораторные исследования наиболее распространенных методов выявления



Реакции клеток крови пациента при пищевой непереносимости (ПН) разной выраженности

Препараты: неокрашенные образцы цитратной крови пациента (разбавление 1:10), нанесенные на предметные стекла с антигенами пищевых продуктов, ковалентно связанными с поверхностью стекол, ув. 40; а — реакция 1-й степени: отсутствие реакции на компоненты пищи; монохромные эритроциты агрегированы в характерные «столбики»; лейкоциты имеют нормальную структуру, их мембраны не нарушены; б — реакция 2-й степени: слабая степень ПН; монохромные эритроциты в «столбиках»; нарушений их структуры не выявляется; лейкоциты выглядят отечными, наблюдается повреждение мембран некоторых лимфоцитов; в — реакция 3-й степени: выраженная ПН; большая часть гипохромных эритроцитов находится вне «столбиков»; лейкоциты вакуолизованы и, в основном, разрушены; отмечается повреждение поверхностных мембран значительной части лейкоцитов с потерей ими цитоплазматических гранул; г — реакция 4-й степени: резко выраженная степень ПН; столбики эритроцитов отсутствуют, все эритроциты гипохромны; все лейкоциты разрушены, полное излитие внутреннего их клеточного содержимого за пределы разрушенных поверхностных мембран

ПН, проводившиеся под эгидой Министерства здравоохранения Италии в 2004 г. [11], показали, что именно Цито-Тест является наиболее информативным и наиболее чувствительным методом в сравнении с тестами на анализ сывороточного содержания антител *IgE* и разных подклассов *IgG*, направленных к антигенам пищевых продуктов. В этих исследованиях принимали участие взрослые лица обоего пола 18–60 лет, страдавшие уртикарными сыпями (крапив-

ница), синдромом раздраженного кишечника, вздутием кишечника, мигренями и др. Интересно, что оценки ПН, выполнявшиеся с помощью Цито-Теста, в наибольшей доле случаев позволили правильно определить непереносимость некоторых продуктов, присутствовавших в рационах обследованных лиц [11].

В основе технологии Цито-Теста лежит феномен изменения морфологии лимфоцитов, в первую очередь их объема, меняющегося в результате клеточного отека и набухания, при их контакте с антигенными компонентами пищевых продуктов, к которым имеется индивидуальная иммунообусловленная непереносимость (рисунок). Еще в 1947 г. Т. L. Squier и Н. J. Lee [12] *in vitro* наблюдали резкое снижение числа лейкоцитов в биопробах от пациентов с аллергией после введения им соответствующих пищевых продуктов. В работе 1956 г. А. Black [13] рекомендовал рассматривать изменение морфологии лейкоцитов как указание на аллергические реакции. Его наблюдения касались поведения лейкоцитов *in vitro* в присутствии плазмы крови пациентов и аллергена. В случае обнаружения специфических антител против аллергена, полиморфноядерные лейкоциты давали токсичные реакции с последующей гибелью клеток, наступавшей в течение короткого промежутка (от 15 мин до нескольких часов). Острая немедленная реакция была типична для случаев выраженной чувствительности к аллергену. Сходные выводы были сделаны В. Waksman [14] в работе «Клеточные и гуморальные аспекты гиперчувствительности». Подобные исследования стали основой предложенного Т. К. Вуан и М. Вуан [15, 16] в начале 60-х гг. XX в. метода выявления пищевой непереносимости, получившего название тест Брайенов, или лейкоцитотоксический тест (цитотоксический тест).

С 1984 г. известные клинические специалисты-нутрициологи М. Mandatory, С. Rizzo и Е. Lauretto [17, 18] выполнили стандартизацию метода — при этом сделали тест более простым, повторяемым, воспроизводимым, надежным — и начали широкое внедрение метода Цито-Теста в клинко-диагностическую практику.

Надежность и достоверность результатов, получаемых с помощью Цито-Теста, была подтверждена результатами клинических исследований, в том числе наблюдениями, свидетельствующими о положительной динамике в состоянии пациентов с разного рода иммуноопосредованными формами патологических из-

менений, воздерживающихся от продуктов, вызывавших ПН (в среднем в течение 60 дней) [17, 18].

Как свидетельствуют наши собственные наблюдения, терапия ПН в большинстве случаев вполне успешно осуществляется без применения каких-либо фармакологических препаратов — с помощью простого исключения из рациона продуктов, выраженная реакция на которые была обнаружена в Цито-Тесте. Согласно рекомендациям профессора С. Rizzo, период исключения соответствующих продуктов, в зависимости от степени выраженности реакции, обычно варьирует от 2 до 6 мес. Целью исключения продуктов является клиренс организма от антигенов, вызывавших индивидуальные иммунопатологические реакции. Пациенту рекомендуется также исключить продукты, которые относятся к тому же биологическому семейству или имеют схожий состав по группам антигенов (родственные продукты) из-за возможности перекрестной реакции. Примерные группы схожих по антигенному составу продуктов даны в *таблице*.

Важно отметить, что ПН в отношении того или иного продукта питания имеет, как правило, транзиторный характер и со временем угасает.

В случае, если пациент соблюдает необходимый период воздержания от продукта ПН (вызывавшего позитивную реакцию в Цито-Тесте), в последующем можно снова попытаться включить его в рацион. При этом рекомендуется избегать ежедневного потребления данного продукта, что может вновь спровоцировать нежелательные иммунопатологические реакции. После окончания периода воздержания, С. Rizzo рекомендует постепенное введение соответствующих продуктов в рацион малыми дозами, начиная с родственных продуктов. Каждый дополнительный новый продукт из рассматриваемой биологической группы рекомендуется вводить последовательно, через 4–5-дневные интервалы.

Эмпирически определенные сроки исключения продуктов, необходимые для регрессии ПН, позволяют предполагать, что феномены угасания патологических реакций так или иначе оказываются связанными с активацией механизмов иммунорегуляции (*T*-зависимой?) и индукции активной толерантности. Дальнейшее углубленное изучение этих вопросов будет способствовать разработке наиболее рациональных алгоритмов клинической нутрицевтики, в том числе далеко выходящих за рамки лечения пищевой непереносимости.

**Группы продуктов со сходным антигенным составом
[по Mandatori M., Rizzo C., 2002]**

Группа продуктов	Продукт	Сходные продукты
Семейство злаковых	пшеница мягких сортов	овес, гречиха, кукуруза, пшено, рожь, полба, рис, ячмень (перловая крупа), пшеница твердых сортов
	пшеница твердых сортов	овес, гречиха, кукуруза, пшено, рожь, полба, рис, ячмень (перловая крупа), пшеница мягких сортов
	рис	овес, гречиха, кукуруза, пшено, рожь, полба, ячмень (перловая крупа), пшеница мягких/твердых сортов
	кукуруза	овес, гречиха, пшено, рожь, полба, рис, ячмень (перловая крупа), пшеница мягких/твердых сортов
	гречиха	овес, кукуруза, пшено, рожь, полба, рис, ячмень (перловая крупа), пшеница мягких/твердых сортов
	ячмень (перловая крупа)	овес, гречиха, пшено, рожь, полба, рис, кукуруза, пшеница мягких /твердых сортов
Семейство бобовых	соя	чечевица, фасоль, нут, горох, бобы, арахис, солодка
	фасоль	чечевица, нут, горох, бобы, арахис, солодка, соя
	горох	чечевица, нут, фасоль, бобы, арахис, солодка, соя
	чечевица	соя, фасоль, нут, горох, бобы, арахис, солодка
Молочные и мясные продукты	молоко коровье	мясо крупного рогатого скота, баранина
	молоко козье	мясо крупного рогатого скота, баранина
	мясо крупного рогатого скота	молоко коровье, молоко козье, баранина
Отряд куриных	яйца	мясо курицы, мясо индейки
	мясо куриное	яйца, мясо индейки

Окончание таблицы

Группа продуктов	Продукт	Сходные продукты
Семейство паслёновых	помидор	картофель, баклажан, острый перец, сладкий перец
	картофель	баклажан, острый перец, сладкий перец, помидор
	сладкий перец	баклажан, острый перец, картофель, помидор
Рыбы	тунец	рыба-меч, лаврак (бранзино, морской судак), сельдь, треска, форель, семга
	форель	рыба-меч, лаврак (бранзино, морской судак), сельдь, треска, тунец, семга
	семга	рыба-меч, лаврак (бранзино, морской судак), сельдь, треска, форель, тунец
	треска	рыба-меч, лаврак (бранзино, морской судак), сельдь, семга, форель, тунец
Тонизирующие напитки	кофе	чай, какао, кола, каркаде, матэ, шиповник
	чай	кофе, какао, кола, каркаде, матэ, шиповник
	какао	чай, кофе, кола, каркаде, матэ, шиповник
Косточковые	яблоко	миндаль, персик, клубника, черешня, абрикос, слива, груша
	клубника	миндаль, персик, яблоко, черешня, абрикос, слива, груша
	черешня	миндаль, персик, клубника, яблоко, абрикос, слива, груша
	персик	миндаль, черешня, клубника, яблоко, абрикос, слива, груша
	миндаль	черешня, персик, клубника, яблоко, абрикос, слива, груша
Подсемейство цитрусовых	апельсин	бергамот, цедр, лимон, мандарин, грейпфрут
	лимон	бергамот, цедр, апельсин, мандарин, грейпфрут
Семейство сложноцветных	ромашка	салат-латук, подсолнечник, цикорий, артишок
	артишок	салат-латук, подсолнечник, цикорий, ромашка
	цикорий	салат-латук, подсолнечник, артишок, ромашка
Семейство лилейных	чеснок	спаржа, лук, лук-порей
	лук	чеснок, спаржа, лук-порей
Ракообразные	креветки	омар, ракообразные, краб
Подсемейство фазановых	индюшатина	—
Семейство маслиновых	оливки	—
Семейство банановых	банан	—
Семейство пальмовых	ананас	кокос, финики
Семейство крыжовниковых и виноградных	виноград	красная смородина, черная смородина, крыжовник
Семейство зонтичных	морковь	сельдерей, петрушка, фенхель, анис, кориандр (кинза)
Семейство капустных	цветная капуста	савойская капуста, репа, редиска, кресс-салат, горчица, руккола
Семейство ореховых	гречкий орех	лесной орех (фундук)

Литература

1. Salminen S., Bouley C., Boutron-Ruault M.-C. et al. Rowland Functional food science and gastrointestinal physiology and function // Brit. J. Nutr. 1998. Vol. 80. (Suppl. 1). S. 147–171.
2. Zhang L., Zhao Y. The regulation of Foxp3 expression in regulatory CD4(+)CD25(+)T cells: multiple pathways on the road // J. cell. Physiol. 2007. Vol. 211. P. 590–597.
3. Галимова Е. С., Нуртдинова Г. М., Кучер О. И. и др. Заболевания органов пищеварения у больных бронхиальной астмой // Фундаментальные исследования. 2010. № 1. С. 36–40.
4. Ногаллер А. М. Аллергия и хронические заболевания органов пищеварения. М., 1993.
5. Мелешкина А. В., Жолобова Е. С. Некоторые аспекты патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных ювенильными артритами // Рос. педиат. журн. 2003. № 5. С. 29–31.
6. Bourre J. M. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 2: macronutrients // J. Nutr. Hlth. Aging. 2006. Vol. 10. P. 386–399.
7. <http://www.popeskidsplace.org/pdf/NutritionSharonFeucht.pdf>
8. Melanson K. J. Dietary factors in reducing risk of cardiovascular diseases // Amer. J. Lifestyle Med. 2007. Vol. 1. P. 24–28.
9. Boden G., Shulman G. I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction // Europ. J. clin. Invest. 2002. Vol. 32(suppl). P. 14–23.
10. Серван-Шрайбер Д. Антирак. М.: Рипол-Классик, 2013.
11. Ministero della Sanita, Programma per la ricerca corrente degli IRCCS, <http://www.aepfarma.ro/website/pdf/cytotoxic/it/6/6.pdf>. 2004. 4–6.
12. Squier T. L., Lee H. J. Lysis in vitro of sensitized leukocytes by ragweed antigen // J. Allergy. 1947. Vol. 18. P. 156.
13. Black A. P. A New Diagnostic Method in Allergic Disease // Pediatrics. 1956. Vol. 17. P. 716–723.
14. Waksman B. H. Cellular and Humoral Aspects of the Hypersensitive States: A symposium held at the New York Academy of Medicine (Section on Microbiology, Symposium No. 9) / Ed. H. S. Lawrence et al. New York, Cassell London, 1959. P. 167.
15. Bryan W. T., Bryan M. P. Cytotoxic Reactions in the Diagnosis of Food Allergy // Laryngoscope. 1969. Vol. 79. P. 1453–1472.
16. Bryan W. T., Bryan M. P. The Application of In Vitro Cytotoxic Reactions to Clinical Diagnosis of Food Allergy // Laryngoscope. 1960. Vol. 70. P. 810–824.
17. Mandatori M. Manuale delle allergie e intolleranze alimentari / Ed. T. Nuove. Milano, 1998.
18. Mandatori M., Rizzo C. Ecologia clinica ed intolleranze alimentari / Ed. T. Nuove. Milano, 1999. P. 96.

I. A. Koshkina¹, A. A. Poletaeva¹, A. B. Poletaev^{1,2}

¹Medical Research Centre «Immunculus», Moscow

²P. K. Anokhin Institute of Normal Physiology RAMS, Moscow

Food intolerance: clinical significance and laboratory diagnosis

Food intolerance (FI) is a complex phenomenon and is dependent on the disturbances in the immune system components associated with the structures of the gastrointestinal tract. A special case of FI is a food allergy. Unlike the latter, FI covers both acute and delayed immunopathological reaction, i.e. it is essentially a broader concept. Different forms of FI may be mediated by biologically active molecules secreted excessively by immunocompetent cells (anti *IgE*, *IgG₄*, certain cytokines, and others), as well as cells of the immune system itself (effector cells, regulatory lymphocytes, macrophages). FI may cause the chronic inflammatory processes that occur in the walls of the stomach, small intestine and colon, and cause pathologic changes in many organs not directly related to the digestive system. Convenient and reliable tool to identify the FI for different food is cytotoxicity test and its analogs.

Keywords: food intolerance, food allergy, the cytotoxic test