

Фекальный уровень зонулина как прогностический маркер атопического марша у детей с пищевой аллергией

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-31-41>

УДК 616.34-092.19

Дата поступления: 22.05.2024

Дата принятия: 31.07.2024

Дата публикации: 30.09.2024

**Приходченко Н. Г., Шуматова Т. А., Коваленко Д. В.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 690002, Владивосток, проспект Острякова, 2, Россия

Приходченко Нелли Григорьевна — д. м. н., доцент, профессор Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-2106-2572, e-mail: prikhodchenko_n@mail.ru.

Шуматова Татьяна Александровна — д. м. н., профессор, директор Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-003-2668-8483, e-mail: shumatov@mail.ru.

Коваленко Дарья Вадимовна — ассистент Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-4852-6103, e-mail: sunny.dashu@mail.ru.

Аннотация

Актуальность. Дебют аллергических заболеваний чаще всего происходит в раннем детском возрасте с появления пищевой аллергии, что в последующем может привести к реализации атопического марша. Повышенная проницаемость кишечника при высокой продукции зонулина, основного модератора плотных контактов кишечника, может являться важным звеном развития коморбидных аллергических заболеваний.

Материалы и методы. С целью изучения значимости фекального зонулина как маркера прогнозирования атопического марша у детей с пищевой аллергией было проведено кросс-секционное ретроспективное исследование 73 детей в возрасте 5 лет, у которых на первом году жизни был выставлен диагноз пищевой аллергии (ПА) к белкам коровьего молока. У всех детей при постановке диагноза на первом году жизни в кале определяли содержание зонулина методом ELISA.

Результаты. В результате динамического наблюдения все дети с пищевой аллергией были разделены на 2 группы: первую группу составили дети с пищевой аллергией, у которых в течение 5 лет развился аллергический ринит и (или) бронхиальная астма (I группа, n = 39), вторую группу составили 34 ребенка с пищевой аллергией, которые не реализовали атопический марш в течение 5 лет наблюдения (II группа, n = 34). Наше исследование показало статистически значимые различия в фекальном уровне зонулина на первом году жизни: I группа Me = 2,39 нг/мл (Q1-Q3: 1,78–2,65 нг/мл), II группа Me = 1,85 нг/мл (Q1-Q3: 0,49–0,91 нг/мл), p = 0,034. Выявлены сильные прямые корреляционные связи (коэффициент корреляции Спирмена S = 0,681 (p < 0,05)) между уровнем зонулина в кале в дебюте заболевания и развитием аллергического ринита и (или) бронхиальной астмы до 5 лет, данные подтверждены при сравнении площадей под кривыми при проведении ROC-анализа, AUC при изучении фекального зонулина как прогностического маркера риска реализации атопического марша у детей составляет 0,887, оптимальный порог (точка отсечения) 1,94 нг/мл.

Выводы. Фекальный уровень зонулина у детей с пищевой аллергией может являться эффективным прогностическим маркером развития атопического марша, его значение в кале выше 1,94 нг/мл свидетельствовало о высоком риске развития у детей с пищевой аллергией к белкам коровьего молока аллергического ринита и (или) бронхиальной астмы в течение 5 лет.

Ключевые слова: фекальный уровень зонулина, атопический марш, пищевая аллергия, дети, проницаемость кишечного барьера

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Приходченко Н. Г., Шуматова Т. А., Коваленко Д. В. Фекальный уровень зонулина как прогностический маркер атопического марша у детей с пищевой аллергией. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 3: 31–41. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-31-41>

Для корреспонденции:

Приходченко Нелли Григорьевна, д. м. н., доцент, профессор Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета.

Адрес: 690002, Владивосток, проспект Острякова, 2, Россия.

E-mail: prikhodchenko_n@mail.ru.

For correspondence:

Nelli Grigorievna Prikhodchenko, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University.

Address: 2, Ostryakov Avenue, 690002, Vladivostok, Russia.

E-mail: prikhodchenko_n@mail.ru.

Fecal zonulin as a prognostic marker of atopic march in children with food allergy

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-31-41>

Date of receipt: 22.05.2024

Date of acceptance: 31.07.2024

Date of publication: 30.09.2024

Nelli G. Prihodchenko, Tatiana A. Shumatova, Daria V. Kovalenko

Pacific State Medical University, 2, Ostryakov Avenue, 690002, Vladivostok, Russia

Nelli Grigorievna Prihodchenko — Dr. Sci., Associate Professor, Professor, Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-2106-2572, e-mail: prihodchenko_n@mail.ru.

Tatyana Alexandrovna Shumatova — Dr. Sci., Professor, Director of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University, ORCID ID: 0000-003-2668-8483, e-mail: shumatrov@mail.ru.

Daria Vadimovna Kovalenko — assistant of Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-4852-6103, e-mail: sunny.dashu@mail.ru.

Abstract

Introduction. The onset of allergic diseases most often occurs in early childhood with the onset of food allergies, which can subsequently lead to the implementation of the atopic march. Increased intestinal permeability with high production of zonulin, the main moderator of intestinal tight junctions, can be an important link in the development of comorbid allergic diseases.

Material and methods. In order to study the significance of fecal zonulin as a marker for predicting the atopic march in children with food allergy, a cross-sectional retrospective study was conducted on 73 children aged 5 years who were diagnosed with food allergy (FA) to cow's milk proteins in the first year of life. In all children, when the diagnosis was made in the first year of life, the content of zonulin in feces was determined using the ELISA method.

Results. As a result of dynamic observation, all children with food allergy were divided into 2 groups: the first group consisted of children with food allergy who developed allergic rhinitis and/or bronchial asthma within 5 years (group I, n = 39), group 2 consisted of 34 children with food allergy who did not implement the atopic march within 5 years of observation (group II, n = 34). Our study showed statistically significant differences in the fecal zonulin level in the first year of life: group I Me = 2.39 ng/ml (Q1-Q3: 1.78–2.65 ng/ml), group II Me = 1.85 ng/ml (Q1-Q3: 0.49–0.91 ng/ml), p = 0.034. Strong direct correlations were found (Spearman correlation coefficient S = 0.681 (p < 0.05)) between the zonulin level in feces at the onset of the disease and the development of allergic rhinitis and/or bronchial asthma up to 5 years of age, the data were confirmed by comparing the areas under the curves during ROC analysis, AUC in the study of fecal zonulin as a prognostic marker of the risk of atopic march in children is 0.887, the optimal threshold (cutoff point) is 1.94 ng/ml.

Conclusions. Fecal zonulin level in children with food allergy can be an effective prognostic marker of atopic march development, its values in feces above 1.94 ng/ml allow us to predict with a high degree of probability the risk of atopic march development in children with food allergy to cow's milk proteins within 5 years.

Keywords: fecal zonulin level, atopic march, food allergy, children, intestinal barrier permeability

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

For citation: Prihodchenko N. G., Shumatova T. A., Kovalenko D.V. Fecal zonulin as a prognostic marker of atopic march in children with food allergy. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 3: 31–41. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-31-41>

Глобальным бременем для системы здравоохранения и качества жизни пациентов в целом является повсеместное увеличение частоты встречаемости, продолжительности и тяжести аллергических заболеваний, что отмечается в последние несколько десятилетий. Аллергические заболевания наиболее часто начинают проявляться у детей раннего возраста, и стартовым заболеванием является пищевая аллергия (ПА), которая с каждым годом встречается все чаще. Согласно данным различных авторов, до 10% детей первого года жизни в настоящее

время страдает пищевой аллергией [1, 2]. Также отмечено, что дети с ПА в раннем возрасте в более позднем возрасте имеют повышенный риск развития других аллергических заболеваний, в том числе и после приобретения иммунной толерантности к первичным пищевым аллергенам, что способствует реализации атопического марша (АМ) [3, 4]. АМ характеризуется значительными затратами для системы здравоохранения и для семей, и является практически самым дорогостоящим аллергическим состоянием [5, 6].

Рядом авторов было выявлено, что развитию клинических проявлений ПА у детей предшествует повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника для макромолекул [7, 8]. Так, авторы указали на наличие связи между повышенной проницаемостью кишечного барьера и развитием аллергических заболеваний дыхательной системы (аллергический ринит и бронхиальная астма), установлена прямая корреляционная связь между тяжестью заболеваний и проницаемостью кишечника [7]. Настоящий факт может быть объяснен тем, что одновременное наличие дефектов слизистой оболочки может отмечаться во многих органах, и, в свою очередь, антигенная нагрузка и влияние факторов окружающей среды могут привести к появлению клинических проявлений этого дефекта изначально в одном органе с последующим присоединением симптомов поражения со стороны других органов и систем [9, 10]. Так, например, в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и бронхов наблюдались одинаковые гистологические изменения [11, 12].

В настоящее время, обнаружен только один физиологический посредник, отвечающий за регуляцию проницаемости кишечника, и им является человеческий зонулин [13, 14]. Было показано, что зонулин обратимо открывает плотные соединения в рецепторе, активируемом протеазой 2 (PAR2), и рецепторе эпидермального фактора роста (EGFR), что приводит к смещению ZO-1 из плотного соединения. В физиологических условиях существует жесткий контроль транспорта антигена слизистой оболочки (отбор антигена), который в сочетании со специфическими иммунными клетками и медиаторами хемокинов и цитокинов приводит к анергии и, следовательно, к толерантности слизистой оболочки [14]. Неадекватная выработка повышенного количества зонулина с последующей потерей барьерной функции кишечника приводит к транспорту антигена из просвета в собственную пластинку, вызывает врожденные и иммунорегуляторные реакции, формируя провоспалительную микросреду. Если этот процесс продолжается, устанавливается адаптивный иммунный ответ, вызывающий выработку провоспалительных цитокинов, в том числе гамма-интерферона (IFN- γ) и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), которые приводят к дальнейшему открытию парацеллюлярного пути и пассажу антигенов, создавая порочный круг [15]. Более того, было

показано, что презентация антигена в макрофагах человека регулируется зонулином. Это изменяет профиль цитокинов и приводит к переходу от иммунной толерантности к патологическим реакциям с последующим возникновением аллергического или хронического воспалительного заболевания, природа которого зависит от генетического статуса человека, определяющего, какой орган или ткань станет мишенью для воспалительного процесса [16]. Повышение проницаемости кишечника вследствие увеличения уровня зонулина является ключевым фактором повышенной чувствительности к экзогенным аллергенам и реализации атопического марша [15–16].

ЦЕЛЬ настоящего исследования состояла в изучении значимости фекального уровня зонулина как маркера прогнозирования атопического марша у детей с пищевой аллергией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Данная работа является продолжением и дополнением к научно-исследовательским работам, выполняемым ФГБОУ ВО ВГМУ Минздрава России. Некоторые результаты данного исследования были опубликованы ранее [17–18]. Было проведено кросс-секционное ретроспективное исследование 73 детей в возрасте 5 лет, у которых на первом году жизни был выставлен диагноз пищевой аллергии (ПА) к белкам коровьего молока. Диагноз был выставлен в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями, рекомендациями Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии. Исследование sIgE к коровьему молоку для подтверждения диагноза проводилось с помощью анализатора PHADIA 250 (технология ImmunoCAP, диапазон измерения sIgE к молекулярным компонентам составляет от 0,10 до 100 kUA/l). Группу сравнения составили 20 здоровых детей контрольной группы, с неотягощенным аллергическим анамнезом. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании.

У всех детей при постановке диагноза на первом году жизни в кале определяли содержание зонулина — с использованием реактивов фирмы Immundiagnostik (Германия) методом энзим-связанного иммуносорбентного анализа (ELISA — enzyme-linked immunosorbent assay). Всем детям

Таблица 1. Средние значения, медиана, интерквартильный размах фекального уровня зонулина у детей с пищевой аллергией и здоровых детей (таблица автора)

Table 1. Mean values, median, interquartile range of fecal zonulin levels in children with food allergy and healthy children (author's table)

Зонулин, нг/мл	ПА (n = 73)	Контрольная группа (n = 20)
Среднее	2,18	0,76
Минимум	0,84	0,26
Максимум	4,64	1,51
Среднее отклонение	0,35	0,19
Медиана	2,28	0,705
Квартиль 1	1,75	0,49
Квартиль 3	2,65	0,91

с пищевой аллергией была назначена строгая элиминационная диета с исключением белка коровьего молока. Динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 5 лет.

Обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 13.3 фирмы StatSoft Inc. (США). Использовались методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me (Q1; Q3)). Непараметрический тест Манна — Уитни рассчитывали для сравнения количественных показателей, коррекция на множественность сравнений проводилась по методу Холма. Корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Спирмена использовали для определения связи, ее степени и значимости различий между признаками. Чувствительность (Se), а также специфичность (Sp) выявленных предикторов была оценена с помощью ROC-кривых, были определены пороги отсечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний возраст детей на момент постановки диагноза составил 7,0 [4,0–10,0] месяцев, 48 (65,7%) мальчиков и 25 (34,3%) девочек. Первые симптомы пищевой аллергии возникали в первые шесть месяцев жизни у 50 детей (68,5%), при этом у 27,4% (n = 20) в первые три месяца жизни.

Наиболее частым проявлением пищевой аллергии на момент постановки диагноза в нашем исследовании являлись гастроинтестинальные симптомы (срыгивания и рвота, изменение характера и нарушение консистенции стула, плохие прибавки в массе тела, синдром мальабсорбции), которые

отмечались у 78% детей (n = 57). Неустойчивый характер стула имели 50 детей (68,5%), кишечные колики и повышенное газообразование — 27 детей (36,9%), диарейный синдром был характерен для 18 пациентов (24,7%), запоры — у 12 детей (16,4%), срыгивания отмечались у 49 пациентов (67,1%), рвота у 9 детей (12,3%).

Кожные симптомы отмечались у 49 пациентов (67,1%). При этом у большинства детей (n = 42, 57,5%) кожные проявления носили легкий характер, быстро регрессировали на фоне проводимых диетических лечебных мероприятий и наружной терапии. У 4 детей (5,5%) кожный синдром проявлялся в виде уртикарных высыпаний после употребления продуктов, содержащих коровье молоко, высыпания проходили самостоятельно или при применении антигистаминных препаратов.

У 45,2% (n = 33) детей имелось сочетание симптомов поражения кожи и желудочно-кишечного тракта, кожные симптомы у этих детей отличались более выраженными высыпаниями, торпидными к применяемой терапии.

У всех детей с пищевой аллергией в период острых клинических проявлений при постановке диагноза было проведено определение уровня фекального зонулина (таблица 1). Наше исследование показало статистически значимое (p = 0,014) повышение содержания фекального зонулина у пациентов с ПА (Me = 2,28 нг/мл, Q1-Q3: 1,75–2,65 нг/мл) по сравнению с показателями контрольной группы (Me = 0,76 нг/мл, Q1-Q3: 0,49–0,91 нг/мл).

В результате динамического наблюдения было установлено, что толерантность к белку коровьего молока сформировало 15,1% детей (n = 11) в воз-

расте 2 лет, 41,1 % детей ($n = 30$) в возрасте 3 лет, 36,9 % детей ($n = 27$) в возрасте 5 лет. У 6,9 % детей ($n = 5$) сохранялись признаки ПА к белку коровьего молока через 5 лет от момента установки диагноза.

У 17 детей (23,3 %) в течение периода наблюдения развился аллергический ринит, у 12 — бронхиальная астма (16,4%), у 10 (13,7%) — аллергический ринит и бронхиальная астма. 34 ребенка (46,6 %) не имели коморбидных аллергических состояний.

Мы проанализировали исходный уровень зонулина в дебюте заболевания у всех наблюдавшихся детей в зависимости от реализации атопического марша. Первую группу составили дети с пищевой аллергией, у которых в течение 5 лет развился аллергический ринит и (или) бронхиальная астма (I группа, $n = 39$), вторую группу составили 34 ребенка с пищевой аллергией, которые не реализовали атопический марш в течение 5 лет наблюдения (II группа, $n = 34$).

Средние концентрации фекального зонулина у детей I группы составил $Me = 2,39$ нг/мл (Q1-Q3: 1,78–2,65 нг/мл), у детей II группы — $Me = 1,85$ нг/мл (Q1-Q3: 0,49–0,91 нг/мл), у детей из группы сравнения составили ($Me = 0,76$ нг/мл, Q1-Q3: 1,38–2,19 нг/мл), $p = 0,034$. Выявлены сильные прямые корреляционные связи (коэффициент корреляции Спирмена $S = 0,681$ ($p < 0,05$)) между уровнем зонулина в кале в дебюте заболевания и развитием аллергического ринита и (или) бронхиальной астмы (реализацией атопического марша).

Для оценки диагностических значений полученных результатов были использованы следующие тесты: диагностическая чувствительность (Se), диагностическая специфичность (Sp), прогностическая ценность положительного результата (PPV), прогностическая ценность отрицательного результата (NPV), точность теста (диагностическая эффективность теста) (De). Распределение групп осуществлялось на основании дискриминантного анализа.

Анализ результатов тестирования анализируемых групп установил чувствительность модели прогнозирования на уровне 90,9%, а специфичность — 76,4%. При этом прогностическая ценность положительного результата составила 85,7%, а отрицательного результата — 74,6%. Это свидетельствует о том, что уровень зонулина в кале в дебюте заболевания является неинвазив-

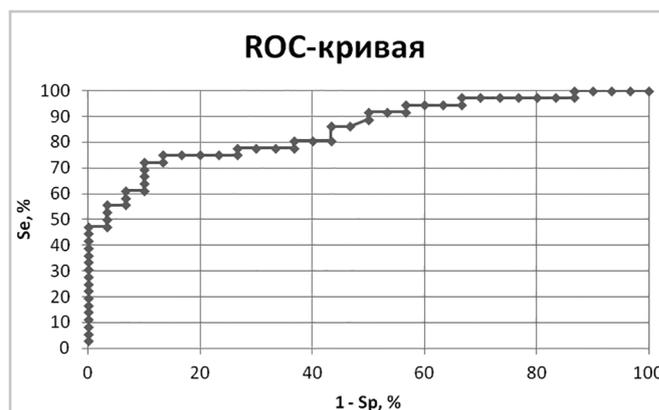


Рис. 1. ROC-анализ при сравнении площадей под кривыми (иллюстрация автора)

Fig. 1. ROC analysis when comparing areas under the curves (illustration by the author)

ным критерием риска реализации атопического марша у детей с пищевой аллергией и может использоваться в качестве объективного прогностического маркера, свидетельствующего о риске развития аллергического ринита и (или) бронхиальной астмы.

Данные наблюдения были подтверждены при использовании ROC-анализа при сравнении площадей под кривыми (Area Under Curve — AUC) (рис. 1).

Показатель AUC при изучении фекального зонулина как прогностического маркера риска реализации атопического марша у детей составляет 0,887, оптимальный порог (точка отсечения) 1,94 нг/мл. Согласно существующим подходам к оценке результатов ROC-анализа, величина AUC на уровне 0,8–0,9 соответствует хорошему качеству модели и может быть использована в клинической практике.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. Формирование синдрома повышенной эпителиальной проницаемости занимает особое место в патогенезе аллергических заболеваний. Нарушение барьерной функции, вызванное дефектами плотных контактов эпителия, оказывает системный эффект и позволяет триггерам окружающей среды легче проникать в дыхательные пути и затем взаимодействовать с иммунными и воспалительными клетками, по сути, являясь фактором реализации системного аллергического воспаления и формирования атопического марша [19, 20].

В продолжение наших предыдущих исследований [18] мы обнаружили, что у пациентов

с реализованным атопическим маршем уровень фекального зонулина в дебюте пищевой аллергии был значительно выше, чем у детей, сформировавших толерантность к коровьему молоку и не реализовавших других аллергических заболеваний в течение 5 лет. Именно зонулин является одним из немногих физиологических медиаторов парacellularной кишечной проницаемости и связан с развитием персистирующего воспаления. Неадекватная активация продукции зонулина вызывает функциональную потерю эпителиального барьера и приводит к нарушению толерантности с последующим развитием аллергических заболеваний кишечника [21]. Ряд исследований продемонстрировал, что у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом определяются повышенные уровни зонулина в сыворотке крови и сопутствующая повышенная проницаемость кишечника [22, 23], длительная антигенная стимуляция иммунной системы в последующем приводит к воспалению дыхательных путей [24].

Эти данные согласуются с результатами систематического обзора, проведенного Alduraywish S. A. с соавторами [25], которые показали, что у детей с ПА риск развития аллергического ринита и бронхиальной астмы в 2,1–5,3 раза и 1,6–5,1 раза выше, чем у детей без ПА соответственно. При этом сенсibilизация к пищевым аллергенам до 2 лет увеличивала риск развития астмы (объединенное отношение шансов OR 2,9, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,0–4,0), атопического дерматита (объединенное OR 2,7, 95% ДИ 1,7–4,4) и аллергического ринита (объединенное OR 3,1, 95% ДИ 1,9–4,9) [25]. Авторы убедительно доказали, что у детей раннего возраста с пищевой аллергией существует высокий риск возникновения дополнительных аллергических заболеваний с прогрессированием атопического марша. Поэтому предотвращение развития атопического марша и (или) его прогрессирования на ранней стадии имеет важное значение.

Наше исследование показало, что пороговое значение фекального уровня зонулина, равное 1,94 нг/мл, эффективно для прогнозирования риска реализации атопического марша. Данный метод позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать риск развития атопического марша в течение 5 лет у детей с пищевой аллергией к белкам коровьего молока с высокой чувствительностью и специфичностью и предоставляет возмож-

ность проводить профилактические мероприятия пациентам из группы риска. Предсказательная ценность отрицательного теста также велика, что позволяет достаточно надежно прогнозировать не только высокий, но и низкий риск реализации атопического марша.

На данный момент предлагаются различные стратегии, направленные на модерацию факторов окружающей среды, микробиома, а также изменения подходов к питанию детей из группы риска по формированию аллергии и атопического марша [25–30]. Учитывая многофакторность аллергической патологии, на настоящий момент не существует доказательных рекомендаций об эффективности каких-либо конкретных профилактических подходов, но некоторые меры, предлагаемые и используемые в настоящее время, действительно могут снижать риск возникновения и прогрессирования атопического марша. Питание детей первого года жизни считается одним из наиболее значимых модифицируемых факторов в раннем возрасте и важной мишенью для персонализированных вмешательств с целью предотвращения атопического марша.

В большинстве исследований, известных на настоящий момент, доказан протективный эффект длительного (более 6 месяцев жизни) грудного вскармливания, поскольку оно снижает не только частоту атопического дерматита, но и других аллергических заболеваний [25].

Анализ данных когорты German Infant Nutritional Intervention (GINI) в 20-летнем катамнезе показал, что, если грудное вскармливание невозможно, интервенционное использование смеси на основе частично-гидролизированных сывороточных белков (NAN® Гипоаллергенный 1, Nestle, Германия) в первые 4 месяца жизни оказывает значимое профилактическое влияние на риск развития атопического дерматита на протяжении всех 20 лет наблюдения, а также снижает распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита [26].

Полученные в клинических исследованиях разных авторов данные по изучению возможной профилактической эффективности разных смесей на основе частично-гидролизированных белков (pHF-W) послужили основанием для переосмысления результатов многочисленных исследований эффективности рНF-W в профилактике развития аллергических заболеваний.

Процесс гидролиза белков является ключевым фактором, определяющим их биологическую функцию, связанную с образованием специфических пептидов. Размер пептида сам по себе слишком упрощен для оценки аллергенного и толерогенного потенциала. Аминокислотная последовательность в пептидах, на которую напрямую влияет метод гидролиза, играет важную роль в их способности вызывать аллергическую реакцию и (или) иммунную толерантность. Представленные в многочисленных источниках данные показывают, что не все рНФ-В одинаковы в отношении их толерогенного потенциала, поскольку разные рНФ-В различаются по своему пептидному составу, который зависит от применяемой технологии производства каждой конкретной смеси. С этих позиций особый интерес вызывает метаанализ, проведенный Н. Szajewska и А. Horvath [27], в который были включены рандомизированные исследования оценки эффективности для профилактики аллергии у детей одной смеси на основе частично гидролизованных сывороточных белков (NAN[®] Гипоаллергенный 1, Nestle, Германия). Данные, представленные в этих исследованиях, предоставили дополнительные доказательства того, что данный рНФ-В является толерогенным и способен снижать риск развития atopического дерматита у детей из группы риска.

В исследовании Li X. с соавторами (2024) также были получены достаточные доказательства того, что рНФ-В снижают риск развития экземы у детей в возрасте младше или старше 2 лет (OR: 0,71; 95% ДИ: 0,52, 0,96 и OR: 0,79; 95% ДИ: 0,67, 0,94, соответственно). Также авторы выявили умеренные систематические доказательства, указывающие на то, что рНФ-В снижает риск хрипов в возрасте 0–2 лет (OR: 0,50; 95% ДИ: 0,29, 0,85) [28].

В недавнем эксперименте оценивалось влияние детской молочной смеси NAN[®] Гипоаллергенный (Nestle, Германия) на трансэпидермальную потерю воды (TEWL) и выработку аллергических антител у мышей, на коже которых подвергшихся воздействию *Aspergillus fumigatus* [29]. Добавление

смеси в питание новорожденных мышей приводило к значительному снижению TEWL и общего IgE, при этом было установлено, что в коже мышей и первичных кератиноцитах человека после воздействия рНФ-В модулировалась экспрессия гена аквапорина-3, связанная с гидратацией кожи. Улучшение кожного барьера может быть дополнительным механизмом, посредством которого рНФ-В в составе смеси NAN[®] Гипоаллергенный может потенциально снижать риск развития atopического марша.

Один из ключевых вопросов в разработке профилактических стратегий atopического марша заключается в том, когда следует вводить потенциально аллергенные продукты в рацион младенцев, чтобы способствовать эффективному формированию к ним иммунологической толерантности. В результате нескольких интервенционных исследований развивается научный консенсус о том, что более раннее (но не ранее 4 месяцев) введение этих продуктов может быть рекомендовано для улучшения прогноза и предотвращения развития atopического марша [31].

Таким образом, глобальный рост аллергических заболеваний значительно снижает качество жизни и обуславливает поиск новых подходов к их лечению и профилактике. Теория atopического марша облегчает наше понимание патофизиологии коморбидности аллергических заболеваний и дополнительно способствует раннему выявлению, профилактике и лечению детей с риском прогрессирования atopического марша. Наше исследование продемонстрировало возможность исследования фекального уровня зонулина для прогнозирования риска реализации atopического марша. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения и стандартизации порогового значения зонулина как биомаркера аллергического воспаления. В настоящее время терапевтические и профилактические стратегии пищевой аллергии переходят от «пассивной» элиминационной диеты к «активной диетотерапии», способной сократить продолжительность заболевания и защитить от возникновения atopического марша.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пампура А.Н. Пищевая аллергия у детей раннего возраста. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2016; 95(3):152–157.
2. Renz H., Allen K.J., Sicherer S.H. et al. Food allergy. Nat Rev Dis Primers. 2018; 4: 17098. Published 2018 Jan 4. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.98>.

3. Aw M., Penn J., Gauvreau G.M., Lima H., Sehmi R. Atopic march: collegium internationale allergologicum update. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020; 181: 1–10. <https://doi.org/10.1159/000502958>.
4. Приходченко Н.Г., Самаль Т.Н., Украинцев С.Е., и др. Ступенчатая диетотерапия аллергии к белкам коровьего молока: новая стратегия безопасной смены этапов. *Вопросы детской диетологии.* 2021; 19 (2): 14–22.
5. Paparo L., Picariello G., Bruno C., et al. Tolerogenic effect elicited by protein fraction derived from different formulas for dietary treatment of cow's milk allergy in human cells. *Front Immunol.* 2021; 1: 3910. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604075>.
6. Ревякина В.А. Проблема пищевой аллергии на современном этапе. *Вопросы питания.* 2020; 89 (4): 186–192. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10052>.
7. Ибрагимова З.З., Гаджиева С.М., Абдурашидова Л.М., и др. Патологическая физиология пищевой аллергии у детей. *International Journal of Medicine and Psychology.* 2023; 6 (1): 160–166.
8. Yavuz S.T., Buyuktiryaki B., Sahiner U.M. et al. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 110 (4): 284–289.
9. Wang C.W., Preclaro I.A., Lin W.H., Chung W.H. An Updated Review of Genetic Associations With Severe Adverse Drug Reactions: Translation and Implementation of Pharmacogenomic Testing in Clinical Practice. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 886377. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.886377>.
10. Sochaczewska D., Ziętek M., Dołęgowska B., Kordek A., Szczuko M. Implications of Indirect Biomarkers of Intestinal Permeability in the Stools of Newborns and Infants with Perinatal Risk Factors for Intestinal Colonization Disorders and Infant Feeding Patterns. *Nutrients.* 2022; 14 (11): 2224. <https://doi.org/10.3390/nu14112224>.
11. Levy M.L., Ward A., Nelson S. Management of children and young people (CYP) with asthma: a clinical audit report. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2018; 28 (1): 16. <https://doi.org/10.1038/s41533-018-0087-5>.
12. West C.E., Renz H., Jenmalm M.C., et al. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 3–13; quiz 14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.012>.
13. Ohlsson B., Orho-Melander M., Nilsson P.M. Higher levels of serum zonulin may rather be associated with increased risk of obesity and hyperlipidemia, than with gastrointestinal symptoms or disease manifestations. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (3): 582. <https://doi.org/10.3390/ijms18030582>.
14. Kolyva S., Triga M., Kritikou D., Chrysis D. The effect of feeding patterns on serum zonulin levels in infants at 3–4 months of age. *Eur J Pediatr.* 2021; 180 (11): 3273–3278. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04102-2>.
15. Meyer R., Fox A.T., Chebar Lozinsky A., Michaelis L.J., Shah N. Non-IgE-mediated gastrointestinal allergies. Do they have a place in a new model of the Allergic March. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019; 30 (2): 149–158. <https://doi.org/10.1111/pai.13000>.
16. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res.* 2020; 9: 1000. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1>.
17. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Катенкова Э.Ю., Коваленко Д.В. Клинические фенотипы пищевой аллергии к коровьему молоку у детей в зависимости от молекулярного профиля сенсибилизации. *Аллергология и Иммунология в Педиатрии.* 2022; 2: 13–18. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-13-18>.
18. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Коваленко Д.В. и др. Оценка диагностической значимости зонулина как маркера состоятельности кишечного барьера у детей с пищевой аллергией. *Современные проблемы науки и образования.* 2020; 5: 87. <https://doi.org/10.17513/spno.30095>.
19. Yang L., Fu J., Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol.* 2020; 11: 1907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>.
20. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Григорян Л.А., Гордеев А.В. Плотные межклеточные контакты и зонулин в формировании оральной толерантности и пищевой аллергии. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2019; 4 (78): 5–9.
21. Yamaide F., Oniki N., Fikri B., Sato N., Nakano T., Shimojo N. Cord blood zonulin is associated with high-level sensitization to food allergen and food allergy development. *Allergol Int.* 2023; S1323–8930 (23) 00109-0. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2023.10.005>.
22. Koksal B.T., Zengin H.Y., Ozbek O.Y. Assessment of Mucosa-Associated Epithelial Chemokine, Thymus-Expressed Chemokine, Periostin and Zonulin Levels in Infants With Atopic Dermatitis. *Indian J Dermatol.* 2022; 67 (3): 312. https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_834_21.
23. Niewiem M., Grzybowska-Chlebowczyk U. Assessment of Selected Intestinal Permeability Markers in Children with Food Allergy Depending on the Type and Severity of Clinical Symptoms. *Nutrients.* 2022; 14 (20): 4385. <https://doi.org/10.3390/nu14204385>.
24. Baioumy S.A., Elgendy A., Ibrahim S.M. [et al.]. Association between serum zonulin level and severity of house dust mite allergic asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021; 17 (1): 86. Published 2021 Aug 31. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00586-7>.

25. Alduraywish S.A., Lodge C.J., Campbell B., Allen K.J., Erbas B., Lowe A.J., Dharmage S.C. The march from early life food sensitization to allergic disease: A systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy*. 2016; 71: 77–89. <https://doi.org/10.1111/all.12784>.
26. Gappa M., Filipiak-Pittroff B., Libuda L., von Berg A., Koletzko S., Bauer C.P., Heinrich J., Schikowski T., Berdel D., Standl M. Long-term effects of hydrolyzed formulae on atopic diseases in the GINI study. *Allergy*. 2021 Jun; 76 (6): 1903–1907. <https://doi.org/10.1111/all.14709>.
27. Szajewska H., Horvath A. A partially hydrolyzed 100 % whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated metaanalysis. *World Allergy Organ J*. 2017; 26; 10 (1): 27. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0158-z>.
28. Li X., He T., Duan S., Liang J., Feng G., Li F., Shen Z., Ye W., Liu B., Jiang B., Chen Y., Liu N., Szeto I.M., Cai L. Infant Formulas With Partially or Extensively Hydrolyzed Milk Proteins for the Prevention of Allergic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Adv Nutr*. 2024; 15 (5): 100217. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2024.100217>.
29. Holvoet S., Nutten S., Dupuis L., Donnicola D., Bourdeau T., Hughes-Formella B., Simon D., Simon H.U., Carvalho R.S., Spergel J.M., Koletzko S., Blanchard C. Partially Hydrolysed Whey-Based Infant Formula Improves Skin Barrier Function. *Nutrients*. 2021; 13 (9): 3113. <https://doi.org/10.3390/nu13093113>.
30. Boggio Marzet C., Burgos F., Del Compare M., Gerold I., Tabacco O., Vinderola G. Approach to probiotics in pediatrics: the role of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Arch Argent Pediatr*. 2022; 120 (1): e1–e7. <https://doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e1>.
31. Vale S.L., Lobb M., Netting M.J., Murray K., Clifford R., Campbell D.E., Salter S.M. A systematic review of infant feeding food allergy prevention guidelines – can we AGREE? *World Allergy Organ J*. 2021; 14 (6): 100550. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100550>.

REFERENCES

1. Pampura A.N. Food allergies in young children. *Pediatrics*. Journal named after G.N. Speransky. 2016; 95(3):152–157. (In Russ.)
2. Renz H., Allen K.J., Sicherer S.H. et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4: 17098. Published 2018 Jan 4. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.98>.
3. Aw M., Penn J., Gauvreau G.M., Lima H., Sehmi R. Atopic march: collegium internationale allergologicum update. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020; 181: 1–10. <https://doi.org/10.1159/000502958>.
4. Prikhodchenko N.G., Samal T.N., Ukrainsev S.E. et al. Stepped diet therapy for allergies to cow's milk proteins: a new strategy for safe change of stages. *Questions of children's dietetics*. 2021; 19 (2): 14–22. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-2-14-22>. (In Russ.)
5. Paparo L., Picariello G., Bruno C., et al. Tolerogenic effect elicited by protein fraction derived from different formulas for dietary treatment of cow's milk allergy in human cells. *Front Immunol*. 2021; 1: 3910. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604075>.
6. Revyakina V.A. The problem of food allergies at the present stage. *Nutrition issues*. 2020; 89 (4): 186–192. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10052>. (In Russ.)
7. Ibragimova Z.Z., Gadzhieva S.M., Abdurashidova L.M. et al. Pathological physiology of food allergies in children. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2023; 6 (1): 160–166. (In Russ.)
8. Yavuz S.T., Buyuktyryaki B., Sahiner U.M., et al. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 110 (4): 284–289.
9. Wang C.W., Preclaro I.A., Lin W.H., Chung W.H. An Updated Review of Genetic Associations With Severe Adverse Drug Reactions: Translation and Implementation of Pharmacogenomic Testing in Clinical Practice. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 886377. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.886377>.
10. Sochaczewska D., Ziętek M., Dołęgowska B., Kordek A., Szczuko M. Implications of Indirect Biomarkers of Intestinal Permeability in the Stools of Newborns and Infants with Perinatal Risk Factors for Intestinal Colonization Disorders and Infant Feeding Patterns. *Nutrients*. 2022; 14 (11): 2224. <https://doi.org/10.3390/nu14112224>.
11. Levy M.L., Ward A., Nelson S. Management of children and young people (CYP) with asthma: a clinical audit report. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2018; 28 (1): 16. <https://doi.org/10.1038/s41533-018-0087-5>.
12. West C.E., Renz H., Jenmalm M.C. [et al.]. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 3–13; quiz 14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.012>.
13. Ohlsson B., Orho-Melander M., Nilsson P.M. Higher levels of serum zonulin may rather be associated with increased risk of obesity and hyperlipidemia, than with gastrointestinal symptoms or disease manifestations. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (3): 582. doi: 10.3390/ijms18030582.

14. Kolyva S., Triga M., Kritikou D., Chrysis D. The effect of feeding patterns on serum zonulin levels in infants at 3–4 months of age. *Eur J Pediatr.* 2021; 180 (11): 3273–3278. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04102-2>.
15. Meyer R., Fox A.T., Chebar Lozinsky A., Michaelis L.J., Shah N. Non-IgE-mediated gastrointestinal allergies – Do they have a place in a new model of the Allergic March. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019; 30 (2): 149–158. <https://doi.org/10.1111/pai.13000>.
16. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res.* 2020; 9: 1000. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1>.
17. Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Katenkova E.Yu., Kovalenko D.V. Clinical phenotypes of food allergy to cow's milk in children depending on the molecular profile of sensitization. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2022; 2: 13–18. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-13-18>. (In Russ.)
18. Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Kovalenko D.V. Assessment of the diagnostic significance of zonulin as a marker of the consistency of the intestinal barrier in children with food allergies. *Modern problems of science and education.* 2020; 5: 87. <https://doi.org/10.17513/spno.30095>. (In Russ.)
19. Yang L., Fu J., Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol.* 2020; 11: 1907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>. PMID: 32973790; PMCID: PMC7482645.
20. Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Grigoryan L.A., Gordeets A.V. Tight intercellular junctions and zonulin in the formation of oral tolerance and food allergy. *Pacific Medical Journal.* 2019; 4 (78): 5–9. (In Russ.)
21. Yamaide F., Oniki N., Fikri B., Sato N., Nakano T., Shimojo N. Cord blood zonulin is associated with high-level sensitization to food allergen and food allergy development. *Allergol Int.* 2023; S1323–8930(23)00109-0. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2023.10.005>.
22. Koksall B.T., Zengin H.Y., Ozbek O.Y. Assessment of Mucosa-Associated Epithelial Chemokine, Thymus-Expressed Chemokine, Periostin and Zonulin Levels in Infants With Atopic Dermatitis. *Indian J Dermatol.* 2022; 67 (3): 312. https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_834_21.
23. Niewiem M., Grzybowska-Chlebowczyk U. Assessment of Selected Intestinal Permeability Markers in Children with Food Allergy Depending on the Type and Severity of Clinical Symptoms. *Nutrients.* 2022; 14 (20): 4385. <https://doi.org/10.3390/nu14204385>.
24. Baioumy S.A., Elgendy A., Ibrahim S.M. [et al.]. Association between serum zonulin level and severity of house dust mite allergic asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021; 17 (1): 86. Published 2021 Aug 31. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00586-7>.
25. Alduraywish S.A., Lodge C.J., Campbell B., Allen K.J., Erbas B., Lowe A.J., Dharmage S.C. The march from early life food sensitization to allergic disease: A systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy.* 2016; 71: 77–89. <https://doi.org/10.1111/all.12784>.
26. Gappa M., Filipiak-Pittroff B., Libuda L., von Berg A., Koletzko S., Bauer C.P., Heinrich J., Schikowski T., Berdel D., Standl M. Long-term effects of hydrolyzed formulae on atopic diseases in the GINI study. *Allergy.* 2021 Jun; 76 (6): 1903–1907. <https://doi.org/10.1111/all.14709>.
27. Szajewska H., Horvath A. A partially hydrolyzed 100 % whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated metaanalysis. *World Allergy Organ J.* 2017; 26; 10 (1): 27. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0158-z>.
28. Li X., He T., Duan S., Liang J., Feng G., Li F., Shen Z., Ye W., Liu B., Jiang B., Chen Y., Liu N., Szeto I.M., Cai L. Infant Formulas With Partially or Extensively Hydrolyzed Milk Proteins for the Prevention of Allergic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Adv Nutr.* 2024; 15 (5): 100217. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2024.100217>.
29. Holvoet S., Nutten S., Dupuis L., Donnicola D., Bourdeau T., Hughes-Formella B., Simon D., Simon H.U., Carvalho R.S., Spergel J.M., Koletzko S., Blanchard C. Partially Hydrolysed Whey-Based Infant Formula Improves Skin Barrier Function. *Nutrients.* 2021; 13 (9): 3113. <https://doi.org/10.3390/nu13093113>.
30. Boggio Marzet C., Burgos F., Del Compare M., Gerold I., Tabacco O., Vinderola G. Approach to probiotics in pediatrics: the role of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Arch Argent Pediatr.* 2022; 120 (1): e1–e7. English, Spanish. <https://doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e1>.
31. Vale S.L., Lobb M., Netting M.J., Murray K., Clifford R., Campbell D.E., Salter S.M. A systematic review of infant feeding food allergy prevention guidelines – can we AGREE? *World Allergy Organ J.* 2021; 14 (6): 100550. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100550>.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Исследование было проведено с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правил клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом

Министерства РФ от 19.06.2003, № 266. Данное исследование было одобрено Междисциплинарным локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Министерства здравоохранения РФ.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

The study was conducted taking into account the requirements of the Helsinki Declaration of the World Association “Ethical Principles of Conducting Scientific Medical Research with human Participation” as amended in 2000 and the “Rules of Clinical Practice in the Russian Federation” approved by Order of the Ministry of the Russian Federation dated 06/19/2003, No. 266. This study was approved by the Interdisciplinary Local Ethics Committee of the Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке компании ООО «Нестле Россия».

FINANCING SOURCE

The article is published with financial support from «Nestle Rossiya LLC».

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Приходченко Н. Г. — разработка концепции, формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач, анализ и интерпретация полученных данных, применение статистических и математических методов для анализа и синтеза данных исследования, подготовка и создание, оценка и редактирование текста, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Шуматова Т. А. — развитие ключевых целей и задач, проведение исследований, в частности сбор данных, ресурсное обеспечение исследования, утверждение окончательного варианта статьи, контроль и ответственность руководства за планирование и проведение научной деятельности.

Коваленко Д. В. — проведение исследований, в частности сбор данных, участие в научном дизайне, ресурсное обеспечение исследования, предоставление пациентов, лабораторных образцов для анализа, утверждение окончательного варианта статьи.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Nelly G. Prikhodchenko — conceptualization, formal analysis, investigation, visualization, writing — original draft.

Tatyana A. Shumatova — conceptualization, formal analysis, investigation, visualization, writing — review & editing.

Darya V. Kovalenko — investigation, conducting a research and investigation process, specifically performing the experiments, and data/evidence collection. Specifically writing the initial draft (including substantive translation). Provision of study materials, and patients.