

ПИТАНИЕ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ – ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

Костоглод А.В.¹, Кролевец Т.С.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Кролевец Татьяна Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

644024, г. Омск, ул. Лермонтова, 41, kft-2012@yandex.ru

Резюме

В данном литературном обзоре рассмотрено воздействие питания на иммунную систему, как компоненты различных диет посредством изменения кишечной проницаемости, состава микробиоты, выработки провоспалительных и противовоспалительных цитокинов могут способствовать развитию аутоиммунных реакций. Проанализированы результаты исследований, изучающих влияние различных диет: западной, средиземноморской, безглютеновой, палеолитической, низкокалорийной, кетогенной и аутоиммунного протокола на развитие и течение ряда аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, иммунная система, питание, диета, повышенная кишечная проницаемость, микробиота.

Общий нутрицевтический статус человека, состояние питания и характер потребления пищи (состоящий из пищевых продуктов, нутриентов и биологически активных соединений) влияют на функционирование иммунной системы [46]. Связь между питанием и риском развития воспалительных аутоиммунных заболеваний была предложена еще пятьдесят лет назад [44]. Несмотря на то, что до настоящего времени не было установлено четкой связи между диетическими факторами и аутоиммунными заболеваниями, значительная часть пациентов рассматривает специальные диеты или пищевые добавки в качестве альтернативных терапевтических мер [42]. В данном литературном обзоре мы оценили вклад диет и некоторых составляющих их компонентов в развитии и прогрессировании аутоиммунных заболеваний, а также основные механизмы их влияния на иммунную систему.

Заболеваемость иммуноопосредованными заболеваниями повышена в развивающихся западных странах, что может быть ассоциировано с высоким потреблением общих калорий, жиров и добавленных сахаров, низким потреблением клетчатки [3, 36, 54] и несбалансированным составом рациона [5, 36].

Считается, что широко распространенный западный вариант питания с высоким содержанием калорий, простых углеводов, рафинированных продуктов, насыщенных жиров и красного мяса, низким содержанием омега-3 и омега-9 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и растительных волокон может увеличивать риск развития инсулинорезистентности (ИР), ожирения [3], влиять на количественный и качественный состав микробиоты и целостность интестинального мукозального барьера, тем самым индуцируя провоспалительные реакции и повышая риск аутоиммунных заболеваний [19, 28].

Кишечная микробиота влияет на дифференцировку, созревание и активацию В-клеток, следовательно, на выработку иммуноглобулина А (англ. Immunoglobulin

A, Ig A) и аутоантител [26], кроме того, как и в случае с липополисахаридами, насыщенные жирные кислоты связываются с Toll-подобными рецепторами-2 (англ. Toll-like receptor, TLR), TLR-4 и активируют провоспалительный ядерный фактор транскрипции каппа-б (англ. nuclear factor kappa B, NF-κB), что в случаях западного типа питания приводит к избыточному росту кишечной микробиоты и эндотоксемии [42].

В отсутствие пищевых волокон некоторые комменсальные бактерии, такие как *Akkermansia muciniphila*, используют гликаны слизи хозяина для удовлетворения своих энергетических потребностей [19]. Преобладание муколитических бактерий приводит к деградации слизистого слоя толстой кишки, что делает человека восприимчивым к кишечным патогенам [19]. Изменение рациона питания на богатый рафинированными углеводами и животными жирами приводит не только к преобладанию Firmicutes над Bacteroidetes, продуцирующих среднецепочечные жирные кислоты, но и к уменьшению общего разнообразия кишечной микробиоты [49], что благоприятствует повышению проницаемости кишечного барьера, возникновению системного воспаления, повреждению гематоэнцефалического барьера и, в конечном счете, возникновению аутоиммунных процессов, таких как рассеянный склероз (РС), аутизм, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [49].

Несмотря на свое популярное использование в пище, глютен, по-видимому, имеет множество побочных эффектов: повышает проницаемость кишечника, изменяет состав микробиоты, усиливает окислительный стресс и изменяет эпигенетические процессы [37]. Особенность глютена состоит в том, что он содержит повторяющиеся участки, богатые аминокислотами пролином и глутамином, которые полностью не расщепляются желудочно-кишечными ферментами человека, что приводит к присутствию в тонкой кишке относительно длинных глютенных пептидов [12]. Существует по

меньшей мере 50 глиадиновых эпитопов глютена, которые проявляют иммуномодулирующую, цитотоксическую активность, которая может быть связана с различными доменами α -глиадина [40].

В двух исследованиях было показано, что стимуляция иммунных клеток глиадином не ограничивается только пациентами с целиакией. Так в одном исследовании, инкубация мононуклеарных клеток периферической крови здоровых HLA-DQ2-позитивных (комплекс тканевой совместимости человека, англ. Human Leukocyte Antigens, HLA) контролей и больных целиакией с глиадиновыми пептидами стимулировала продукцию интерлейкина-23 (ИЛ-23), ИЛ-1 β и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) у всех обследованных доноров, а в другом глиадин индуцировал воспалительный иммунный ответ как у пациентов с целиакией, так и у здоровых лиц контрольной группы, хотя экспрессия ИЛ-6, ИЛ-13 и интерферона гамма (ИФН-гамма) была выше у пациентов с целиакией [40].

Считается, что глиадин влияет на проницаемость кишечника посредством секреции белка зонулина, уровни которого повышены при аутоиммунных заболеваниях [12]. Предполагается, что продукция зонулина вызывает перестройку актиновых филаментов и индуцирует вытеснение белков из соединительного комплекса [40], что приводит к нарушению функциональной целостности плотных контактов и может представлять собой дополнительные механизмы, индуцирующие аутоиммунитет [31]. Высокие уровни зонулина, ассоциированные с повышенной проницаемостью кишечника, наблюдались при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях, таких как целиакия, рассеянный склероз, астма и воспалительные заболевания кишечника [40].

Хронически повышенная проницаемость кишечника (или синдром дырявого кишечника) увеличивает транслокацию как микробных, так и пищевых антигенов на периферию, которые затем могут взаи-

модействовать с клетками иммунной системы. Периферическая активация Т-клеток в кишечнике, вероятно, лежит в основе многих аутоиммунных заболеваний [25]. Общие аминокислотные последовательности среди экзогенных пептидов (HLA-производные пептиды и собственная ткань) посредством иммунологической мимикрии могут вызывать перекрестную реактивность, нарушая иммунную толерантность у генетически восприимчивых индивидуумов [40]. Поэтому неудивительно, что повышенная проницаемость кишечника была связана с такими аутоиммунными заболеваниями, как диабет 1-го типа, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника [40].

Диета с высоким содержанием жиров является важным фактором, способствующим ожирению, которое приводит к гиперпродукции адипоцитов белой жировой ткани, высвобождающих множество провоспалительных медиаторов, таких, как ФНО- α , ИЛ-6, лептин, резистин и С-реактивный белок. Адипокины, выделяющиеся из белой жировой ткани, и возникающее в результате системное воспаление сильно влияют на Т-клеточные реакции и, таким образом, потенциально могут оказывать прямое влияние на аутоиммунные заболевания [44].

Одним из компонентов, часто употребляемых в диете западного типа, является красное мясо. Известно, что оно содержит больше гемового железа, чем белое мясо [43]. В переработанном, консервированном нитритами красном мясе образование нитрозосоединений, обладающих мутагенными свойствами [43], может быть высоким [42]. Также красное мясо содержит арахидоновую кислоту (относится к омега-6 полиненасыщенным жирным кислотам, омега-6 ПНЖК), которая является предшественником провоспалительных эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов) и активирует Т-хелперы 17 (англ. T-helper 17, Th17) [38].

Было обнаружено, что потребление транс-жиров положительно связано с

воспалением кишечника и повышением регуляции провоспалительных цитокинов в популяции клеток Th17. Кроме того, транс-жиры нарушают метаболизм природных ненасыщенных жирных кислот, которые имеют цис-конфигурацию [43]. Сахар, который потребляется в больших количествах в стандартной западной диете, способствует усилению субклинического воспаления [17]. Высокое потребление подслащенных сахаром напитков быстро увеличивает количество калорий и уровень глюкозы, что приводит к увеличению выработки инсулина, который регулирует биосинтез и выработку арахидоновой кислоты и ее провоспалительных производных [42, 43].

Диеты с высоким содержанием клетчатки, к которым относится средиземноморская диета (СД), могут влиять на иммунноопосредованные заболевания путем воздействия короткоцепочечных жирных кислот (англ. short-chain fatty acids, SCFA) на рецепторы, связанные с G-белком (англ. G-protein coupled receptors, GPR), а именно GPR 41, GPR43 и GPR109A, которые в большом количестве экспрессируются в различных тканях, включая иммунные клетки миелоидного ряда [36]. Короткоцепочечные жирные кислоты, полученные из пищевых волокон в результате бактериальной ферментации, являются ключевыми энергетическими субстратами, используемыми колоноцитами [42, 49]. Помимо своей регуляторной функции, короткоцепочечные жирные кислоты и, следовательно, пищевые волокна также важны для барьерной функции слизистой оболочки [42]. Бутират усиливает барьерную функцию эпителия кишечника через индуцируемый гипоксией фактор-1 (англ. hypoxia inducible factor-1, HIF-1), который регулирует целостность плотных эпителиальных контактов [49]. Помимо этого, короткоцепочечные жирные кислоты индуцируют секрецию Ig A B-клетками, ингибируют патогены путем «конкурентного исключения», способствуют секреции слизи эпителиальными клетками кишечника, ингибируют NF-κB [42].

Кроме того, пищевые волокна играют важную роль в системном воспалении, снижая окислительный стресс, вызываемый повышенным потреблением продуктов с высоким содержанием простых углеводов [23].

Омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (Омега-3 ПНЖК) (докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты), которые содержатся в морепродуктах и рыбе, являющихся составной частью средиземноморской диеты, проявляют противовоспалительную, антитромботическую и иммуномодулирующую активность [43], в то время как эйкозаноиды, происходящие из омега-6 полиненасыщенных жирных кислот, обладают противоположными свойствами [28].

Омега-3 ПНЖК ингибируют продукцию провоспалительных цитокинов, снижают продукцию активных форм кислорода нейтрофилами и моноцитами, ингибируют пролиферацию T-клеток и продукции ИЛ-2, а также снижают экспрессию HLA класса II и презентацию антигенов [43]. Таким же образом Омега-3 ПНЖК ингибируют выработку провоспалительных цитокинов циркулирующими мононуклеарными клетками у пациентов с болезнью Крона [43]. Кроме того, омега-3 ПНЖК обладают нейропротекторными свойствами и могут быть очень полезны при дополнительном лечении больных рассеянным склерозом [49].

Накопленные данные о патогенетических взаимоотношениях факторов питания и аутоиммунных заболеваний были подтверждены в ряде клинических исследований.

В частности, западная диета может выступать в качестве одного из триггеров развития и дальнейшего прогрессирования ревматоидного артрита (РА) [3], а многочисленные исследования утверждают, что устранение управляемых факторов риска развития этого заболевания, таких как нерациональное питание и избыточная масса тела, приводит к модулированию системного воспалительного ответа [1, 28]. Заболеваемость РС

может быть положительно связана с потреблением молока, животных жиров и мяса, а также с общим потреблением энергии и возникающим в результате ожирением [44]. Диета западного типа может способствовать хроническому состоянию низкосортного воспаления и может рассматриваться как возможная причина рецидивов рассеянного склероза [43].

Было показано, что диета с высоким содержанием жиров может усугубить воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), коллаген-индуцированный артрит (мышинная модель РА), индуцированный тринитробензолсульфоновой кислотой колит у мышей и экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (модель, имитирующая рассеянный склероз у грызунов) [44].

В недавнем исследовании было показано, что потребление большого количества свободного сахара с пищей прямо коррелировало с активностью заболевания (измеренной с помощью индекса активности системной красной волчанки (англ. SLE Disease Activity Index, SLEDAI), количеством осложнений и наличием дислипидемии у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) [17].

Литературные данные свидетельствуют, что при определенных обстоятельствах аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный гепатит, рассеянный склероз, псориаз, ревматоидный артрит, диабет 1-го типа, воспалительные заболевания кишечника и витилиго могут частично реагировать на безглютеновую диету [30].

Безглютеновая диета (БГД) является единственной известной эффективной терапией целиакии [12, 54], обладающей защитным эффектом на развитие последующих аутоиммунных заболеваний у пациентов с целиакией [25], в последние годы она становится все более популярной в США и во всем мире [31].

Что касается пользы безглютеновой диеты у больных псориазом в сочетании с повышенными антиглиадиновыми антителами, то два небольших клинических

исследования показали снижение серологических маркеров целиакии после БГД [14], а одно – значительное снижение PASI (индекса распространенности и тяжести псориаза) [39]. Описаны случаи регресса псориазических высыпаний при соблюдении безглютеновой диеты у пациентов с целиакией, пищевой аллергией к злакам и нецелиакичной чувствительностью к глютену [1].

Пилотное исследование, проведенное J. Skavland и другими, продемонстрировало, что пролиферативный ответ мононуклеарных клеток на определенные антигены белка пшеницы, в частности, на пептид р62-75, может служить для распределения пациентов в различные подгруппы, которые могли бы извлечь пользу из БГД [24]. Однако следует отметить, что в недавно проведенном мета-анализе не подтвердилась роль употребления глютена как фактора риска развития псориаза и псориазического артрита [1].

Обоснование использования безглютеновой диеты при ревматоидном артрите связано с их сходством, оба являются HLA-ассоциированными состояниями с иммунным ответом на посттрансляционно модифицированные белки [19], а также с наличием более высоких показателей антиглиадиновых антител у пациентов с РА [2]. В настоящее время имеются данные только немногочисленных исследований, показавших преимущество безглютеновой диеты у пациентов с РА [3].

Единственное открытое, нерандомизированное, контролируемое клиническое исследование, изучавшее влияние БГД на рассеянный склероз, показало положительные результаты на снижение инвалидности, измеряемую по расширенной шкале оценки степени инвалидности (англ. Expanded Disability Status Scale, EDSS), активности заболевания по магнитно-резонансной томографии у пациентов, придерживающихся БГД, однако публикация была подвержена серьезным ограничениям [12].

В нерандомизированном исследовании была также проиллюстрирована длительная частичная ремиссия в ответ на безглютеновую диету у детей с сахарным диабетом 1-го типа [12]. Однако большинство исследований не выявили влияния БГД на аутоантитела [12]. Недавно сообщалось, что потребление глютена ребенком в раннем возрасте повышает риск развития сахарного диабета 1-го типа [33]. Результаты исследований с использованием NOD-мышей и ВВ-крыс, склонных к развитию сахарного диабета 1-го типа, показали, что пшеничный глиадин является диетическим диабетогенным фактором [48].

Глютен чаще всего требуется исключить из рациона больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) из-за наличия сопутствующей целиакии, встречающейся у больных тиреоидитом Хашимото до десяти раз чаще, чем в здоровой популяции, и нецелиакийной непереносимости глютена [50]. Так, в исследовании у пациентов с АИТ, имеющих антитела к тканевой трансаминазе и находящихся на безглютеновой диете, было выявлено снижение антител, направленных к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО) и тиреоглобулину (анти-ТГ), и улучшение секреторной функции щитовидной железы [50]. Однако не удалось идентифицировать публикации, изучающие эффекты БГД у пациентов с АИТ, но без сопутствующей целиакии или связанных с ней антител [1].

При рассмотрении вопроса об использовании безглютеновой диеты при состояниях, отличных от целиакии, необходимо взвесить возможность получения пользы и потенциального вреда [31]. Эта диета должна выполняться под профессиональным наблюдением, чтобы избежать несбалансированного рациона [50, 11], учитывая, что безглютеновые продукты часто обогащаются насыщенными и гидрогенизированными жирными кислотами, обладают более высоким гликемическим индексом и низким содержанием пищевых волокон и белка [20].

Среди наиболее популярных типов питания, снижающих риск хронического воспаления желудочно-кишечного тракта, выделяют средиземноморский [1].

Средиземноморская диета основана на потреблении оливкового масла первого отжима, нерафинированных злаков, бобовых, разнообразных овощей и фруктов, молочных продуктов (сыры пекорино, рикотта, моцарелла и йогурты), рыбы и рыбопродуктов [1], а также на низком потреблении животных жиров [1, 3, 23] и мяса [1, 3]. Основным источником жиров является оливковое масло [1, 23], благотворное воздействие которого связывают с высоким содержанием в нем олеиновой кислоты (мононенасыщенная жирная кислота), защищающей липопротеины и клеточные мембраны от окислительного повреждения [23].

Исследования показали, что определенные продукты, типичные для средиземноморской диеты, такие как фрукты, овощи и цельные злаки, связаны с более низкими концентрациями уровней С-реактивного белка (СРБ) [23]. Диеты, содержащие большое количество определенных полиненасыщенных жирных кислот и растительных волокон, к которым относится средиземноморская диета, могут снизить риск развития рассеянного склероза [43], а повышенное потребление овощей может улучшить его течение [16].

Среди основных компонентов средиземноморской диеты потребление оливкового масла и рыбы ассоциировано со снижением концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови и степени тяжести псориаза [1]. Некоторые исследования показали снижение выраженности болевого синдрома и количества воспаленных суставов на основании шкалы активности заболевания (англ. Disease Activity Score, DAS28), а также улучшение качества жизни по опроснику оценки здоровья (англ. Health Assessment Questionnaire, HAQ) у пациентов с РА, придерживающихся средиземноморской диеты. Существует по меньшей мере 13 рандомизированных контролируемых

клинических исследований, которые показывают пользу добавок рыбьего жира у пациентов с РА [47]. Кроме того, в двух исследованиях потребление рыбьего жира снижало риск развития ревматоидного артрита и послеродового тиреоидита [15, 51]. Было обнаружено, что рыбий жир предотвращает системную волчанку у мышей за счет снижения уровня различных провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IL-6, ФНО- α и трансформирующий фактор роста бета (англ. transforming growth factor beta, tgfb), и повышения экспрессии антиоксидантных ферментов [34].

Было подтверждено, что средиземноморская диета уменьшает воспаление и улучшает функцию эндотелия [46] и может представлять собой адъювантную терапию пациентов, страдающих ревматоидным артритом, псориазическим артритом, анкилозирующим спондилитом, системной красной волчанкой, у которых частота сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем в популяции [45].

Исследования на животных продемонстрировали положительное влияние омега-3 ПНЖК на аутоиммунный энцефаломиелит (животная модель рассеянного склероза), включая снижение продукции воспалительных цитокинов и рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами в Т-клетках, инфильтрирующих центральную нервную систему [27]. Тем не менее, недавнее исследование не выявило какого-либо влияния омега-3 ПНЖК на течение РС [42]. Полученные результаты рандомизированного перекрестного исследования указывают на положительный эффект противовоспалительной диеты на активность заболевания у пациентов с РА [7]. В пилотном исследовании после применения противовоспалительной низкокалорийной, основанной на принципах средиземноморской диеты, но с меньшим количеством глютена и в сочетании с введением витамина D3 и других пищевых добавок (рыбий жир, липоевая кислота, ресвератрол, мультивитаминный комплекс) диеты у пациентов с рассеянным

склерозом было выявлено снижение воспалительного статуса и улучшение физического состояния больных [8].

В последние годы становятся популярными палеолитические диеты [27].

Было показано, что модифицированная палеолитическая диета, включающая потребление листовой зелени, серосодержащих овощей, ярких фруктов и овощей, растительных и животных белков, морских водорослей с исключением зерновых, содержащих глютен, яиц и молочных продуктов снижает усталость (по шкале степени усталости (англ. Fatigue Severity Scale, FSS), производительной шкале усталости (англ. performance scales fatigue subscale, PS-Fatigue), опроснику для оценки качества жизни пациента (англ. 36-Item short form health survey, SF-36) у пациентов с вторичным или первичным прогрессирующим рассеянным склерозом [35], тем самым улучшая качество жизни у данных пациентов. Подобное снижение усталости наблюдалось среди лиц с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом после палеолитической диеты [41].

В настоящее время проводится еще одно исследование, устанавливающее специфическое влияние модифицированной палеолитической диеты на симптомы рассеянного склероза с использованием контрольной группы, получающей диету с низким содержанием насыщенных жиров, также популярной среди пациентов с РС [16].

Основываясь на возрастающих доказательствах, свидетельствующих о влиянии диеты на клиническую активность воспалительных заболеваний кишечника, было проведено проспективное исследование для оценки потенциальной эффективности диеты аутоиммунного протокола (АИП) у пациентов с активной болезнью Крона и язвенным колитом [22]. По своему диетическому составу АИП представлял собой модификацию палеолитической диеты и начинался с элиминации специфических пищевых продуктов, включая зерновые, бобовые, пасленовые, молочные продукты, яйца, кофе,

алкоголь, орехи и семена, рафинированные сахара, масла и пищевые добавки [22], которые были связаны с нарушением состава кишечной микробиоты и кишечного барьера, приводящему к развитию аутоиммунитета [6]. В результате этого исследования клиническая ремиссия была достигнута у 73% участников на 6-й неделе, которые сохраняли клиническую ремиссию в течение поддерживающей фазы исследования. У большинства пациентов было улучшение состояния слизистой оболочки кишки по данным эндоскопии [22]. Улучшение желудочно-кишечных симптомов у пациентов с ВЗК наблюдалось также при соблюдении диеты с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (англ. fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAP) [22, 49, 53].

АИП был применен в пилотном исследовании с участием пациентов с тиреоидитом Хашимото, и хотя не было отмечено статистически значимых изменений в функции щитовидной железы или антителах к щитовидной железе, было достоверное улучшение качества жизни участников, связанного со здоровьем, измеренное с помощью SF-36 и опросника медицинских симптомов (англ. medical symptom questionnaire, MSQ), снижение среднего уровня СРБ с изменением количества лейкоцитов, что свидетельствует об уменьшении системного воспаления и модулировании иммунной системы [6]. Снижение антитиреоидных, антимикросомных и антипероксидазных антител у пациентов с тиреоидитом Хашимото, а также снижение массы тела наблюдалось после 3-недельной низкоуглеводной диеты, лишенной зобогенных продуктов [21].

Адаптированная кетогенная диета показала свою эффективность у пациентов с рассеянным склерозом, у которых при соблюдении кетогенной диеты (КД) и ограничении калорий улучшился индекс качества жизни, связанного со здоровьем (англ. multiple sclerosis quality of life-54

questionnaire, MSQoL-54) и EDSS, а также данная диета положительно повлияла на липидный профиль крови и микробиом кишечника. Помимо этого, было обнаружено, что при соблюдении КД значительно снизилась экспрессия ферментов циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), ЦОГ-2 и липооксигеназы-5 (ЛОГ-5), участвующих в биосинтезе провоспалительных эйкозаноидов [9].

Существуют немногочисленные исследования использования низкоуглеводных и кетогенных диет у больных сахарным диабетом 1-го типа. Эти диеты имеют потенциал для улучшения уровня HbA1c и снижения суточных доз инсулина, но в настоящее время нет никаких доказательств того, что низкоуглеводная диета или КД могут задержать или предотвратить начало заболевания, кроме того, необходимо оценить их долгосрочную эффективность и безопасность, особенно в плане риска развития диабетического кетоацидоза, ухудшения липидного профиля и возможного влияния на рост у детей [32].

Известны также очень низкокалорийные диеты (<800 ккал/сут) и низкокалорийные диеты (800-1200 ккал/сут), поставляемые в виде жидкой пищи (например, в виде супов и коктейлей), которые доступны для использования в Великобритании уже около 30 лет [11]. Данные диеты с программой обучения и поддержки могут обеспечить потерю 10% от исходного веса и его поддержание с устойчивой пользой для здоровья при остеоартрите, обструктивном апноэ сна и псориазе [11]. Однако существует повышенный риск образования камней в желчном пузыре после очень низкокалорийной диеты и возникновения подагры, а быстрое снижение артериального давления в начале похудения, которое может привести к постуральной гипотензии, говорит о необходимости измерения АД и корректировке дозы лекарственных средств, особенно у пожилых людей [11].

В двойном слепом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании отмечено, что низкокалорийная

диета с последующим снижением массы тела усиливала терапевтический ответ на циклоспорин у пациентов с ожирением и псориазом средней и тяжелой степени тяжести в сравнении с контрольной группой [1, 23]. Пациенты с псориазом, получавшие низкокалорийную диету, имели значительно большее снижение степени тяжести ПС и массы тела в сравнении с контрольной группой. Однако неясно, действительно ли уменьшение калорийности пищи приводит к улучшению течения псориаза либо положительный эффект обусловлен лишь снижением массы тела и нормализацией липидного обмена [1].

Недавно было показано, что диета, имитирующая голодание, обратила вспять дефекты дефицита инсулина в человеческих клетках, полученных от аутоиммунных больных сахарным диабетом 1-го типа, что указывает на то, что диета, имитирующая голодание, обладает потенциалом для лечения диабета человека [10]. Недавнее пилотное исследование показало длительное снижение уровня глюкозы натощак у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, завершивших 3-месячную диету, имитирующую голодание, хотя неизвестно, влияет ли этот эффект на регенерацию поджелудочной железы [4].

Изучалась роль элиминационной диеты при ревматоидном артрите. В ее основе лежит исключение продуктов, на которые может быть реакция со стороны иммунной системы и которые могут выступать триггером в развитии и прогрессировании аутоиммунных заболеваний, например, ревматоидного артрита [18]. Кроме того, было выяснено, что у больных ревматоидным артритом, имеющих пищевую аллергию, образование иммуноглобулинов и иммунных комплексов, содержащих пищевые аллергены, происходит в количествах, значительно превышающих их уровень у здоровых, а в биопсийном материале из синовиальных оболочек коленного сустава и проксимального отдела тонкой кишки были выявлены иммуноаллергические изменения

[2]. Кукуруза, пшеница, рожь, овсяная крупа, свинина, цитрусовые, молоко являются продуктами, которые наиболее часто вызывают обострение РА [2], и их исключение может улучшить состояние пациентов.

Непереносимость лактозы диагностируется у 75,9 % больных тиреодитом Хашимото, поэтому диета, направленная на лечение болезни Хашимото, может потребовать исключения молочных продуктов, содержащих лактозу [50], а некоторые пациенты с псориазом, чувствительные к глютену, могут извлечь пользу из безглютеновой диеты [23].

Ранние, хотя и ограниченные, данные свидетельствовали об эффективности полувегетарианской (допускающая молоко и яйца, рыбу один раз в неделю и другое мясо один раз в две недели), специфической углеводной (удаление всех злаков, большинства молочных продуктов и подсластителей, за исключением меда), противовоспалительной диеты в плане достижения или поддержания клинического ответа у пациентов с ВЗК [22]. Имеются очень скудные данные о влиянии вегетарианской диеты на ревматоидный артрит и другие аутоиммунные заболевания [52]. Кроме того, строгая веганская диета без специального диетического плана может вызвать дефицит ряда витаминов и минералов, а также белка [18]. Отсутствуют доказательства эффективности элементарных диет, состоящих из простейших формул аминокислот, глюкозы, среднецепочечных триглицеридов, витаминов и минералов, у пациентов с РА, по сравнению с обычной диетой [18]. Становится очевидным, что накопленный опыт диктует создание новых подходов в лечении и профилактике заболеваний, эра медикаментозного лечения сменяется эрой функционального питания. Диета западного типа, богатая простыми углеводами, насыщенными жирами, красным мясом и рафинированными продуктами, способствуя субклиническому воспалению, повышению проницаемости кишечника, нарушению качественного и количественного состава

микробиоты кишечника, изменению массы тела (ожирение) и гормональным нарушениям (инсулинорезистентность), влияет на иммунную систему, повышает риск возникновения аутоиммунных заболеваний и ухудшает их течение.

Имеющиеся литературные данные говорят о тесной взаимосвязи, следовательно, и о терапевтическом воздействии некоторых диетических мероприятий, таких, как средиземноморская, безглютеновая, модифицированная палеолитическая,

низкокалорийная, кетогенная диеты, и аутоиммунного протокола на формирование и прогрессирование заболеваний аутоиммунной природы, например, псориаза, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, тиреоидита Хашимото, системной красной волчанки, сахарного диабета 1-го типа и воспалительных заболеваний кишечника. Для разработки четких лечебно-профилактических стратегий необходимы дальнейшие исследования в данной области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барило А.А., Смирнова С.В. Роль алиментарных факторов и пищевой аллергии в развитии псориаза. *Вопросы питания* 2020; 1: 19-27.
2. Вольфсон С.Б., Денисов Л.Н. Диетотерапия ювенильных артритов у детей. *Вопросы детской диетологии* 2003; 3: 33-39.
3. Халфина Т.Н., Заманова Э.С., Нуруллина Г.И. Роль диеты в развитии и течении ревматоидного артрита. *Практическая медицина* 2019; 6: 26-30.
4. Brandhorst S., Choi I.Y., Wei M. et al. A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance and healthspan. *Cell. Metab.* 2015; 22: 86–99.
5. Winkvist A., Bärebring L., Gjertsson I. et al. A randomized controlled cross-over trial investigating the effect of anti-inflammatory diet on disease activity and quality of life in rheumatoid arthritis: The Anti-inflammatory Diet in Rheumatoid Arthritis (ADIRA) study protocol. *Nutr. J.* 2018; 17: 44.
6. Abbott R.D., Sadowski A. et al. A.G. Efficacy of the Autoimmune Protocol Diet as Part of a Multi-disciplinary, Supported Lifestyle Intervention for Hashimoto's Thyroiditis. *Cureus* 2019; 11: 1-33.
7. Vadell A.K.E., Bärebring L., Hulander E. et al. Anti-inflammatory Diet in Rheumatoid Arthritis (ADIRA) - A randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020; 111: 1203–1213.
8. Riccio P., Rossano R., Larocca M. et al. Anti-inflammatory nutritional intervention in patients with relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 2016; 241: 620–635.
9. Bock M., Karber M., Kuhn H. Ketogenic diets attenuate cyclooxygenase and lipoxygenase gene expression in multiple sclerosis. *EBioMedicine* 2018; 36: 293–303.
10. Choi I.Y., Lee C., Longo V.D. Nutrition and fasting mimicking diets in the prevention and treatment of autoimmune diseases and immunosenescence. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017; 455: 4-12.
11. Cruchet S., Lucero Y., Cornejo V. Truths, Myths and Needs of Special Diets: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism, Non-Celiac Gluten Sensitivity, and Vegetarianism. *Ann. Nutr. Metab.* 2016; 68: 43–50.
12. Passali M., Josefsen K., Frederiksen J.L., Antvorskov J.C. Current Evidence on the Efficacy of Gluten-Free Diets in Multiple Sclerosis, Psoriasis, Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Diseases. *Nutrients* 2020; 12: 2316.
13. Dahan S., Segal Y., Shoenfeld Y. Dietary factors in rheumatic autoimmune diseases: A recipe for therapy? *Nat. Rev. Rheumatol.*; 13: 348–358.
14. Bhatia B.K., Millsop J.W., Debbaneh M. et al. Diet and psoriasis, part II: Celiac disease and role of a gluten-free diet. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 71: 350-358.
15. Pedersen M., Stripp C., Klarlund M. et al. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. *J. Rheumatol.* 2005; 32: 1249–1252.
16. Wahls T., Scott M.O., Alshare Z. et al. Dietary approaches to treat MS-related fatigue: Comparing the modified Paleolithic (Wahls Elimination) and low saturated fat (Swank) diets on perceived fatigue in persons with relapsing-remitting multiple sclerosis: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; 19: 309.
17. Correa-Rodriguez M., Pocovi-Gerardino G., Callejas-Rubio J. et al. Dietary intake of free sugars is associated with disease activity and dyslipidemia in systemic lupus erythematosus patients. *Nutrients* 2020; 12: 1094.
18. Hagen K.B., Byfuglien M.G., Falzon L. et al. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 1: 1-53.
19. Richards J.L., Yap Y.A., McLeod K.H. et al. Dietary metabolites and the gut microbiota: An alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases. *Clin. Transl. Immunology* 2016; 5: 1-8.

20. Dieterich W., Zopf Y. Gluten and FODMAPS-sense of a restriction. When is restriction necessary? *Nutrients* 2019; 11: 1957.
21. Esposito T., Lobaccaro J.M., Esposito M.G. et al. Effects of low-carbohydrate diet therapy in overweight subjects with autoimmune thyroiditis: Possible synergism with ChREBP. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016; 10: 2939–2946.
22. Konijeti G.G., Kim N., Lewis J.D. et al. Efficacy of the Autoimmune Protocol Diet for Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017; 23: 2054–2060.
23. Barrea L., Nappi F., Somma C.D. et al. Environmental risk factors in psoriasis: The point of view of the nutritionist. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2016; 13: 743.
24. Skavland J., Shewry P.R., Marsh J. et al. In vitro screening for putative psoriasis-specific antigens among wheat proteins and peptides. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166: 67–73.
25. Cosnes J., Cellier C., Viola S. et al. Incidence of Autoimmune Diseases in Celiac Disease: Protective Effect of the Gluten-Free Diet. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 48: 645–646.
26. Petta I., Fraussen J., Somers V., Kleinewietfeld M. Interrelation of diet, gut microbiome, and autoantibody production. *Front. Immunol.* 2018; 9: 439.
27. Katz Sand I. The Role of Diet in Multiple Sclerosis: Mechanistic Connections and Current Evidence. *Curr. Nutr. Rep.* 2018; 7: 150–160.
28. Kwiatkowska B., Maślińska M. The place of omega-3 and omega-6 acids in supplementary treatment of inflammatory joint diseases. *Reumatologia* 2020; 58: 34–41.
29. Leeds A.R. Formula food-reducing diets: A new evidence-based addition to the weight management tool box. *Nutr. Bull.* 2014; 39: 238–246.
30. Lerner A., Ramesh A., Matthias T., Lerner A. Going gluten free in non-celiac autoimmune diseases: the missing ingredient. *Expert Review of Clinical Immunology* 2018; 14: 873–875.
31. Lerner B.A., Green P.H.R., Lebowitz B. Going Against the Grains: Gluten-Free Diets in Patients Without Celiac Disease—Worthwhile or Not? *Dig. Dis. Sci.* 2019; 64: 1740–1747.
32. Bolla A.M., Caretto A., Laurenzi A. et al. Low-carb and ketogenic diets in type 1 and type 2 diabetes. *Nutrients* 2019; 11: 962.
33. Lund-Blix N.A., Tapia G., Marild K. et al. Maternal and child gluten intake and association with type 1 diabetes: The Norwegian Mother and Child Cohort Study. *PLoS Med.* 2020; 17: 1–15.
34. Mu Q., Zhang H., Luo X.M. SLE: Another autoimmune disorder influenced by microbes and diet? *Front. Immunol.* 2015; 6: 608.
35. Bisht B., Darling W.G., Shivapour E.T. et al. Multimodal intervention improves fatigue and quality of life in subjects with progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Degener. Neurol. Neuromuscul. Dis.* 2015; 5: 19–35.
36. Venter C., Eyerich S., Sarin T., Klatt K.C. Nutrition and the immune system: A complicated tango. *Nutrients* 2020; 12: 818.
37. Palmieri B., Vadala M., Laurino C. Gluten-free diet in non-celiac patients: Beliefs, truths, advantages and disadvantages. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2019; 65: 153–162.
38. Navarini L., Afeltra A., Afflitto G.G., Margiotta D.P.E. Polyunsaturated fatty acids: Any role in rheumatoid arthritis? *Lipids Health Dis.* 2017; 16: 197.
39. Kolchak N.A., Tetarnikova M.K., Theodoropoulou M.S. et al. Prevalence of antigliadin IgA antibodies in psoriasis vulgaris and response of seropositive patients to a gluten-free diet. *J. Multidiscip. Health* 2018; 11: 13–19.
40. Punder D.K., Pruimboom L. The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation. *Nutrients*; 5: 771–787.
41. Irish A., Erickson C., Wahls T. et al. Randomized control trial evaluation of a modified Paleolithic dietary intervention in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a pilot study. *Degener. Neurol. Neuromuscul. Dis.* 2017; 7: P. 1–18.
42. Riccio P., Rossano R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 75–91.
43. Riccio P., Rossano R. Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro* 2015; 7: 1–20.
44. Manzel A., Muller D.N., Hafler D.A. et al. Role of “western diet” in inflammatory autoimmune diseases. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2014; 14: 404.
45. Sales C., Oliviero F., Spinella P. The mediterranean diet model in inflammatory rheumatic diseases. *Reumatismo* 2009; 61: 10–14.
46. Schwingshackl L., Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: A systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014; 24: 929–939.
47. Simopoulos A.P. Omega-3 Fatty Acids in Inflammation and Autoimmune Diseases. *J. Am. Coll. Nutr.* 2002; 21: 495–505.
48. Sapone A., Bai J.C., Ciacci C. et al. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012; 10: 13.
49. Sugihara K., Morhardt T.L., Kamada N. The role of dietary nutrients in inflammatory bowel disease. *Front. Immunol.* 2019; 9: 3183.
50. Ihnatowicz P., Drywien M., Wator P., Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto’s thyroiditis. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2020; 27: 184–193.
51. Benvenga S., Vigo M.T., Metro D. et al. Type of fish consumed and thyroid autoimmunity in pregnancy and postpartum. *Endocrine* 2016; 52: 120–129.
52. Tonstad S., Nathan E., Oda K., Fraser G. Vegan diets and hypothyroidism. *Nutrients* 2013; 5: 4642–4652.

53. Zhan Y., Zhan Y., Dai S. Is a low FODMAP diet beneficial for patients with inflammatory bowel disease? A meta-analysis and systematic review. *Clin. Nutr.* 2018; 37: 123–129.

54. Zopf Y., Reljic D., Dieterich W. Dietary Effects on Microbiota—New Trends with Gluten-Free or Paleo Diet. *Med. Sci.* 2018; 6: 92.