

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ДИЕТОЛОГИЯ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ



ДИРЕКТОР
ФГБУ «НИИ ПИТАНИЯ» РАМН
Виктор Александрович
Тутельян

Последние достижения биохимии, клеточной биологии, геномики, протеомики, метабомики и других фундаментальных наук инициировали интерес к изучению роли питания в снижении риска развития алиментарно-зависимых заболеваний. В результате выяснилось, что более 70% случаев летальности в Российской Федерации обусловлены заболеваниями, напрямую связанными с питанием: сердечно-сосудистыми заболеваниями, отдельными формами новообразований, сахарным диабетом 2-го типа и др.

Основной причиной широкого распространения в России алиментарно-зависимых заболеваний является изменение пищевого статуса населения, обусловленное нарушением структуры питания: избыточное поступление с пищей насыщенных животных жиров, сахара, этанола; дефицит животных белков, полиненасыщенных жирных кислот, пищевых волокон, практически всех витаминов, ряда минеральных веществ и микроэлементов.

Нарушения пищевого статуса в еще большей степени выражены у людей с различными заболеваниями, когда их потребность в нутриентах и биологически активных соединениях повышена. По данным ФГБУ «НИИ питания» РАМН, большинство пациентов, поступающих в стационары терапевтического и хирургического профиля, имеют существенные нарушения пищевого статуса, проявляющиеся в виде истощения или избыточной массы тела, нарушения липидного, углеводного обмена.

Кроме того, у них наблюдается снижение витаминной обеспеченности, изменения иммунного и антиоксидантного статуса и др.

Выявляемые нарушения пищевого статуса в значительной степени снижают эффективность лечебных мероприятий, увеличивают риск септических и инфекционных осложнений, приводят к увеличению затрат на лечение больного, увеличивают срок его пребывания в стационаре, а также ухудшают показатели летальности.

Накопленный клинический опыт свидетельствует о том, что в стратегии лечебных мероприятий у больных терапевтического и особенно хирургического профиля одно из центральных мест должны занимать коррекция нарушений обмена и адекватное обеспечение энергетических и пластических потребностей организма. В связи с этим очевидно, что лечебное питание должно быть обязательной составляющей комплексного лечения.

В соответствии со статьей 39 Федерального закона от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» лечебное питание – питание, обеспечивающее «удовлетворение физиологических потребностей организма человека в пищевых веществах и энергии с учетом механизмов развития заболевания, особенностей течения основного и сопутствующего заболеваний и выполняющее профилактические и лечебные задачи».

Правильное питание является неотъемлемым компонентом лечебного процесса и профилактических мероприятий, в том числе специализированных, подвергаемых соответствующей технологической обработке.

Лечебное питание включает в себя пищевые рационы, которые имеют установленный химический состав, энергетическую ценность и состоят из продуктов:

- 1) традиционных, произведенных из продовольственного сырья, полученного по традиционной технологии или с использованием биотехнологии;
- 2) специализированных, то есть «с установленным химическим составом, энергетической ценностью»

и физическими свойствами, доказанным лечебным эффектом, которые оказывают специфическое влияние на восстановление нарушенных или утраченных в результате заболевания функций организма, профилактику этих нарушений, а также на повышение адаптивных возможностей организма» (статья 39 вышеупомянутого закона):

- диетических, предназначенных для использования в составе лечебных диет, полученных путем технологической или химической модификации традиционных пищевых продуктов (в их числе продукты с низким содержанием жира, бессолевые, обогащенные витаминами, минеральными веществами и др.);
- пищевых ингредиентов, то есть концентратов пищевых веществ (белка, пищевых волокон, полиненасыщенных жирных кислот, витаминов, минеральных веществ и др.) – смесей в сухом или жидком виде, применяемых в качестве компонента приготовления готовых блюд для диетического (лечебного и профилактического) питания (например, смеси белковые композитные сухие);
- специализированных, которые предназначены для употребления их в качестве самостоятельных продуктов (блюд) взамен отдельного приема пищи или рациона в целом (в том числе смеси для энтерального питания, предназначенные для нутритивной поддержки);
- биологически активных добавок – концентратов природных и (или) идентичных природным биологически активных веществ (полиненасыщенных жирных кислот, пищевых волокон, витаминов, минеральных и биологически активных веществ), а также пробиотических микроорганизмов, предназначенных для употребления одновременно с пищей.

С целью оптимизации лечебного питания, совершенствования организации и улучшения управления его качеством в медицинских организациях введена новая номенклатура диет (система стандартных диет), которые назначаются при различных заболеваниях в зависимости от стадии, степени тяжести болезни или осложнений со стороны различных органов и систем. Суточный набор продуктов стандартных диет регламентирован приказом Минздрава России от 21 июня 2013 года №395н «Об утверждении норм лечебного питания».

Наряду с основной стандартной диетой и ее вариантами, в медицинских организациях в соответствии с их профилем используются также специальные диеты нозологической (при инфаркте миокарда, хирургические диеты и др.) и метаболической направленности (вегетарианская, калиевая, магниевая, разгрузочные диеты, лечебное голодание) и др.

Наиболее оптимальными для пациентов являются персонализированные диеты, назначаемые на основе оценки индивидуальной потребности больного в пищевых веществах и энергии, с учетом особенностей его метаболизма и характера заболевания, пищевых предпочтений, а также прогностических (генетических) рисков

возможных нарушений метаболизма и развития заболеваний, при которых требуется исключение из рациона или введение в него отдельных пищевых продуктов, изменение технологии приготовления блюд и режима питания.

Персонализация диетотерапии при различных заболеваниях и патологических состояниях проводится на основе изменения химического состава и калорийности стандартных диет путем подбора имеющихся в картотеке блюд лечебного питания, увеличения или уменьшения количества буфетных продуктов (хлеб, сахар, масло), контроля продуктовых наборов домашних передач для больных, находящихся на стационарном лечении, а также включения в рацион диетических, специализированных продуктов, биологически активных добавок к пище.

При назначении лечебного питания необходима оценка нарушений пищевого статуса, которая проводится по специфическим показателям антропометрических, биохимических и иммунологических высокотехнологичных методов исследования.

В целях реализации Основ государственной политики Российской Федерации в области здорового питания на период до 2020 года в ФГБУ «НИИ питания» РАМН разработаны и внедрены в клиническую практику системы многоуровневой диагностики «Нутритест-ИП» и коррекции нарушений пищевого статуса и алиментарно-зависимых заболеваний «Нутрикор-ИП», этапность применения которых положена в основу приказа Минздрава России от 15 ноября 2012 года №920н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «диетология».

Эти системы представляют собой комплекс диагностических и диетических мероприятий, проводимых в стационарных и амбулаторных условиях с использованием современных технологий на всех этапах оказания медицинской помощи населению по профилю «диетология», в том числе при проведении персонализированной диетотерапии.

Персонализированная диетотерапия осуществляется в рамках системы «Нутрикор-ИП 3» – третьего уровня коррекции нарушений пищевого статуса и профилактики алиментарно-зависимых заболеваний с использованием системы высокотехнологичной диетологической и медицинской помощи.

Персонализированная диетическая коррекция проводится на основании диагностики нарушений пищевого статуса по системе «Нутритест-ИП 3» с учетом основной нозологической формы, особенностей течения патологического процесса, наличия осложнений и сопутствующей патологии, половозрастной характеристики больного, измерения его энерготрат при физической и пищевой нагрузках, оценки потребления пищевых веществ и энергии, измерения состава тела, антропометрических показателей, характеристики метаболизма, основного обмена, скорости окисления белков, жиров, углеводов, состояния гормонального, антиоксидантного, иммунного статуса, переносимости пищевых продуктов, вкусовых пристрастий, пищевого поведения, результатов высокотехнологичных функциональных методов исследования и генодиагностики.



Применение системы «Нутрикор-ИП 3» предусматривает использование среднесуточных продуктовых наборов, сформированных исходя из показателей индивидуальной нутриметабограммы конкретного пациента. По сравнению со стандартными и специальными диетами ассортимент среднесуточных наборов продуктов персональных диет значительно расширен, что наряду с использованием диетических, функциональных, специализированных пищевых продуктов, а также БАД к пище позволяет учитывать вкусовые пристрастия больного, состояние его аппетита и особенности пищевого поведения.

При диагностировании по системе «Нутритест-ИП 3» наличия дефицитных состояний (недостаточная обеспеченность белком, полиненасыщенными жирными кислотами, витаминами, минеральными веществами, антиоксидантами и др.) назначается персональная диета, восполняющая этот дефицит. Так, для коррекции имеющегося полигиповитаминоза и обеспечения оптимальной витаминной обеспеченности организма в стандартную диету включаются:

- традиционные пищевые продукты – источники рутина, фолиевой кислоты, витаминов С, группы В, Е, Д, К, А, бета-каротина и др.;
- диетические (лечебные и профилактические) продукты, обогащенные витаминами, в том числе витаминами-антиоксидантами – С, Е, А, бета-каротином и др.;
- функциональные и специализированные пищевые продукты с заданными химическими свойствами, обогащенные водо- и жирорастворимыми витаминами;
- специализированные пищевые продукты в качестве дополнительного питания;
- БАД к пище – дополнительные источники витаминов.

Коррекция нарушений гормонального статуса обеспечивается включением в диету диетических, функциональных и специализированных продуктов, показанных при сахарном диабете, ожирении и других заболеваниях, метаболически направленных смесей для энтерального питания, БАД к пище, влияющих на гуморальные факторы регуляции обмена веществ.

Коррекция нарушений иммунного статуса достигается использованием диетических, функциональных и специализированных продуктов (с повышенным содержанием гемового и негемового железа, лактоферрина, витаминов С, В₁₂, В₂, РР, фолиевой кислоты, цинка, селена, за исключением компонентов пищи, вызывающих аллергические реакции), продуктов энтерального питания (иммуномодулирующие гиперметаболические смеси), БАД к пище, способствующих улучшению функции иммунной системы, в том числе при аллергических состояниях.

Коррекция нарушений антиоксидантного статуса проводится с использованием природных антиоксидантов (витамины С, Е, А, каротиноиды, селен, цинк, глутатион, флавоноиды и др.) в составе диетических, функциональных и специализированных продуктов, обогащенных микронутриентами и биологически ак-

тивными веществами, оказывающими антиоксидантное действие, и БАД, являющихся источниками природных антиоксидантов.

Индивидуализация диетотерапии, основанная на оценке нарушений микробиоценоза кишечника, обеспечивается включением в один из вариантов стандартной диеты диетических, функциональных и специализированных продуктов, содержащих про- и пребиотики, в том числе пробиотических и симбиотических пищевых продуктов, с повышенным содержанием растворимых и нерастворимых пищевых волокон, минеральных веществ и витаминов, а также использованием БАД к пище, способствующих нормализации микрофлоры кишечника, улучшению процессов пищеварения и функционального состояния желудочно-кишечного тракта.

Персональные диеты назначаются пациентам также при различных заболеваниях и патологических состояниях, когда отмечается непереносимость тех или иных пищевых веществ (например, сульфатов, лактозы коровьего молока, фенилэтиламина шоколада, гистамина рыбы, глютен и др.) и требуется их исключение из рациона.

Часто персонализация диеты осуществляется на основании диагностированной пищевой аллергии и пищевой непереносимости с выявлением индивидуальных пищевых аллергенов и перекрестно реагирующих с ними аллергенов, и диета персонализируется путем адекватной замены элиминированного пищевого продукта.

Среди протеомных исследований большое значение имеет определение:

- Са, связывающего белка Bet v 4 и профилина Bet v 2;
- Са, связывающего белка Phi p 7 и профилина Phi p 12;
- неспецифического липид-транспортного протеина (nsLTP);
- парвальбуминов (Cyp1, Gad c 1);
- α-лактоальбумина, β-лактоглобулина, бычьего сывороточного альбумина;
- антиглиадиновых антител (AGA) классов IgG и IgA, tTG IgA-антител к эндомизиуму и деамидированным пептидам глиадина a-DPG IgA;
- концентрации каппа и лямбда – свободных легких цепей иммуноглобулинов.

На основании этих исследований назначается персонализирующая диетотерапия: с учетом непереносимости пищевых продуктов растительного происхождения или аллергенных фракций белков коровьего молока; с использованием не содержащих глютен продуктов, лечебных смесей с короткоцепочечными галактоолигосахаридами и длинноцепочечными фруктоолигосахаридами.

С элиминацией патогенетического фактора связана также персонализация диетотерапии при наследственных заболеваниях с нарушениями процессов метаболизации пищевых веществ.

Диетическая коррекция при фенилкетонурии обеспечивается использованием индивидуализированной диеты с ограничением фенилаланина, в том числе за счет включения в диету диетических (лечебных) продуктов с исключением фенилаланина.



При глютенной энтеропатии назначается комплекс диетических мероприятий, включающий безглютеновую диету, сбалансированную по количеству и качественному составу белка (в том числе с использованием смесей белковых композитных сухих), содержанию витаминов, макро- и микроэлементов.

При дисахаридазодефицитных энтеропатиях назначается индивидуализированная диета с исключением (или резким ограничением) соответствующего неметаболизируемого дисахарида.

При диагностике нарушений пищевого статуса нельзя не учитывать активность и полиморфизм генов-кандидатов, изменение которых обеспечивает формирование особенностей фенотипа и может быть связано с развитием алиментарно-зависимых заболеваний.

Успехи генетики и молекулярной биологии, расшифровка генома человека и новые достижения в науке о питании привели к накоплению многочисленных данных о том, что именно пища, с ее многообразием как эссенциальных для организма человека факторов, так и соединений, способных оказать негативное влияние на здоровье, обеспечила возможность генетического разнообразия. Процессы эволюции и селекции привели к программированию генома с различиями внутри популяции в потребностях в пищевых веществах, особенностях всасывания и усвоения пищи, индивидуальной чувствительности. Именно эти обстоятельства послужили основанием для развития нутригенетики и нутригеномики.

Нутригеномика – наука на стыке диетологии и генетики, изучающая взаимосвязь питания человека с характеристиками его генома с целью понимания того, как пища влияет на экспрессию генов и в итоге на здоровье человека.

Показано, что нутриенты и биологически активные компоненты пищи прямо или опосредованно регулируют функциональную активность генов, влияя на геном, транскриптом, протеом и метаболом. На клеточном и молекулярном уровне пищевые вещества, во-первых, выполняя функцию лигандов, действуют на рецепторы факторов транскрипции, во-вторых, в качестве субстратов или промежуточных метаболитов встраиваются в метаболические пути, продукты которых контролируют экспрессию генов, и в-третьих, положительно или отрицательно действуют на сигнальные пути.

Считают, что развитие алиментарно-зависимых заболеваний обусловлено суммарным вкладом измененной активности различных генов-кандидатов.

Известно значительное число (более 100) генетических полиморфизмов, обуславливающих развитие ожирения. Наиболее изучены однонуклеотидные полиморфизмы rs9939609 гена FTO, ассоциированные с увеличением у их носителя индекса массы тела, окружности талии и величины жировой массы. Они особенно выражены в европейской, японской и мексиканской популяциях (46–51%). У носителей аллеля А значительно чаще отмечается повышение уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови и наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и диабета типа 2.

Важную роль в регуляции величины жировой массы играет и полиморфизм гена $\beta 3$ -адренорецепторов

(ADRB3), который также может рассматриваться в качестве гена – кандидата ожирения. Мутация в кодоне 64 из ADRB3 приводит к замене триптофана на аргинин (Trp64Arg) в белке рецептора, что ассоциируется с повышенной массой тела, уровнем гипергликемии (иногда гиперурикемии), инсулинорезистентностью, наличием метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа, а также с более ранним развитием этого заболевания.

Персонализированные диетические рационы для больных сахарным диабетом типа 2 могут разрабатываться также на основе данных молекулярно-генетических исследований с оценкой полиморфизма гена адипонектина (ADIPOQ) и его рецепторов (ADIPOR1 и ADIPOR2), гена рецептора глюкозозависимого инсулинопотропного полипептида, гена субстрата инсулинового рецептора 1-го типа (IRS-1) и др.

Ввиду важной роли нарушения липидного обмена в развитии метаболического синдрома у больных ожирением, большой интерес представляет полиморфизм генов аполипопротеинов (А-, В-, С- и Е-изоформы) и генов липаз (липазы клеток печени и липопротеидлипазы, которые функционируют совместно, а нарушение работы даже одного из них обуславливает развитие дислипидемии). Частота встречаемости полиморфизмов Ser447Ter гена липопротеидлипазы и Cys112Arg аполипопротеина Е ассоциируется с ожирением, повышенным уровнем общего холестерина и холестерина низкой плотности, а значит, с риском сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие этих полиморфизмов значительно ослабляет эффект проводимых диетологических вмешательств.

Значительное количество полиморфизмов изучено в отношении генов-кандидатов при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Показано, что с высоким риском развития гипертонической болезни ассоциирует наличие мутантного аллеля в гомозиготном состоянии (фенотип ТТ) при полиморфизме гена ангиотензиногена, характеризующегося заменой метионина (М) на треонин (Т) в позиции 235 полипептидной цепи белка ангиотензиногена, вырабатываемого в печени и способствующего задержке натрия. У пациентов с ТТ-фенотипом, которые находились в течение года на диете с повышенным содержанием нерастворимых пищевых волокон, отмечалось снижение уровня артериального давления, в отличие от пациентов с ММ- и ТМ-фенотипом, у которых такого влияния не наблюдалось.

Результаты популяционных исследований связывают увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (в связи с высоким уровнем гомоцистеина и низким уровнем фолатов) с полиморфизмом гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), кодирующего синтез ключевого фермента метаболизма фолиевой кислоты. У гомозигот по мутантному аллелю отмечается снижение активности этого фермента на 70%, у гетерозигот – на 35% на фоне уменьшения в сыворотке крови уровня фолиевой кислоты и повышения концентрации гомоцистеина. Полиморфизм этого гена ассоциирует также с формированием дефекта нервной трубки и развитием остеопороза.



Достаточная обеспеченность организма фолиевой кислотой способна скрыть генетические мутации. Потребление фолата по 200–400 мкг в сутки приводит к снижению концентрации гомоцистеина на 60–90%. Использование БАД, содержащих фолиевую кислоту, и обогащенной ею муки снижает риск развития дефектов нервной трубки и других врожденных аномалий у новорожденных.

В ряде экспериментальных работ показано, что включение в рацион самок мышей фолиевой кислоты, витамина B₁₂, холина и бетаина до и во время беременности и лактации приводило к увеличению степени метилирования ДНК и подавлению у них экспрессии доминантного гена, связанного с окраской шерсти и предрасположенностью к диабету и ожирению.

Наличие генетических факторов, влияющих на развитие и течение пищевой аллергии, послужило поводом к выделению ее фенотипов. Гены атопии или гуморального иммунного ответа локализованы в участках хромосомы 5q24-33 и содержат кластер семейства генов цитокинов (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-17, GM-CSF), ответственных за развитие реакций немедленного типа (IgE-опосредованные реакции). Эти исследования важны для выделения группы лиц, имеющих предрасположенность к атопии. В таких случаях назначается персонализированная диета профилактическими гипоаллергенными продуктами с учетом полиморфизма генов IL-4, IL-10, IL-17.

Признано, что многочисленные гены взаимодействуют между собой при атопии и пищевой аллергии, повышая или уменьшая риск развития болезни. При

наличии генов, кодирующих IL-13, IL-4RA (обе ключевые молекулы в Th-2-сигнализации), выявлен в 2,5 раза больший риск развития болезни, чем у индивидуумов с наличием одного гена.

Перспективным направлением для персонализации питания больных пищевой аллергией, длительно получающих безмолочную диету, является определение полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) и полиморфизма гена остеокальцина (HindLU). Наличие этих генов у детей с пищевой аллергией повышает риск развития остеопороза и остеопении в старшем возрасте. В связи с этим назначается персонализированная диета, корректирующая содержание кальция, фосфора, животного белка.

На сегодняшний день известно, что в развитии пищевой аллергии принимает участие кишечная микрофлора, дефицит которой препятствует формированию пищевой толерантности. Эти сведения указывают на значение изучения характера кишечной микрофлоры и использования генетического фенотипирования молочнокислых бактерий с последующим назначением персонализированной диеты с использованием лечебных смесей, содержащих пробиотики (*Lactobacillus GG*, *reuteri*, *casei*).

Таким образом, не вызывает сомнений, что в перспективе генетические маркеры целесообразно использовать для генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний, а также в качестве предикторов для разработки персонализированной диетотерапии и прогноза ее эффективности.