

Р.А. Шукенбаева<sup>1</sup>, И.А. Беляева<sup>1, 2, 3</sup>, Т.В. Турти<sup>1, 2, 4</sup>, Е.П. Бомбардинова<sup>2</sup><sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Российская Федерация

# Состав кишечной микробиоты у детей раннего возраста с IgE-опосредованной и не-IgE-опосредованной пищевой аллергией: одномоментное исследование

**Автор, ответственный за переписку:**

Шукенбаева Регина Айратовна, аспирант кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)

**Адрес:** 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, **тел.:** +7 (926) 996-87 61, **e-mail:** Shukenbaevar@mail.ru**Обоснование.** Изменения микробиоценоза в критические периоды онтогенеза приобретают особое значение, поскольку создают предпосылки для формирования отсроченной патологии. Однако у младенцев, страдающих аллергией, связи изменений кишечной микробиоты с определенными аллергенами изучены недостаточно.**Цель исследования** — определить особенности состава кишечной микробиоты у детей раннего возраста с IgE-опосредованной и не-IgE-опосредованной пищевой аллергией. **Методы.** У младенцев 6–12 мес с проявлениями пищевой аллергии исследовали состав кишечной микробиоты (культуральный метод), определяли наличие IgE методом иммунохемилюминесцентного анализа, исследовали уровни сенсибилизации методом «Аллергочип ImmunoCAP ISAC». Полученные данные подвергнуты корреляционному анализу. **Результаты.** Наблюдались 56 доношенных детей с симптомами аллергии, из которых 15 (27%) рождены путем кесарева сечения, 12 (21%) получали антибиотики в перинатальном периоде, у 30 (54%) было рано прекращено исключительное грудное вскармливание. При оценке кишечной микробиоты снижение уровней симбионтов отмечено у 32 (57%) пациентов. Выявлено повышенное содержание *Klebsiella spp.* — у 21 (38%), *Clostridium spp.* — у 5 (9%), *Enterobacter spp.* — у 5 (9%), *Escherichia coli* лактозонегативных — у 11 (20%), *Citrobacter spp.* — у 4 (7%), *Escherichia coli* гемолитических — у 7 (13%) детей. По результатам иммунологических исследований пациенты были разделены на 2 подгруппы: с IgE-опосредованной ( $n = 10$ ) и не-IgE-опосредованной пищевой аллергией ( $n = 46$ ). У пациентов с IgE-опосредованной аллергией выявлены достоверные положительные связи: sIgE к альфа-лактальбумину и казеину (*Bos d4*, *Bos d8*), лизоциму (*Gal d4*) с содержанием *Escherichia coli* гемолитической ( $R = 0,31; 0,35; 0,37$ ); sIgE к казеину (*Bos d8*), лизоциму (*Gal d4*) с содержанием *Clostridium spp.* ( $R = 0,30; 0,32$ ). **Заключение.** Взаимосвязи IgE-опосредованной сенсибилизации к пищевым аллергенам и состава кишечной микробиоты являются основанием для разработки методов индивидуализированной коррекции аллергического фенотипа.**Ключевые слова:** кишечная микробиота, пищевая аллергия, общий IgE, сенсибилизация, дети раннего возраста**Для цитирования:** Шукенбаева Р.А., Беляева И.А., Турти Т.В., Бомбардинова Е.П. Состав кишечной микробиоты у детей раннего возраста с IgE-опосредованной и не-IgE-опосредованной пищевой аллергией: одномоментное исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(3):285–293. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2915>

## ОБОСНОВАНИЕ

Распространенность аллергии растет вместе с экономическим развитием и урбанизацией во многих регионах [1]. В развитых странах каждый третий ребенок страдает как минимум от одного аллергического заболевания. У детей раннего возраста часто впервые обнаруживается именно пищевая аллергия, что является наиболее распространенной причиной анафилаксии — жизнеугрожающего состояния [2]. В связи с этим необходим поиск новых методов патогенетической профилактики пищевой аллергии.

В последние годы обнаружено, что кишечная микробиота играет ключевую роль в модуляции иммунной толерантности и ее оптимальный состав очень важен для развития иммунитета у детей [3, 4]. Формирование

микробиоты кишечника в младенчестве протекает динамично, и нарушения ее становления связаны с развитием в более позднем возрасте различных заболеваний, в том числе аллергических [5–7].

Основными факторами, оказывающими наибольшее воздействие на качественный и количественный состав микробиоценоза, являются способ родоразрешения, режим питания и применение антибиотиков [8–10].

В настоящее время становится все более очевидным, что колонизация макроорганизма в раннем возрасте совпадает с потенциально ограниченным по времени периодом, в течение которого иммунная система восприимчива к воздействию микробов. Иммунные реакции, вызванные микробиотой в этот ранний период жизни,

могут быть устойчивыми, создавая «окно возможностей» для правильного (или неправильного) формирования иммунитета и устойчивости (или восприимчивости) к заболеваниям в более позднем возрасте [11].

Для детей с манифестными проявлениями атопии характерно количественное и качественное обеднение кишечной микробиоты [12, 13]. Изменения микробиоты предшествуют возникновению клинических симптомов атопии; высказывается гипотеза, что различные композиционные изменения состава микробиоты могут определять степень аллергической сенсibilизации [6]. Например, предшествующие изменения микробиоты с повышением содержания клостридий и уменьшением бифидобактерий могут быть расценены как способствующие формированию атопии [14]. Однако предполагаемые механизмы, с помощью которых особенности состава ранней микробной колонизации могут влиять на развитие аллергических заболеваний и их взаимосвязи с типом сенсibilизации и определенными аллергенами, в настоящее время изучены недостаточно и являются предметом интенсивных исследований.

#### Цель исследования

Определить особенности состава кишечной микробиоты у детей раннего возраста с IgE-опосредованной и не-IgE-опосредованной пищевой аллергией.

#### МЕТОДЫ

##### Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование 56 детей с пищевой аллергией в возрасте 6–12 мес.

#### Условия проведения исследования

Выборка пациентов для исследования сформирована из числа детей — жителей Москвы и Московской области, обратившихся к педиатру в консультативно-диагностический центр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НЦЗ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». Родители обращались с жалобами на наличие кожных симптомов аллергии и нарушения пищеварения у ребенка (колики, срыгивания, запоры, метеоризм, разжиженный стул). Все пациенты имели равные возможности для получения консультации специалистов и проведения лабораторно-инструментальных обследований. Никаких внешних ограничений (социальных, экономических, культурных) для проведения исследования в указанный период не было.

#### Критерии соответствия

##### Критерии включения:

- доношенные младенцы в возрасте 6–12 мес жизни с клиническими проявлениями пищевой аллергии;
- наличие информированного добровольного согласия законного представителя ребенка на включение в исследование;
- отсутствие у ребенка тяжелой коморбидной патологии (врожденные пороки развития, наследственные заболевания, органическое поражение центральной нервной системы);
- проживание в городских условиях.

##### Критерии невключения:

- дети, не соответствующие критериям включения.

Regina A. Shukenbaeva<sup>1</sup>, Irina A. Belyaeva<sup>1, 2, 3</sup>, Tatyana V. Turti<sup>1, 2, 4</sup>, Elena P. Bombardirova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

## The Composition of the Intestinal Microbiota in Young Children with IgE-mediated and Non-IgE-mediated Food Allergies: Cross Sectional Study

**Background.** Changes in microbiocenosis during critical periods of ontogenesis are of particular importance, as they create prerequisites for the formation of delayed pathology. However, in infants with allergies, the association of changes in the intestinal microbiota with certain allergens has not been sufficiently studied. **The aim of the study is** the determination of the composition features of the intestinal microbiota in young children with IgE-mediated and non-IgE-mediated food allergies. **Methods.** In infants 6–12 months old with food allergy symptoms, the composition of the intestinal microbiota was studied (culture method), the presence of IgE was determined by chemiluminescence immunoassay, and the levels of sensitization were studied by the ImmunoCAP ISAC method. The data obtained has been subjected to correlation analysis. **Results.** There were 56 full-term infants with allergy symptoms, of whom 15 (27%) were born by caesarean section, 12 (21%) received antibiotics in the perinatal period, and 30 (54%) stopped exclusive breastfeeding early. When assessing the intestinal microbiota, a decrease in symbiont levels was noted in 32 (57%) patients. An increased content of *Klebsiella* spp. was revealed — in 21 (38%), *Clostridium* spp. — 5 (9%) have *Enterobacter* spp. — in 5 (9%), *Escherichia coli* lactose-negative — in 11 (20%), *Citrobacter* spp. — in 4 (7%), *Escherichia coli* hemolytic — in 7 (13%). According to the results of immunological studies, patients were divided into 2 subgroups: with IgE-mediated ( $n = 10$ ) and non-IgE-mediated food allergies ( $n = 46$ ). In patients with IgE-mediated allergy, significant positive associations were found: SiGe to alpha-lactalbumin and casein (Bos d4, Bos d8), lysozyme (Gal d4) with hemolytic *Escherichia coli* content ( $R = 0.31; 0.35; 0.37$ ); SiGe to casein (Bos d8), lysozyme (Gal d4) containing *Clostridium* spp. ( $R = 0.30; 0.32$ ). **Conclusion.** The interrelationships of IgE-mediated sensitization to food allergens and the composition of the intestinal microbiota are the basis for the development of methods for individualized correction of the allergic phenotype.

**Keywords:** intestinal microbiota, food allergy, general IgE, sensitization, young children

**For citation:** Shukenbaeva Regina A., Belyaeva Irina A., Turti Tatyana V., Bombardirova Elena P. The Composition of the Intestinal Microbiota in Young Children with IgE-mediated and Non-IgE-mediated Food Allergies: Cross Sectional Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(3):285–293. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i3.2915>

**Критерии исключения:**

- пациенты, не закончившие исследование.

**Подбор участников в группы**

По результатам исследования общего IgE пациенты были разделены на 2 подгруппы: 1-я подгруппа – дети с IgE-опосредованной аллергией ( $n = 10$ ) (повышенное содержание IgE к аллергенам), 2-я подгруппа — дети без IgE-опосредованной аллергии ( $n = 46$ ) (повышенное образование IgE отсутствует).

**Целевые показатели исследования****Основной показатель исследования**

Основной целевой показатель исследования — определение различий качественного и количественного состава кишечной микробиоты у детей с IgE- или не-IgE-опосредованной аллергией.

**Дополнительные показатели исследования**

Дополнительный показатель исследования — уровни специфических IgE к выявленным аллергенам.

**Методы измерения целевых показателей**

Для получения первого из целевых показателей проводилось определение общего IgE методом иммунохемилюминесцентного анализа.

Для получения количественных и качественных характеристик кишечной микробиоты проводился сбор кала младенцев в домашних условиях родителями ребенка или лицами, осуществляющими уход. Родителям / лицам, осуществляющим уход, были объяснены правила сбора биологического материала. Для анализа использовался свежий кал, собранный в стерильный контейнер. Биоматериал доставлялся в лабораторию в течение 2–3 ч после сбора, а при невозможности немедленной транспортировки хранился в холодильнике (при температуре  $+2...+8$  °C). Исследование микробиоценоза кишечника проводилось культуральным методом в соответствии с ОСТ 91500.11.0004-2003. Референсные значения микроорганизмов указаны в табл. 1. Идентификация микроорганизмов выполнялась на высокоточном масс-спектрометре Microflex (Bruker).

**Таблица 1.** Референсные значения содержания микроорганизмов

**Table 1.** Reference values of the content of microorganisms

Род/вид микроорганизмов	Референсные значения, КОЕ/г*
<i>Lactobacterium</i> spp.	$10^7-10^8$
<i>Bifidobacterium</i> spp.	$10^{10}-10^{11}$
<i>Escherichia coli</i>	$10^7-10^8$
<i>Klebsiella</i> spp.	$< 10^4$
<i>Clostridium</i> spp.	$\leq 10^3$
<i>Enterobacter</i> spp.	$< 10^4$
<i>Escherichia coli</i> (–)	$< 10^5$
<i>Citrobacter</i> spp.	$< 10^4$
<i>Escherichia coli</i> (гем.)	$< 10^4$
<i>Candida</i> spp.	$\leq 10^3$
<i>Proteus</i> spp.	$< 10^4$

Примечание. <\*> — ОСТ 91500.11.0004-2003.

Note. <\*> — ОСТ 91500.11.0004-2003.

Для определения специфических IgE к аллергенам использован метод иммунофлуоресценции на твердой фазе «Аллергочип ImmunoCAP ISAC».

**Статистические процедуры****Статистические методы**

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ описательной статистики STATISTICA 10. Проверка на нормальность распределения проводилась по критерию Колмогорова – Смирнова. Описательная статистика количественных непараметрических показателей выполнена с помощью расчета медианы ( $Me$ ) и верхнего и нижнего квартилей. При сравнении двух несвязанных групп использован  $U$ -тест Манна – Уитни. Для преобразования логарифмических значений использовались свойства десятичных логарифмов. Для оценки взаимосвязи признаков применен коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

**Этическая экспертиза**

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». Протокол № 154 от 18 июня 2021 г.

**РЕЗУЛЬТАТЫ****Формирование выборки исследования**

Формирование выборки исследования происходило с 01.01.2023 в течение календарного года. За этот период были включены 56 пациентов в соответствии с критериями включения. Все пациенты закончили исследование (рис. 1).

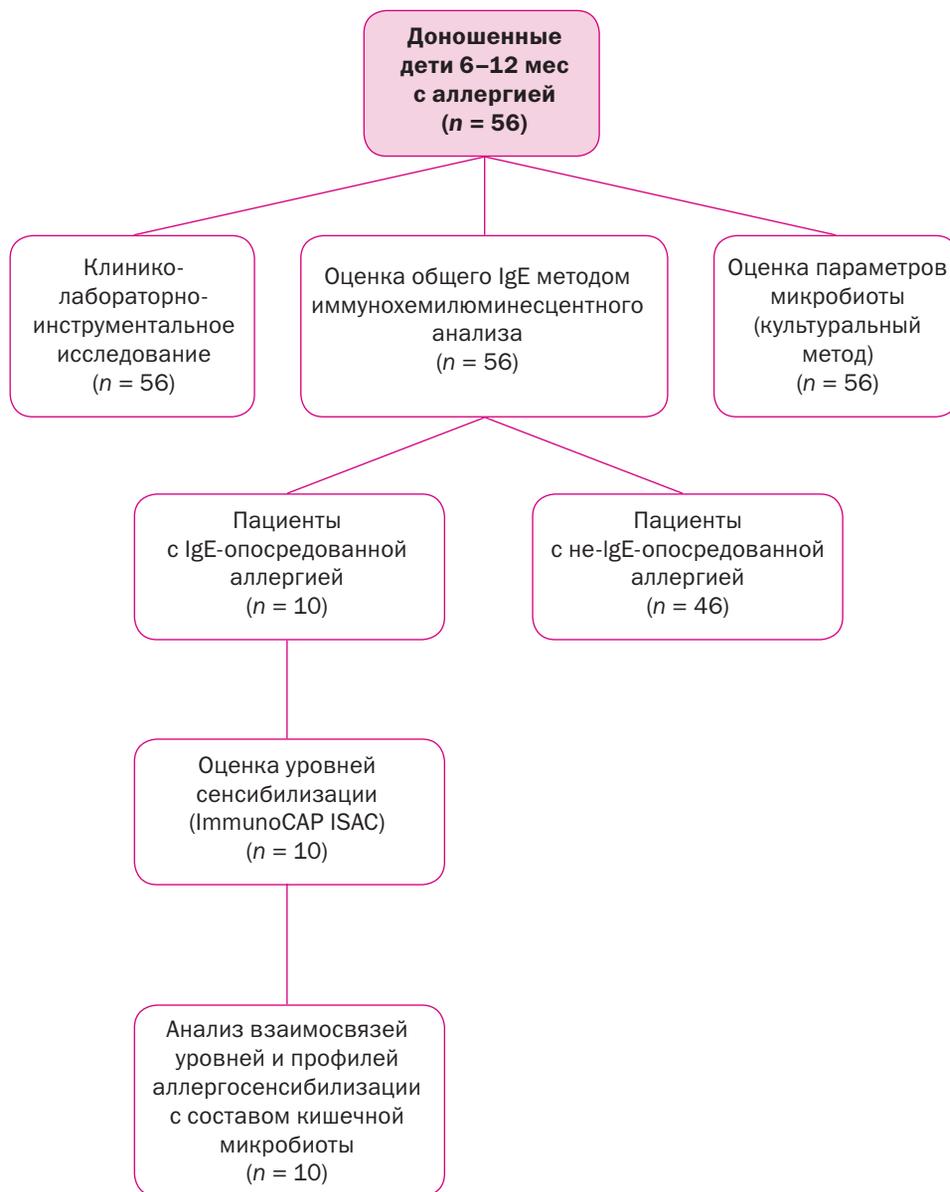
**Характеристики выборки (групп) исследования**

В исследование вошли 56 детей с клиническими симптомами аллергии в возрасте от 6 до 12 мес жизни включительно, из них девочки —  $n = 32$  (57%), мальчики —  $n = 24$  (43%). Средний постнатальный возраст в выборке составлял  $Me$  9,0 (8,0; 10,0) мес. Путем кесарева сечения рождены 15 (27%) детей. Перинатальную антибактериальную терапию получали 12 (21%) детей. Раннее прекращение грудного вскармливания отмечалось у 30 (54%). Семейный аллергологический анамнез был отягощен у 42 (75%) детей. Кожные проявления аллергии на момент осмотра отмечались у 46 (82%) детей. В период «окна толерантности» от 4 до 6 мес прикорм введен 52 (93%) детям. Всем детям проведена консультация аллерголога-иммунолога: у 39 (70%) установлен диагноз «Атопический дерматит, пищевая аллергия» (см. рис. 2). 1-я подгруппа — дети с **IgE-опосредованной** аллергией ( $n = 10$ ), 2-я подгруппа — дети с **не-IgE-опосредованной** аллергией ( $n = 46$ ). Медиана показателя общего IgE у детей 1-й подгруппы — 70,1 [38,5; 124] кЕД/л (норма 0–20 кЕД/л).

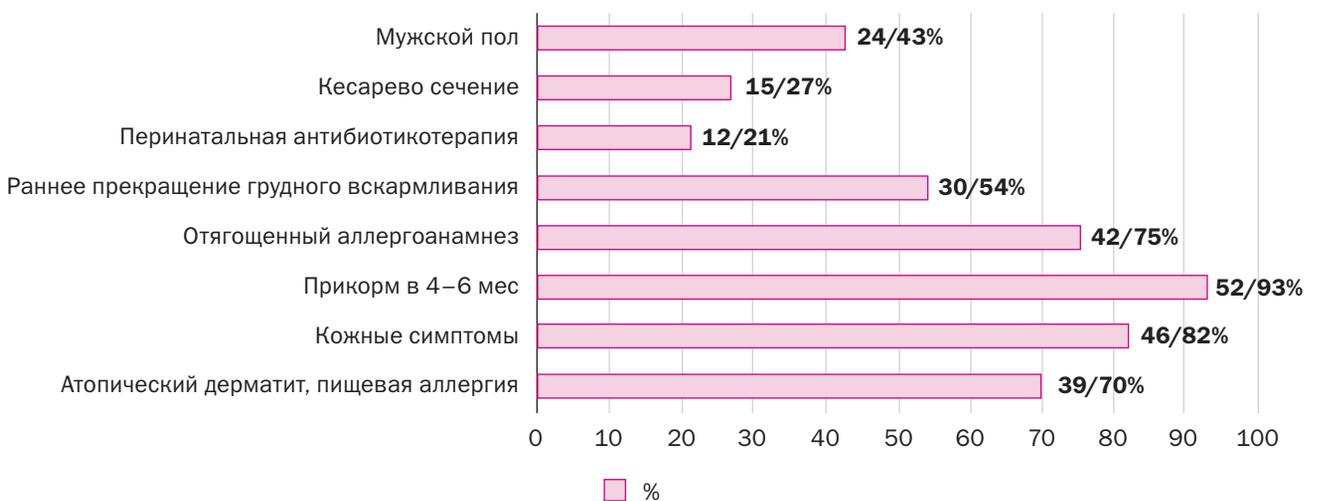
**Основные результаты исследования**

На основании результатов обследования пациентов с помощью метода «Аллергочип ImmunoCAP ISAC» выявлена сенсibilизация к пищевым аллергенам у 10 (18%) детей из 56 (рис. 3), у всех детей — к белкам куриного яйца (БКЯ), у 2 детей — к белкам коровьего молока (БКМ):

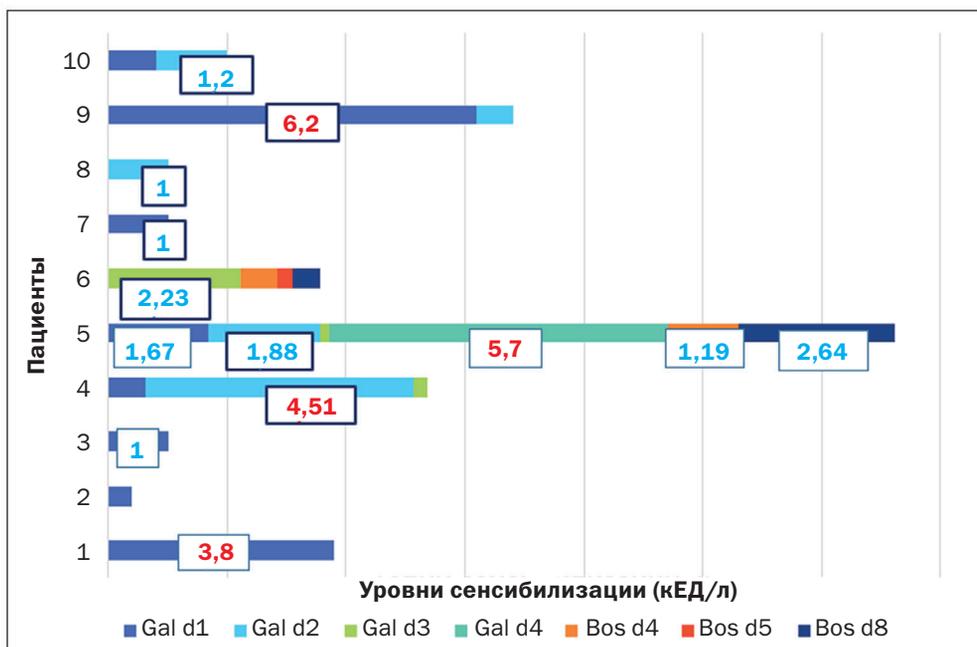
- пациент 1: к БКЯ (овомукоиду (3,8 кЕД/л));
- пациент 2: к БКЯ (овомукоиду (0,4 кЕД/л));
- пациент 3: к БКЯ (овомукоиду (1 кЕД/л));
- пациент 4: к БКЯ (овомукоиду (0,62 кЕД/л), овальбумину (4,51 кЕД/л) и кональбумину (0,23 кЕД/л));
- пациент 5: к БКЯ (овомукоиду (1,67 кЕД/л), овальбумину (1,88 кЕД/л), кональбумину (0,16 кЕД/л), к лизоциму (5,7 кЕД/л), а также к БКМ (альфа-лактальбумину (1,19 кЕД/л), казеину (2,64 кЕД/л));



**Рис. 1.** Последовательность формирования выборки исследования  
**Fig. 1.** The sequence of formation of the survey sample



**Рис. 2.** Клинико-анамнестические характеристики пациентов  
**Fig. 2.** Clinical and anamnestic characteristics of patients



#### Реактивность на аллерген:

- 0,35–0,69 — низкая\*;
- 0,7–3,49 — умеренная;
- 3,5–17,49 — высокая

**Рис. 3.** Уровни сенсibilизации к пищевым аллергенам

Примечание. Белки коровьего молока: Bos d4 — альфа-лактальбумин, Bos d5 — бета-лактоглобулин, Bos d8 — казеин; белки куриного яйца: Gal d1 — овомукоид, Gal d2 — овальбумин, Gal d3 — кональбумин, Gal d4 — лизоцим. <\*> — низкие уровни сенсibilизации к анализируемым аллергенам на рисунке не представлены.

**Fig. 3.** Levels of sensitization to food allergens

Note. Cow's milk proteins: Bos d4 — alpha-lactalbumin, Bos d5 — beta-lactoglobulin, Bos d8 — casein; egg proteins: Gal d1 — ovomucoid, Gal d2 — ovalbumin, Gal d3 — conalbumin, Gal d4 — lysozyme. <\*> — low levels of sensitization to the analyzed allergens are not shown in the figure.

- пациент 6: к БКЯ (кональбумину (2,23 кЕД/л)), а также к БКМ (альфа-лактальбумину (0,6 кЕД/л), бета-лактоглобулину (0,28 кЕД/л), казеину (0,46 кЕД/л));
- пациент 7: к БКЯ (овомукоиду (1 кЕД/л));
- пациент 8: к БКЯ (овальбумину (1 кЕД/л));
- пациент 9: к БКЯ (овомукоиду (6,2 кЕД/л), овальбумину (0,6 кЕД/л));
- пациент 10: к БКЯ (овомукоиду (0,8 кЕД/л), овальбумину (1,2 кЕД/л)).

Моносенсибилизация зарегистрирована у 5 детей. Поливалентная сенсibilизация выявлена у 5 пациентов. Наиболее **тяжелая** сенсibilизации определялась у пациента № 5 — к 6 аллергенам. У 4 детей выявлена сенсibilизация высокой степени реактивности (пациенты № 1, 4, 5, 9).

При исследовании кишечной микрофлоры культуральным методом у 76% включенных в исследование пациентов были выявлены следующие отклонения (табл. 2): повышение содержания условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Klebsiella* spp. — у 21 (38%) ребенка, *Clostridium* spp. — у 5 (9%), *Enterobacter* spp. — у 5 (9%), *Citrobacter* spp. — у 4 (7%), лактозонегативные *Escherichia coli* — у 11 (20%) и гемолизующие *Escherichia coli* — у 7 (13%), *Candida* spp. — у 8 (14%), *Proteus* spp. — у 1 (2%), при снижении уровней микробов-симбионтов — *Lactobacterium* spp. — у 27 (48%) и *Bifidobacterium* spp. — у 8 (14%) детей.

При сравнении выделенной подгруппы детей с подтвержденной IgE-опосредованной сенсibilизацией ( $n = 10$ , 1-я подгруппа) и подгруппы без IgE-опосредованной сенсibilизации ( $n = 46$ , 2-я подгруппа) отмечено (табл. 3) снижение бактерий *Escherichia coli*, а также повышение *Clostridium* spp., *Citrobacter* spp., *Candida* spp., *Proteus* spp. у большего процента детей в 1-й подгруппе по сравнению со 2-й подгруппой. Наибольшие отклонения в 1-й подгруппе встречались среди родов бактерий *Clostridium* spp. (50% детей), *Lactobacterium* spp. (50% детей), а также *Escherichia coli* (40% детей). У пациента № 5 с поливалентной аллергией зарегистрированы наибольшие отклонения бактерий рода *Clostridium* spp. ( $10^7$  КОЕ/г), а также *Escherichia coli* (гем.) ( $10^7$  КОЕ/г) среди всех детей.

Как представлено в табл. 3, в отношении всех микроорганизмов достоверных различий между подгруппами не установлено, что, вероятно, обусловлено относительно небольшим числом обследованных детей. Тем не менее, можно отметить тенденцию к более частому снижению уровня *Escherichia coli* и повышению уровней *Klebsiella* spp. и *Clostridium* spp. в подгруппе пациентов с подтвержденной IgE-опосредованной сенсibilизацией.

В подгруппе детей в составе 10 человек с выявленной IgE-опосредованной аллергией были определены следующие отклонения состава микрофлоры:

**Таблица 2.** Изменения в составе кишечной микробиоты у детей с проявлениями пищевой аллергии ( $n = 56$ )**Table 2.** Changes in the composition of the intestinal microbiota in children with food allergy symptoms ( $n = 56$ )

Род/вид микроорганизмов	Динамика уровня микроорганизмов	Количество детей с измененным содержанием микроорганизмов, абс. (%)
<i>Lactobacterium</i> spp.	↓	27 (48)
<i>Bifidobacterium</i> spp.	↓	8 (14)
<i>Escherichia coli</i>	↓	14 (25)
<i>Klebsiella</i> spp.	↑	21 (38)
<i>Clostridium</i> spp.	↑	5 (9)
<i>Enterobacter</i> spp.	↑	5 (9)
<i>Escherichia coli</i> (-)	↑	11 (20)
<i>Citrobacter</i> spp.	↑	4 (7)
<i>Escherichia coli</i> (гем.)	↑	7 (13)
<i>Candida</i> spp.	↑	8 (14)
<i>Proteus</i> spp.	↑	1 (2)

**Таблица 3.** Изменения в составе кишечной микробиоты без подтвержденной / с подтвержденной IgE-опосредованной аллергией**Table 3.** Changes in the composition of the intestinal microbiota without confirmed / with confirmed IgE-mediated allergy

Род/вид микроорганизмов	Отклонение содержания микроорганизмов	Подгруппа 1 — с подтвержденной IgE-опосредованной сенсibilизацией ( $n = 10$ ), абс. (%)	Подгруппа 2 — без подтвержденной IgE-опосредованной сенсibilизации ( $n = 46$ ), абс. (%)	p-value
<i>Lactobacterium</i> spp.	↓	5 (50)	22 (48)	0,923
<i>Bifidobacterium</i> spp.	↓	1 (10)	7 (15)	0,881
<i>Escherichia coli</i>	↓	4 (40)	10 (22)	0,375
<i>Klebsiella</i> spp.	↑	2 (20)	19 (41)	0,309
<i>Clostridium</i> spp.	↑	5 (50)	17 (37)	0,398
<i>Enterobacter</i> spp.	↑	1 (10)	4 (9)	0,906
<i>Escherichia coli</i> (-)	↑	2 (20)	9 (20)	0,773
<i>Citrobacter</i> spp.	↑	1 (10)	3 (6)	0,748
<i>Escherichia coli</i> (гем.)	↑	1 (10)	6 (13)	0,898
<i>Candida</i> spp.	↑	2 (20)	6 (14)	0,708
<i>Proteus</i> spp.	↑	1 (10)	0 (0)	0,500

- пациент 1: повышение *Clostridium* spp. до  $10^5$  КОЕ/г, *Klebsiella* spp. — до  $10^8$  КОЕ/г, *Escherichia coli* (-) — до  $10^5$  КОЕ/г;
  - пациент 2: повышение *Candida* до  $10^4$  КОЕ/г, *Clostridium* spp. — до  $10^5$  КОЕ/г, снижение *Bifidobacterium* spp. до  $10^9$  КОЕ/г;
  - пациент 3: повышение *Clostridium* spp. до  $10^5$  КОЕ/г, *Klebsiella* spp. — до  $10^6$  КОЕ/г, *Escherichia coli* (-) — до  $10^8$  КОЕ/г, снижение *Lactobacterium* spp. до  $10^5$  КОЕ/г, *Escherichia coli* — до  $10^2$  КОЕ/г;
  - пациент 4: снижение *Lactobacterium* spp. до  $10^6$  КОЕ/г;
  - пациент 5: повышение *Clostridium* spp. до  $10^7$  КОЕ/г, *Escherichia coli* (гем.) — до  $10^8$  КОЕ/г;
  - пациент 6: повышение *Escherichia coli* (гем.) до  $10^2$  КОЕ/г, снижение *Lactobacterium* spp. до  $10^5$  КОЕ/г;
  - пациент 7: повышение *Clostridium* spp. до  $10^6$  КОЕ/г, *Enterobacter* spp. — до  $10^6$  КОЕ/г;
  - пациент 8: снижение *Lactobacterium* spp. до  $10^6$  КОЕ/г, *Escherichia coli* — до  $10^2$  КОЕ/г;
  - пациент 9: повышение *Candida* до  $10^4$  КОЕ/г, снижение *Lactobacterium* spp. до  $10^6$  КОЕ/г;
  - пациент 10: повышение *Citrobacter* spp. до  $10^6$  КОЕ/г, снижение *Escherichia coli* до  $10^2$  КОЕ/г.
- При проведении корреляционного анализа в общей группе детей ( $n = 56$ ) были установлены достоверные положительные связи средней силы между:
- повышением в кишечной микробиоте гемолитической кишечной палочки и обнаружением специфических IgE к альфа-лактальбумину ( $R = 0,31, p < 0,02$ );
  - повышением в кишечной микробиоте гемолитической кишечной палочки и обнаружением специфических IgE к казеину коровьего молока ( $R = 0,35, p < 0,007$ );
  - повышением в кишечной микробиоте гемолитической кишечной палочки и обнаружением специфических IgE к лизоциму яичного белка ( $R = 0,37, p < 0,005$ );
  - повышением в кишечной микробиоте клостридий и обнаружением специфических IgE к казеину коровьего молока ( $R = 0,30, p < 0,023$ );

- повышением в кишечной микробиоте клостридий и обнаружением специфических IgE к лизоциму яичного белка ( $R = 0,32$ ,  $p < 0,015$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Среди детей 6–12 мес с проявлениями пищевой аллергии у 18% был подтвержден IgE-опосредованный характер сенсибилизации. Состав кишечной микробиоты при пищевой аллергии характеризуется повышением уровня условно-патогенных микроорганизмов при снижении уровня симбионтов. При IgE-опосредованной сенсибилизации отмечена тенденция к нарастанию уровня *Klebsiella* spp. и *Clostridium* spp. Найдены статистически значимые корреляции между составом кишечной микробиоты и повышением уровней специфических IgE к основным пищевым аллергенам.

### Ограничения исследования

Ограниченный объем выборки исследования не позволяет распространить полученные выводы на всю популяцию младенцев из группы риска по развитию аллергических заболеваний.

### Интерпретация результатов исследования

Негативные события ранних этапов онтогенеза (оперативное родоразрешение, использование антибиотиков в неонатальном периоде, раннее прекращение грудного вскармливания) у детей являются факторами риска нарушений формирования кишечной микробиоты, ассоциированных с развитием пищевой сенсибилизации, что подтверждается данными мировой литературы [15, 16].

Повышение соотношения *Enterobacteriaceae/Bacteroidaceae* отмечается у младенцев с пищевой аллергией как маркер замедленного созревания разнообразия микробиоты кишечника [17]. У младенцев с пищевой сенсибилизацией наблюдается повышенное количество бактерий, принадлежащих к семейству *Enterobacteriaceae* (то есть *Escherichia* spp., *Shigella* spp.) [17]. Было показано, что пищевая сенсибилизация связана со снижением микробного разнообразия в кишечнике [17, 18], а также с увеличением количества *Enterobacteriaceae* и уменьшением количества *Bacteroidaceae* и *Ruminococcaceae* [17], что подтверждается результатами других авторов.

Так, установлено, что кишечная микробиота детей, страдающих пищевой аллергией, характеризуется снижением количества *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Clostridium* spp. при постоянном содержании *Anaerobacter* spp. [19, 20]. По данным других исследователей [21], дисбиотические нарушения у этих детей характеризуются преобладанием в микробиоте *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Prevotella*, *Actinobacillus* и *Streptococcus*. Отдельные исследования в качестве биомаркера некоторых видов IgE-опосредованной пищевой аллергии предлагают использование выделенных из микробиоты представителей рода *Collinsella* [22]. В некоторых исследованиях характерным признаком дисбиоза при пищевой аллергии признается повышение представительств рода *Clostridium* [23, 24].

При IgE-опосредованной пищевой аллергии, манифестировавшей у детей в возрасте 3–5 лет, ретроспективный анализ выявил снижение показателей альфа-разнообразия кишечной микробиоты в возрасте 1–6 мес по сравнению с детьми, не имевшими IgE-опосредованной аллергии; при этом наиболее выражен-

ное снижение альфа-разнообразия наблюдалось у детей с аллергией к БКМ по сравнению с детьми, имевшими сенсибилизацию к арахису и БКЯ [25]. В этом исследовании при ретроспективном анализе состава кишечной микробиоты был выявлен избыток некоторых представителей порядков *Bifidobacteriales* при дефиците представителей порядков *Bacteroidales* и *Clostridiales*, что противоречит данным многих из вышецитированных работ [25]. Более того, в одном из исследований микроорганизмы, отнесенные к бактериальным таксонам *Clostridia* и *Firmicutes*, расцениваются как возможные «кандидаты в пробиотики» для коррекции пищевой аллергии к БКМ [26]. В другой работе, посвященной сравнению состава кишечной микробиоты у здоровых младенцев и детей с экземой с помощью метода 16s РНК, были идентифицированы 4 рода бактерий, характерных для здоровой кишечной микробиоты (*Bifidobacterium*, *Megasphaera*, *Haemophilus* и *Streptococcus*), и 5 родов микроорганизмов, преобладающих у детей с экземой (*Escherichia/Shigella*, *Veillonella*, *Faecalibacterium*, *Lachnospiraceae incertae sedis* и *Clostridium XIVa*) [27]. Наиболее характерными представителями среди выделенных микроорганизмов у детей в этом исследовании признаны *Faecalibacterium prausnitzii* и *Ruminococcus gnavus* [27]. Таким образом, сведения о составе кишечной микробиоты у младенцев с пищевой аллергией и о роли ее представителей в реализации IgE-опосредованного и не-IgE-опосредованного аллергического фенотипа весьма противоречивы.

В нашей группе, состоявшей из 56 пациентов с пищевой аллергией, помимо отягощенной по аллергии наследственности у подавляющего большинства (75%), имело место значительное отягощение перинатального и раннего постнатального онтогенеза (рождение оперативным путем, перинатальное воздействие антибиотиков, раннее прекращение грудного вскармливания).

Состав кишечной микробиоты младенцев с пищевой аллергией в нашем исследовании характеризовался явлениями дисбиоза: повышением содержания условно-патогенных микробов, в первую очередь, *Klebsiella* spp., гемолизующей и лактозонегативной *Escherichia coli*, *Clostridium* spp.; а также снижением уровней симбионтов — лактобактерий и бифидобактерий у значительной части детей (соответственно у 48 и 14% пациентов), как и во многих вышеприведенных исследованиях. Однако в связи с малочисленностью нашей группы пациентов достоверных различий в нежелательных изменениях состава кишечной микробиоты между детьми с IgE-опосредованной и не-IgE-опосредованной пищевой аллергией не установлено. Тем не менее, выявлены достоверные тенденции к более выраженному повышению уровней условно-патогенных микробов у детей с IgE-опосредованной аллергией, в том числе микробов рода *Clostridium*, что совпадает с данными некоторых зарубежных публикаций [23, 24].

Установленное в нашем исследовании преобладание среди этиологических факторов IgE-опосредованной пищевой аллергии антигенов БКЯ и БКМ свидетельствует о недостаточном формировании толерантности к этим пищевым веществам при принятых сроках их введения в рацион младенца. Корреляционный анализ позволил определить достоверные положительные связи между конкретными причинными антигенами IgE-опосредованной сенсибилизации (антигены БКЯ и БКМ) и повышением в составе кишечной микробиоты уровней условно-патогенных микроорганизмов — гемолитической *Escherichia coli* и *Clostridium* spp., что требует про-

ведения дальнейших исследований в более представительной группе пациентов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Состав кишечной микробиоты у младенцев с пищевой аллергией в целом характеризуется снижением содержания индигенных микроорганизмов и повышением уровня патобионтов. Взаимосвязи родового и видового спектров микробиоты с характером сенсibilизации (IgE-опосредованной/не-IgE-опосредованной) требуют дальнейшего изучения. Выявленные корреляции между повышенным содержанием условно-патогенных микроорганизмов в кишечной микробиоте и наличием специфической сенсibilизации к пищевым аллергенам являются обоснованием пробиотической коррекции микробиоты у детей с пищевой аллергией.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Р.А. Шукенбаева — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи.

И.А. Беляева — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи, редактирование, научное руководство.

Т.В. Турти — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи.

Е.П. Бомбардинова — формулирование идеи, основной цели и задач исследования, написание черновика рукописи.

### AUTHORS' CONTRIBUTION

Regina A. Shukenbaeva — search and analysis of literary sources, writing.

Irina A. Belyaeva — search and analysis of literary sources, writing, editing, scientific guidance.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Gupta R, Marvel J, Tassinari P, et al. Global prevalence of pediatric and adult ige-mediated food allergies: results: from the assess fa study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;131:S7–S8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.08.039>
2. Wong GW. Food allergies around the world. *Front Nutr.* 2024;11:1373110. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1373110>
3. Tsabouri S, Priftis KN, Chaliasos N, Siamopoulou A. Modulation of gut microbiota downregulates the development of food allergy in infancy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(1):69–77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2013.03.010>
4. Davis EC, Jackson CM, Ting T, et al. Predictors and biomarkers of food allergy and sensitization in early childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;129(3):292–300. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.04.025>
5. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015;7(307):307ra152. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab2271>
6. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med.* 2016;22(10):1187–1191. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4176>
7. Stokholm J, Blaser MJ, Thorsen J, et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nat Commun.* 2018;9(1):141. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02573-2>
8. Stokholm J, Thorsen J, Chawes BL, et al. Cesarean section changes neonatal gut colonization. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):881–889.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.028>
9. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 2016;8(343):343ra82. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121>

Tatyana V. Turti — search and analysis of literary sources, writing.

Elena P. Bombardirova — formulation of the idea, the main purpose and objectives of the research, writing.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

И.А. Беляева — чтение лекций для компаний АО «ПРОГРЕСС», «Акрихин», Bayer, «АстраЗенека».

Т.В. Турти — чтение лекций для компаний АО «ПРОГРЕСС», «Акрихин».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### DISCLOSURE OF INTEREST

Irina A. Belyaeva — lectures for PROGRESS JSC, Akrikhin, Bayer, AstraZeneca.

Tatyana V. Turti — lectures for PROGRESS JSC, Akrikhin.

The other authors of the article confirmed that there was no conflict of interest that needed to be reported.

### ORCID

Р.А. Шукенбаева

<https://orcid.org/0000-0001-6395-028X>

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Т.В. Турти

<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

Е.П. Бомбардинова

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

10. Backhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):690–703. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.004>

11. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science.* 2016;352(6285):539–544. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aad9378>

12. Kang YB, Cai Y, Zhang H. Gut microbiota and allergy/asthma: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45(3):305–309. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.08.004>

13. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):592–602. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.007>

14. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(1):129–134. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2001.111237>

15. Inchingolo F, Inchingolo AD, Palumbo I, et al. The Impact of Cesarean Section Delivery on Intestinal Microbiota: Mechanisms, Consequences, and Perspectives-A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1055. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25021055>

16. Ronan V, Yeasin R, Claud EC. Childhood Development and the Microbiome-The Intestinal Microbiota in Maintenance of Health and Development of Disease During Childhood Development. *Gastroenterology.* 2021;160(2):495–506. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.065>

17. Azad MB, Konya T, Guttman DS, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: Associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):632–643. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.12487>

18. Augustine T, Kumar M, Al Khodor S, van Panhuys N. Microbial Dysbiosis Tunes the Immune Response Towards Allergic Disease

Outcomes. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;65(1):43–71. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08939-9>

19. Ling Z, Li Z, Liu X, et al. Altered fecal microbiota composition for food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(8):2546–2554. doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.00003-14>

20. Rey-Mariño A, Pilar Francino M. Nutrition, Gut Microbiota, and Allergy Development in Infants. *Nutrients*. 2022;14(20):4316. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14204316>

21. Mennini M, Reddel S, Del Chierico F, et al. Gut Microbiota Profile in Children with IgE-Mediated Cow's Milk Allergy and Cow's Milk Sensitization and Probiotic Intestinal Persistence Evaluation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1649. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22041649>

22. Roth MS, d'Aujourd'hui M, Künstner A, et al. Characterization of the Gut and Skin Microbiome over Time in Young Children with IgE-Mediated Food Allergy. *Nutrients*. 2024;16(22):3942. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16223942>

23. Marrs T, Jo JH, Perkin MR, et al. Gut microbiota development during infancy: Impact of introducing allergenic foods.

*J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):613–621.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.042>

24. Chun Y, Grishin A, Rose R, et al. Longitudinal dynamics of the gut microbiome and metabolome in peanut allergy development. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152(6):1569–1580. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.08.012>

25. Joseph CL, Sitarik AR, Kim H, et al. Infant gut bacterial community composition and food-related manifestation of atopy in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(1):e13704. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.13704>

26. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):1122–1130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.041>

27. Zheng H, Liang H, Wang Y, et al. Altered gut microbiota composition associated with eczema in infants. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166026. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166026>

Статья поступила: 14.03.2025, принята к печати: 16.06.2025  
The article was submitted 14.03.2025, accepted for publication 16.06.2025

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Шукенбаева Регина Айратовна [Regina A. Shukenbaeva, MD]; адрес:** 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10, Fotievoy Str., Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** Shukenbaevar@mail.ru; **eLibrary-SPIN:** 8731-3023

**Беляева Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор РАН [Irina A. Belyaeva, MD, PhD, Professor of the RAS]; e-mail:** irinane@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4869-6271

**Турти Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор [Tatyana V. Turti, MD, PhD, Professor]; e-mail:** turtit@mail.ru; **eLibrary-SPIN:** 5536-2226

**Бомбардинова Елена Петровна, д.м.н., профессор [Elena P. Bombardirova, MD, PhD, Professor]; e-mail:** babalena92@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 8869-6904