

В.Д. Прокопьева, О.С. Федорова, В.А. Петров, М.М. Федотова, Л.М. Огородова

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТИЧЕСКИХ СООБЩЕСТВ НА РАЗВИТИЕ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР КОГОРТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск, РФ



Пищевая аллергия (ПА) представляет собой наиболее тяжелое проявление аллергии, связанное с высоким риском анафилактических реакций, дебютом атопического марша. ПА – мультифакторное заболевание, в генезе которого задействованы генетические, внешне-средовые и эпигенетические факторы. Цель настоящего обзора – провести анализ современных эпидемиологических когортных исследований, направленных на оценку влияния микробиоты окружающей среды и микробиоты кишечного тракта на развитие ПА у детей раннего возраста.

Ключевые слова: пищевая аллергия, кишечная микробиота, микробиота окружающей среды, когортные исследования, дети.

Цит.: В.Д. Прокопьева, О.С. Федорова, В.А. Петров, М.М. Федотова, Л.М. Огородова. Влияние микробиотических сообществ на развитие аллергии у детей: обзор когортных исследований. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (2): 236–242.

V.D. Prokopyeva, O.S. Fedorova, V.A. Petrov, M.M. Fedotova, L.M. Ogorodova

THE EFFECT OF MICROBIOTIC COMMUNITIES ON THE DEVELOPMENT OF ALLERGIES IN CHILDREN: A REVIEW OF COHORT STUDIES

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Food allergy (FA) is the most severe manifestation of allergies associated with a high risk of anaphylactic reactions, the debut of the atopic march. It is also a multifactorial disease, in the genesis of which genetic, environmental and epigenetic factors are important. Objective of this review is to analyze modern epidemiological cohort studies aimed at assessing the effects of environmental and gutmicrobiota on the development of food allergies in young children.

Keywords: food allergy, gut microbiota, environmental microbiota, cohort studies, children.

Quote: V.D. Prokopyeva, O.S. Fedorova, V.A. Petrov, M.M. Fedotova, L.M. Ogorodova. The effect of microbiotic communities on the development of allergies in children: a review of cohort studies. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2020; 99 (2): 236–242.

В последние десятилетия рост распространенности пищевой аллергии (ПА) стал глобальным вызовом для общественного здравоохранения. Данная патология является наиболее тяжелым проявлением аллергии, ассоциирована с

риском жизнеугрожающих реакций, дебютом атопического марша в раннем детском возрасте [1]. По официальным данным Всемирной аллергологической организации, значительный темп повышения заболеваемости ПА затронул про-

Контактная информация:

Прокопьева Валерия Дмитриевна – аспирант каф. факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Адрес: Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2
Тел.: (913) 801-79-46,
E-mail: valeriya.d.prokopyeva@gmail.com
Статья поступила 19.09.19,
принята к печати 25.03.20.

Contact Information:

Prokopyeva Valeria Dmitrievna – graduate student of the Faculty Pediatrics Department with a course of pediatric diseases of the Medical Faculty, Siberian State Medical University
Address: Russia, 634050, Tomsk, Moskovskiy trakt, 2
Tel.: (913) 801-79-46,
E-mail: valeriya.d.prokopyeva@gmail.com
Received on Sep. 19, 2019,
submitted for publication on Mar. 25, 2020.

мышленно развитые страны [2–6]. Так, в США частота ПА составляет 4,8–8%, это самые высокие показатели в мире [7].

ПА – мультифакториальное заболевание, генетический риск развития которого реализуется в процессе онтогенеза под воздействием ряда внешнесредовых факторов, оказывающих воздействие на индивида в первые 1000 дней жизни [6, 8]. Эпигенетическое воздействие факторов окружающей среды может влиять на наследственную экспрессию генов, приводя в старшем возрасте к эндокринным, метаболическим и иммунологическим изменениям [9].

Сформулирован ряд научных гипотез, объясняющих влияние различных внешнесредовых факторов на развитие ПА у детей [6, 10–13]. Многие средовые факторы могут модифицировать микробиотический ландшафт окружающей среды и/или организма хозяина и таким образом оказывать влияние на реализацию атопической конституции [14, 15]. Обсуждается роль различных факторов в формировании подверженности ПА: использование пробиотиков и пребиотиков, антибиотикотерапия, отсутствие контакта с домашними животными в раннем возрасте, особенности гигиены жилых помещений [16–20]. Установлено, что у детей, рожденных путем кесарева сечения, возрастает риск аллергических реакций на пищевые продукты [21–25].

Нарушение колонизации кишечника микрофлорой также может быть одной из причин развития ПА. Так, предполагается, что дисбиоз в неонатальном периоде может служить причиной активации Th2-клеток и препятствием формированию оральной толерантности [26]. К другим механизмам влияния микробиоты на иммунный ответ можно отнести и воздействие на состояние кишечного барьера с участием интерлейкина 22 (IL22) и взаимодействие с toll-like-рецепторами [27–30]. Кроме того, влияние кишечной микрофлоры на формирование иммунного ответа связано со способностью некоторых штаммов лактобактерий индуцировать продукцию IL10 и TGFβ CD4⁺ лимфоцитами [26, 31].

Таким образом, рост распространенности ПА в популяциях во многом может быть связан с влиянием факторов окружающей среды, в т.ч. микробным воздействием. В ходе когортных проспективных исследований имеется возможность длительно наблюдать влияние этих факторов на развитие ПА [32]. Цель настоящего обзора – провести анализ современных эпидемиологических когортных исследований, направленных на оценку влияния микробиоты окружающей среды и микробиоты кишечного тракта на развитие ПА у детей раннего возраста.

Источники данных. Проведен анализ научных публикаций результатов эпидемиологических когортных исследований, направленных на изучение влияния микробиоты окружающей среды и кишечного тракта на развитие ПА у детей. Поиск проведен с использованием электронно-поисковой системы PubMed и научной

электронной библиотеки E-library. В обзоре представлены оригинальные статьи, опубликованные с 1 января 2000 г. по 31 декабря 2018 г. Анализ проведен по следующему алгоритму.

Этап 1. Первичный поиск публикаций, посвященных исследованию микробиоты кишечного тракта и окружающей среды при развитии ПА у детей. Для поиска использовали ключевые слова children's cohort study/когортные исследования детей, microbiota/микробиота, gutmicrobiota/кишечная микробиота, C-section and microbiota/ кесарево сечение и микробиота, food allergy and gut microbiota/пищевая аллергия и микробиота кишечника. Также проводили поиск исследований, соответствующих перечисленным терминам, среди списков литературы и ссылок в выбранных публикациях. Изучены рефераты 2791 статей, выбранных при первоначальном поиске.

Этап 2. Проанализированы рефераты 2741 публикации, исключены работы, не содержащие данные о микробиоте и ее влиянии на развитие ПА.

Этап 3. Проведен детальный анализ полного текста 50 публикаций, исключены обзоры, ретроспективные исследования, одномоментные эпидемиологические исследования. Для подготовки обзора в анализ включены 13 публикаций, соответствующих критериям включения: когортные проспективные исследования с участием детей раннего возраста; полнота описания схемы исследования (характеристика выборки, критерии отбора, наличие данных о составе микробиоты кишечника и/или окружающей среды, аллергологическое обследование участников исследования) (см. таблицу).

Распространенность аллергических болезней у детей раннего возраста по результатам когортных проспективных исследований

Когортные исследования имеют важное значение в изучении распространенности и факторов риска аллергических болезней, благодаря возможности наблюдения за ребенком от рождения до возраста появления первых клинических проявлений [33]. Первым проявлением атопии у детей раннего возраста становится, как правило, ПА [34, 35]. Так, в рамках исследования (Япония, n=56) распространенность ПА у детей в сплошной выборке на первом году жизни составила 17,8%, к 2 годам – 7,8% за счет достижения пищевой толерантности. Превалировала сенсбилизация к аллергену куриного яйца (14,2%) и белку коровьего молока (БКМ) (10,7%) [35]. В аналогичном исследовании (Канада, n=166) по результатам наблюдения распространенность ПА на первом году составила 7,2% [36]. В другом исследовании (Испания, n=92) в первые 4 месяца жизни аллергия к БКМ установлена у 43,4%. Наиболее часто регистрировались кожные проявления (72%), гастроинтестинальные (32%), у 6,5% – проявления со стороны дыхательной системы [37].

**Когортные проспективные исследования влияния микробиоты кишечного тракта
и окружающей среды на развитие аллергии у детей**

Автор, год	Страна	Общая выборка/ длительность наблюдения	Выборка по результатам наблюдения	Диагностика аллергии	Биоматериал/ метод исследования микробиоты	Результаты
Kalliomäki M. et al., 2001 [22]	Финляндия	n=76 (от родителей с аллергией)/ 12 месяцев	n=28,9% (ПА)	Кожные прик-тесты	Образцы фекалий/ бактериальное культивирование	ПА: ↑ <i>Clostridium difficile</i> , ↓ <i>Bacteroides AtD</i>
Penders J. et al., 2007 [38]	Нидерланды	n=957; n= 652 (от родителей с аллергией) n=305 (от родителей без аллергии)/2 года	–	ИФА специфический IgE и общий IgE в 2 года	Образцы фекалий/ ПЦР	↑ <i>Escherichia coli</i> Экзема ↑ <i>Clostridium difficile</i> Атопия
Thompson- Chagoyan O.C. et al., 2009 [37]	Испания	n=46 (аллергия к БКМ), n=46 (без аллергии к БКМ)/ 6 месяцев	–	Кожные прик-тесты	Образцы фекалий/ бактериальное культивирование	ПА: ↓ <i>Enterobacteriaceae</i> , ↓ <i>Lactobacillus</i> , ↓ <i>Bifidobacteria</i> , <i>Clostridium difficile</i>
Sjögren Y.M. et al., 2009 [21]	Швеция	n=47 (от родителей без аллергии)/5 лет	n=16 (ПА)	Кожные прик-тесты	Образцы фекалий/ бактериальное культивирование	ПА: ↓ <i>Lactobacillus</i> , ↓ <i>Bifidobacteria</i> , ↓ <i>Clostridium difficile</i>
Biscaard H. et al., 2011 [43]	Дания	n=411 (от родителей с БА)/3 года	–	ИФА специфический IgE и общий IgE	Образцы фекалий/ ПЦР V3 участка 16S рНК	ПА: ↑ <i>Enterobacteriaceae</i> , ↑ <i>Enterococcus</i> , <i>Staphylococcus</i>
Гладков С.Ф. и соавт., 2014 [39]	РФ	n=60 с (АтД) n=30 (от родителей без аллергии)/2 года	n=60 детей (АД)	ИФА специфический IgE и общий IgE	Образцы фекалий/ бактериальное культивирование	АтД ↑ <i>Staphylococcus aureus</i> , ↑ <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella</i>)
Azad M.B. et al., 2015 [36]	Канада	n=166 (от родителей без аллергии)/1 год	n=12 (ПА)	Кожные прик-тесты в 12 месяцев	Образцы фекалий/ секвенирование V3–V4 фрагмента гена 16S рНК	ПА: ↓ <i>Bacteroidaceae</i> , ↑ <i>Enterobacteriaceae</i>
Tanaka M. et al., 2017 [35]	Япония	n=56 (от родителей без аллергии)/3 года	n=14 (ПА)	ИФА специфический IgE	Образцы фекалий/ секвенирование V1–V2 фрагмента гена 16S рНК	ПА: ↓ <i>Lactobacillus</i> , ↓ <i>Lactococcus</i> , ↓ <i>Enterococcus</i>
Fazlollahi M. et al., 2018 [46]	США	n= 141/8 лет	n=141 с аллергией к яйцу	ИФА специфический IgE	Образцы фекалий/ секвенирование V4 фрагмента гена 16S рНК	ПА: ↑ <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Streptococcus</i> , ↓ <i>Lactobacillus</i> (<i>Leuconostocaceae</i>)
Dong P. et al., 2017 [45]	Китай	n=60 аллергия к БКМ в 4 месяца; n=60 контроль	–	–	Образцы фекалий/ секвенирование V3–V4 фрагмента гена 16S рНК	ПА: ↓ <i>Ruminococcaceae</i>
Литяева Л.А. и соавт., 2017 [44]	РФ	n=70 (от родителей с аллергией) n=40 (от родителей без аллергии)/2 года	–	ИФА специфический IgE и общий IgE	Образцы фекалий/ бактериальное культивирование	АтД: ↑ <i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacteriaceae</i>
Savage J.H. et al., 2018 [4]	США	n=225 (от родителей без аллергии)/3 года	n=85 пищевая сенсити- лизация n=126 без ПА n=14 (ПА)	ИФА специфический IgE	Образцы фекалий/ секвенирование V3–V5 фрагмента гена 16S рНК	ПА: ↓ <i>Citrobacter</i> , <i>Oscillospira</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Dorea</i> , <i>Dialister</i> , <i>Haemophilus</i> ↑ <i>Bifidobacterium</i> , ↑ <i>Clostridiaceae</i>
Loo E.X.L. et al., 2018 [53]	Сингапур	n= 25 (от родителей с аллергией) / 5,5 лет	–	Кожные прик-тесты	Образцы фекалий/ секвенирование V3–V4 фрагмента гена 16S рНК	В группе с аллергией: ↑ <i>Anaplasmataceae</i> , ↑ <i>Bacteroidaceae</i> , ↑ <i>Leptospiraceae</i>

В ряде исследований показано, что риск ПА возрастает у детей с отягощенным аллергоанамнезом [35, 36]. Так, в ходе проспективного наблюдения в течение одного года (Финляндия, n=76) развитие ПА отмечалось у 29% детей, рожденных от родителей с атопией [22]. В аналогичном исследовании (Нидерланды, n=957) 30% детей, рожденных от родителей с положительным аллергоанамнезом, в возрасте 2 лет имели клинические проявления кожной экземы, 10% – бронхообструктивного синдрома [38]. В исследовании, проведенном в Швеции (n=47) показано,

что к 5-летнему возрасту у 31,9% обследованных отмечались клинические проявления атопического дерматита (АтД), симптомы аллергического ринита (АР) в сочетании с бронхиальной астмой (БА) выявлены у 12,7% детей [21].

В отечественной литературе также имеются данные когортных исследований по оценке распространенности аллергических болезней у детей младшего возраста. В исследовании, проведенном с участием детей группы риска (n=90), распространенность АтД возрасте 3–4 месяцев составила 23,3%, а в возрасте 1–2 лет – 35% [39].

Микробиота кишечного тракта и связь с развитием аллергических болезней у детей раннего возраста

В течение первых 2 недель после рождения микробиота кишечного тракта представлена бактериями рода *Streptococcus* и семейства *Enterobacteriaceae* [40]. В последующем в микробном профиле кишечного тракта появляются представители родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в зависимости от характера вскармливания – грудного или искусственного, соответственно, а также представители родов *Clostridium* и *Bacteroides* [41, 42]. В ряде исследований доказано значение видового разнообразия микробиоты кишечного тракта в подверженности ПА у детей [42]. В Дании (n=411) проведено исследование с участием доношенных новорожденных, чьи матери страдали бронхиальной астмой (БА). Установлено, что снижение бактериального разнообразия кишечной микробиоты у младенцев связано с повышенным риском развития аллергической сенсибилизации к возрасту 6 лет [43].

В отечественной литературе опубликованы данные когортного проспективного наблюдения детей до возраста 2 лет (n=110). В группе детей с АтД в первые 6 месяцев жизни регистрировалась активная колонизация *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* в образцах стула. Клинические проявления существенно зависели от вида условно-патогенной микрофлоры: при высоком содержании *Staphylococcus aureus* у детей отмечалась дисфункция кишечного тракта, наличие *Klebsiella pneumoniae* обуславливало появление выраженных симптомов гемоколиты [44].

В исследовании с участием детей, рожденных от родителей без отягощенного аллергоанамнеза (Нидерланды, n=957), выявлено, что у большинства детей в возрасте одного месяца при исследовании микробиоты образцов стула выявляли *Bifidobacteria* (98,7%) и *Escherichia coli* (88,6%). В ходе наблюдения детей до 2 лет установлено, что различия в составе кишечной микробиоты предшествуют развитию атопии: присутствие *Escherichiacoli* и *Clostridium difficile* ассоциировано с развитием АтД [43].

Схожая закономерность прослеживается в проспективном исследовании детей в течение первых 3 лет жизни (Япония, n=56). В микробиоте кишечного тракта больных ПА (n=14) отмечено снижение бактерий родов *Leuconostoc*, *Weissella*, *Veillonella*, микроорганизмов родов *Lactococcus*, *Enterococcus* и *Lactobacillus*. В период отлучения от грудного вскармливания микробиота кишечного тракта детей с ПА характеризовалась высоким содержанием бактерий *Enterobacteriaceae* и вида *Clostridium difficile* [35].

В другом исследовании (n=92) обнаружены различия в составе кишечной микробиоты здоровых и детей с аллергией к БКМ в возрасте 6 месяцев. В микробиоте детей с аллергией к БКМ выявлено высокое содержание анаэробных бактерий и *Lactobacillus* и сниженное содер-

жание *Bifidobacterium* и *Enterobacteriaceae*, а также дрожжеподобных грибов в сравнении с группой контроля [37].

В аналогичном исследовании в Китае с участием детей с аллергией к БКМ (n=60) и здоровых детей (n=60) образцы стула получены в периоде новорожденности и в возрасте 6 месяцев. У детей с аллергией к БКМ в начале исследования отмечено повышение соотношения *Enterobacteriaceae* к *Bacteroidaceae* в сравнении со здоровыми, но в возрасте 6 месяцев в образцах стула детей с аллергией выявлено сниженное содержание бактерий семейства *Ruminococcaceae* в сравнении с группой контроля [45].

В более раннем проспективном исследовании (США, n=141) в группе детей с аллергией к белку куриного яйца установлено повышение содержания *Ruminococcus* и *Lactococcus* и отмечено снижение бактерий рода *Leuconostoc*. Выявлено, что в сравнении с контрольной группой у пациентов с аллергией к белку куриного яйца отмечено уменьшение метаболизма пуринов по данным реконструкции метаболического потенциала микробиома кишечного тракта [46]. В исследовании, проведенном в США (n=225), в микробиоте кишечного тракта больных ПА отмечено сниженное содержание бактерий родов *Citrobacter*, *Oscillospira* и *Lactococcus*, а также *Dorea*, *Dialister* и *Haemophilus* и повышенное содержание *Bifidobacterium* и *Clostridaceae* [47].

В отечественной литературе имеются данные проспективного исследования с участием детей, больных АтД с возраста 1 месяца (n=60). По результатам проведенного культурального исследования выявлено повышенное содержание *Staphylococcus aureus* на 1-м месяце жизни, что ассоциировано с дисфункцией кишечного тракта и наличием кожных проявлений [39].

Микробиота окружающей среды и связь с развитием аллергических болезней

В современной литературе доступно очень ограниченное число исследований, предоставляющих данные о влиянии микробиоты окружающей среды на развитие аллергических болезней у детей [48]. В ходе эпидемиологического исследования (Китай, n=7366) изучали влияние современного образа жизни на развитие аллергии у детей. Распространенность аллергических заболеваний была на 22% выше в группе детей, проживающих в домах с ламинированными покрытиями, кондиционером, окрашенными стенами [49]. В другом исследовании (Канада, n=20) установлена ассоциация между составом кишечной микробиоты новорожденных детей и микробиомом жилых помещений. Данные образцов стула и пыли получены у 20 новорожденных. Согласно результатам имеются различия в таксономическом составе микробных сообществ в образцах стула и пыли в зависимости от присутствия домашних животных. В образцах пыли, взятых из домов, где имеются домаш-

ние животные, отмечено содержание родов *Agrococcus*, *Carnobacterium*, *Exiguobacterium*, *Herbaspirillum*, *Leifsonia* и *Neisseria* [50].

Согласно результатам когортного исследования в Канаде (n=746) наличие домашних животных позволяет снизить риск развития аллергии у детей, а также влияет на состав кишечной микробиоты новорожденных. Присутствие домашних животных увеличивает содержание бактерий родов *Oscillospira* и *Ruminococcus* в образцах стула, которые, в свою очередь, являются протективным фактором относительно развития аллергических заболеваний и ожирения у детей [51]. В исследовании РАИМА (n=489) авторы оценивали возможное развитие БА у детей, рожденных путем кесарева сечения и естественным путем, к возрасту 8 лет. По результатам проспективного наблюдения БА была выявлена к возрасту 8 лет у 12,4% детей из когорты рожденных путем кесарева сечения. В группе рожденных естественным путем БА зарегистрирована у 3,9% [52]. В рамках исследования, проведенного в Сингапуре (n=50), выявляли взаимосвязь между таксономическим составом микробиоты домашней пыли и наличием аллергии у пациентов. В исследование включали семьи с отягощенным аллергическим анамнезом и здоровые семьи. В микробиоте домашней пыли в семьях с аллергическими заболеваниями отмечено повышение представленности бактерий семейств *Anaplastmataceae*, *Bacteroidaceae* и *Leptospiraceae* в сравнении с микробиотой пыли, полученной в домах пациентов контрольной группы [53].

Сравнение результатов когортных исследований

В исследованиях последних лет отмечено, что на развитие сенсibilизации влияет на состав кишечной микробиоты [27, 28]. Нами проведен сравнительный анализ результатов проведенных исследований для установления характерных трендов изменения таксономического состава микробиоты кишечника при ПА. Обнаружено, что для микроорганизмов 8 флотипов были выявлены ассоциации с ПА по данным двух и более исследований.

Так, выявлена отрицательная связь между представленностью *Lactococcus* и наличием ПА [35, 47]. Бактерии рода *Staphylococcus*, напротив, напрямую связаны с ПА – повышение их содержания в микробиоте кишечника выявлено по данным трех различных исследований [39, 43, 44]. Для микроорганизмов других флотипов выявленная взаимосвязь неоднозначна. По данным нескольких исследований, наблюдается положительная ассоциация между представленностью бактерий вида *Clostridium difficile* и риском развития аллергических заболеваний у детей [22, 37, 38]. Однако в другом исследовании показано, что данный микроорганизм отрицательно связан с подверженностью аллергии в первые 2 месяца жизни [21].

Представленность бактерий семейства *Enterobacteriaceae* в микробиоте кишечного тракта ассоциирована с развитием аллергии в раннем детском возрасте по результатам различных исследований [36, 39, 43, 44]. Вместе с тем показано, что *Enterobacteriaceae* отрицательно связана с развитием гиперчувствительности к БКМ у детей к возрасту 6 месяцев после введения в питание специализированных смесей [37].

Обнаружено, что содержание бактерий семейства *Bacteroidaceae* в образцах стула отрицательно связано с развитием аллергии [22, 36]. При этом в исследовании, посвященном изучению микробиоты домашней пыли, установлено повышенное содержание данных бактерий в образцах, полученных в домах семей с аллергическими заболеваниями [22, 36, 53].

По данным ряда исследований, бактерии рода *Lactobacillus* в микробиоте кишечного тракта не связаны с развитием аллергии, однако в одном исследовании в группе детей с аллергией к БКМ обнаружено наличие данного микроорганизма в микробиоте [21, 35, 37, 38, 46]. Ряд авторов продемонстрировали, что *Bifidobacterium* отрицательно связана с развитием аллергии, лишь в одном исследовании для данного микроорганизма установлена положительная ассоциация с аллергическими проявлениями [21, 37, 47]. Аналогичные противоречивые данные в отношении связи с ПА получены для бактерии рода *Enterococcus* [35, 43, 44]. По результатам проведенного метаанализа 13 публикаций получены данные, что при ПА снижается количество бактерий рода *Lactococcus* и повышается количество бактерий рода *Staphylococcus*.

Заключение

Пищевая аллергия – мультифакториальное заболевание, для понимания основ которого требуется не только анализ генетической предрасположенности, но и факторов, модулирующих риск реализации атопической конституции. Обобщая результаты современных когортных проспективных исследований, направленных на изучение микробиоты пищеварительного тракта и окружающей среды, следует сделать вывод, что данные исследования весьма значимы с точки зрения длительной оценки влияния различных факторов на детей в течение всего периода наблюдения. Исследование роли антигенной нагрузки, опосредованной микробиотой, в патогенезе ПА будет способствовать разработке патогенетически обоснованных новых профилактических мероприятий и рекомендаций в отношении аллергических заболеваний у детей.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note: *Pediatrics* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Prokopyeva V.D.  0000-0002-5825

Fedorova O.S.  0000-0002-7130-9609

Petrov V.A.  0000-0002-5205-9739

Fedotova M.M.  0000-0001-7655-7911

Ogorodova L.M.  0000-0002-2962-1076

Литература

1. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J. Clin. Cell. Immunol.* 2014; 5 (2): 202.
2. Leung ASY, Wong GWK, Tang MLK. Food allergy in the developing world. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (1): 76–78.
3. Tham EH, Leung DYM. How Different Parts of the World Provide New Insights Into Food Allergy. *J. Allergy. Asthma Immunol. Res.* 2018; 10 (4): 290–299.
4. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Dubois A, du Toit G, Eigenmann P, Fernandez Rivas M, Halcken S, Hickstein L, Høst A, Knol E, Lack G, Marchisotto MJ, Niggemann B, Nwaru BI, Papadopoulos NG, Poulsen LK, Santos AF, Skypala I, Schoepfer A, Van Ree R, Venter C, Worm M, Vlieg-Boerstra B, Panesar S, de Silva D, Soares-Weiser K, Sheikh A, Ballmer-Weber BK, Nilsson C, de Jong NW, Akdis CA. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014; 69 (8): 1008–1025.
5. Stallings VA, Oria MP. Finding a Path to Safety in Food Allergy. D.C. National Academies Press, 2017.
6. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (1): 41–58.
7. Dunlop JH, Keet CA. Epidemiology of Food Allergy. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2018; 38 (1): 13–25.
8. Abrams EM, Sicherer SH. Diagnosis and management of food allergy. *CMAJ.* 2016; 188 (15): 1087–1093.
9. Agosti M, Tandoi F, Morlacchi L, Bossi A. Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. *La Pediatr. Medica e Chir.* 2017; 39 (2): 157.
10. Rook GA. Hygiene Hypothesis and Autoimmune Diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2012; 42 (1): 5–15.
11. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (6): 1331–1336.
12. Feary J, Britton J, Leonardi-Bee J. Atopy and current intestinal parasite infection: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2011; 66 (4): 569–578.
13. Wills-Karp M, Santeliz J, Karp CL. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nat. Rev. Immunol.* 2001; 1 (1): 69–75.
14. Avershina E, Ravi A, Storro O, Oien T, Johnsen R, Rudi K. Potential association of vacuum cleaning frequency with an altered gut microbiota in pregnant women and their 2-year-old children. *Microbiome.* 2015; 3 (1): 65.
15. Konya T, Koster B, Maughan H, Escobar M, Azad MB, Guttman DS, Sears MR, Becker AB, Brook JR, Takaro TK, Kozyrskiy AL, Scott JA, Allen R, Befus D, Brauer M, Cyr M, Chen E, Daley D, Dell S, Denburg J. Associations between bacterial communities of house dust and infant gut. *Environ. Res.* 2014; 131: 25–30.
16. Azad MB, Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Sears MR, Becker AB, Scott JA, Kozyrskiy AL. Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity. *Allergy. Asthma Clin. Immunol.* 2013; 9 (1): 15.
17. Guarino A, Canani RB. Probiotics in Childhood Diseases. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016; 63 (S1–S2):
18. Aichbaumik N, Zoratti EM, Strickler R, Wegienka G, Ownby DR, Havstad S, Johnson CC. Prenatal exposure to household pets influences fetal immunoglobulin E production. *Clin. Exp. Allergy.* 2008; 38 (11): 1787–1794.
19. Verdici E, Martelli A, Miniello VL, Landi M, Mariani B, Brambilla M, Diaferio L, Peroni DG. Nutrition in the first 1000 days and respiratory health: A descriptive review of the last five years' literature. *Allergol. Immunopathol. (Madr).* 2017; 45 (4): 405–413.
20. Loewen K, Monchka B, Mahmud SM, 't Jong G, Azad MB. Prenatal antibiotic exposure and childhood asthma: a population-based study. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (1): 1702070.
21. Sjögren YM, Jenmalm MC, Böttcher MF, Björkstén B, Sverremark-Ekström E. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clin. Exp. Allergy.* 2009; 39 (4): 518–526.
22. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. 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.
23. Papathoma E, Triga M, Fouzas S, Dimitriou G. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016; 27 (4): 419–424.
24. Jahnke JR, Houck KM, Bentley MH, Thompson AL. Rising rates of cesarean delivery in Ecuador: Socioeconomic and institutional determinants over two decades. *Birth.* 2019; 46 (2): 335–343.
25. Mitselou N, Hallberg J, Stephansson O, Almqvist C, Melén E, Ludvigsson JF. Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 142 (5): 1510–1514.
26. Faria AMC, Weiner HL. Oral tolerance. *Immunol. Rev.* 2005; 206 (1): 232–259.
27. Rodriguez B, Prioult G, Hacini-Rachinel F, Moine D, Bruttin A, Ngom-Bru C, Labellie C, Nicolis I, Berger B, Mercenier A, Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ. Infant gut microbiota is protective against cow's milk allergy in mice despite immature ileal T-cell response. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2012; 79 (1): 192–202.
28. Stefka AT, Feehley T, Tripathi P, Qiu J, McCoy K, Mazmanian SK, Tjota MY, Seo GY, Cao S, Theriault BR, Antonopoulos DA, Zhou L, Chang EB, Fu YX, Nagler CR. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2014; 111 (36): 13145–13150.
29. Watanabe S, Pinto JM, Bashir ME, De Tineo M, Suzaki H, Baroody FM, Naclerio RM, Sharma S. Effect of prednisone on nasal symptoms and peripheral blood T-cell function in chronic rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2014; 4 (8): 609–616.
30. S. de Kivit, Mary C. Tobin, Mark T. DeMeo, Susan Fox, Johan Garssen, Christopher B. Forsyth, Ali Keshavarzian, Alan L. Landay. In vitro evaluation of intestinal epithelial TLR activation in preventing food allergic responses. *Clin. Immunol.* 2014; 154 (2): 91–99.
31. Garside P, Steel M, Worthey EA, Satoskar A, Alexander J, Bluethmann H, Liew FY, Mowat AM. T-helper 2 cells are subject to high dose oral tolerance and are not essential for its induction. *J. Immunol.* 1995; 154 (11): 5649–5655.
32. du Toit G, Tsakok T, Lack S, Lack G. Prevention of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (4): 998–1010.
33. Hong X, Ladd-Acosta C, Hao K, Sherwood B, Ji H, Keet CA, Kumar R, Caruso D, Liu X, Wang G, Chen Z, Ji Y, Mao G, Walker SO, Bartell TR, Ji Z, Sun Y, Tsai HJ, Pongratic JA, Weeks DE, Wang X. Epigenome-wide association study links site-specific DNA methylation changes with cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (3): 908–911.
34. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, Clark AT. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin. Exp. Allergy.* 2014; 44 (5): 642–672.

35. Tanaka M, Korenori Y, Washio M, Kobayashi T, Momoda R, Kiyohara C, Kuroda A, Saito Y, Sonomoto K, Nakayama J. Signatures in the gut microbiota of Japanese infants who developed food allergies in early childhood. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2017; 93 (8): PMID: 28903469.
36. Azad MB, Konya T, Guttman DS, Field CJ, Sears MR, HayGlass KT, Mandhane PJ, Turvey SE, Subbarao P, Becker AB, Scott JA, Kozyrskij AL. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin. Exp. Allergy.* 2015; 45 (3): 632–643.
37. Thompson-Chagoyan OC, Vieites JM, Maldonado J, Edwards C, Gil A. Changes in faecal microbiota of infants with cow's milk protein allergy – a Spanish prospective case-control 6-month follow-up study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010; 21 (2): 394–400.
38. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, Adams H, van Ree R, Stobberingh EE. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut.* 2007; 56 (5): 661–667.
39. Г. Сергеев. Роль кишечной микрофлоры в реализации атопической болезни у детей. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2014; 4 (59): 29–33.
40. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, Kurilshikov A, Bonder MJ, Valles-Colomer M, Vandeputte D, Tito RY, Chaffron S, Rymenans L, Verspecht C, De Sutter L, Lima-Mendez G, D'hoel K, Jonckheere K, Homola D, Garcia R, Tigchelaar EF, Eeckhaudt L, Fu J, Henchaerts L, Zhernakova A, Wijmenga C, Raes J. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science.* 2016; 352 (6285): 560–564.
41. Moles L, Gómez M, Heilig H, Bustos G, Fuentes S, de Vos W, Fernández L, Rodríguez JM, Jiménez E. Bacterial Diversity in Meconium of Preterm Neonates and Evolution of Their Fecal Microbiota during the First Month of Life. *PLoS One.* 2013; 8 (6): 66986.
42. Guaraldi F, Salvatori G. Effect of Breast and Formula Feeding on Gut Microbiota Shaping in Newborn. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2012; 2: 94.
43. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BL, Skov T, Paludan-Müller G, Stokholm J, Smith B, Krogfelt KA. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (3): 646–652.
44. Лутяева Л.А., Носырева С.Ю. Влияние нарушений формирования кишечной микробиоты на процесс гистаминообразования и развитие аллергопатологии в раннем детском возрасте. 2017; 9 (1): 55–61.
45. Dong P, Feng JJ, Yan DY, Lyu YJ, Xu X. Early-life gut microbiome and cow's milk allergy- a prospective case – control 6-month follow-up study. *Saudi J. Biol. Sci.* 2018; 25 (5): 875–880.
46. Fazlollahi M, Chun Y, Grishin A, Wood RA, Burks AW, Dawson P, Jones SM, Leung DYM, Sampson HA, Sicherer SH, Bunyavanich S. Early-life gut microbiome and egg allergy. *Allergy.* 2018; 73 (7): 1515–1524.
47. Savage JH, Lee-Sarwar KA, Sordillo J, Bunyavanich S, Zhou Y, O'Connor G, Sandel M, Bacharier LB, Zeiger R, Sodergren E, Weinstock GM, Gold DR, Weiss ST, Litonjua AA. A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in early childhood. *Allergy.* 2018; 73 (1): 145–152.
48. Roduit C, Scholtens S. Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax.* 2009; 64 (2): 107–113.
49. Sun Y, Hou J. Modern life makes children allergic. A cross-sectional study: associations of home environment and lifestyles with asthma and allergy among children in Tianjin region, China. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2019; 92 (4): 587–598.
50. Konya T, Koster B. Associations between bacterial communities of house dust and infant gut. *Environ. Res.* 2014; 131: 25–30.
51. Tun HM, Konya T, Takaro TK. Exposure to household furry pets influences the gut microbiota of infant at 3–4 months following various birth scenarios. *Microbiome.* 2017; 5 (1): 40.
52. Roduit C, Scholtens S. Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax.* 2009; 64 (2): 107–13.53.
53. Loo EXL, Chew LJM, Zulkipli AB, Ta LDH, Kuo IC, Goh A, Teoh OH, Van Bever H, Gluckman PD, Yap F, Tan KH, Chong YS, Lee BW, Shek LP. Comparison of microbiota and allergen profile in house dust from homes of allergic and non-allergic subjects- results from the GUSTO study. *World Allergy Organ. J.* 2018; 11 (1): 37.

© Есакова Н.В., Пампура А.Н., 2020

DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-242-248
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-242-248>

Н.В. Есакова, А.Н. Пампура

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АНАФИЛАКСИИ У ДЕТЕЙ

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева»
 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, РФ



Повсеместное увеличение частоты анафилаксии в целом сопровождается тенденцией к повышению распространенности и лекарственной анафилаксии во всех возрастных группах. Лекарственные препараты занимают второе место среди причин развития анафилактических реакций у детей, данная нозология наиболее широко изучена во взрослой популяции, при

Контактная информация:

Есакова Наталья Владиславовна – к.м.н. научный сотрудник отдела аллергологии и клинической иммунологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
 Адрес: Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2
 Тел.: (905) 728-65-02, E-mail: env007@rambler.ru
 Статья поступила 20.01.20,
 принята к печати 25.03.20.

Contact Information:

Esakova Natalya Vladislavovna – candidate of Med. Sci., researcher of the Allergology and Clinical Immunology Department, Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University
 Address: Russia, 125412, Moscow, ul. Taldomskaya, 2
 Tel.: (905) 728-65-02, E-mail: env007@rambler.ru
 Received on Jan. 20, 2020,
 submitted for publication on Mar. 25, 2020.