

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У МАТЕРЕЙ — РИСК РАННЕЙ МАНИФЕСТАЦИИ АТОПИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА У ДЕТЕЙ

© Елена Александровна Бойцова,¹ Тамара Васильевна Косенкова¹,
Валерия Павловна Новикова², Ольга Вальдемаровна Лаврова³,
Ирина Евгеньевна Зазерская¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова.
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Тамара Васильевна Косенкова — д.м.н., профессор кафедры детских болезней.
E-mail: Ilya236@yandex.ru

Резюме. Цель исследования: изучить влияние различных факторов на реализацию атопических заболеваний у детей, рожденных от матерей, страдающих бронхиальной астмой. Материалы и методы исследования. Всего в исследование было включено 76 пар — беременная женщина, страдающая бронхиальной астмой, и ее рожденный ребенок. Контрольную группу составил 41 ребенок, рожденный от здоровых матерей. Все дети рождены от одноплодной беременности, срочных родов. Возраст беременных составил от 25 до 35 лет (средний возраст — $30,6 \pm 3,63$ года). Женщины включались в исследование на 38 неделе гестации с изучением наследственного, акушерско-гинекологического анамнезов. Дети наблюдались в роддоме (1, 3, 4 сутки), затем ежемесячно до достижения ребенком возраста 1 года с оценкой клинической симптоматики. Количественную и качественную оценку микрофлоры влагалища осуществляли у 37 беременных женщин методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Наблюдение за детьми проводилось до 1 года. Проведенные исследования показали, что у детей с наследственной отягощенностью по атопии (рожденных от матерей с БА), кроме предикторов развития атопического заболевания особую роль играют эпигенетические факторы: патология течения беременности и родов (особенно абдоминальное родоразрешение), которые приводят к нарушению микробиоценоза влагалища и, как следствие, к изменению вертикальной передачи микробиоты плоду и новорожденному. Раннее введение докорма молочными смесями (в первые часы и сутки после рождения при невозможности грудного вскармливания) способствует сенсibilизации белками коровьего молока. Все вышеизложенное приводит к ранней реализации клинических симптомов не только со стороны желудочно-кишечного тракта, но и кожи, органов дыхания и может свидетельствовать о раннем формировании коморбидности у данного контингента пациентов. Одним из методов прогнозирования возможности ранней реализации симптомов ПА у детей, а также характера вскармливания ребенка может стать изучение состава вагинальной микробиоты на 36–38 неделе гестации. А одним из методов профилактики ранней реализации клинических симптомов ПА при невозможности грудного вскармливания может быть использование смесей глубокого гидролиза.

Ключевые слова: атопия, беременные, дети, бронхиальная астма, влагалищная микробиота, пищевая аллергия.

BRONCHIAL ASTHMA IN MOTHERS – RISK OF EARLY MANIFESTATION OF ATOPIC PHENOTYPE IN CHILDREN

© Elena A. Boytsova¹, Tamara V. Kosenkova¹, Valeria P. Novikova², Olga V. Lavrova³, Irina E. Zazerskaya¹

¹ V.A. Almazov National Medical Research Center. 197341, St. Petersburg, ul. Akkuratova, 2

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 94100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

³ First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

Contact information: Tamara V. Kosenkova — MD, professor of the Department of Children's Diseases.

E-mail: Ilya236@yandex.ru

Summary. Objective: to study the influence of various factors on the implementation of atopic diseases in children born to mothers suffering from bronchial asthma. Materials and research methods. A total of 76 couples were included in the study — a pregnant woman suffering from bronchial asthma and her born child. The control group consisted of 41 children born to healthy mothers. All children were born from a singleton pregnancy, an urgent birth. The age of pregnant women ranged from 25 to 35 years (average age — 30.6 ± 3.63 years). Women were included in the study at 38 weeks of gestation with the study of hereditary, obstetric and gynecological anamnesis. Children were observed in the hospital (1, 3, 4 days), then every month until the child reached the age of 1 year with an assessment of clinical symptoms. Quantitative and qualitative assessment of the vaginal microflora was carried out in 37 pregnant women by polymerase chain reaction (PCR). Observation of children was carried out up to 1 year. Studies have shown that in children with a hereditary burden of atopy (born to mothers with AD), in addition to predictors of the development of atopic disease, epigenetic factors play a special role: pathology of the course of pregnancy and childbirth (especially abdominal delivery), which lead to a violation of vaginal microbiocenosis and, as a result, a change in the vertical transmission of microbiota to the fetus and newborn. The early introduction of supplementation with milk mixtures (in the first hours and days after birth when breastfeeding is not possible) promotes sensitization of cow's milk proteins. All of the above leads to the early realization of clinical symptoms not only from the gastrointestinal tract, but also from the skin and respiratory organs and may indicate the early formation of comorbidity in this patient population. One of the methods for predicting the possibility of early realization of PA symptoms in children, as well as the nature of feeding a child, may be to study the composition of the vaginal microbiota at 36–38 weeks of gestation. And one of the methods for preventing the early realization of the clinical symptoms of PA when breastfeeding is not possible can be the use of hydrolysis formulas.

Keywords: atopy, pregnant women, children, bronchial asthma, vaginal microbiota, food allergy.

В последние годы отмечается повсеместный значительный рост аллергических заболеваний среди детей. По данным ВОЗ, около 40% населения планеты имеют различные проявления аллергии, а, учитывая глобальные техногенные изменения в окружающей среде, нарастание факторов, индуцирующих дебют аллергической патологии уже в раннем возрасте (изменение образа жизни родителей, характера их питания, активное внедрение в пищевую промышленность генномодифицированных продуктов, красителей, ароматизаторов и консервантов, а в сельскохозяйственную — антимикробных препаратов, появле-

ние новых видов микроорганизмов, бесконтрольное применение антисептиков и т. д.), аллергия рассматривается как эпидемия XXI века, которая охватила большинство стран мира. Это представляет глобальную не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему [1, 2, 3]. Как показывают многочисленные исследования российских и зарубежных ученых, распространенность аллергических заболеваний в конце 20 и начале 21 века не только удваивается каждые 10 лет, но отмечается тенденция к формированию более тяжелых форм патологии и инвалидизации пациентов [4, 5, 6].

Формирование сенсibilизации к пищевым продуктам у детей зависит от множества факторов. Их можно условно объединить в 2 большие группы — наследственные факторы и факторы, влияющие на характер иммунного ответа ребенка. Одним из основных факторов раннего дебюта atopических заболеваний, на долю которого приходится 30%, является наследственная отягощенность, при этом генетическая предрасположенность носит полигенный характер, а риск развития заболеваний значительно повышается у детей, рожденных от родителей, страдающих различной аллергопатологией (бронхиальная астма, atopический дерматит, крапивница и т.д.). У современных детей с наследственной отягощенностью по atopии дебют аллергических заболеваний приходится на первые дни и недели жизни, а сама патология приобретает коморбидный характер [7, 8, 9].

Несмотря на большую роль наследственной предрасположенности в генезе аллергических заболеваний, только генетические факторы не могут объяснить рост распространенности аллергических реакций на компоненты пищи. Как известно, среда оказывает эпигенетическое влияние на экспрессию генов иммунного ответа у матери, что в свою очередь может влиять на иммунный ответ ребенка, повышая риск реализации наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям в само заболевание.

Характер течения беременности, способ *родоразрешения*, питание беременной и кормящей женщины, а также вид вскармливания в первые часы и дни жизни, собственная микрофлора кишечника ребенка могут оказывать значительное влияние на его будущее здоровье. Среди факторов, которые могут объяснить рост распространенности пищевой аллергии, в первую очередь следует отметить изменение колонизации кишечника новорожденных детей. Адекватная колонизация кишечника комменсальными бактериями становится первым стимулом в формировании иммунной системы кишечника ребенка, а пищевая сенсibilизация может быть результатом отсутствия нормальной микрофлоры в кишечнике. Адекватный иммунный ответ на пищевые аллергены обеспечивается за счет пищевой (оральной) толерантности, которая вырабатывается в результате комплексной иммунорегуляторной стратегии, используемой кишечником ребенка и ассоциированными с ним лимфоидными тканями для того, чтобы сделать периферическую иммунную систему нереактивной к непатоген-

ным белкам, в первую очередь, к непищевым протеинам. Это необходимый механизм, который поддерживает состояние активной ареактивности на аутоантигены и антигены пищи, тогда как продолжают реализовываться иммунные реакции против патогенов. Аллергическая сенсibilизация с этой точки зрения может рассматриваться как недостаточность иммунологической толерантности [10, 11, 12].

Известно, что колонизация слизистой оболочки пищеварительного, дыхательного, мочеполового трактов, а также кожи ребенка начинается задолго до родов благодаря микроорганизмам плаценты и мекония плода. Первые бактерии ребенок получает раньше, чем мы привыкли считать. Бактерии свободно плавают в амниотической жидкости, непосредственно контактируя с плодом, содержатся в пуповинной крови, оболочках плода, меконии, а микробиом матки и плаценты имеет таксономический профиль, близкий к микробиому ротовой полости матери, поэтому первую «дозу» микробов ребенок получает еще внутриутробно. И даже если ребенок рожден «стерильным» кесаревым сечением, его меконий содержит микробы. При этом бактерии микробиоты влагалища определяются в пуповинной крови, плаценте, амниотической жидкости и оболочках плода. Вместе с тем, энтеротип и разнообразие видового состава микробиома матери зависят не только от генетических факторов, но и во многом определяются образом жизни (питание, двигательная активность, вредные привычки, масса тела и т.д.), характером соматической и инфекционной патологии, частотой и длительностью применения антибактериальных средств, а у ее ребенка — еще и от срока гестации и, самое главное, способа родоразрешения [11, 12, 13, 14, 15].

Экспозиция материнских бактерий, раннее поступление чужеродного антигена (использование детских молочных смесей), собственная микрофлора кишечника, влияют на процесс переключения Th2-иммунного ответа, характерного для внутриутробного периода развития ребенка, на Th1 посредством особых механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, определяя, какие гены будут активированы — гены atopии или гены толерантности [16–20]. Так, у детей, рожденных путем операции кесарева сечения даже через 6, 12 и 24 месяца после рождения в крови отмечался дисбаланс Th1- и Th2-ассоциированных хемокинов с преобладанием Th2-цитокинов [21–23]. При этом многие исследователи ассоциируют способ родоразрешения и, в частно-

сти, абдоминальные роды, с увеличением риска развития таких заболеваний как аллергия [24], астма [25], ожирение [26, 27], целиакия [28], ростом неврологических расстройств, аутизма, синдрома дефицита внимания и гиперактивности [29, 30], сахарного диабета 1-го типа [31].

Кесарево сечение — самый сильный фактор нарушения кишечной микробиоты ребенка, т.к. оперативные роды могут напрямую влиять на возникновение пищевой аллергии, что объясняется особенностью формирования микробиоты кишечника у ребенка, рожденного путем абдоминальных родов, а также сопряжено с назначением антибиотиков. В последние годы отмечается значительное возрастание частоты оперативного родоразрешения. Это может быть обусловлено увеличением числа беременных с различной экстрагенитальной патологией, внедрением в акушерскую практику современных методов лабораторной и инструментальной диагностики патологических состояний матери и плода во время беременности и родов, расширением показаний со стороны плода, что преследует цель обеспечить рождение жизнеспособного и здорового ребенка. Новорожденные, извлеченные путем операции кесарево сечение, чаще имеют более выраженный отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, низкую оценку по шкале Апгар, нуждаются в первичных реанимационных мероприятиях, а в структуре их заболеваемости преобладают постгипоксические поражения ЦНС, дыхательные нарушения, связанные с дистресс-синдромом, врожденной пневмонией и другими дыхательными расстройствами, характерными для перинатального периода, а также интранатальное инфицирование, что требует назначения антибактериальной терапии с рождения. Кроме того, все выше сказанное ведет к позднему прикладыванию ребенка к груди [32–37].

Известно, что в первые минуты после рождения микробный пейзаж у младенцев, рожденных естественным путем или появившихся на свет после оперативных родов, разный. При естественных родах бактериальный состав кишечника новорожденного обычно сходен с материнским и наиболее близок к вагинальной микробиоте матери с доминированием таких микроорганизмов как *Bifidobacterium longum*, *infantis*, *Bacteroidetes* [38, 39], *Lactobacillus species*, *Prevotella*, *Atopobium*. При кесаревом сечении состав бактерий заметно отличается от материнского, ее разнообразие заметно беднее и включает ми-

крофлору не только с кожи матери, но и родильного зала, стола, куда ребенок попадает с рук акушерки. При КС у ребенка в 64–82% случаев выявляются — метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* SPP. Кроме того, кесарево сечение приводит к изменению модели заселения микроорганизмами нижних отделов кишечника ребенка. У младенцев после абдоминальных родов отмечалось повышенное содержание энтеробактерий (*Klebsiella*, *Enterobacter*) при сниженной колонизации *E. coli*. В кишечнике таких новорожденных чаще присутствуют клостридии, включая *C. perfringens* и *C. Difficile*, а на 3-и сутки после рождения отмечалось повышение содержания условно-патогенной микрофлоры за счет стафилококков, энтеробактерий, а также грибов рода *Candida*. К концу 2-й недели у большинства детей, рожденных путем операции кесарево сечение, происходила нормализация содержания бифидобактерий, лактобактерий, но сохранялось повышение условно-патогенной микрофлоры (за счет энтеробактерий, грибов *Candida* и стрептококков) [40–44].

Нарушение заселения интестинальной флорой в неонатальном периоде играет ведущую роль в генерации Th2-клеток и, таким образом, препятствует формированию оральной толерантности. Кишечная микробиота новорожденного ребенка зависит от кишечной микробиоты матери, характера родоразрешения, использования антибактериальных препаратов и вида вскармливания. Как известно, грудное вскармливание новорожденного ребенка является определяющим не только в формировании колонизации кишечника, целостности его эпителиального барьера, степени зрелости ферментативной системы, уровня pH, но и развитии пищевой толерантности. Установлено, что *Bifidobacterium lactis* и *Lactobacillus johnsonii* способны индуцировать оральную толерантность, связанную с гуморальным иммунитетом, тогда как *Lactobacillus paracasei* индуцирует и поддерживает клеточный иммунный ответ. *Lactobacillus paracasei* NCC2461 *in vitro* стимулирует в регуляторных Т-клетках продукцию TFG-β и ИЛ-10, а также цитокинов, вовлеченных в индукцию оральной толерантности. Пребиотики — олигосахариды, являясь неперевариваемыми пищевыми ингредиентами, способствуют селективной стимуляции роста и активности бифидо- и лактобактерий. Бифидогенные бактерии, населяющие толстый кишечник, участвуют в реализации иммуноло-

гических защитных механизмов [45–47]. В формировании оральной толерантности играют роль и поступление длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, уровень гормонов, наличие контаминантов. Отмечено, что снижение общей колонизации пищеварительного и респираторного тракта, низкий уровень или дисбаланс в составе комменсальной микробиоты (*Bifidobacterii*, *Lactobacillus*, *Bacteroidetes* и др.), а также пролиферативный рост определенных видов патогенной и условно-патогенной микробиоты (*Klebsiella*, *Clostridium*, *Staphylococcus aureus* и др.) нарушают формирование сбалансированного системного и(или) местного иммунного ответа, повышают восприимчивость к пищевой и аэро-аллергической сенсibilизации, а также вирусной инфекции нижних дыхательных путей, на ранних этапах онтогенеза. Терапевтический потенциал бактерий-комменсалов уменьшается с увеличением возраста ребенка, в связи с завершением колонизации кишечника и сформировавшимся энтеротипом [48–53].

Изменение колонизации кишечника новорожденных детей может происходить за счет отсроченного первого прикладывания к груди матери, докорма молочными формулами в первые часы и дни жизни, раннего перевода на искусственное вскармливание, необоснованно раннего введения (в 2–3 месяца и ранее) молочных каш, особенно детям, генетически предрасположенным к атопии [54]. Как известно, основными аллергенами у детей раннего возраста являются белки коровьего молока (БКМ), включающие около 36 антигенов в сывороточной фракции и 6 антигенов во фракции казеина, но наиболее часто сенсibilизацию вызывают β -лактоглобулин и казеины (альфа1-, альфа2-, бета- и каппа-казеин). При этом β -лактоглобулин, составляя всего до 10% белков коровьего молока, обладает наибольшей аллергенной активностью [55–60].

Способность к синтезу специфических IgE к пищевым аллергенам и формированию Т-клеточного ответа на белки пищи возникает вследствие внутриутробного прайминга плацентарными цитокинами и гормонами, а также, вероятно, путем трансплацентарной экспозиции антигенов. Также показано наличие передачи аллергенов через амниотические воды (заглатывание содержащих антигены амниотических вод, проникновение аллергенов из амниотической жидкости во внутренние среды плода через высоко проницаемую кожу, глотательные движения плода). В постнатальном периоде под воздействием микробного факто-

ра происходит переключение Th2-иммунного ответа на Th1, что в свою очередь предупреждает развитие атопии у детей. Снижение микробной стимуляции иммунной системы, применение антибиотиков, нарушение вскармливания и др. факторы могут приводить к персистенции Th2-иммунного ответа после рождения ребенка и развитию клинической картины ПА [61–63].

Цель исследования: изучить влияние различных факторов на реализацию атопических заболеваний у детей, рожденных от матерей, страдающих бронхиальной астмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в исследование было включено 76 пар — беременная женщина, страдающая бронхиальной астмой, и ее рожденный ребенок. Контрольную группу составил 41 ребенок, рожденный от здоровых матерей. Все дети рождены от одноплодной беременности, срочных родов. Возраст беременных составил от 25 до 35 лет (средний возраст — $30,6 \pm 3,63$ года).

Женщины включались в исследование на 38 неделе гестации с изучением наследственного, акушерско-гинекологического анамнезов. Дети наблюдались в роддоме (1, 3, 4 сутки), затем ежемесячно до достижения ребенком возраста 1 года с оценкой клинической симптоматики. Количественную и качественную оценку микрофлоры влагалища осуществляли у 37 беременных женщин методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В исследуемых образцах методом ПЦР определяли следующие показатели: контроль взятия материала (КВМ), общая бактериальная масса (ОБМ), абсолютные значения микроорганизмов с последующим расчетом относительных показателей. Абсолютные значения показателей ОБМ, КВМ и диагностируемых микроорганизмов в результатах ПЦР представлены в виде десятичного логарифма (lg), который рассчитан по номеру порогового цикла и ориентировочно соответствуют количеству искомой ДНК, выраженной в геном-эквивалентах в образце (ГЭ/обр.). Для более объективного анализа рассчитываются относительные количественные показатели микробиоты, отражающие количество конкретных микроорганизмов по отношению к общей бактериальной массе. Относительные показатели представлены в виде разницы десятичных логарифмов соответствующей группы микроорганизмов и общей бактериальной массы. Содержание микроорганизмов в значениях менее -2 расценивалось как доля этих бактерий в

ОБМ менее 1%. Величины от –2 до –1, от –1 до –0,4, от –0,4 и выше указывали на долю микроорганизмов в ОБМ 1–10%, 10–40% и более 40% соответственно.

При оценке результатов исследования все женщины делились на две группы — основную, в которой встречалась акушерско-гинекологическая патология (рвота беременных, угроза прерывания беременности на различных сроках, гестоз беременности, преэклампсия) и сравнения, в которой у женщин данной патологии не отмечалось.

Проведено сравнение состава микробиоты влагалища у женщин, дети которых имели аллергические проявления со стороны ЖКТ и кожи в первые 2–4 недели (35%) и у женщин, чьи дети не имели признаков аллергии. Кроме того, анализировали характер вскармливания детей в первые дни после рождения и состав влагалищной микробиоты.

Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере с использованием лицензионных компьютерных программ Microsoft Excel 2007 и IBM SPSS Statistics 23. При анализе распределений количественных данных определяли среднее значение и доверительный интервал. Для расчета достоверности различий малых выборок использовался непараметрический критерий Манна — Уитни. Критерием статистической значимости был уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза было установлено, что для 90% матерей обследованных детей характерно отягощенное течение беременности: гестозы (47%), угроза прерывания, угроза преждевременных родов (52%), гестационный диабет (15%), анемия (52%), что потребовало применения медикаментозных препаратов. При этом каждую вторую женщину госпитализировали в течение беременности не менее одного раза. При изучении аллергологического анамнеза было отмечено, что у 56% женщин отмечалось наличие коморбидности (сочетание нескольких форм аллергических заболеваний: бронхиальная астма + аллергический ринит; бронхиальная астма + полиноз; бронхиальная астма + атопический дерматит). Оценка упитанности (пропорциональности) женщин показала, что до беременности избыточную массу тела или ожирение (ИМТ > 25) имела каждая пятая женщина. Аналогичная тенденция была выявлена и в отношении прибавки веса за период бере-

менности: 40% женщин имели прибавку веса выше среднего.

При изучении особенностей течения родов было установлено, что основная часть детей была рождена вагинальным способом. Путем кесарева сечения родилась треть детей (22 ребенка) обследованных женщин, родоразрешения проводились преимущественно в плановом порядке (60%). Слабость родовой деятельности отмечалась у 36%, а преэклампсия в родах регистрировали у 16% женщин. Большинство детей при рождении имели высокую оценку по шкале Апгар, однако у каждого четвертого ребенка оценка по Апгар составила 7/8 баллов.

У обследованных беременных женщин в вагинальном секрете были идентифицированы различные микроорганизмы, основные из которых представлены анаэробной микрофлорой. При изучении характера вагинальной микробиоты (ВМ) у беременных женщин в зависимости от особенностей течения беременности было установлено, что у женщин с рвотой беременных (38%) отмечалось изменение состава микрофлоры влагалища за счет представителей **микроаэрофильных** (*Gardnerella vaginalis* и *Lactobacillus spp.*) и **облигатно-анаэробных грамположительных микроорганизмов** (*Eubacterium spp.*). При этом установлено увеличение количества *Gardnerella vaginalis* и снижение *Lactobacillus spp.*, но достоверных различий в содержании данных микроорганизмов получено не было. При наличии преэклампсии (11%) в составе ВМ также отмечались изменения, в основном, за счет представителей **микроаэрофильных бактерий** (*Gardnerella vaginalis* и *Lactobacillus spp.*): достоверно повышалось содержание *Gardnerella vaginalis* ($p=0,032$) и снижалось *Lactobacillus spp.* (статистически значимыми оказались различия в уровне *Lactobacillus spp.* ($p=0,29$): у беременных без преэклампсии: $-0,09$ ($-0,009$; $-0,190$) lg ГЭ/обр., по сравнению с беременными, у которых развилась преэклампсия: $-0,3$ ($-0,97$; $-1,57$) lg ГЭ/обр.). При этом отмечалось также повышение облигатно-анаэробных грамположительных микроорганизмов (*Eubacterium spp.*), однако, достоверной разницы в показателях получено не было.

При наличии угрозы прерывания беременности на различных сроках (47%) в составе ВМ также отмечались изменения, в основном, за счет представителей **микроаэрофильных бактерий** (*Gardnerella vaginalis*) и **облигатно-анаэробных грамположительных микроорганизмов** (*Eubacterium spp.*). При этом достовер-

ные различия получены в отношении *Gardnerella vaginalis*, количество которых повышалось в основной группе обследованных ($p=0,039$). Анемия во время беременности не выявила достоверных различий в составе ВМ у обследованных женщин.

Известно, что при нормально протекающей беременности количество представителей **микроаэрофильных бактерий** (*Gardnerella vaginalis* и *Lactobacillus spp.*) соотносится как 2:1 в пользу *Lactobacillus spp.* Проведенные исследования показали, что при патологическом течении беременности (угроза прерывания, преэклампсия) эти соотношения изменяются — количество *Lactobacillus spp.*, в основном, снижается, а *Gardnerella vaginalis* — возрастает. Следовательно, изменение соотношения основных микроаэрофильных бактерий вагинального секрета в пользу *Gardnerella vaginalis* может стать прогностическим критерием, позволяющим предполагать, что изменение биоценоза влагалища беременной женщины повлекут за собой нарушения становления микробиоценоза кишечника плода и ребенка, микробиота которого сходна с материнской и наиболее близка к вагинальной микробиоте матери с доминированием таких микроорганизмов как *Bifidobacterium longum*, *infantis*, *Bacteroidetes*, *Lactobacillus species*, *Prevotella*, *Atopobium* [37, 47, 48]. А изменение микробного пейзажа кишечника ребенка может стать тем триггером, который запустит ранний дебют аллергических заболеваний.

Для проверки данной гипотезы мы проанализировали состав микробиоты влагалища и возраст первых кишечных и кожных проявлений аллергии у детей. При изучении полученных данных было установлено, что матери детей, у которых кожные проявления аллергии дебютировали в первые 4 недели жизни, в составе микрофлоры влагалища имели сниженное количество **микроаэрофильных бактерий** (*Lactobacillus spp.* ($p=0,025$)) и повышенное количество **облигатно-анаэробных грамположительных микроорганизмов** (*Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.* и *Megasphaera spp./Veillonella spp./ Dialister spp.*), но достоверные различия получены лишь для *Eubacterium spp.* ($p=0,025$). При этом наличие абдоминального родоразрешения стало фактором, способствующим более ранней манифестации клинических симптомов пищевой, кожной и респираторной аллергии.

Эпизоды болезненного плача и беспокойства ребенка, которые обычно возникают в вечернее время без каких-либо видимых причин,

начинаются внезапно и также внезапно заканчиваются, продолжаются не менее 3 часов в день и повторяются не реже 3 раз в неделю называются коликами. Частота кишечных колик, по данным разных авторов, составляет от 20 до 70%. Начало колик обычно приходится на 2–3-ю неделю жизни, максимальные проявления — на 2-й месяц с постепенным исчезновением после 3–4 месяцев. Как показали проведенные исследования, при тщательном наблюдении у большинства детей синдром колик диагностировался уже в первые 1–2 недели жизни (64, 69 и 64% соответственно), продолжался до 3–4 месяцев (79, 79, 52% соответственно). При оценке длительности колик у обследованных детей было установлено, что наибольшее количество детей с длительностью колик свыше 3 часов (93%) отмечалось среди пациентов, рожденных путем операции кесарева сечения ($p>0,05$).

Дисхезия — затрудненный акт дефекации у детей с рождения и до 6 месяцев, связанный с отсутствием координации напряжения мышц брюшной стенки и тазового дна (в частности, анального сфинктера) и проявляющийся криком и плачем ребенка до 30 мин перед дефекацией по несколько раз в день. Сопровождается дисхезия выраженным покраснением лица (синдром пурпурного лица). Сразу после дефекации, обычно размягченным стулом, ребенок успокаивается. У обследованных нами пациентов дисхезия наиболее часто встречалась в группе детей, рожденных от матерей, страдающих БА при абдоминальном способе родоразрешения (59%).

Метеоризм встречался у большинства обследованных детей всех групп, симптомы начинались на 1–2 неделе, при этом пациенты, рожденные от матерей, страдающих БА (82% — основная группа и 68% — группа сравнения), характеризовались более длительным сохранением метеоризма (до 5–6 месяцев) против 14% в контрольной группе.

Функциональная диарея — безболезненный неоформленный размягченный стул 3 и более раз в сутки, длящийся более 4 недель. Такое состояние никак не беспокоит ребенка. Жидкий стул чаще регистрировался в группе пациентов, рожденных от матерей, страдающих БА и путем операции кесарева сечения (86%) ($p<0,05$). При этом слизь в стуле встречалась у всех детей этой же группы (100%) и у большинства пациентов появлялась в 1–2 неделю жизни (68%).

Кожные проявления аллергии регистрировались у 95% детей основной группы, при этом

кожный процесс чаще (76%) был распространен с локализацией на лице, волосистой части головы, шее и наружных поверхностях верхних и нижних конечностей (табл. 3). Кашель\подкашливание, а также затруднение\нарушение носового дыхания (ринорея), не связанные с острыми респираторными заболеваниями органов дыхания, регистрировались только в группе пациентов, рожденных от матерей, страдающих БА. Синдром бронхиальной обструкции чаще встречался среди пациентов с отягощенным анамнезом по атопии и впервые регистрировался в возрасте 4–5ти месяцев.

Кроме того, нами были проанализированы состав ВМ беременных при сроке гестации 36–38 недель и необходимость докармливать адаптированной смесью ребенка в роддоме в первые дни жизни. Как показали исследования, в вагинальной микробиоте матерей, дети которых получали адаптированную смесь в роддоме, отмечалось повышение количества **микроаэрофильных бактерий** (*Gardnerella vaginalis*) и **облигатно-анаэробных грамположительных микроорганизмов** (*Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.*), но значимые различия получены лишь для *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* ($p=0,044$).

Следовательно, влагалищная микробиота беременной женщины может быть критерием прогнозирования лактации у будущей матери, т.к. избыток данных микробных сообществ может запускать простагландиновый каскад, определяющий не только начало и развитие родовой деятельности при любом сроке беременности [42, 43], но и, возможно, характер (начало, длительность) лактации после родов, что также является очень важным для вертикального становления микробиоты кишечника ребенка и может способствовать ранней манифестации клинических симптомов аллергических заболеваний.

Полученные данные позволили также проанализировать влияние характера вскармливания новорожденного ребенка на возможность ранней реализации атопических заболеваний. В исследование было включено 46 детей, рожденных от матерей с БА средней степени тяжести. При этом 16 детей с рождения находились на грудном вскармливании, 15 — получали в роддоме гипоаллергенный смеси (Нутрилак ГА) и 15 детей — детские молочные смеси (ДМС).

Как показали проведенные исследования при невозможности грудного вскармливания и применении ГА смеси (несмотря на ее профилактическую направленность), ни у одного ре-

бенка не было отмечено отсутствие клинических проявлений пищевой аллергии (дебютировали дети с гастроинтестинальных симптомов, затем появлялись симптомы атопического дерматита и последними — респираторные симптомы). Возможно, **неэффективность смесей частичного гидролиза** у пациентов, рожденных от матерей с БА, может быть объяснена следующими факторами: **наличием внутриутробной сенсибилизации ребенка и нарушением вертикальной передачи микробиоты от матери к плоду, а затем ребенку (персистенция симптомов БА у матери в период беременности, отягощенное течение беременности, оперативное родоразрешение), что, при использовании смесей частичного гидролиза, аллергенность которых снижена лишь частично, и приводило к ранней реализации гастроинтестинальных симптомов ПА.**

С учетом полученных данных у 12 детей, рожденных от матерей с БА, при невозможности грудного вскармливания с первых часов после рождения была назначена смесь на основе глубокого гидролиза сывороточной фракции белков коровьего молока — Нутрилак Пептиди СЦТ (Инфаприм, Россия). При наблюдении за детьми было установлено отсутствие у всех детей гастроинтестинальных симптомов в первые 8 недель жизни. К 3 месяцам у 50% (6 детей) отмечалось появление запоров (1–2 раза в неделю) и необильных срыгиваний (1–2 раза в сутки по 5 мл) с сохранением симптомов в течение короткого промежутка времени (до 4-х недель), что свидетельствовало о функциональном характере нарушений. Кроме того, реализация кожных проявлений у этой группы пациентов отмечалась лишь во втором полугодии, а кожный процесс был локализованным (только лицо). При этом также отмечалось **отсутствие респираторных симптомов на первом году жизни.**

Таким образом, проведенные исследования позволяют сказать, что у детей с наследственной отягощенностью по атопии (рожденных от матерей с БА), кроме предикторов развития атопического заболевания особую роль играют эпигенетические факторы: патология течения беременности и родов (особенно абдоминальное родоразрешение), которые приводят к нарушению микробиоценоза влагалища и, как следствие, к изменению вертикальной передачи микробиоты плоду и новорожденному. Раннее введение докорма молочными смесями (в первые часы и сутки после рождения при невозможности грудного вскармливания) способствует сенсибилизации белками коровьего

молока. Все вышеизложенное приводит к ранней реализации клинических симптомов не только со стороны желудочно-кишечного тракта, но кожи и органов дыхания и может свидетельствовать о раннем формировании коморбидности у данного контингента пациентов. Одним из методов прогнозирования возможности ранней реализации симптомов ПА у детей, а также характера вскармливания ребенка может стать изучение состава вагинальной микробиоты на 36–38 неделе гестации. А одним из методов профилактики ранней реализации клинических симптомов ПА при невозможности грудного вскармливания может быть использование смесей глубокого гидролиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильина Н.И. Эпидемия аллергии — в чем причины? Российский иммунологический журнал. 2004; 1: 37–41.
2. Косенкова Т.В., Панасенкова Е.В., Богданова Н.М., Бойцова Е.А. Влияние экологии окружающей среды на состояние системы иммунитета у детей, больных БА. Материалы конференции «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи». Нижний Новгород; 2016: 122–32.
3. Mowat A. M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3(4): 331–41. DOI: 10.138/nri1057
4. Новик Г.А., Ткаченко М.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей. *Лечащий врач*. 2012; 1: 16–26.
5. Ashley S., Dang T., Koplin J., Martino D., Prescott S. Food for thought: progress in understanding the causes and mechanisms of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015; 15(3): 237–42. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000159
6. Пампура А.Н., Хавкин А.И. Классификация и клинические проявления пищевой аллергии. *РМЖ*. 2003; 11(20): 1126–30.
7. Heine R. G. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19: 383–91.
8. Warner J. O., Jones C. A., Kilburn S. A. et al. Pre-natal sensitisation in humans. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2000; 13(Suppl.): 6–8.
9. Yehnk H., Norbergh L. A., Vach W., Host A., Andersen K. E. Patterns of sensitization in infants and its relation to atopic dermatitis. *Pediatr. llergy Immunol*. 2006; 17(8): 591–600
10. Pautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infants. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2002; 109: 119–21.
11. Schmidt-Weber C. B., Blaser K. T-cell tolerance in allergic response. *Allergy*. 2002; 57: 762–8.
12. Iliev I. D., Spadoni I., Mileti E., Matteoli G., Sonzogni A., Sampietro G. M., Foschi D., Caprioli F., Viale G., Rescigno M. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. *Gut*. 2009; 58: 1481–19.
13. Ashley S., Dang T., Koplin J., Martino D., Prescott S. Food for thought: progress in understanding the causes and mechanisms of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015; 15: 237–42.
14. Yehnk H., Norbergh L. A., Vach W., Host A., Andersen K. E. Patterns of sensitization in infants and its relation to atopic dermatitis. *Pediatr. llergy Immunol*. 2006; 17(8): 591–600
15. Canani R. B., Di Costanzo M. Gut microbiota as potential therapeutic target for the treatment of cow's milk allergy. *Nutrients*. 2013; 5: 651–62.
16. Cunningham A. J., Sim K., Deierl A., Kroll J. S., Brannigan E., Darby J. "Vaginal seeding" of infants born by caesarean section. *BMJ*. 2016; 352: i227. DOI: 10.1136/bmj.i227.
17. Schultz M., Gottl C., Young R. J., Iwen P., Vanderhoof J. A. Administration of oral probiotic bacteria to pregnant women causes temporary infantile colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 38(3): 293–7.
18. Ismail I. H., Oppedisano F., Joseph S. J., Boyle R. J., Robins-Browne R. M., Tang M. L. Prenatal administration of *Lactobacillus rhamnosus* has no effect on the diversity of the early infant gut microbiota. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23(3): 255–8. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2011.01239.x.
19. Pautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109(1): 119–21.
20. Pearl D., Houghteling W., Allan Walker. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to the infant's and child's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Mar; 60(3): 294–307. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000597.
21. Sela D. A., Chapman J., Adeuya A., Kim J. H., Chen F, Whitehead T. R., et al. The genome sequence of *Bifidobacterium longum* subsp. *Infantis* reveals adaptations for milk utilization within the infant microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(48): 18964–9. DOI: 10.1073/pnas.0809584105.
22. Huda M. N., Lewis Z., Kalanetra K. M., Rashid M., Ahmad S. M., Raqib R., et al. Stool microbiota and vaccine responses of infants. *Pediatrics*. 2014; 134(2): e362–72. DOI: 10.1542/peds.2013-3937.
23. Houghteling P. D., Walker W. A. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(3): 294–307. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000597.
24. Bisgaard H., Li N., Bonnelykke K., et al. 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: 646–52, e1–e5.

25. Xu B., Pekkanen J., Hartikainen A.L., et al. Cesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 732–33.
26. Huh S. Y., Rifas-Shiman S. L., Zera C.A., et al. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. *Arch Dis Child.* 2012; 97: 610–6.
27. Blustein J., Attina T., Liu M., et al. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37: 900–6.
28. Marild K., Stephansson O., Montgomery S., et al. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *Gastroenterology.* 2012; 142: 39–45, e3.
29. Chudal R., Sourander A., Polo-Kantola P., et al. Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *J Affect Disord.* 2014; 155: 75–80.
30. Curran EA, O'Neill SM, Cryan JF, et al. Research review: birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol. Psychiatry.* 2015;56:500–508.
31. Alvert C.S., McElduff A., Morris J.M., et al. Perinatal risk factors for early onset of Type 1 diabetes in a 2000–2005 birth cohort. *Diabet Med.* 2009; 26: 1193–7.
32. Xu B., Pekkanen J., Hartikainen A.L., Järvelin M.R. Cesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(4): 732–3.
33. Huh S.Y., Rifas-Shiman S.L., Zera C.A., Edwards J.W., Oken E., Weiss S.T., Gillman M.W. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: *Arch Dis Child.* 2012; 97: 610–6.
34. Cunningham A.J., Sim K., Deierl A., Kroll J.S., Branigan E., Darby J. “Vaginal seeding” of infants born by caesarean section. *BMJ.* 2016; 352: i227. DOI: 10.1136/bmj.i227.
35. Pandey P.K., Verma P., Kumar H., Bavdekar A., Patole M.S., Shouche Y.S. Comparative analysis of fecal microflora of healthy full-term Indian infants born with different methods of delivery (vaginal vs cesarean): *Acinetobacter* sp. prevalence in vaginally born infants. *J Biosci.* 2012; 37(6): 989–98.
36. Blustein J., Attina T., Liu M., et al. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37: 900–6.
37. Warner J. O., Jones C.A., Kilburn S.A. et al. Pre-natal sensitisation in humans. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2000; 13(Suppl.): 6–8.
38. Donders G.G., Van Calsteren K., Bellen G. et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester or pregnancy. *BJOG.* 2009; 116(10): 1315–24.
39. Кочеровец В.И., Бунятян Н.Д. Нормальная микрофлора женских половых органов и препараты для ее коррекции. М.: Актеон; 2011.
40. Подгорная А.В., Махмудходжаев А.Ш. Влияние беременности на биоценоз влагалища. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017; 11(3): 43–9.
41. Ворошилина Е.С. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной полимеразной цепной реакции: что есть норма? *Акушерство и гинекология.* 2011; 1: 58.
42. Romero R., Hassan S.S., Gajer P. et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome.* 2014; 2(18).
43. Dingsen A.S., Fairfortune T.S., Reed S., Mitchell C. Bacterial vaginosis and adverse outcomes among full-term infants: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16(1): 278.
44. Бондаренко К.Р., Озолина Л.А. и др. Особенности влагалищной микроэкосистемы в период гестации. М.: Вестник РГМУ. 2014; 4: 10.
45. Новикова В.П., Листопадова А.П., Косенкова Т.В., Павлова С.Е., Демченкова О.А. Кишечная микробиота у детей с бронхиальной астмой. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2017; 4(65): 30–5.
46. Li J., Maggadottir S.M., Hakonarson H. Are genetic tests informative in predicting food allergy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016; 16: 257–64.
47. Stefk A.T., Feehley T., Tripathi P., Qiu J., Mc-Coy K., Mazmanian S.K., et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 13145–50.
48. Lynch S.V., Boushey H.A. The microbiome and development of allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(2): 165–71.
49. Гурова М.М., Новикова В.П. Эволюционные аспекты неонатальной гастроэнтерологии (часть 2): формирование кишечного микробиома и значение фактора питания в первые месяцы жизни. *Вопросы детской диетологии.* 2018; 16. (1): 34–41.
50. Pautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 119–121.
51. Osterballe M., Hansen T.K., Mortz C.G. et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005; 16(7): 567–73.
52. Pearl D. Houghteling, W. Allan Walker. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to the infant's and child's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 60(3): 294–307.
53. Penders J., Thijs C., van der Brandt P.A. et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut.* 2007; 56(5): 661–7.
54. Денисова С. Н., Белицкая М.Ю., Сенцова Т.Б. Результаты антенатальной профилактики пищевой аллергии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2009; 54(5): 109–113.

55. Tavares B., Pereira C., Rodrigues F. et al. Goat's milk allergy. *Allergol Immunopathol.* 2007; 35: 113–6.
56. Kull I., Wickmann N., Lilja G. et al. Breast feeding and allergic diseases in infants—a prospective birth cohort study. *Arch. Dis. Child.* 2002; 87(6): 478–81.
57. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.; 2008: 29–33. Доступен по: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/nacprog\(2019\).pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/nacprog(2019).pdf)
58. Host A., Koletzko B., Dreborg S., Muraro A., Wahn U., Aggett P., Bresson J.L., Hernell O., Lafeber H., Michaelsen K.F., Micheil J.L., Rigo J., Weaver L., Heymans H., Strobel S., Vandenplas Y. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of ESPACI and ESPGHAN. *Arch Dis Child.* 1999; 81: 80–4.
59. Novembre E., Verucci A. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. *Allergy.* 2001; 57: 105–8.
60. Hasby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol.* 2012; 54: 136–60.
61. Hoppu U., Kalliomaki M., Laiho K., Isolari E. Breast milk — immunomodulatory signals against allergic diseases. *Allergy.* 2001; 56: 23–9.
62. Sicherer S.H. Clinical aspects of gastrointestinal allergy in childhood. *Pediatrics.* 2003; 111: 1609–16.
63. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation of food allergies. *Gastroenterology.* 2001; 120(4): 1023–25.
6. Pampura A.N., Khavkin A.I. Klassifikatsiya i klinicheskiye proyavleniya pishchevoy allergii. [Classification and clinical manifestations of food allergies]. *RMZH.* 2003; 11(20): 1126–30. (in Russian).
7. Heine R.G. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19: 383–91.
8. Warner J. O., Jones C.A., Kilburn S.A. et al. Pre-natal sensitisation in humans. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2000; 13(Suppl.): 6–8.
9. Yehne H., Norbergh L.A., Vach W., Host A., Andersen K.E. Patterns of sensitization in infants and its relation to atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2006; 17(8): 591–600
10. Pautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 119–21.
11. Schmidt-Weber C.B., Blaser K. T-cell tolerance in allergic response. *Allergy.* 2002; 57: 762–8.
12. Iliev I. D., Spadoni I., Mileti E., Matteoli G., Sonzogni A., Sampietro G.M., Foschi D., Caprioli F., Viale G., Rescigno M. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. *Gut.* 2009; 58: 1481–19.
13. Ashley S., Dang T., Koplin J., Martino D., Prescott S. Food for thought: progress in understanding the causes and mechanisms of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015; 15: 237–42.
14. Yehne H., Norbergh L.A., Vach W., Host A., Andersen K.E. Patterns of sensitization in infants and its relation to atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2006; 17(8): 591–600
15. Canani R.B., Di Costanzo M. Gut microbiota as potential therapeutic target for the treatment of cow's milk allergy. *Nutrients.* 2013; 5: 651–62.
16. Cunnington A.J., Sim K., Deierl A., Kroll J.S., Branigan E., Darby J. “Vaginal seeding” of infants born by caesarean section. *BMJ.* 2016; 352: i227. DOI: 10.1136/bmj.i227.
17. Schultz M., Gottl C., Young R.J., Iwen P., Vanderhoof J.A. Administration of oral probiotic bacteria to pregnant women causes temporary infantile colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38(3): 293–7.
18. Ismail I.H., Oppedisano F., Joseph S.J., Boyle R.J., Robins-Browne R.M., Tang M.L. Prenatal administration of *Lactobacillus rhamnosus* has no effect on the diversity of the early infant gut microbiota. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23(3): 255–8. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2011.01239.x.
19. Pautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109(1): 119–21.

REFERENCES

1. Il'ina N.I. Epidemiya allergii — v chem prichiny? [Allergy epidemic — what are the causes?] *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal.* 2004; 1: 37–41. (in Russian).
2. Kosenkova T.V., Panasenkov Ye.V., Bogdanova N.M., Boytsova Ye.A. Vliyaniye ekologii okruzhayushchey sredy na sostoyaniye sistemy immuniteta u detey, bol'nykh BA. [The influence of environmental ecology on the state of the immune system in children with AD]. *Materialy konferentsii «Aktual'nyye voprosy sovershenstvovaniya meditsinskoy pomoshchi».* Nizhniy Novgorod; 2016: 122–32. (in Russian).
3. Mowat A.M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3(4): 331–41. DOI: 10.1038/nri1057
4. Novik G.A., Tkachenko M.A. Gastrointestinal'nyye proyavleniya pishchevoy allergii u detey. [Gastrointestinal manifestations of food allergies in children]. *Lechashchiy vrach.* 2012; 1: 16–26. (in Russian).
5. Ashley S., Dang T., Koplin J., Martino D., Prescott S. Food for thought: progress in understanding the causes and mechanisms of food allergy. *Curr Opin Allergy*

20. Pearl D., Houghteling W., Allan Walker. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to the infant's and child's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Mar; 60(3): 294–307. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000597.
21. Sela D.A., Chapman J., Adeuya A., Kim J.H., Chen F, Whitehead T.R., et al. The genome sequence of *Bifidobacterium longum* subsp. *Infantis* reveals adaptations for milk utilization within the infant microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(48): 18964–9. DOI: 10.1073/pnas.0809584105.
22. Huda M.N., Lewis Z., Kalanetra K.M., Rashid M., Ahmad S.M., Raqib R., et al. Stool microbiota and vaccine responses of infants. *Pediatrics.* 2014; 134(2): e362–72. DOI: 10.1542/peds.2013–3937.
23. Houghteling P.D., Walker W.A. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 60(3): 294–307. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000597.
24. Bisgaard H., Li N., Bonnelykke K., et al. 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: 646–52, e1–e5.
25. Xu B., Pekkanen J., Hartikainen A.L., et al. Caesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 732–33.
26. Huh S. Y., Rifas-Shiman S. L., Zera C.A., et al. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. *Arch Dis Child.* 2012; 97: 610–6.
27. Blustein J., Attina T., Liu M., et al. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37: 900–6.
28. Marild K., Stephansson O., Montgomery S., et al. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *Gastroenterology.* 2012; 142: 39–45, e3.
29. Chudal R., Sourander A., Polo-Kantola P., et al. Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *J Affect Disord.* 2014; 155: 75–80.
30. Curran EA, O'Neill SM, Cryan JF, et al. Research review: birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol. Psychiatry.* 2015; 56: 500–508.
31. Algert C.S., McElduff A., Morris J.M., et al. Perinatal risk factors for early onset of Type 1 diabetes in a 2000–2005 birth cohort. *Diabet Med.* 2009; 26: 1193–7.
32. Xu B., Pekkanen J., Hartikainen A.L., Järvelin M.R. Caesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107(4): 732–3.
33. Huh S.Y., Rifas-Shiman S.L., Zera C.A., Edwards J.W., Oken E., Weiss S.T., Gillman M.W. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children. *Arch Dis Child.* 2012; 97: 610–6.
34. Cunningham A.J., Sim K., Deierl A., Kroll J.S., Branigan E., Darby J. “Vaginal seeding” of infants born by caesarean section. *BMJ.* 2016; 352: i227. DOI: 10.1136/bmj.i227.
35. Pandey P.K., Verma P., Kumar H., Bavdekar A., Patole M.S., Shouche Y.S. Comparative analysis of fecal microflora of healthy full-term Indian infants born with different methods of delivery (vaginal vs cesarean): *Acinetobacter* sp. prevalence in vaginally born infants. *J Biosci.* 2012; 37(6): 989–98.
36. Blustein J., Attina T., Liu M., et al. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37: 900–6.
37. Warner J. O., Jones C.A., Kilburn S.A. et al. Pre-natal sensitisation in humans. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2000; 13(Suppl.): 6–8.
38. Donders G.G., Van Calsteren K., Bellen G. et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester or pregnancy. *BJOG.* 2009; 116(10): 1315–24.
39. Kocherovets V.I., Bunyatyan N.D. Normal'naya mikroflora zhenskikh polovyykh organov i preparaty dlya yeye korrektsii. [Normal microflora of the female genital organs and preparations for its correction]. M.: Akteon; 2011. (in Russian).
40. Podgornaya A.V., Makhmutkhodzhaev A.SH. Vliyaniye beremennosti na biotsenoz vlagalishcha. [The effect of pregnancy on the biocenosis of the vagina]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya.* 2017; 11(3): 43–9. (in Russian).
41. Voroshilina Ye.S. Biotsenoz vlagalishcha s tochki zreniya kolichestvennoy polimeraznoy tsepnoy reaktsii: chto yest' norma? [Vaginal biocenosis in terms of quantitative polymerase chain reaction: what is the norm?] *Akusherstvo i ginekologiya.* 2011; 1: 58. (in Russian).
42. Romero R., Hassan S.S., Gajer P. et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome.* 2014; 2(18).
43. Dings A.S., Fairfortune T.S., Reed S., Mitchell C. Bacterial vaginosis and adverse outcomes among full-term infants: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16(1): 278.
44. Bondarenko K.R., Ozoliny L.A. i dr. Osobennosti vlagalishchnoy mikroekosistemy v period gestatsii. [Features of the vaginal microecosystem during gestation]. M.: Vestnik RGMU. 2014; 4: 10. (in Russian).
45. Novikova V.P., Listopadova A.P., Kosenkova T.V., Pavlova S. Ye., Demchenkova O.A. Kishechnaya mikrobiota u detey s bronkhial'noy astmoy. [Intestinal microbiota in children with bronchial asthma]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina.* 2017; 4(65): 30–5. (in Russian).
46. Li J., Maggadottir S.M., Hakonarson H. Are genetic tests informative in predicting food allergy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016; 16: 257–64.

47. Stefka A.T., Feehley T., Tripathi P., Qiu J., Mc-Coy K., Mazmanian S.K., et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 13145–50.
48. Lynch S.V., Boushey H.A. The microbiome and development of allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(2): 165–71.
49. Gurova M.M., Novikova V.P. Evolyutsionnyye aspekty neonatal'noy gastroenterologii (chast' 2): formirovaniye kishechnogo mikrobioma i znachenie faktora pitaniya v pervyye mesyatsy zhizni. [The evolutionary aspects of neonatal gastroenterology (part 2): the formation of the intestinal microbiome and the value of the nutrition factor in the first months of life]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2018; 16. (1): 34–41. (in Russian).
50. Pautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infants. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2002; 109: 119–121.
51. Osterballe M., Hansen T.K., Mortz C.G. et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2005; 16(7): 567–73.
52. Pearl D. Houghteling, W. Allan Walker. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to the infant's and child's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(3): 294–307.
53. Penders J., Thijs C., van der Brandt P.A. et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 2007; 56(5): 661–7.
54. Denisova S. N., Belitskaya M. YU., Sentsova T.B. Rezul'taty antenatal'noy profilaktiki pishchevoy allergii u detey. [Results of antenatal prophylaxis of food allergies in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2009; 54(5): 109–113. (in Russian).
55. Tavares B., Pereira C., Rodrigues F. et al. Goat's milk allergy. *Allergol Immunopathol*. 2007; 35: 113–6.
56. Kull I., Wickmann N., Lilja G. et al. Breast feeding and allergic diseases in infants—a prospective birth cohort study. *Arch. Dis. Child*. 2002; 87(6): 478–81.
57. Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detey pervogo goda zhizni v Rossiyskoy federatsii. M.; 2008: 29–33. Available by: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/nacprog\(2019\).pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/nacprog(2019).pdf). (in Russian).
58. Host A., Koletzko B., Dreborg S., Muraro A., Wahn U., Aggett P., Bresson J.L., Hernell O., Lafeber H., Michaelsen K.F., Micheil J.L., Rigo J., Weaver L., Heymans H., Strobel S., Vandenplas Y. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of ESPACI and, ESPGHAN. *Arch Dis Child*. 1999; 81: 80–4.
59. Novembre E., Verucci A. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. *Allergy*. 2001; 57: 105–8.
60. Hasby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol*. 2012; 54: 136–60.
61. Hoppu U., Kalliomaki M., Laiho K., Isolari E. Breast milk — immunomodulatory signals against allergic diseases. *Allergy*. 2001; 56: 23–9.
62. Sicherer S.H. Clinical aspects of gastrointestinal allergy in childhood. *Pediatrics*. 2003; 111: 1609–16.
63. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation of food allergies. *Gastroenterology*. 2001; 120(4): 1023–25.