ORIGINAL PAPERS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-056.3-053.3-084:618.5-089.888.61

СПОСОБ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ КАК ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РАННЕЙ РЕАЛИЗАЦИИ СИМПТОМОВ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

© Елена Александровна Бойцова[1], Тамара Васильевна Косенкова[1], Наталья Михайловна Богданова[2], Валерия Павловна Новикова[2], Ольга Вольдемаровна Лаврова[3]

[1] ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Министерства здравоохранения РФ. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
[3] ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактная информация: Елена Александровна Бойцова — аспирант кафедры детских болезней Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова. E-mail: boitsova.e@gmail.com

Резюме. Дети, рожденные от матерей, страдающих бронхиальной астмой, имеют больший риск в реализации аллергических заболеваний. В последнее время изучается роль эпигенетических факторов в реализации аллергопатологии у детей. Кесарево сечение, вызывая микробиологическую дезадаптацию новорожденного, приводит к нарушению становления нормальной микрофлоры ребенка, что может лежать в основе реализации атопического фенотипа у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой.

Ключевые слова: дети, беременные женщины с бронхиальной астмой, кесарево сечение, эпигенетические факторы.

METHOD OF PEDIGREEING AS AN EPIGENETIC FACTOR OF EARLY IMPLEMENTATION OF ALLERGY SYMPTOMS IN CHILDREN BORN FROM MOTHERS WITH BRONCHAL ASTHMA

© Elena A. Boytsova[1], Tamara V. Kosenkova[1], Natalia M. Bogdanova[2], Valeria P. Novikova[2,3], Olga V. Lavrova[3]

[1] National Medical Research Center Almazov the Ministry of health. 197341, St. Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2
[2] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2
[3] St. Petersburg First Medical University, Russia, St. Petersburg. 197022, Russian Federation, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

Contact Information: Elena A. Boytsova — post-graduate student of the Department of children's diseases of the National medical research center. V.A. Almazov. E-mail: boitsova.e@gmail.com

Summary. Introduction: Infants with at least one biological parent who has allergic conditions are at risk for developing allergic disease. The role of epigenetic mechanisms in allergic disease

is under active investigation. Caesare an born infants have a more slowly diversifying microbiota, with differences reported from normally born infants. This, in turn, can affect immunophysiological development with a heightened allergic disease risk. The aim of this study was to investigate the impact of birth mode of delivery on childhood as asthma and allergic diseases in children from mothers with moderate persistent asthma.

Key words: children, Pregnant women with bronchial asthma, Caesarean section, Epigenetic factors.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние десятилетия на фоне некоторого снижения темпов роста респираторной аллергии отмечается резкое увеличение частоты патологических реакций на пищевые продукты, связанное с нарушением процессов формирования толерантности к пище, особенно в детском возрасте [1]. Сегодня хорошо известно, что отправной точкой «аллергического марша» является пищевая аллергия (ПА), а белки коровьего молока (БКМ) — главные аллергены у детей первых месяцев и лет жизни. В развитии аллергии большую роль играет наследственная предрасположенность [2]. Однако только генетические факторы не могут объяснить повышение частоты аллергических заболеваний. Изменение образа жизни современного человека, характера питания, активное внедрение в пищевую промышленность генно-модифицированных продуктов, красителей, ароматизаторов и консервантов, а в сельскохозяйственную — антимикробных препаратов, появление новых видов микроорганизмов, вызывающих развитие неизвестных и малоизученных заболеваний, в лечении которых необходимо длительно использовать современные антибиотики резерва, а также бесконтрольное применение антисептиков, и т.д., — оказывают огромное влияние на состояние иммунного ответа и микробиом беременной женщины [2–6]. При этом, мать и ее будущий ребенок — единое целое и, соответственно, любые изменения, протекающие в организме беременной женщины, а затем и кормящей матери накладывают отпечаток на состояние здоровья малыша [7–9]. Таким образом, эпигенетические факторы все больше и больше приобретают значимость не только в индуцировании дебюта аллергии в первый дни и недели жизни ребенка, но также и в персистенции симптомов на протяжении всей жизни [10].

Среди причин, которые могут объяснить рост распространенности пищевой аллергии, в первую очередь, следует отметить изменение колонизации кишечника новорожденных детей, которое может происходить за счет многих факторов. При этом состав и свойства микробиома во многом определяются той средой, в которой растет и развивается ребенок. Следовательно, характер течения беременности, способ родоразрешения, питание беременной и кормящей женщины, а также вид вскармливания ребенка в первые часы и дни жизни могут оказывать значительное влияние на его будущее здоровье.

Одним из наиболее важных для развития и становления микробиоты является период родов, т.к. именно экспозиция материнских бактерий определяет создание устойчивой микрофлоры кишечника (МК) ребенка [14, 15]. 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. Многочисленные исследования показали, что 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 [16–21].

Кесарево сечение — самый сильный фактор нарушения кишечной микробиоты ребен-

ка. Как показали исследования, оперативные роды могут напрямую влиять на возникновение пищевой аллергии, что объясняется особенностью формирования микробиоты кишечника у ребенка, рожденного путем абдоминальных родов. 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. При этом хорошо известно, что кесарево сечение увеличивает риск различных осложнений со стороны матери — кровотечения (и последующего анемия), разрывы матки и проблемы с плацентой, а также осложнения для последующих беременностей. Большинство абдоминальных родов сопряжено с назначением антибиотиков [22–25]. При этом 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 [26–28].

Внешние факторы, такие как характер течения беременности и родов, раннее поступление чужеродного антигена, 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 атопии или гены толерантости. Так, в крови детей, родившихся путем кесарева сечения, через 6, 12 и 24 месяца после рождения отмечался дисбаланс Th1- и Th2- ассоциированных хемокинов с преобладанием Th2-цитокинов. Детей, рожденных путем операции кесарева сечения, следует относить к группе высокого риска по микробиологической дезадаптации с первых дней жизни, т.к. нарушения состава кишечной микробиоты у них сохраняются длительно вплоть до конца первого года жизни [29–31]. При этом многие исследователи ассоциируют способ родоразрешения и, в частности, абдоминальные роды, с увеличением риска развития таких заболеваний как аллергия [32], астма [33], ожирение [34, 35], целиакия [36], сахарный диабет 1-го типа, ростом неврологических расстройств, аутизма, синдрома дефицита внимания и гиперактивности [37–39].

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* [40, 41], *Lactobacillus species, Prevotella, Atopobium* [42]. При кесаревом сечении состав бактерий заметно отличается от материнского, ее разнообразие заметно беднее и включает микрофлору 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 *Staph. aureus*, *Corynebacterium, Propionibacterium* SPP [43, 44].

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 u 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 бифидобактерии, лактобактерий, но сохранялось повышение условно-патогенной микрофлоры (за счет энтеробактерий, грибов *Candida* и стрептококков) [45–54].

Целью нашего исследования стало изучение влияния характера родоразрешения на манифестацию первых симптомов аллергии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование было включено 68 пар мать-ребенок. У всех обследованных детей отмечалась наследственная отягощенность по атопии, т.к. все дети были рождены от матерей, страдающих бронхиальной астмой средней степени тяжести, из которых 46 детей (группа сравнения) родились через естественные родовые пути, 22 ребенка (основная группа) — путем абдоминального родоразрешения. Контрольная группа была представлена 41 ребенком, рожденным от матерей, не страдающих БА и не имеющих проявлений аллергических/атопических заболеваний, при этом, 14 пациентов рождены путем операции кесарево сечение, а 27 — через естественные родовые пути. Беременные женщины включались в исследование при сроке беременности 32–38 недель. Дети наблюдались в роддоме (1, 3–4 сутки), затем ежемесячно до достижения возраста 1 года с постоянной оценкой состояния здоровья ребенка.

Известно, что при рождении пищеварительный тракт является незрелым и процесс его формирования часто сочетается с симптомами функциональных нарушений (ФН), обусловленных анатомо-физиологическими особенности развития ЖКТ в раннем возрасте, изменениями моторной функции, процесса переваривания и всасывания пищевых веществ, состава кишечной микробиоты и активности иммунной системы, а также нарушениями режима и техники вскармливания младенцев и т.д. При этом аллергия к белкам коровьего молока у детей первых месяцев жизни особенно с отягощенной наследственностью по атопии часто манифестирует проявлением расстройств именно со стороны ЖКТ, которые в последние годы дебютируют уже в первые недели и даже дни жизни. Это вызывает определенные трудности при дифференциальной диагностике ФН ЖКТ у детей первых месяцев жизни и желудочно-кишечных симптомов пищевой аллергии.

Диагностика особенностей состояния ЖКТ у обследованных детей проводилась по времени появления, длительности сохранения симптомов и их характеру согласно Римским критериям IV, 2016 [55], где функциональные гастроинтестинальные нарушения у новорожденных и детей младшего (до 3 лет) возраста представлены хроническими или рецидивирующими симптомами без структурных или биохимических нарушений. Современное определение функциональных нарушений пищеварения, данное отечественными авторами с учетом Римских критериев IV (2016), указывает на то, что это устойчивые комплексы гастроинтестинальных симптомов, развивающихся из-за комбинации нарушений моторики, висцеральной чувствительности и мукозального гомеостаза в определенных социально-средовых условиях и(или) при наличии психологических личностных особенностей, семейной предрасположенности (табл. 1).

Осмотр и оценка состояния органов ЖКТ: живот мягкий, вздут, участвует ли в акте дыхания; контурируются ли петли кишечника через переднюю брюшную стенку; отсутствует или имеется «видимая» перистальтика; есть или отсутствуют перистальтические шумы (наличие «звука проваливания пищи в пустую бочку», издаваемого младенцем при глотании, требует исключения ахалазии пищевода или кардиоспазма при наличии эзофагита); определение размеров печени; уточнение длительности отхождения мекония (для новорожденного ребенка) и последней дефекации для детей после третьих суток жизни; по возможности, оценка внешнего вида каловых масс (степень плотности, цвет, наличие фрагментированного (овечьего) кала, диаметр калового цилиндра); физикальное обследование всех систем.

Оценку срыгиваний проводили по Y. Vandenplas et al. (1993). В соответствии с международным опытом интенсивность срыгиваний оценивают по пятибалльной шкале, отражающей совокупную характеристику частоты и объема срыгиваний (тал. 2).

Римский консенсус IV пересмотра (2016) характеризует младенческие колики следующим образом: симптоматика начинается и завершается у детей младше 5-месячного возраста; повторный и пролонгированный период детского плача, беспокойства или раздражительности возникают без видимой причины и не могут быть предупреждены; нет признаков нарушения развития, лихорадки или иных болезней [55]. Колики у обследованных детей оценивали по их наличию, времени (возраста) появления, интенсивности и продолжительности.

Также у всех обследованных детей оценивали наличие, возраст появления симптомов, выраженность (распространенность) кожных (атопический дерматит, крапивница, отек Квинке) и респираторных проявлений аллергии (ринит, синдром бронхиальной обструкции на фоне ОРВИ или без; острый обструктивный ларингит; наличие длительного кашля).

Таблица 1

Функциональные гастроинтестинальные нарушения (G). Римские критерии IV

	Нозологическая форма	Критерии
G1	Срыгивания у младенцев	• У здоровых детей в возрасте от 3 недель до 12 месяцев: • Срыгивания два или более раз в день в течение 3 и более недель. • Отсутствуют затруднения при кормлении или проглатывании жидкости. • Отсутствует тошнота. • Отсутствует кровь в рвотных массах. • Отсутствует аспирация, апноэ. • Физическое и психомоторное развитие не нарушены. • Нет вынужденного положения тела. • Отсутствуют признаки метаболических нарушений, заболеваний ЖКТ или ЦНС, которые могли бы содействовать возникновению данного симптома
G2	Синдром руминации у младенцев	• Наличие всех перечисленных ниже симптомов не менее чем в течение 3 месяцев: • Начало между третьим и восьмым месяцами. • Стереотипное поведение. • Отсутствие положительной реакции на обычную для ГЭР терапию, антихолинергические средства, смену формул и кормления через зонд. • Не сопровождается признаками тошноты или дискомфорта. • Не происходит во время сна и во время общения. • Повторяющиеся сокращения мышц брюшного пресса, диафрагмы и языка, приводящие к забросу содержимого желудка в ротовую полость. Содержимое выливается или пережевывается и проглатывается
G3	Синдром циклической рвоты	• Два или более эпизодов остро возникающей тошноты, чередующейся с рвотой в анамнезе; продолжительностью от нескольких часов до дней; перемежающихся бессимптомными интервалами, длящимися в течение недель и месяцев. • Отсутствие метаболических нарушений, биохимических или структурных изменений ЖКТ или ЦНС
G4	Колики новорожденных	• У здоровых детей младше 5 месяцев жизни: • Пароксизмы раздражения, беспокойства или плача, которые начинаются и прекращаются без очевидной причины и не могут быть предупреждены • Эпизоды продолжаются не более 3 часов в день; имеют место, по крайней мере, 3 дня в неделю, не менее 1 недели. • Нормальное самочувствие между эпизодами болей
G5	Функциональная диарея	• Симптомы обычно манифестируют в возрасте от 6 до 36 месяцев: • Ежедневные безболезненные, повторные дефекации более трех раз в сутки неоформленными массами значительного объема. • Симптомы продолжаются более 4 недель. • Пассаж стула обычно происходит в утренние часы (при пробуждении). • Развитие ребенка не страдает, если энергетическая плотность рациона является достаточной
G6	Дисхезия у младенцев	• Возраст младенца менее 9 месяцев: • Более 10 мин напряжения и беспокойства перед дефекацией мягким стулом (затруднение или болезненность дефекации, вызывающее задержку каловых масс в прямой кишке). • Отсутствие каких-либо других проблем
G7	Функциональный запор	• У детей с рождения до 4 летнего возраста в течение, по крайней мере, одного месяца, не менее двух приведенных ниже симптомов: • Менее двух испражнений за неделю. • Эпизоды избыточного накопления кала в кишечнике. • Эпизоды болезненных и затрудненных дефекаций. • Эпизоды стула большого диаметра. • Наличие больших по диаметру фекальных масс в прямой кишке у ребенка, обученного туалетным навыкам. • Дополнительные критерии: хотя бы один эпизод в неделю недержания стула после приобретения туалетных навыков; эпизоды стула большого диаметра, которые могут вызвать закупорку туалетного стока

Таблица 2

Оценка интенсивности срыгиваний в баллах

0 баллов	Отсутствие срыгиваний
1балл	Менее 5 срыгиваний в сутки, объемом не более 3 мл
2 балла	Более 5 срыгиваний в сутки, объемом более 3 мл
3 балла	Более 5 срыгиваний в сутки, объемом до половины количества смеси, введенного за одно кормление; не чаще чем в половине кормлений
4 балла	Срыгивания небольшого объема в течение 30 минут и более после каждого кормления
5 баллов	Срыгивания от половины до полного объема смеси, введенного во время кормления; не менее чем в половине кормлений

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что частота встречаемости **срыгиваний** (по данным разных авторов) у детей первого года жизни составляет от 18 до 50%, при этом, срыгивания регистрируются, как правило, с конца первого месяца и сохраняются до 4–5 месяцев жизни. У обследованных нами детей срыгивания регистрировались значительно чаще и составили 86% в основной, 76% — в группе сравнения и 78% — в контрольной группе (табл. 3). При этом, дебют срыгиваний у большинства обследованных приходился на первые две недели жизни (63%, 60%, 88% соответственно), а степень выраженности соответствовала 1 баллу у большинства детей группы сравнения (80%) и контрольной группы (78%), в то время как у пациентов основной группы (53%) срыгивания соответствовали 2 баллам ($p<0,05$) (табл. 3).

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 кесарево сечение ($p>0,05$) (табл. 3).

Дисхезия — затрудненный акт дефекации у детей с рождения и до 6-ти 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%) (табл. 3).

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 (табл. 3).

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%) (табл. 3)

Кожные проявления аллергии регистрировались у 95% детей основной группы, при этом кожный процесс чаще (76%) был распространенный 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

Таблица 3

Результаты обследования детей (клинические симптомы)

Симптомы		Дети, рожденные от матерей с БА (68 детей)						Дети, рожденные от здоровых матерей (контрольная группа — 41 ребенок)	
		Кесарево сечение (22 ребенка — основная группа)		Естеств. роды (46 детей) — группа сравнения)		Все дети, рожденные от матерей с БА			
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Токсическая эритема	Всего	5	23	13	28	18	26	11	21
Срыгивание	Всего	19	86	35	76	54	79	32	78
	С 1–2 недели	12	63	21	60	33	61	28	88
	С 3–4 недели	7	37	13	37	20	37	3	9
	Старше месяца	-	-	1	3	1	2	1	3
	Степень выраженности — +	9	47	28	80	37	69	25	78
	Степень выраженности — ++	10	53*	7	20	17	31	4	12
	Сохранялось до 2–3 мес	7	37	16	46	23	43	3	9
	Сохранялось до 4–6 мес	12	63	19	54	31	57	22	68
	Сохранялось после 6 мес	-	-	-	-	-	-	7	22
Метеоризм	Всего	17	77	28	61	45	66	28	68
	Появился с 1–2 недели	13	76	19	68	32	71	18	64
	Появился с 3–4 недели	4	24	9	32	13	29	10	36
	Сохранялся до 3–4 мес	2	12	8	29	10	22	20	71
	Сохранялся до 5–6 мес	14	82	19	68	33	73	4	14
	Сохранялся после 6 мес	1	6	1	3	2	4	4	14
Колики	Всего	14	63	29	63	43	63	33	80
	Появились на 1–2 неделе	9	64	20	69	29	67	21	64
	Появились на 3–4 неделе	5	36	9	31	14	33	11	33
	Сохранялись до 3–4 мес	11	79	23	79	34	79	17	52
	Сохранялись до 5–6 мес	3	21	6	21	9	21	15	45
	Длительность до 3 часов	1	7	21	72	22	51	24	73
	Длительность > 3 часов	13	93	8	28	21	49	4	12
Дисхезия	Всего	13	59*	15	33	28	41	10	24
	Появилась с 1–2 недели	5	38	5	33	8	29	5	50
	Появилась с 3–4 недели	8	62	10	67	18	64	4	40
	Сохранялась до 3–4 мес	8	62	6	40	14	50	7	70
	Сохранялась до 6 мес	3	23	9	60	12	43	2	20
	Сохранялась > 6 мес	2	15	-	-	2	7	1	10
Жидкий стул (функциональная диарея)	Всего	19	86*	26	57	45	66	28	68
	Появился с 1–2 недели	16	84	19	73	35	78	25	89
	Появился с 3–4 недели	3	16	7	27	10	22	3	11
	Сохранялся до 3–4 мес	12	63*	11	42	23	51	16	50
	Сохранялся до 5–6 мес	7	37	15	68	22	49	16	50
Слизь в стуле	Всего	22	100*	32	73	54	79	32	78
	Степень выраженности +	8	36	6	21	14	26	3	9
	Степень выраженности ++	11	50	17	52	28	52	18	56
	Степень выраженности +++	3	14	9	27	12	22	11	34

Окончание табл. 3

Симптомы		Дети, рожденные от матерей с БА (68 детей)						Дети, рожденные от здоровых матерей (контрольная группа — 41 ребенок)	
		Кесарево сечение (22 ребенка — основная группа)		Естеств. роды (46 детей) — группа сравнения)		Все дети, рожденные от матерей с БА			
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
	Появилась в 1–2 неделю	15	68	15	45	30	56	1	3
	Появилась с 3–4 недели	7	32	17	55	24	44	31	97
	Сохранялась до 3–4 мес	9	41	15	47	24	44	10	31
	Сохранялась до 5–6 мес	13	59	13	40	26	48	18	56
	Сохранялась >6 мес	-	-	4	13	4	8	4	12,5
Кровь в стуле	Всего	2	9	3	7	5	7	8	15
Кожные проявления аллергии	**Всего**	21	95*	34	74	55	81	36	88
	Локализованные	5	24	16	47	21	38	20	56
	Распространенные	16	76*	18	53	34	62	16	44
	Появились с 1–2 недели	8	38	16	47	24	44	11	31
	Появились с 3–4 недели	11	62	14	41	25	55	21	58
	Появились после 2 мес	2	10	4	12	6	11	4	11
	Сохранялись до 3–4 мес	2	10	6	18	8	15	5	14
	Сохранялись до 5–6 мес	11	52	12	35	23	42	29	81
	Сохранялись > 6 мес	8	38	16	47	24	43	2	8
Кашель/ подкашливание	**Всего**	4	18*	1	2	5	7	-	-
	Появился с 1 мес	1	25	-	-	1	20	-	-
	Появился с 3–4 мес	2	50	1	100	3	60	-	-
	Появился >6 мес	1	25	-	-	1	20	-	-
Синдром бронхиальной обструкции (СБО)	Всего	7	32	15	33	22	32	8	20
	Первый эпизод до 3 мес	2	29	5	33	7	32	-	-
	Первый эпизод в 4–5 мес	5	71*	8	53	13	59	2	25
	Первый эпизод > 6 мес	-	-	2	14	2	9	6	75
	1 эпизод на первом году	6	86*	7	47	13	59	5	63
	2 эпизода на первом году	1	14	3	20	4	18	3	37
	3 эпизода на первом году	-	-	3	20	3	14	-	-
	4 и > эпизодов	-	-	2	13	2	9	-	-
Затрудненное носовое дыхание/ ринорея (без симптомов ОРЗ)	Всего	4	19	9	20	13	19	-	-
	Появилось с 1–2 недели	-	-	5	56	5	38	-	-
	Появилось с 3–4 недели	2	40	4	44	6	46	-	-
	Появилось > 3 мес	1	25	-	-	1	8	-	-
	Появилось > 6 мес	1	25	-	-	1	8	-	-
Острый обструктивный ларингит	Всего	5	23	7	15	12	18	5	12
	Первый эпизод до 3 мес	-	-	3	43	3	25	-	
	Первый эпизод с 3–6 мес	4	80	-	-	4	33	5	100
	Первый эпизод > 6 мес	1	20	4	57	5	42	-	
	1 эпизод в течение года	2	40	1	14	3	25	5	100
	2 эпизода в течение года	2	40	5	72	7	58	-	-
	3 и > эпизодов	1	20	1	14	2	17	-	-
Медикаментозная аллергия (крапивница)	Всего	2	9	5	11			4	10

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 4–5 месяцев (табл. 3).

Таким образом, проведенные исследования позволяют сказать, что:

- синдромы функциональных нарушений пищеварения наиболее часто встречались в группе детей, рожденных от матерей, страдающих бронхиальной астмой и извлеченных путем операции кесарева сечения;
- для детей, рожденных путем операции кесарева сечения, было характерно наличие выраженных срыгиваний (2 балла), дисхезии, колик с продолжительностью свыше 3 часов, длительное сохранение метеоризма (до 5–6 месяцев), появление симптомов функциональной диареи в первые 1–2 недели жизни с обилием слизи в стуле;
- для детей, рожденных путем операции кесарева сечения, было характерно раннее появление распространенных кожных проявлений;
- респираторные симптомы аллергии (ринорея, кашель, синдром бронхиальной обструкции) регистрировались только у пациентов, рожденных от матерей, страдающих бронхиальной астмой;
- проведенные исследования позволяют выделить симптомы, определение которых у ребенка, может свидетельствовать о реализации атопической предрасположенности в клиническую картину заболевания — наличие наследственной отягощенности по атопии/аллергии, рождение ребенка путем операции кесарево сечение, ранний дебют функциональных синдромов нарушения пищеварения с выраженными срыгиваниями, метеоризмом, функциональной диареей и обилием слизи в стуле, а также ранний дебют и распространенное поражение кожного процесса в сочетании с ранним дебютом респираторных симптомов;
- кесарево сечение у детей с наследственной отягощенностью по атопии может быть эпигенетическим фактором, способствующим ранней реализации симптомов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vandenplas Y., Dupont C., Eigenmann P., et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. Acta Paediatr. 2015; 104: 334–9.
2. Бражникова А.П., Горланов И.А., Гурина О.П., Дементьева Е.А., Третьяк А.Т., Чухловин А.Б. Роль наследственных факторов в диагностике атопического дерматита у детей. В книге: Санкт-Петербургские дерматологические чтения Сборник тезисов XI Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов. Под редакцией А.В. Самцова, Е.В. Соколовского, К.И. Разнатовского. 2017: 12–13.
3. Косенкова Т.В., Панасенкова Е.В., Богданова Н.М., Бойцова Е.А. Влияние экологии окружающей среды на состояние системы иммунитета у детей, больных БА. Гастроэнтерология и аллергология в терапевтической и педиатрической практике: на стыке дисциплин. Сборник материалов научно-практической конференции «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи», Нижний Новгород; 2016: 122–132.
4. 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: 237–242.
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: 237–242.
6. 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: 1481–1489.
7. Ильина Н.И. Эпидемия аллергии — в чем причины? Российский иммунологический журнал. 2004; N.1: 37–41.
8. Пампура А.Н., Хавкин А.И. Классификация и клинические проявления пищевой аллергии. РМЖ. 2003; Т. 11(20): 1126–1130.
9. Петровская М.И., Макарова С.Г. Часто совершаемые ошибки в диагностике и лечении пищевой аллергии у детей раннего возраста. Практика педиатра. Февраль, 2015: 4–11.
10. Bogdanova N.M., Kosenkova T.V., Novikova V.P., Boytsova E.A., Gaile L.O., Gavrina I.A. Epigenetic factors of atopic phenotype formation in infants, born from mothers with bronchial asthma. Archives of Disease in Childhood. 2017; T. 102(S2): A42.
11. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Тимохина В.И. Особенности иммунного реагирования при атопии у детей. Педиатр. 2014; Т. 5(4): 95–103.
12. Охотникова Е.Н. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2013; № 3(62): 5–13.
13. Heyman M.B., Committee on N Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. Pediatrics. 2006; 118: 1279–1286.

14. Бойцова Е.А., Косенкова Т.В., Новикова В.П., Богданова Н.М., Хавкин А.И. Кесарево сечение как эпигенетический фактор формирования пищевой аллергии у детей. Вопросы практической педиатрии. 2018; Т. 13(4): 65–71.
15. 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. 71.
16. Cunnington A.J., Sim K., Deierl A., Kroll J.S., Brannigan E., Darby J. "Vaginal seeding" of infants born by caesarean section. BMJ. 2016 Feb. 23; 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 Mar; 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 rhamnosushas no effect on the diversity of the early infant gut microbiota. Pediatr Allergy Immunol. 2012 May; 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 Jan; 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. Penders J., Thijs C., van der Brandt P.A., Snijders B., Stelma F., Adams H., et al. Gut micribiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. Gut. 2007 May; 56(5): 661–7. DOI: 10.1136/gut.2006.100164.
22. Kull I., Wickmann N., Lilja G., Nordvall S.L., Pershagen G. Breast feeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study. Arch Dis Child. 2002 Dec; 87(6): 478–81.
23. Schmidt-Weber C.B., Blaser K. T-cell tolerance in allergic response. Allergy. 2002; 57: 762–768.
24. Хромова С.С., Шкопоров А.Н. Микрофлора кишечника и механизмы иммуно-регуляции. Вопросы детской диетологии. 2005; 3(1): 92–96.
25. Kafarskaya L.I., Volodin N.N., Yefimov B.A., Afanasyev S.S., Shkoporov A.N. Peculiarities of microbial colonization of the intestinal tract in newborns and pre-term infants in intensive care units. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2006; 1: 10–15.
26. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. Glycobiology. 2012 Sep; 22(9): 1147–62. DOI: 10.1093/glycob/cws074.
27. Passeron T., Lacour J.P., Fontas E., Ortonne J.P. Prebiotics and synbiotics: two promis in approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years. Allergy. 2006 Apr; 61(4): 431–7. DOI: 10.1111/j.13989995.2005.00956.x
28. Ткаченко Е.И., Суворов А.Н. (ред.). Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. СПб.: СпецЛит; 2007; 238.
29. 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 Dec 2; 105(48): 18964–9. DOI: 10.1073/pnas.0809584105.
30. Huda M.N., Lewis Z., Kalanetra K.M., Rashid M., Ahmad S.M., Raqib R., et al. Stool microbiota and vaccine responsesof infants. Pediatrics. 2014 Aug; 134(2): e362–72. DOI: 10.1542/peds.2013–3937.
31. Houghteling P.D., Walker W.A. Why is initial bacterial colonization of the intestineimportant to infants' and children's health? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015 Mar; 60(3): 294–307. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000597.
32. 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: 646–652, e1–e5.
33. 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: 732–733.
34. 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: 610–616.
35. 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: 900–906.
36. 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.
37. 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.
38. Curran E.A., O'Neill S.M., Cryan J.F., 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.
39. 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: 1193–1197.
40. Dogra S, Sakwinska O, Soh SE, et al. Rate of establishing the gut microbiota in infancy has consequences for future health. Gut Microbes. 2015;6:321–325.
41. Jost T., Lacroix C., Braegger C.P., et al. New insights in gut microbiota establishment in healthy breast fed neonates. PLoS One. 2012; 7: e44595. DOI: 10.1371/journal.pone.0044595.

42. Domingues-Bello M., Costello E., Contreras M. et.al, Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota Across multiple body habitats in newborns. PNAS. 2010; 107: 11971–11975.
43. Azad M.B., Konya T., Maughan H., et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. CMAJ. 2013; 185: 385–394.
44. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010; 107: 11971–11975.
45. Николаева И. В., Анохин В.А., Купчихина Л.А., Герасимова Е.С. Состав кишечной микрофлоры у детей, рожденных путем кесарева сечения. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2008; 2: 108–110.
46. Самсыгина, Г.А. Особенности становления биоценоза кишечника и кишечный дисбактериоз. Лечащий врач. 2003; № 5: 2–7.
47. Artist D. Epithelial — cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. Nat. Rev. Immunol. 2008; 8: 411–420.
48. Adlerberth I., Lindberg E., Aberg N. et al. Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel: an effect of hygienic lifestyle? Pediatr Res. 2006; 59 (1): 96–101.
49. Chen J., Cai W., Feng Y. Development of intestinal bifidobacteria and lactobacilli in brest-fed neonates. Clin Nutr. 2007; 26(5): 559–66.
50. Fanaro S., Chierici R., Guerrini P., Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. Acta Paediatr Suppl. 2003; 91(441): 48–55.
51. Gronlund M. M., Lehtonen O.P., Eerola Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after caesarean delivery. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999; 28(1): 19–25.
52. Newburg D.S. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2000; 30: S8-S17.
543. Ardeshir A., Narayan N.R., Mendez-Lagares G., et al. Breast-fed and bottle-fed infant rhesus macaques develop distinct gut microbiotas and immune systems. Sci Transl Med. 2014; 6. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008791.
54. 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 March; 60(3): 294–307.
55. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей (в свете Римских критериев IV). Методическое пособие для врачей, М., 2016.

REFERENCES

1. Vandenplas Y., Dupont C., Eigenmann P., et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. Acta Paediatr. 2015; 104: 334–9.
2. Brazhnikova A.P., Gorlanov I.A., Gurina O.P., Dement'yeva Ye.A., Tret'yak A.T., Chukhlovin A.B. Rol' nasledstvennykh faktorov v diagnostike atopicheskogo dermatita u detey. [The role of hereditary factors in the diagnosis of atopic dermatitis in children]. V knige: Sankt-Peterburgskiye dermatologicheskiye chteniya Sbornik tezisov XI Nauchno-prakticheskoy konferentsii dermatovenerologov i kosmetologov. Pod redaktsiyey A.V. Samtsova, Ye.V. Sokolovskogo, K.I. Raznatovskogo. 2017: 12–13. (in Russian).
3. Kosenkova T.V., Panasenkova Ye.V., Bogdanova N.M., Boytsova Ye.A. Vliyaniye ekologii okruzhayushchey sredy na sostoyaniye sistemy immuniteta u detey, bol'nykh BA. [The impact of environmental ecology on the state of the immune system in children with asthma]. Gastroenterologiya i allergologiya v terapevticheskoy i pediatricheskoy praktike: na styke distsiplin. Sbornik materialov nauchno-prakticheskoy konferentsii «Aktual'nyye voprosy sovershenstvovaniya meditsinskoy pomoshchi», Nizhniy Novgorod; 2016: 122–132. (in Russian).
4. 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: 237–242.
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: 237–242.
6. 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: 1481–1489.
7. Il'ina N.I. Epidemiya allergii — v chem prichiny? [Allergy epidemic — what are the reasons?] Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal. 2004; N.1: 37–41. (in Russian).
8. Pampura A.N., Khavkin A.I. Klassifikatsiya i klinicheskiye proyavleniya pishchevoy allergii. [Classification and clinical manifestations of food allergies]. RMZH. 2003; T. 11(20): 1126–1130. (in Russian).
9. Petrovskaya M.I., Makarova S.G. Chasto sovershayemyye oshibki v diagnostike i lechenii pishchevoy allergii u detey rannego vozrasta. [Often committed errors in the diagnosis and treatment of food allergies in young children]. Praktika pediatra. Fevral', 2015: 4–11. (in Russian).
10. Bogdanova N.M., Kosenkova T.V., Novikova V.P., Boytsova E.A., Gaile L.O., Gavrina I.A. Epigenetic factors of atopic phenotype formation in infants, born from mothers with bronchial asthma. Archives of Disease in Childhood. 2017; T. 102(S2): A42.
11. Gurina O.P., Dement'yeva Ye.A., Blinov A. Ye., Varlamova O.N., Timokhina V.I. Osobennosti immunnogo re-

agirovaniya pri atopii u detey. [Features of the immune response in children with atopy]. Pediatr. 2014; T. 5(4): 95–103. (in Russian).
12. Okhotnikova Ye.N. Gastrointestinal'naya pishchevaya allergiya u detey. [Gastrointestinal food allergy in children]. Klíníchna ímunologíya. Alergologíya. Ínfektologíya. 2013; № 3(62): 5–13. (in Russian).
13. Heyman M.B., Committee on N Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. Pediatrics. 2006; 118: 1279–1286.
14. Boytsova Ye.A., Kosenkova T.V., Novikova V.P., Bogdanova N.M., Khavkin A.I. Kesarevo secheniye kak epigeneticheskiy faktor formirovaniya pishchevoy allergii u detey. [Caesarean section as an epigenetic factor in the formation of food allergies in children]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2018; T. 13(4): 65–71 (in Russian).
15. 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. 71.
16. Cunnington A.J., Sim K., Deierl A., Kroll J.S., Brannigan E., Darby J. "Vaginal seeding" of infants born by caesarean section. BMJ. 2016 Feb. 23; 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 Mar; 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 rhamnosushas no effect on the diversity of the early infant gut microbiota. Pediatr Allergy Immunol. 2012 May; 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 Jan; 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. Penders J., Thijs C., van der Brandt P.A., Snijders B., Stelma F., Adams H., et al. Gut micribiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. Gut. 2007 May; 56(5): 661–7. DOI: 10.1136/gut.2006.100164.
22. Kull I., Wickmann N., Lilja G., Nordvall S.L., Pershagen G. Breast feeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study. Arch Dis Child. 2002 Dec; 87(6): 478–81.
23. Schmidt-Weber C.B., Blaser K. T-cell tolerance in allergic response. Allergy. 2002; 57: 762–768.
24. Khromova S.S., Shkoporov AN. Mikroflora kishechnika i mekhanizmy immunoregulyatsii. [Intestinal microflora and mechanisms of immuno-regulation]. Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition). 2005; 3(1): 92–96. (in Russian).
25. Kafarskaya L.I., Volodin N.N., Yefimov B.A., Afanasyev S.S., Shkoporov A.N. Peculiarities of microbial colonization of the intestinal tract in newborns and pre-term infants in intensive care units. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2006; 1: 10–15.
26. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. Glycobiology. 2012 Sep; 22(9): 1147–62. DOI: 10.1093/glycob/cws074.
27. Passeron T., Lacour J.P., Fontas E., Ortonne J.P. Prebiotics and synbiotics: two promis in approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years. Allergy. 2006 Apr; 61(4): 431–7.
28. Tkachenko EI, Suvorova AN. (eds). Disbioz kishechnika. [Intestinal dysbiosis]. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu. St. Petersburg: "SpetsLit" Publ., 2007, 238 p. (in Russian).
29. 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 Dec 2; 105(48): 18964–9. DOI: 10.1073/pnas.0809584105.
30. Huda M.N., Lewis Z., Kalanetra K.M., Rashid M., Ahmad S.M., Raqib R., et al. Stool microbiota and vaccine responsesof infants. Pediatrics. 2014 Aug; 134(2): e362–72. DOI: 10.1542/peds.2013–3937.
31. Houghteling P.D., Walker W.A. Why is initial bacterial colonization of the intestineimportant to infants' and children's health? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015 Mar; 60(3): 294–307. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000597.
32. 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: 646–652, e1–e5.
33. 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: 732–733.
34. 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: 610–616.
35. 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: 900–906.
36. 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.
37. 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.
38. Curran E.A., O'Neill S.M., Cryan J.F., 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.
39. 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: 1193–1197.
40. Dogra S, Sakwinska O, Soh SE, et al. Rate of establishing the gut microbiota in infancy has consequences for future health. Gut Microbes. 2015;6:321–325.
41. Jost T., Lacroix C., Braegger C.P., et al. New insights in gut microbiota establishment in healthy breast fed neonates. PLoS One. 2012; 7: e44595. DOI: 10.1371/journal.pone.0044595.
42. Domingues-Bello M., Costello E., Contreras M. et.al, Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota Across multiple body habitats in newborns. PNAS. 2010; 107: 11971–11975.
43. Azad M.B., Konya T., Maughan H., et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. CMAJ. 2013; 185: 385–394.
44. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010; 107: 11971–11975.
45. Nikolayeva I. V., Anokhin V.A., Kupchikhina L.A., Gerasimova Ye.S. Sostav kishechnoy mikroflory u detey, rozhdennykh putem kesareva secheniya. [Composition of intestinal microflora in children born by caesarean section]. Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki. 2008; 2: 108–110. (in Russian).
46. Samsygina, G.A. Osobennosti stanovleniya biotsenoza kishechnika i kishechnyy disbakterioz. [Features of the development of intestinal biocenosis and intestinal dysbacteriosis]. Lechashchiy vrach. 2003; № 5: 2–7. (in Russian).
47. Artist D. Epithelial — cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. Nat. Rev. Immunol. 2008; 8: 411–420.
48. Adlerberth I., Lindberg E., Aberg N. et al. Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel: an effect of hygienic lifestyle? Pediatr Res. 2006; 59 (1): 96–101.
49. Chen J., Cai W., Feng Y. Development of intestinal bifidobacteria and lactobacilli in brest-fed neonates. Clin Nutr. 2007; 26(5): 559–66.
50. Fanaro S., Chierici R., Guerrini P., Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. Acta Paediatr Suppl. 2003; 91(441): 48–55.
51. Gronlund M. M., Lehtonen O.P., Eerola Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after caesarean delivery. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999; 28(1): 19–25.
52. Newburg D.S. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2000; 30: S8-S17.
53. Ardeshir A., Narayan N.R., Mendez-Lagares G., et al. Breast-fed and bottle-fed infant rhesus macaques develop distinct gut microbiotas and immune systems. Sci Transl Med. 2014; 6. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008791.
54. 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 March; 60(3): 294–307.
55. Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Pechkurov D.V. Funktsional'nyye rasstroystva organov pishchevareniya u detey (v svete Rimskikh kriteriyev IV) [Functional disorders of the digestive system in children (in the light of the Rome criteria IV)]. Metodicheskoye posobiye dlya vrachey, M., 2016. (in Russian).