

10.21518/2079-701X-2018-17-16-21

И.Н. ЗАХАРОВА¹, И.М. ОСМАНОВ², И.В. БЕРЕЖНАЯ¹, К.А. КОЛЬЦОВ¹, О.В. ДЕДИКОВА¹, А.Е. КУЧИНА¹, Ю.О. САЗАНОВА¹, Л.Е. МАРТЫНЕНКО¹¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ. ОПРАВДАН ЛИ ВЫБОР?

РИСКИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ

Оперативное родоразрешение является одной из профилактических мер снижения материнской и перинатальной смертности. Показатели перинатальной и ранней неонатальной смертности детей в Российской Федерации за последние десятилетия неуклонно снижаются, что связано с объективными причинами. Оперативное родоразрешение является одной из профилактических мер снижения материнской и перинатальной смертности. Однако необходимо учитывать риски оперативного родоразрешения как для матери, так и для младенца. Проведение планового кесарева сечения не позволяет в полной мере активировать адаптационные механизмы младенца, что нарушает цитокиновый каскад и приводит к различным иммунологическим расстройствам, одним из которых является аллергия. Последний метаанализ 13 исследований показал высокий риск развития бронхиальной астмы у детей, рожденных путем кесарева сечения. В данной группе достоверно чаще прослеживаются аутоиммунные заболевания, онкологические процессы, системные заболевания. В данной статье рассматриваются вопросы рисков для детей, рожденных путем планового кесарева сечения, в краткосрочной и долгосрочной перспективе и возможности профилактики по данным современных исследований.

Ключевые слова: кесарево сечение, дети, пищевая аллергия, бронхиальная астма, микробиом, пробиотики, *L. fermentum hereditum CECT 5716*.

I.N. ZAKHAROVA¹, I.M. OSMANOV², I.V. BEREZHNYAYA¹, K.A. KOLTSOV¹, O.V. DEDIKOVA¹, A.E. KUCHINA¹, Yu.O. SAZANOVA¹, L.E. MARTYNYENKO¹¹ Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of Russia² Z.A. Bashlyeva Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department

CESAREAN SECTION. IS THE CHOICE JUSTIFIED? RISKS TO CHILDREN'S HEALTH

Operative delivery is one of the preventive measures to reduce maternal and perinatal mortality. Due to objective reasons, the indicators of perinatal and early neonatal deaths of children in the Russian Federation have been steadily declining over the past decades. Operative delivery is one of the preventive measures to reduce maternal and perinatal mortality. However, it is necessary to take into account the risks of operative delivery for both mother and baby. The planned caesarean section does not allow to fully activate the adaptive mechanisms of the baby, which disrupts the cytokine cascade and leads to various immunological disorders, one of which is allergy. The last meta-analysis of 13 trials showed a high risk of developing bronchial asthma in children born by caesarean section. Autoimmune diseases, oncological processes and systemic diseases is clearly in evidence in this group. This article discusses the risks for children born by planned caesarean section in the short and long term and the possibility of prevention according to modern trials.

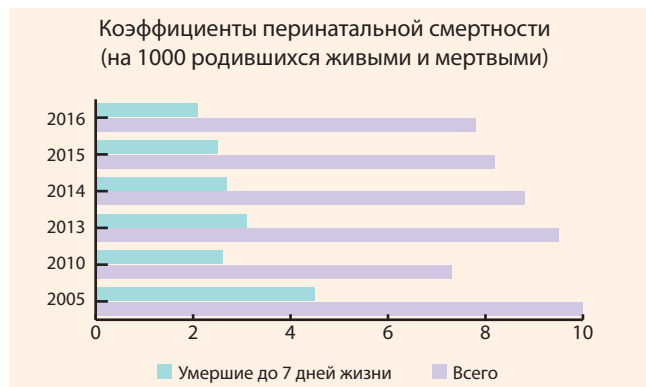
Keywords: cesarean section, children, food allergy, bronchial asthma, microbiome, probiotics, *L. fermentum hereditum CECT 5716*.

Охрана материнства и детства является приоритетным направлением современной демографической политики России. Показатели перинатальной и ранней неонатальной смертности детей в Российской Федерации за последние десятилетия неуклонно снижаются, что связано с открытием новых перинатальных центров, подготовкой высококвалифицированных специалистов в сфере родовспоможения и внедрением высокотехнологической медицинской помощи. Если в 2005 г. коэффициент перинатальной смертности составлял 10,17 на 1000 родившихся живыми, то к 2016 г. этот показатель снизился до 7,89. На *рисунке 1* представлены коэффициенты перинатальной смертности по данным федеральной службы государственной статистики за 2017 г. [1].

Оперативное родоразрешение является одной из профилактических мер снижения материнской и перинатальной смертности. С момента проведения первой успешной операции кесарева сечения в XVI в. прошли столетия, и она стала рутинной практикой, благодаря которой удалось сохранить множество жизней детей и их матерей. Однако

за последние десятилетия отношение к оперативному родоразрешению изменилось [2]. В настоящее время кесарево сечение стало выполняться при отсутствии медицинских показаний, например по желанию матери. Так, в Китае стало модно рожать в определенные даты, связанные с местными обычаями и традициями. Там процент детей, родившихся путем кесарева сечения, составляет 25% от общего числа родов, но среди них более трети (32%) проводится без медицинских показаний. Нередко в Европе и Бразилии женщины решаются на оперативные роды для сохранения тонуса вагинальных мышц. В некоторых родильных домах оперативное родоразрешение проводится не только по объективным, но и по коммерческим причинам [3]. В настоящее время в Турции, а также в части штатов США законодательно введен запрет на проведение кесарева сечения по желанию женщины, а оперативное вмешательство проводится только по строгим медицинским показаниям [3]. Неуклонный рост частоты кесарева сечения прослеживается и в России: от 1,6 в 1980 г. до 27,9% в 2016 г. (*рис. 2*) [4].

Рисунок 1. Перинатальная смертность в России по данным федеральной службы государственной статистики (2017)



Большая частота проведенных операций кесарева сечения приходится на Центральную Россию: Ивановскую (35,6%), Калининградскую (34,7%), Орловскую (34,2%), Тульскую (32,1%) области. Области с наименьшими показателями: Ярославская (12,6%), республики Тыва (14,3%), Крым (15,7%), Чукотский автономный округ (17,1%), Севастополь (18,1%) (рис. 3).

В результате стремительного роста частоты оперативного родоразрешения мировые эксперты все больше обеспокоены негативным влиянием кесарева сечения на здоровье поколения детей в будущем. В последние годы появилось много исследований, доказывающих, что у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, большой риск развития в отдаленной перспективе аллергических, аутоиммунных, метаболических, микробиотических и других расстройств по сравнению с детьми, рожденными естественным образом [6, 7].

Данных о непосредственном влиянии родов путем экстренного кесарева на состояние здоровья младенца очень мало. Родовой стресс является пусковым механизмом активации различных цитокинов, способствует активации иммунной системы новорожденного, что доказано как для вагинальных родов, так и родов путем кесарева сечения, проводимого в периоде начавшейся родовой деятельности [8]. Изменение естественного родового процесса может привести к отрицательному воздействию на активацию системы иммунитета младенца [9]. Перед родами и во время родов в условиях гипоксии и ацидоза происходит образование большого числа биоактивных веществ в организме матери и плода, способствующих физиологической перестройке всех органов и систем к адаптационному периоду [10]. Испытываемый при нормальных родах стресс вызывает изменение уровня дофамина, норадреналина и адреналина, что способствует дозреванию альвеол, расправлению легких и удалению фетальной легочной жидкости [11]. Л.И. Ипполитова, изучая состояние симпатoadrenalовой и гипофизарно-тиреоидной систем, показала высокую частоту встречаемости дыхательных нарушений (в т. ч. переходящего транзиторного тахипноэ), связанных с задержкой реабсорбции легочной жидкости у детей, рожденных путем планового кесарева сечения [12].

Проведение планового кесарева сечения не позволяет в полной мере активировать адаптационные механизмы, что нарушает цитокиновый каскад и приводит к различным иммунологическим расстройствам, одним из которых является аллергия. Данная патология в различных ее клинических проявлениях (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма и др.) в мире выявляется примерно у 30% людей разных возрастных групп [13]. Последний метаанализ 13 исследований показал высокий риск развития бронхиальной астмы у детей, рожденных путем кесарева сечения [14]. Механизмы, в полной мере объясняющие влияние способа родоразрешения на развитие бронхиальной астмы у детей, ясны не до конца. Предполагают, что оперативное родоразрешение приводит к изменению врожденных иммунных реакций (снижение продукции ФНО- α и ИЛ-6 для стимуляции TLR 1–2) в раннем возрасте и к обильной бактериальной колонизации дыхательных путей у детей в старшем возрасте с нарушением равновесия Th1/Th2 лимфоцитарного ответа [15]. TLR-рецепторы занимают центральное место среди наследственно-закодированных рецепторов PRRs (паттерн-распознающих рецепторов), которые регулируют адаптивный иммунный ответ и влияют на дифференцировку Th1/Th2 так же, как и биомаркер аллергической сенсибилизации (IgE) [16]. Именно парадигма сдвига в сторону Th2-типа лимфоцитов является отличительной особенностью аллергических реакций [17].

Рисунок 2. Динамика увеличения доли кесарева сечения и снижения перинатальной смертности в России

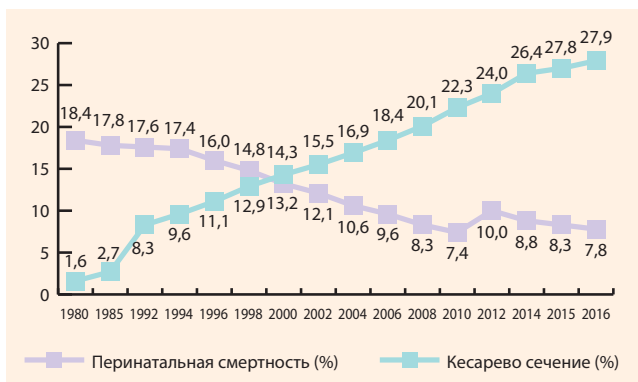
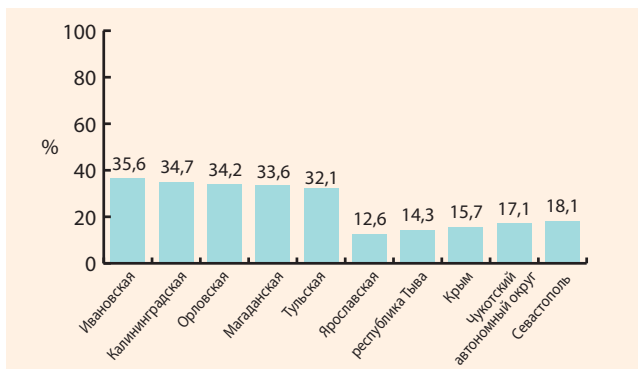


Рисунок 3. Частота кесарева сечения в России в зависимости от региона проживания [5]



Иммунологические сдвиги у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, отмечены уже к моменту рождения. Так, уровень нейтрофилов, моноцитов и NK-клеток у них ниже, чем у детей от вагинальных родов. Доказано, что лейкоциты пуповинной крови имеют более низкую миграционную активность и экспрессию CD11b и CD18 молекул адгезии на их мембранах [8, 18]. Снижение общего уровня лейкоцитов сопровождается нарушением способности высвобождать провоспалительные цитокины (IL4, IL1-β, IL-6 и TNF-α) в ответ на развитие воспаления [19]. При ретроспективном изучении 2 млн историй болезни, проведенном в Дании за 35-летний период, показано, что кесарево сечение имеет прямую корреляционную связь с риском развития аутоиммунных заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани, ювенильного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, лейкомии, иммунодефицитов [6]. Достоверной связи между развитием сахарного диабета 1-го типа, псориазом и целиакией в данном исследовании не выявлено. Однако, по данным других исследований, риск развития сахарного диабета 1-го типа у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, выше на 20% по сравнению с детьми, рожденными от вагинальных родов [20]. Изменения гуморального звена иммунитета выявляются у детей старше года и характеризуются повышением общего уровня Ig A и Ig G, что характерно для атопической направленности у детей раннего возраста [21]. Исследование, проведенное в Нидерландах (2007), показало, что риск развития бронхиальной астмы у близнецов после кесарева сечения значительно выше, чем у близнецов, рожденных вагинально. Обследованы 6330 пар близнецов, рожденных вагинально, и 5438 пар близнецов, рожденных путем кесарева сечения. Авторами показано, что у близнецов, рожденных путем кесарева сечения, риск развития бронхиальной астмы выше в 1,5 раза, причем у первого младенца из пары он еще выше, чем для второго [22]. Данные 23 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), вошедших в метаанализ, показали, что у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, риск развития бронхиальной астмы в дальнейшем возрастает на 20% [23]. Этот процент остается неизменным при исключении других значимых факторов риска: курение матери, низкий вес при рождении и продолжительность грудного вскармливания. Показано, что в этой группе существует высокий риск дебюта бронхиальной астмы до 5-летнего возраста [24]. Плановое кесарево сечение не позволяет легким младенца «достаточно полно расправиться», что в совокупности с иммунологической незрелостью часто приводит к ранней неонатальной респираторной заболеваемости [11, 25]. Для детей из группы риска по развитию аллергических заболеваний и рожденных путем планового кесарева сечения значительно возрастают риски развития поллиноза, аллергического ринита и пищевой аллергии [26]. Доказано, что риск развития бронхиальной астмы выше, даже в группе детей, рожденных путем кесарева сечения от родителей, не имеющих аллергических заболеваний [27].

В связи с дезадаптацией иммунной системы младенцы, рожденные путем кесарева сечения, подвергаются

большому риску некоторых групп онкологических заболеваний. Первые данные о высоком риске миелоидного лейкоза у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, описаны еще в прошлом веке. В работе Spattingius S. et al. (1995) продемонстрировано увеличение в 2,5 раза риска миелоидного лейкоза у детей, рожденных путем плановых оперативных родов [28]. В 2015 г. в исследовании Thomopoulos T.P. et al. показано, что у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, повышается риск развития острого лимфобластного лейкоза на 79% [29]. По данным регистров 9 разных стран, риск развития острого лимфобластного лейкоза в этой группе детей возрастает на 23%, а связь с острым миелобластным лейкозом не прослеживалась [30]. По разным исследованиям, у детей старше 18 месяцев и рожденных путем планового кесарева сечения (достигает до 40 до 72%) наиболее высокий риск развития нейробластомы [31, 32]. Аналогичные данные получены о связи планового кесарева сечения и риска рака яичка у мальчиков. Метаанализ трех исследований, проведенных в США, показал, что риск заболевания возрастает на 67% у мальчиков, рожденных с помощью кесарева сечения [33].

Еще одной важной проблемой педиатрии сегодня является ожирение у детей. Факторы, имеющие значимое влияние на формирование метаболических нарушений, многообразны, однако один из них – это плановое кесарево сечение. В 2013 г. Blustein J. с соавт. показал, что у детей, рожденных путем кесарева сечения, риск развития ожирения в 1,83 раза выше, чем у детей от вагинальных родов [34]. В 2015 г. представлен метаанализ 28 исследований, опубликованных в международных базах данных Medline, EMBASE и Web of Science. Показано, что риск ожирения у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, на 39% выше по сравнению с детьми, рожденными вагинальным путем. При этом авторы отмечают, что не выявлено связи с избыточным весом матери или другими пренатальными факторами [35].

Одной из причин реализации метаболических и других нарушений у детей, развивающихся в отдаленной перспективе, считают различия, выявленные в составе микробиоты кишечника детей, рожденных путем планового кесарева сечения и вагинальных родов. Благодаря современным методам исследования, среди которых наибольшую популярность завоевал метод бактериальной идентификации путем секвенирования 16S-РНК, показано, что микробиота кишечника детей различается в зависимости от способа родоразрешения и вскармливания. Новорожденные, родившиеся естественным образом, имеют микробиоту, аналогичную таковой их собственной матери [36, 37]. Дети, рожденные путем кесарева сечения, имеют измененную микробную колонизацию. Она в основном представлена антибиотик-устойчивыми штаммами бактерий окружающей их «операционной» среды. Выявлено меньшее количество и разнообразие *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* и повышенный уровень *Firmicutes* в кишечнике [37–39]. У младенцев, рожденных вагинально, преобладают *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium* и *Lactobacillus*. Авторы утверждают, что данные изменения сохраняются в исследованных груп-

пах до 3-месячного возраста и исчезают к 6 месяцам жизни при условии грудного вскармливания [38]. В других исследованиях показана высокая колонизация кишечника младенца больничными штаммами *Citrobacter*, *Clostridium*, *Enterobacter* [40], и данные изменения сохраняются у детей, не получавших грудного молока, длительно [41].

Важнейшими факторами, способствующими нормальной колонизации кишечника новорожденного, являются вагинальные роды и грудное вскармливание [42].

В последнем триместре беременности плод получает бактерии из амниотической жидкости, во время естественных родов из влагалища матери, а также с молозивом при прикладывании младенца к груди сразу после родов [43]. Находящийся на грудном вскармливании ребенок ежедневно получает от 10^5 до 10^7 бактерий, находящихся в грудном молоке, на фоне чего формирует около 10^{12} колониеобразующих бактерий в толстой кишке в течение первого года жизни [44]. Младенцы, рожденные преждевременно или путем кесарева сечения, имеют нарушенную фазу начальной колонизации, источником которых является окружающая и больничная среда с низким микробным разнообразием, часть из которых несет плазмиды, приводящие к формированию антибиотик-резистентности [45, 46].

Новейшие данные о микробиоме кишечника позволили назвать его отдельным органом человека [42]. Комменсальные бактериальные клетки оказывают стимулирующее действие на лимфоциты, стимулируют развитие ворсинок энтероцитов и межклеточных соединений, активируют высвобождение муцина из бокаловидных клеток кишечника, что положительно влияет на стабильность гликокаликса [47–49]. Достаточная и своевременная колонизация кишечника *Bifidobacteria* ускоряет созревание секреторного иммуноглобулина А (sIgA), причем разнообразие штаммов *Bifidobacteria* достоверно коррелирует с уровнем sIgA в слюне в возрасте шести месяцев [50].

На сегодняшний день экспертами обсуждается стратегия снижения рисков и формирование здоровья поколения в будущем. Лучшая стратегия профилактики – это следовать строгим показаниям к проведению планового кесарева сечения. Следует тщательно готовить пациентку, имеющую хроническую патологию, к вагинальным родам. Например, бронхиальная астма не является показанием для планового кесарева сечения, напротив, риск реализации заболевания ребенком снижается при естественных родах. Неизбежное плановое кесарево сечение должно быть приближено к расчетной дате предполагаемых родов, и не ранее 39-й недели гестации. Введение и строгое соблюдение единых критериев и рекомендаций ВОЗ к оперативному родоразрешению поможет предотвратить неукротимый рост частоты кесарева сечения среди общего числа принимаемых родов. Такого единого подхода пока нет в рутинной практике аккредитованных гинекологических и акушерских сообществ [51]. При невозможности вагинальных родов, особенно у детей из группы риска, грудное вскармливание является основой сохранения здоровья малыша в дальнейшем. Исходя из многочисленных исследований, эксперты ВОЗ рекомендуют обязательное прикладывание к груди младенца в течение первого

часа после рождения, так как молозиво является самой ценной частью питания малыша. Грудное молоко содержит от сотен до тысяч различных биологически активных молекул, выполняющих защитную функцию в борьбе с инфекциями, участвуя в воспалительных реакциях, модулирующих развитие иммунного ответа и здоровой микробной колонизации [52]. В составе углеводной фракции грудного молока содержатся олигосахариды, которые оказывают пребиотическое действие, являясь энергетической средой для формирования микробиоты кишечника.

Доказано, что стерильность грудного молока – миф. В нем содержится множество пробиотических микроорганизмов: *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Staphylococci*, *Streptococci*, количество которых варьирует в диапазоне 10^3 – 10^5 в мл грудного молока. Наличие *Bifidobacteria* и *Lactobacillus* в грудном молоке имеет неоспоримое преимущество в процессе колонизации кишечника, продукции sIgA в неонатальном периоде. Грудное вскармливание значительно уменьшает риск некротизирующего энтероколита, инфекций дыхательных путей и ЖКТ, частоты развития астмы, гиперхолестеринемии, сахарного диабета 2-го типа и ожирения, улучшает когнитивное развитие ребенка [53]. Учеными доказана меньшая продолжительность грудного вскармливания после планового кесарева сечения. В систематическом обзоре, основанном на анализе 53 исследований из 33 стран мира, 48 из которых составили метаанализ, продемонстрирована прямая связь между плановыми оперативными родами и коротким периодом грудного вскармливания [54]. Этого не отмечено у матерей после экстренного оперативного родоразрешения, в этих случаях длительность грудного вскармливания была сопоставима с таковой при вагинальных родах [55].

Эксперты мирового уровня считают, что уникальность грудного молока повторить невозможно, и сохранение грудного вскармливания, особенно для младенцев из групп риска, является приоритетной задачей.

Тысяча первых дней жизни малыша включает совокупность 365 дней беременности и двух первых лет жизни ребенка и программирует будущее здоровье и продолжительность жизни человека. Для младенцев, не имеющих возможности получать грудное вскармливание, разрабатываются современные формулы с введением в их состав олигосахаридов и пробиотиков с доказанной эффективностью и безопасностью, чтобы максимально нивелировать последствия. Олигосахариды участвуют в продукции лактата и короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), обеспечивают низкий уровень pH кала, удерживая жидкость в просвете кишечника, что способствует мягкому стулу младенца. Количество олигосахаридов в грудном молоке значительно превышает возможности их использования в искусственных смесях. Первые формулы с добавлением растительных олигосахаридов показали хороший эффект для коррекции функциональных нарушений ЖКТ детей первых месяцев жизни. Олигосахариды оказывают выраженный бифидогенный эффект, что улучшает функциональную активность и колонизацию кишечника бифидобактериями. *Bifidobacteria* является доминирующей в микробиоте кишечника младенцев, при этом их количество почти в 2

раза превышает содержание аналогичных представителей у детей на искусственном вскармливании [55, 57]. Основными выделенными группами бифидобактерий грудного молока являются *Bifidobacterium longum* (включая штаммы *B. infantis*, *B. suis* – 11%, *B. lactis* – 58%), *B. bifidum* (26%), *B. catenulatum* (15%), *B. adolescentis* (7%), *B. breve* (7%), каждая из которых имеет свои ферментативные свойства и влияние на организм [58, 59]. Именно функциональное влияние бифидобактерий на организм младенца привело к решению добавить пробиотик в формулы искусственных смесей. Для штамма *Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35* в экспериментах *in vitro* показана антимикробная активность на фоне снижения адгезии некоторых микроорганизмов к энтероцитам кишечника человека [60].

По данным последних исследований, возможности применения пробиотиков в детских смесях расширяются. Выпущены продукты, содержащие пребиотики и комплекс пробиотиков, содержащий самые изученные штаммы бифидобактерий и лактобацилл с доказанным влиянием на иммунный и аллергический ответ. Известно, что штамм *Lactobacillus rhamnosus GG* обладает способностью ингибировать активность некоторых микроорганизмов, причем как грамположительных, так и грамотрицательных [61]. На фоне особенностей метаболизма *L. rhamnosus* способна подавлять выработку провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL6 и IL 12) незрелыми дендритными клетками, при этом оказывая стимулирующее влияние на зрелые дендритные клетки, активизируя выработку противовоспалительных цитокинов [62]. Влияние пробиотика на иммунный ответ четко связано с конкретным штаммом, который может оказывать как противовоспалительный, так и провоспалительный эффект. Известно, что *L. rhamnosus GG* имеет ингибирующий эффект

на штаммы *E. coli*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium* и даже на *Bifidobacterium*.

Еще один из самых изученных пробиотиков – это *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12*. На сегодняшний день насчитывается более 130 клинических исследований, доказывающих безопасность и благоприятное действие *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12* на иммунные реакции и улучшение барьерной функции кишечника [63]. Данный штамм обладает наибольшей адгезивной активностью по сравнению с другими штаммами бифидобактерий, что улучшает временную колонизацию и подавление роста патогенной флоры на конкурентной основе. Этот штамм включен в детское питание в Европе и США и имеет статус GRAS FDA (Generally recognized as safe Food and Drug Administration), т.е. может безопасно использоваться в продуктах детского питания неограниченно долго [64, 65].

Оба эти штамма имеют высокую стабильность и выживаемость в ЖКТ, не имеют аллергенных свойств и устойчивости к антибиотикам. Введение комплекса пробиотиков с доказанной эффективностью и безопасностью в смеси для искусственного вскармливания способствует уменьшению негативного фактора у детей, не получающих грудное молоко, что особенно важно в группах риска (отягощенный анамнез, кесарево сечение, раннее использование антибактериальной терапии). Возможности использования уникальных штаммов пробиотиков в комплексе расширяют возможности использования данных продуктов у детей из группы риска развития аллергических заболеваний.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Оксенойт Г.К., Никитина С.Ю. и др. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб. Росстат. М., 2017. 170 с. / Oxenoite GK, Nikitina SYu. et al. Public health in Russia. 2017: Stat. Sat. Rosstat. M., 2017. 170 p.
- Lindmeier C. Кесарево сечение должно выполняться только при наличии медицинских показаний. 2015. Электронный ресурс. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. /Lindmeier C. Caesarean section should be performed only for medical reasons. 2015. Electronic resource. Official website of the World Organization URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/caesarean-sections/ru/>.
- Радзинский В.Е., Князев С.А. Сократить долю кесаревых сечений: настоятельные рекомендации ВОЗ о снижении доли кесаревых сечений. *Status Praesens*, 2015, 6: 11-20. / Radzinsky VE, Knyazev SA. Reduce the proportion of caesarean sections: WHO's urgent recommendations to reduce the proportion of caesarean sections. *Status Praesens*, 2015, 6: 11-20.
- Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2017. 872 с. / Radzinsky VE. Obstetric aggression. Moscow: StatusPraesens Publishing House, 2017. 872 p.
- Дианов М.А., Никитина С.Ю. и др. Здравоохранение в России. 2015: Стат. сб. Росстат. М., 3-46 2015. 174 с. / Dianov MA, Nikitina SYu, et al. Public health in Russia. 2015: Rosstat Statistics Digest. M., 3-46 2015. 174 p.
- Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Caesarean section and chronic immune disorders. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2015, 135(1): 92-8.
- Kim K et al. Cesarean section and disease associated with immune function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015, 137(2): 587-590.
- Yektaei-Karin E, Moshfegh A, Lundahl J, Berggren V, Hansson LO, Marchini G. The stress of birth enhances in vitro spontaneous and IL-8-induced neutrophil chemotaxis in the human newborn. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007, 18(8): 643-51.
- Liao S-L, Tsai M-H, Yao T-C, et al. Caesarean Section is associated with reduced perinatal cytokine response, increased risk of bacterial colonization in the airway, and infantile wheezing. *Scientific Reports*, 2017, 7: 9053. doi:10.1038/s41598-017-07894-2.
- Кривушкин Н.А. Пособие по изучению иммунного ответа. ЛитРес. 2017, 170 с. / Krivushkin NA. The manual for immune response. LitRes. 2017, 170 p.
- Jutel M, Akdis CA. T-cell Subset Regulation in Atopy. *Current Allergy and Asthma Reports*, 2011, 11(2): 139-145. doi:10.1007/s11882-011-0178-7.
- Gessler P, Dahinden C. Increased respiratory burst and increased expression of complement receptor-3 (CD11b/CD18) and of IL-8 receptorA in neutrophil granulocytes from newborns after vaginal delivery. *Biol Neonate*, 2003, 83(2): 107-112.
- Zanardo V, Soldà G, Trevisanuto D. Elective cesarean section and fetal immune-endocrine response. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006, 95(1): 52-53.
- Cardwell CR, Stene LC, Jøner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, Parslow RC, Pozzilli P, Briggs G, Stoyanov D, Urbanaitis B, Sipetić S, Schober E, Ionescu-Tirgoviste C, Devoti G, de Beaufort CE, Buschard K, Patterson CC. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*, 2008, 51(5): 726-735.
- Шабалов Н.П. Неонатология: учеб. пособие: В 2 т. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2009. Т. 1. 608 с. / Shabalov NP. Neonatology: Textbook. In 2 Volumes. 3rd ed. Moscow: MEDpress-Infom, 2009. T. 1. 608 p.
- Шейбак Л.Н. «Катехоламиновый всплеск» и его значение для новорожденных. *Проблемы здоровья и экологии*, 2015, 3 (45): 24-28. / Sheybak LN. «Catecholamine burst» and its significance for newborns. *Problemy Zdoroviya i Ekologii*, 2015, 3 (45): 24-28.
- Ипполитова Л.И. Особенности гормональной адаптации новорожденных, извлеченных путем операции кесарева сечения. *Педиатрия*, 2010, 89(1): 31-36. / Ippolitova LI. Features of hormonal adaptation of newborns extracted by cesarean section. *Pediatriya*, 2010, 89 (1): 31-36.
- Sánchez-Borges M, Martín BL et al. The importance of allergic disease in public health: an iCAALL statement. *World Allergy Organ J*, 2018, 11(1): 8.

21. Huurre A, Kalliomäki M, Rautava S, Rinne M, Salminen S, Isolauri E. Mode of delivery - effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology*, 2008, 93(4): 236–240.
22. Van Beijsterveldt T, Boomsma DI. Asthma and Mode of Birth Delivery: A Study in 5-Year-Old Dutch Twins. *Twin Research and Human Genetics*, 2007, 11(2): 156–160.
23. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38(4): 629–633.
24. Metsälä J, Kilkkinen A, Kaila M, Tapanainen H, Klaukka T, Gissler M, Virtanen SM. Perinatal factors and the risk of asthma in childhood—a population-based register study in Finland. *Am J Epidemiol*, 2008, 168(2): 170–178.
25. Hyde MJ, Mostyn A, Modi N, Kemp PR. The health implications of birth by Caesarean section. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2012, 87(1): 229–243.
26. Renz-Polster H, David MR, Buist AS et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy*, 2005, 35(11): 1466–1472.
27. Roduit C, Scholtens S, de Jongste JC, Wijga AH, Gerritsen J, Postma DS, Brunekreef B, Hoekstra MO, Aalberse R, Smit HA. Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax*, 2009, 64: 107–113. doi:10.1136/thx.2008.100875.
28. Snattingius S, Zack M, Ekblom A, Gunnarskog J, Linet M, Adami HO. Prenatal and neonatal risk factors for childhood myeloid leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1995, 4(5): 441–445.
29. Thomopoulos TP, Skalkidou A, Dessypris N et al. Prelabor cesarean delivery and early-onset acute childhood leukemia risk. *European Journal of Cancer Prevention*, 2016, 25(2): 155–610.
30. Marcotte EL, Thomopoulos TP, Infante-Rivard C et al. Caesarean delivery and risk of childhood leukaemia: a pooled analysis from the Childhood Leukemia International Consortium (CLIC). *Lancet Haematol*, 2016, 3(4): 176–85.
31. McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, Zdeb MS, Nasca PC. Perinatal risk factors for neuroblastoma. *Cancer Causes Control*, 2009, 20(3): 289–301.
32. Urayama KY, Von Behren J, Reynolds P. Birth characteristics and risk of neuroblastoma in young children. *Am J Epidemiol*, 2007, 165(5): 486–495.
33. Cook MB, Akre O, Forman D, Madigan MP, Richiardi L, McGlynn KA. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer—experiences of the mother. *Int J Epidemiol*, 2009, 38(6): 1532–1542.
34. 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(7): 900–906.
35. Kuhle S, Tong OS, Woolcott CG. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 2015, 16(4): 295–303.
36. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, Björkstén B, Engstrand L, Andersson AF. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*, 2014, 63: 559–566.
37. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 690–703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004.
38. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*, 2016, 30, 16(1): 86. doi: 10.1186/s12876-016-0498-0.
39. Shin H, Pei Z, Martinez KA, Rivera-Vinas JJ, Mendez K, Cavallin H, Dominguez-Bello MG. The first microbial environment of infants born by C-section: the operating room microbes. *Microbiome*, 2015, 3(59): 1–6. doi: 10.1186/s40168-015-0126-1.
40. Stokholm J, Thorsen J, Chawes BL et al. Caesarean section changes neonatal gut colonization. *J Allergy Clin Immunol*, 2016 April.
41. Goedert J, Hua X, Yu G, Shi J. Diversity and composition of the adult fecal microbiome associated with history of cesarean birth or appendectomy: Analysis of the American Gut Project. *EBioMedicine*, 2014, 1(2–3): 167–172.
42. Walker WA, Iyengar RS. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatric Research*, 2015, 77(1): 220–228.
43. Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C. Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutrition Reviews*, 2015, 73(7): 426–37.
44. Palmer C, Bik EM, Di Giulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *Plos Biology*, 2010, 5: 1566–73.
45. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9: 313–23.
46. Heikkilä MP, Saris P. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol*, 2003, 95: 471–8.
47. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 411–20.
48. Mc Auley JL, Linden SK, Png CW et al. MUC 1 cell surface mucin is a critical element of the mucosal barrier to infection. *J Clin Invest*, 2007, 117: 2313–24.
49. Shen L, Turner JR. Role of epithelial cells in initiation and propagation of intestinal inflammation. Eliminating the static: tight junction dynamics exposed. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290: 577–82.
50. Sjögren YM, Tomić S, Lundberg A et al. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39: 1842–1851.
51. Радзинский В.Е. Натурализация акушерства. Прогрессивное ретро. *Status Praesens*, 2015, 6: 7–9./ Radzinsky VE. Naturalization of obstetrics. Progressive retro. *Status Praesens*, 2015, 6: 7–9.
52. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin North Am*, 2013, 60(1): 49–74.
53. Rautava S, Luoto R, Salminen S et al. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9: 565–576.
54. Prior E, Santhakumaran S, Gale C, Philipps LH, Modi N, Hyde MJ. Breastfeeding after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of world literature. *Am J Clin Nutr*, 2012, 95(5): 1113–1135.
55. Hyde MJ, Mostyn A, Modi N, Kemp PR. The health implications of birth by caesarean section. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2012, 87: 229–43.
56. Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S et al. Breast-milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology*, 2007, 92: 64–66.
57. Jost T, Lacroix C, Braegger C et al. Assessment of bacterial diversity in breastmilk using culture-dependent and culture independent approaches. *Br J Nutr*, 2013, 110: 1253–62.
58. Martin R, Olivares M et al. Probiotic potential of 3 lactobacilli strains isolated from breast milk. *J Hum Lact*, 2005, 21: 8–17.
59. Grönlund MM, Gueimonde M, Laitinen K et al. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the Bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37(12): 1764–72.
60. Forestier C, De Champs C, Vatoux C, Joly B. Probiotic activities of *Lactobacillus casei rhamnosus*: in vitro adhesion to intestinal cells and antimicrobial properties. *Res Microbiol*, 2001, 152: 167–73.
61. Silva M, Jacobus NV, Deneke C, Gorbach SL. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob Agents Chemother*, 1987, 31: 1231.
62. Braat H, De Jong EC, Van den Brande JM et al. Dichotomy between *Lactobacillus rhamnosus* and *Klebsiella pneumoniae* on dendritic cell phenotype and function. *J Mol Med*, 2004, 82(3): 197–205.
63. Rinkinen M, Westermarck E, Salminen S, Ouwehand AC. Absence of host specificity for in vitro adhesion of probiotic lactic acid bacteria to intestinal mucus. *Vet Microbiol*, 2003, 97: 55–61.
64. Mitropoulou G, Nedovic V, Goya A, Kourkoutas Y. Immobilization Technologies in Probiotic Food Production. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2013, 15: 1–15. Article ID 716861, 15 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/716861>.
65. FAO/WHO. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 2002.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Захарова Ирина Николаевна – профессор, д.м.н., заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО

Османов Исмаил Магомедович – главный внештатный детский специалист-нефролог, главный врач Детской клинической больницы им. З.Л. Башляевой ДЗМ, директор Университетской клиники педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. И.И. Пирогова МЗ РФ, профессор кафедры госпитальной педиатрии № 1 ГБОУ ВПО РНИМУ им. И.И. Пирогова МЗ РФ

Бережная Ирина Владимировна – к.м.н., окружной детский гастроэнтеролог СЗАО г. Москвы, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО

Кучина Анастасия Евгеньевна – аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Сазанова Юлия Олеговна – аспирант педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Кольцов Константин Анатольевич – кафедра педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Дедикова Ольга Валерьевна – кафедра педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Мартыненко Людмила Евгеньевна – кафедра педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ