

Ребенок, рожденный путем операции кесарева сечения: риски для здоровья и возможности их минимизации



Украинцев С.Е.¹,
Захарова И.Н.²,
Заплатников А.Л.²,
Белоусова Т.В.³,
Белоцерковцева Л.Д.^{4,5},
Овсянников Д.Ю.⁶,
Горев В.В.^{2,7},
Рожко Ю.В.⁸

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Нестле Россия», 115054, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, г. Новосибирск, Российская Федерация

⁴ Медицинский институт. Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», 628412, г. Сургут, Российская Федерация

⁵ Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский клинический перинатальный центр», 628415, г. Сургут, Российская Федерация

⁶ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Российская Федерация

⁷ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы» 123423, г. Москва, Российская Федерация

⁸ Государственное учреждение Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 220053, г. Минск, Республика Беларусь

В статье представлен обзор научной литературы, посвященной изучению возможных рисков для здоровья детей, рожденных путем кесарева сечения. Обсуждаются возможные механизмы, связанные с увеличением риска развития у таких детей иммуноопосредованных заболеваний, а также стратегии минимизации этих рисков, прежде всего с точки зрения обеспечения рационального вскармливания этой категории детей.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Украинцев С.Е. является медицинским директором ООО «Нестле Россия».

Для цитирования: Украинцев С.Е., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Белоусова Т.В., Белоцерковцева Л.Д., Овсянников Д.Ю., Горев В.В., Рожко Ю.В. Ребенок, рожденный путем операции кесарева сечения: риски для здоровья и возможности их минимизации // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 8, № 2. С. 28–38. DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-2-28-38

Статья поступила в редакцию 05.04.2020. Принята в печать 04.06.2020.

Ключевые слова:

кесарево сечение, риск для ребенка, иммуноопосредованные заболевания, кишечная микробиота, питание детей, олигосахариды грудного молока

Infant, born by cesarean section: possible health risks and opportunities to mitigate them

Ukrainsev S.E.¹,
Zakharova I.N.²,
Zaplatnikov A.L.²,
Belousova T.V.³,
Belotserkovtseva L.D.^{4,5},
Ovsyannikov D.Yu.⁶,
Gorev V.V.^{2,7},
Rozhko Yu.V.⁸

¹ Netsle Russia LLC, 115054, Moscow, Russian Federation
² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 125993, Moscow, Russian Federation
³ Novosibirsk State Medical University, 630091, Novosibirsk, Russian Federation
⁴ Medical Institute, Surgut State University, 628412, Surgut, Russian Federation
⁵ Surgut Clinical Perinatology Center, 628415, Surgut, Russian Federation
⁶ Friendship University of Russia (RUDN University), 117198, Moscow, Russian Federation
⁷ City Clinical Hospital #67 named after L.A. Vorokhobov of the Healthcare Department of Moscow, 123423, Moscow, Russian Federation
⁸ Republican Scientific Practical Center "Mother and Child" of the Healthcare Ministry of the Republic of Belarus, 220053, Minsk, Republic of Belarus

The article comprises some of modern scientific literature review, dedicated to potential health risks for infants, born by cesarean section without medical indications. Possible mechanisms of such risks are discussed along with strategies to mitigate them – with a focus on the importance of optimal nutrition from birth.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. Ukrainsev S.E. is medical director of Netsle Russia LLC.

For citation: Ukrainsev S.E., Zakharova I.N., Zaplatnikov A.L., Belousova T.V., Belotserkovtseva L.D., Ovsyannikov D.Yu., Gorev V.V., Rozhko Yu.V. Infant, born by cesarean section: possible health risks and opportunities to mitigate them. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2020; 8 (2): 28–38. DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-2-28-38 (in Russian)

Received 05.04.2020. **Accepted** 04.06.2020.

Keywords:

cesarean section, risks for infant, immune-mediated diseases, gut microbiota, infant nutrition, human milk oligosaccharides

Рождение ребенка путем кесарева сечения (КС) позволяет решить многие акушерские вопросы, связанные с осложненным течением беременности и родов, порой спасая жизнь как ребенка, так и его матери. Являясь одним из самых первых оперативных вмешательств в истории человечества, КС известно с древних времен – по преданиям, именно таким путем был извлечен из чрева погибшей матери древнегреческий бог медицины Асклепий, более известный под именем Эскулап [1]. Исторические аспекты операции КС очень интересны и весьма подробно описаны в публикациях отечественных авторов [2]. Наряду с этим в современных медицинских статьях, посвященных КС, практически не упоминаются уже хорошо известные в современном научном сообществе риски для здоровья ребенка, ассоциированные с его рождением путем КС.

В настоящее время имеет место определенный тренд в акушерском профессиональном сообществе, выражающийся в высокой частоте КС в странах с высоким уровнем развития и почти нулевые ее значения в странах с низким уровнем развития, что вызывает определенную тревогу. Так, например, в Доминиканской Республике этот показатель составляет 58,1%, а в Южном Судане – всего 0,6%, что отражает доступность этого вида медицинской помощи в разных странах [3]. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что частое отсутствие возможности родоразрешения таким путем может обуславливать рост материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [4]. По данным научной литературы и статистической отчетности, в Российской Федерации частота КС колеблется в среднем от 20 до 25%. В целом, с 1990 по 2014 г. отмечен

скачок частоты КС в мире с 6,7 до 19,1% (в отдельных странах от 3,1 до 45,8%) со среднегодовой частотой прироста 4,4% (от 0,7 до 8,5%) [5]. Вместе с тем в глобальных масштабах отсутствует объективная оценка целесообразности выполнения КС, соответствующая коэффициенту ее эффективности, предложенному И.Н. Костиним [6] и широко применяющемуся в России [7, 8].

Наряду с этим развитие и совершенствование оперативной техники, широкое внедрение в практику методик регионарной анестезии в странах с высоким уровнем развития, в том числе в России, способствовало также возникновению такого явления, как оперативное родоразрешение путем КС «по желанию женщины» даже в условиях полного отсутствия медицинских показаний к такому способу родоразрешения.

Противоречия в обосновании выбора метода родоразрешения, достижения некоей гипотетической нормы частоты КС отражены и в позиции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), представленной в 2015 г., где указывается, что частота КС выше 10% на популяционном уровне не сопряжена со снижением показателей материнской и перинатальной смертности. Однако подчеркивается необходимость приложения всех усилий, чтобы обеспечить КС нуждающимся женщинам, а не стремиться к достижению определенного показателя (ВОЗ, 2015) [9].

Таким образом, принимая решение в пользу оперативного родоразрешения, следует помнить, что при кажущихся условных плюсах КС – это все же оперативное вмешательство, которое может сопровождаться развитием серьезных осложнений. Так, по данным проведенного метаанализа, операция КС, особенно проведенная без медицинских пока-

заний (в частности, по «желанию женщины»), в 3 раза увеличивает риск летального исхода у матери и в 2,8 раза – риск инфекционных осложнений в сравнении с вагинальными родами [10]. КС несет также существенные риски, связанные с негативным влиянием этого способа родоразрешения на здоровье ребенка в дальнейшем. Многочисленные научные исследования и обзоры демонстрируют, что у детей, рожденных путем КС, в будущем увеличивается риск развития целого ряда заболеваний, в частности аллергической (включая бронхиальную астму) и аутоиммунной природы – ювенильного ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, сахарного диабета 1-го типа (СД1) а также ожирения, что, в свою очередь, диктует необходимость более обоснованного подхода со стороны врача акушера-гинеколога к выбору способа родоразрешения [11, 12].

Таким образом, проблема родоразрешения женщин путем КС сохраняет остроту и дискуссионность во всем мире, требуя решения вопроса безопасного родоразрешения с максимально благоприятными краткосрочными и долговременными исходами не только для матери, но и для ее ребенка на различных этапах его последующей жизни. В этой связи настоящий обзор посвящен именно анализу рисков для здоровья ребенка, рожденного путем КС.

Процесс рождения ребенка связан с глубокими эмоциональными переживаниями женщины. Рождение ребенка путем КС может изменять спектр этих эмоций, приводя в дальнейшем к развитию психологических проблем. Обычно рождение здорового доношенного ребенка естественным путем вызывает у матери состояние удовлетворенности процессом родов и собственно рождением ребенка, но этого может не наблюдаться в случаях родов путем КС. По данным опубликованного еще в прошлом веке мета-анализа, установлено, что роды путем КС чаще сопровождаются состоянием эмоциональной «неудовлетворенности» у роженицы [13]. В целом, по данным научной литературы, женщины, родившие ребенка путем КС, подвержены следующим рискам [14]:

- выше риск развития послеродовой депрессии;
- выше риск развития послеродового психоза (особенно у предрасположенных женщин);
- позже устанавливаются оптимальные отношения в паре «мать–ребенок»;
- менее выражено желание иметь больше детей;
- высокий риск нарушения становления лактации или практически полное отсутствие грудного вскармливания.

Негативное влияние КС на частоту и продолжительность грудного вскармливания подтверждено в научных исследованиях – снижается как частота грудного вскармливания, так и объем грудного молока, получаемого ребенком [15, 16]. Отсутствие грудного молока в питании младенца может значимо увеличивать риски для его здоровья, ассоциированные с рождением путем КС.

В современной научной литературе опубликовано большое количество работ, посвященных изучению катамнеза доношенных детей, рожденных путем КС, – для них описано увеличение риска развития заболеваний, которые можно объединить в группу иммуноопосредованных,

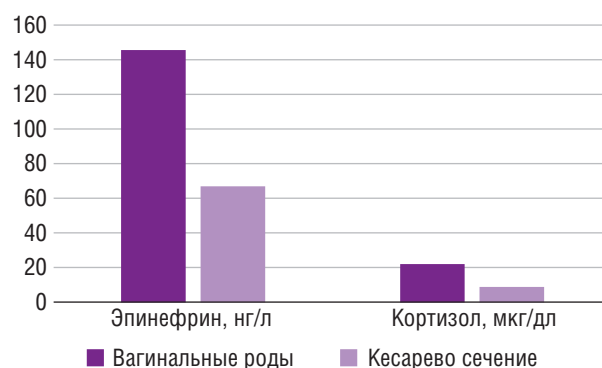
и, по-видимому, первыми в этом перечне следует упомянуть аллергические заболевания. В одном из крупнейших исследований, включавшем анализ заболеваемости более 1 млн детей, родившихся в Швеции с 2001 по 2012 г., установлено, что родоразрешение путем КС ассоциировалось с увеличением риска развития пищевой аллергии в течение последующих 13 лет жизни на 20% [17]. Мета-анализ, опубликованный в 2008 г., также подтвердил положительную корреляцию между родами путем КС и увеличением риска развития аллергии у детей: по данным авторов, риск формирования пищевой аллергии увеличивался на 32%, аллергического ринита – на 23%, бронхиальной астмы – на 18% [18]. Важно отметить, что отсутствие грудного вскармливания можеткратно увеличивать риск развития аллергии у таких детей: по данным испанских исследователей, докорм стандартной смесью на основе цельных белков коровьего молока в условиях родильного дома в общей группе детей приводил к увеличению частоты развития аллергии в более старшем возрасте почти в 5 раз, а в группе детей, рожденных путем КС, этот риск возростал уже в 11,6 раза [19].

Еще одним заболеванием, повышение риска развития которого связывают с рождением путем КС, является СД1. КС не только увеличивает риск развития СД1 на 23% [20], но и способствует более выраженному прогрессированию этого заболевания [21]. Одним из пусковых факторов в данном случае является нарушение процессов колонизации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в процессе оперативного родоразрешения, отличающихся от таковых в случае вагинальных родов, и связанные с этим нарушения в становлении адекватного иммунного ответа. Микробы, колонизирующие ЖКТ, взаимодействуют с многочисленными рецепторами, формируя в итоге ту или иную направленность иммунного ответа. Одними из важнейших в этом плане являются толл-распознающие рецепторы (TLR). В составе большинства TLR присутствует специфический адаптивный белок MyD88 – по сути связующее звено между микробными стимулами вне клетки и реакцией на эти стимулы, реализуемой внутриклеточно. К таким реакциям в случае MyD88 относится, например, активация нуклеарного фактора κB (NF κ B), участвующего в формировании воспалительного ответа. Роль адаптивного протеина MyD88 в генезе СД1 изучали на модели лабораторных животных: у гнотобионтных (стерильных) мышей с генетически детерминированным отсутствием белка MyD88 развивались выраженные симптомы СД1, в то же время заселение кишечника таких мышей микробиотой, характерной для здоровых мышей с полным отсутствием патогенов, оказывало защитный эффект в отношении развития СД1 [22]. В литературе описаны также изменения в экспрессии генов – было установлено сходство изменений транскриптома периферических мононуклеаров крови у детей после рождения путем КС и при развитии аутоиммунного поражения β -клеток поджелудочной железы [23]. Предполагается, что эпигенетические изменения у детей, рожденных путем КС, также связаны с неадекватными иммунологическими стимулами, обусловленными колонизацией ЖКТ ребенка штаммами, не физиологичными для новорожденного.

Состав кишечной микробиоты в самом раннем возрасте в целом определяет направленность и выраженность иммунного ответа ребенка, и именно ранние события в колонизации ЖКТ являются определяющими для становления адекватного иммунного ответа. Дети, рожденные путем операции КС, имеют существенные отличия в составе кишечной микробиоты в сравнении с детьми, рожденными вагинально: у них меньше общее разнообразие кишечной микробиоты, меньшее содержание бактериоидов [24], чаще выявляется колонизация *Citrobacter freundii*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* [25]. Состав кишечной микробиоты детей, рожденных путем КС, больше напоминает микробиоту кожи матери и окружающей среды стационара – в отличие от детей, рожденных естественным путем, кишечная микробиота которых в первые дни жизни отражает состав вагинальной (и отчасти кишечной) микробиоты матери [26]. По данным одного из исследований, изучение микробиоты в котором проводилось с помощью современного метода иммунофлуоресцентной гибридизации (FISH), содержание бифидобактерий в составе кишечной микробиоты у детей, рожденных вагинально, было в 1300 раз выше по сравнению с детьми, рожденными путем КС [27]. Такие изменения в составе кишечной микробиоты у детей, рожденных оперативным способом, приводят к изменению иммунного ответа, стимулируя его воспалительную направленность, что предрасполагает к более высокому риску развития как аллергических заболеваний, так и СД1. Вместе с тем аллергическая патология и СД1 – не единственные иммуноопосредованные заболевания, риск которых увеличивается в результате рождения ребенка путем КС. В исследовании датских авторов, проанализировавших катамнез почти 2 млн детей, рожденных с 1977 по 2012 г., было установлено, что КС ассоциировалось с увеличением риска развития у детей в более старшем возрасте системных заболеваний соединительной ткани, ювенильного ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, иммунодефицитных состояний и даже некоторых форм лейкоза [28]. Расшифровка механизмов, лежащих в основе неблагоприятных последствий рождения путем КС для детей, является актуальной темой исследований, проводимых в разных странах мира.

Процесс рождения ребенка через естественные родовые пути является стрессом не только для матери, но и для самого новорожденного. Прохождение через родовый канал, гипоксия в процессе родов (иногда сравниваемая с гипоксией у взрослых при восхождении на Эверест [29]), переход из условий внутриутробной жизни к жизни во внешней среде представляют собой вариант стресса (или «катехоламинового всплеска», как его иногда называют), который является благоприятным, или позитивным для ребенка, поскольку этот стресс необходим для успешного начала жизни новорожденного во внеутробных условиях. Отражением уровня стресса, который испытывает новорожденный, является уровень гормонов стресса в крови, при этом выявляются значимые различия в их значениях между разными способами родоразрешения (см. рисунок).

По данным исследований, проведенных ранее, уровни катехоламинов в пуповинной крови у новорожденных после нормальных вагинальных родов выше не только, чем в крови



Уровень некоторых гормонов в пуповинной крови в зависимости от способа родоразрешения (адаптировано из [30])

у их матерей, – они превышают уровни гормонов стресса, наблюдаемые у взрослых после погружения в ледяную воду после сауны либо даже в остром периоде инфаркта миокарда [31]. У детей, рожденных путем КС, уровни гормонов стресса после рождения значительно ниже в сравнении с детьми, рожденными естественным путем, особенно в случаях, когда КС проведено до начала родовой деятельности (в плановом порядке) [32].

Стресс, испытываемый новорожденным в процессе неосложненных вагинальных родов, физиологичен – при этом запускается каскад реакций, позволяющих ребенку быстрее и успешнее адаптироваться к новым постнатальным условиям жизни. К таким реакциям относят активацию гипоталамо-питуитарно-адреналовой оси, «созревание» и становление барьерной функции кишечника, активацию дыхательного центра, резорбцию фетальной легочной жидкости [33, 34]. Нарушение этих процессов может приводить к неблагоприятным последствиям: так, с задержкой резорбции фетальной легочной жидкости связано развитие транзиторного тахипноэ новорожденных.

Помимо этого, стресс во время родов имеет значение и для иммунной системы: новорожденные после естественных родов отличаются более высоким содержанием в крови моноцитов и гранулоцитов в сравнении с детьми, рожденными путем КС [35, 36]. Кроме того, в пуповинной крови детей, рожденных путем операции планового КС, наблюдаются более низкие уровни некоторых цитокинов – интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли α [37], повышение уровня которых после вагинальных родов отражает физиологическую активацию иммунной системы для успешного выживания ребенка во внеутробных условиях, характеризующихся большим количеством микроорганизмов. В связи с этим особый интерес представляет исследование, в котором риск развития бронхиальной астмы у детей, рожденных путем КС, зависел от состояния плодных оболочек (и соответственно от начала родовой деятельности) на момент проведения оперативного вмешательства. У детей, рожденных путем КС при целых плодных оболочках, риск развития бронхиальной астмы в дальнейшем был на 60% выше по сравнению с детьми, у которых КС проводилось в экстренном порядке после излития околоплодных вод и начавшейся родовой деятельности [38]. Таким обра-

зом, КС в отсутствие начавшейся родовой деятельности, по-видимому, увеличивает риски дальнейших неблагоприятных событий в формировании здоровья ребенка.

Родовой стресс посредством эпигенетических механизмов влияет и на экспрессию генов – установлено, что у детей, рожденных путем КС, уровень метилирования генов в лейкоцитах периферической крови при рождении значимо выше в сравнении с детьми, рожденными естественным путем [39]. Учитывая, что многие звенья формирования и реализации иммунологического ответа находятся как под генетическим, так и под эпигенетическим контролем [40], изменения в профиле метилирования генов у детей, рожденных путем КС, могут являться серьезным вкладом в формирование негативных последствий для них в виде увеличения частоты аллергии или других хронических воспалительных заболеваний, а также онкогематологической патологии, хотя это предположение требует подтверждения в ходе дальнейших исследований.

Выше были описаны общие закономерности формирования кишечной микробиоты у детей, рожденных путем КС. Различия в составе кишечной микробиоты между детьми, рожденными вагинально и путем КС, сглаживаются к возрасту 1–2 лет, однако к этому времени уже проходит много этапов в становлении иммунного ответа, адекватность которых напрямую зависит от микробного пейзажа ЖКТ. Иммунная система обладает памятью, на которую, например, рассчитывают при проведении вакцинации, когда контакт ребенка с антигенами патогенных бактерий или вирусов в определенном возрасте способствует формированию долгосрочной иммунологической защиты. Поэтому ранний контакт иммунной системы ребенка со стимулами, обусловленными неадекватной колонизацией ЖКТ, может приводить к долгосрочным негативным последствиям, выражающимся в увеличении риска формирования иммуноопосредованной патологии в более старшем возрасте. Эти данные требуют максимально более раннего подхода к коррекции нарушения состава микробиоты кишечника у детей, рожденных путем операции КС.

Прикладывание ребенка к груди сразу после родов и исключительно грудное вскармливание в первые месяцы жизни представляют собой уникальный шанс минимизировать риски для младенца, связанные с оперативным родоразрешением. Контакт «кожа к коже» обладает множественными положительными эффектами – помимо доказанного положительного влияния на начало и продолжительность грудного вскармливания [41] и значимое (по некоторым данным, на 41%), снижение потребности в докорме таких детей смесью [42], перечень положительных эффектов раннего контакта «кожа к коже» после КС включает установление более тесного эмоционального контакта между матерью и ребенком, уменьшение времени плача и лучшие показатели терморегуляции у новорожденного, снижение интенсивности болевых ощущений у родильницы [43]. Важно отметить, что при невозможности контакта новорожденного с кожей родильницы некоторые положительные эффекты для ребенка, например уменьшение времени беспокойства и плача, могут быть достигнуты путем обеспечения его раннего контакта с кожей отца [44]. Ранний контакт

новорожденного с кожными покровами родителей, кроме того, может способствовать более оптимальной микробной колонизации ребенка. Обсуждаемый в литературе метод улучшения колонизации ЖКТ новорожденного после КС с помощью обработки его кожи вагинальным секретом родильницы пока не стало рутинным методом – имеются лишь публикации отдельных авторов с небольшим количеством наблюдений. В то же время некоторые исследователи предупреждают о необходимости осторожного и взвешенного подхода к такой процедуре, учитывая высокий риск инфицирования новорожденного потенциально опасными патогенами – прежде всего стрептококками группы В [45], носительство которого, по некоторым данным, наблюдается у 20–30% женщин [46].

Вскармливание грудным молоком представляет собой наиболее оптимальную стратегию улучшения колонизации ЖКТ новорожденного после КС, что в итоге может привести к снижению риска развития целого ряда заболеваний. В современной литературе содержится большое количество исследований, подтверждающих защитный эффект грудного вскармливания в отношении риска развития у детей, в том числе недоношенных, ожирения, аллергической патологии, инфекционных заболеваний [47]. Грудное молоко содержит в своем составе целый спектр бактерий, которые обеспечивают раннюю стимуляцию иммунной системы, а также обеспечивают адекватную колонизацию кишечника ребенка на самых ранних этапах ее становления [48, 49]. Дополняют положительные эффекты микробиоты грудного молока многочисленные иммунологические компоненты, входящие в его состав [50], в том числе и олигосахариды грудного молока.

Олигосахариды грудного молока, впервые описанные в прошлом веке как «бифидус-фактор», представляют собой совершенно уникальный компонент. Они выполняют в организме ребенка целый ряд функций, включая защитную, иммунологическую, а также способность изменять состав микробиоты кишечника в благоприятном для ребенка направлении [51–53]. Для одной из групп олигосахаридов грудного молока, в частности фукозилированных, доказана важная роль в становлении оптимального состава кишечной микробиоты у детей, рожденных путем КС. Фукозилированные олигосахариды, как следует из их названия, содержат фукозу; в эту группу входит 2-фукозиллактоза (2'-FL) – олигосахарид, составляющий до 30% общего количества этих углеводов в грудном молоке, его содержание в грудном молоке достигает 1 г/л и более. Однако генетические особенности части женщин приводят к тому, что ген, кодирующий синтез фермента 2-фукозилтрансферазы, необходимого для синтеза 2'-FL, неактивен, и в их грудном молоке 2'-FL практически отсутствует. Таких женщин по содержанию в грудном молоке олигосахаридов относят в категорию «несекреторных», они составляют около 20% в общей популяции, а отсутствие 2'-FL в их грудном молоке, по данным большинства исследователей, определяют существенные отличия в составе кишечной микробиоты у их детей [54].

Особенно значимы эти различия в случае рождения ребенка путем операции КС – генетически детерминированное отсутствие 2'-FL в грудном молоке приводило

NAN[®] Supreme — смесь первого выбора для детей на смешанном или искусственном вскармливании, рожденных путем кесарева сечения

- ✓ Формирование адекватного иммунного ответа*
- ✓ Улучшение состава кишечной микробиоты**
- ✓ Многоуровневая защита от инфекций*



-55%

Инфекции нижних
дыхательных
путей*



-70%

Бронхит*



-53%

Применение
антибиотиков*



-56%

Применение
жаропонижающих
препаратов*



* Puccio G., Alliet P., Cajazzo C. Et al. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017.

** Rodenas CLG., Lepage M., Ngom-Bru C. Effect of Formula Containing Lactobacillus reuteri DSM 17938 on Fecal Microbiota of Infants Born by Cesarean-Section. JPGN 2016.

ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ. Оптимальное питание для матерей и их детей в течение первых 1000 дней является основополагающим для здоровья на всю жизнь. Мы считаем, что лучший способ кормить ребенка — это кормить грудью. Грудное молоко обеспечивает идеально сбалансированное питание и защиту от болезней для младенцев. Здоровый рацион матери во время беременности и после родов помогает создавать депо питательных веществ, необходимых для здоровой беременности, а также для подготовки и поддержания лактации. Вернуться к грудному вскармливанию после его отмены трудно, такой отказ имеет социальные и финансовые последствия. Необоснованное введение частичного кормления из бутылочки или других продуктов и напитков отрицательно влияет на кормление грудью. Если мать принимает решение об отказе от грудного вскармливания, важно привести ей изложенные выше доводы и проинструктировать, как правильно готовить смесь, делая особый акцент на том, что некипяченая вода, нестерилизованные бутылки или неправильное разведение смеси могут привести к заболеванию ребенка.

Supreme — Супрем. © Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S. A. (Швейцария). Товар зарегистрирован.

ИДЕАЛЬНОЙ ПИЩЕЙ ДЛЯ ГРУДНОГО РЕБЕНКА ЯВЛЯЕТСЯ МОЛОКО МАТЕРИ
ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

к значимому уменьшению в составе кишечной микробиоты детей, рожденных от этих матерей, относительного содержания бактероидов и бифидобактерий, при одновременном повышении содержания бактерий из групп *Proteobacteria* и *Akkermansia* [55]. При этом наиболее выраженный негативный эффект наблюдался в отношении так называемых младенческих штаммов бифидобактерий – *B. bifidum* и *B. breve*. Стоит особо отметить, что выраженные отличия в составе кишечной микробиоты у детей, рожденных от матерей с наличием или отсутствием в их грудном молоке 2'-FL, были выявлены только у детей, рожденных путем КС: у детей, рожденных естественным путем, секреторный статус матери не оказывал значимого влияния на состав их кишечной микробиоты. Это, по нашему мнению, не уменьшает значимость олигосахаридов грудного молока для здоровья ребенка, а подчеркивает важность рождения ребенка естественным путем.

В приведенном выше исследовании отсутствие в грудном молоке женщин 2'-FL не приводило к полному исчезновению *B. bifidum* и *B. breve* из состава кишечной микробиоты, поскольку эти штаммы бифидобактерий способны использовать в качестве пищевого субстрата еще один олигосахарид грудного молока – лакто-N-неотетраозу, входящую в 10 наиболее распространенных олигосахаридов грудного молока [56]. Таким образом, не только микробиота грудного молока, но и содержание в нем разных олигосахаридов помогают детям, рожденным путем КС, поддерживать приемлемый состав кишечной микробиоты. Возможно, этот эффект лежит в основе связи содержания 2'-FL в грудном молоке женщин и частотой, риском развития аллергии у детей к возрасту 2 лет: более высокое содержание 2'-FL в грудном молоке ассоциировалось со значимым снижением частоты IgE – зависимых форм аллергии у детей, вскармливаемых этими матерями, после родов путем операции КС [57].

Грудное молоко содержит в своем составе целый комплекс иммунологически активных компонентов, в число которых, помимо олигосахаридов грудного молока и микробиоты, входят живые иммунокомпетентные клетки, цитокины и растворимые рецепторы к ним, биологически активные пептиды, иммунонутриенты, антиоксиданты, ростовые факторы с противовоспалительным эффектом, экзосомы и многие другие [58]. Все это делает грудное молоко лучшим способом не только вскармливания, но и продуктом для формирования адекватного иммунного ответа и снижения риска целого ряда заболеваний у детей, рожденных путем операции КС.

Следует признать, что распространенность грудного вскармливания среди детей первого года жизни остается низкой. По данным Росстата, в 2018 г. только 44,4% детей первого года жизни находились на грудном вскармливании в возрасте 3–6 мес жизни [59]. Учитывая вышеизложенные сведения, а также факты объективно обусловленных нарушений становления лактации и возможности полноценного кормления ребенка грудью после операции КС, в случаях необходимости использования докорма или перевода ребенка на искусственное вскармливание особую актуальность приобретает выбор детской молочной смеси.

Очевидно, что в составе такого продукта должны быть максимально учтены возможности минимизации возможных рисков для здоровья детей, рожденных путем КС, и наиболее приемлемым выглядит комплексный подход к решению этой сложной задачи.

В 2017 г. были опубликованы результаты исследования клинической эффективности детской молочной смеси с комплексом из двух олигосахаридов грудного молока 2'FL и LNnT в сравнении с такой же детской молочной смесью, но без олигосахаридов [60]. Было продемонстрировано, что применение в первом полугодии жизни смеси с двумя олигосахаридами грудного молока приводило к улучшению состава кишечной микробиоты и улучшению показателей иммунного гомеостаза. Важным результатом стало статистически значимое снижение в группе детей, получавших смесь с олигосахаридами, частоты бронхитов (на 70%, $p \leq 0,01$), инфекций нижних дыхательных путей (на 55%, $p \leq 0,05$), применения антибиотиков (на 53%, $p \leq 0,05$) к 12 мес жизни, а в первые 4 мес жизни – значимое снижение применения жаропонижающих препаратов (на 56%, $p \leq 0,05$) в сравнении с группой детей, получавших детскую молочную смесь без олигосахаридов. Необходимо особо отметить, что наиболее выраженными эти эффекты были в подгруппе детей, рожденных путем операции КС. Данные эффекты в отношении снижения потребности в лекарственной терапии представляются особенно важными в связи с имеющимися в литературе доказательствами повышения риска развития аллергических заболеваний и бронхиальной астмы при неоправданном применении антибиотиков у грудных детей. Показано, что каждый курс антибиотиков повышает относительный риск развития астмы на 15%, а все курсы – в 2 раза [61].

Еще одним эффективным способом улучшения состава кишечной микробиоты у детей является применение пробиотиков с доказанным профилем безопасности и эффективности в составе молочной смеси. К таким пробиотикам относится *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 – один из наиболее изученных в мире пробиотических штаммов. Эффективность *L. reuteri* DSM 17938 у детей, рожденных путем операции КС, была продемонстрирована в недавно опубликованном исследовании [62]: у 50% детей, получавших после рождения обычную смесь, в составе кишечной микробиоты бифидобактерии не определялись вовсе, в то время как они обнаруживались у 90% детей, получавших такую же смесь с включением в ее состав *L. reuteri* DSM 17938. Одновременно с этим в группе детей, получавших смесь с пробиотиком, содержание неклассифицируемых бактерий семейства *Enterobacteriaceae* было ниже в 5 раз в сравнении с детьми из группы сравнения.

Таким образом, с одной стороны, способ родоразрешения путем операции КС позволяет решать проблемы осложненных беременности и родов, позволяя спасти жизнь матери и ребенку, с другой стороны, за кажущейся относительной простотой такого способа родоразрешения скрываются серьезные риски для здоровья не только матери, но и ребенка, манифестация которых может произойти спустя годы. Несмотря на увеличение спектра медицинских показаний к такому способу родоразрешения, частота родов путем планового КС остается необоснованно высокой,

с тенденцией к росту. Оптимизация вскармливания детей, рожденных путем КС, является одним из важнейших факторов минимизации рисков отдаленных последствий данного способа родоразрешения, формирования их здоровья: необходимо прикладывать максимальные усилия к раннему началу и сохранению грудного вскармливания, а в случаях

объективно обоснованной его невозможности дифференцированно подходить к выбору детской молочной смеси, учитывая имеющиеся научные доказательства эффективности применения у таких детей смесей с комплексом из 2 олигосахаридов грудного молока в сочетании с современным изученным пробиотиком.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Украинцев Сергей Евгеньевич (Sergey E. Ukraintsev) – медицинский директор ООО «Нестле Россия», Москва, Российская Федерация

E-mail: sergey.ukraintsev@ru.nestle.com

<https://orcid.org/0000-0001-6540-9630>

Захарова Ирина Николаевна (Irina N. Zakharova) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>

Заплатников Андрей Леонидович (Andrey L. Zaplatnikov) – доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: rmapo@rmapo.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>

Белоусова Тамара Владимировна (Tamara V. Belousova) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

E-mail: belousovatv@ngs.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4234-9353>

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна (Larisa D. Belotserkovtseva) – доктор медицинских наук, профессор, главный врач БУ «Сургутский клинический перинатальный центр», заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии БУ ВО «Сургутский государственный университет», Сургут, Российская Федерация

E-mail: info@surgut-kpc.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2768-8434>

Овсянников Дмитрий Юрьевич (Dmitry Yu. Ovsyannikov) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии ФГАУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация

E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>

Горев Валерий Викторович (Valery V. Gorev) – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по неонатологии ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ», доцент кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: vvaler@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8272-3648>

Рожко Юлия Викторовна (Yuliya V. Rozhko) – кандидат медицинских наук, заведующая педиатрическим отделением для недоношенных ГУ РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Республика Беларусь

E-mail: rozhkojulia@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0003-2185-5756>

ЛИТЕРАТУРА

1. Лосев А.Ф. Мифология греков и римлян / сост. А.А. Тахо-Годи; под общ. ред. А.А. Тахо-Годи, И.И. Маханьковой. Москва: Мысль, 1996. 975 с.
2. Горелова Л.Е. Страницы истории «кесарева сечения» // РМЖ. Мать и дитя. 2008. № 19. С. 1292.
3. Voerma T., Ronsmas C., Melesse D.Y. et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections // Lancet. 2018. Vol. 392. P. 1341–1348.
4. Occhi G.M., de Lamare F.N.T., Neri M.A. et al. Strategic measures to reduce the caesarean section rate in Brazil // Lancet. 2018. Vol. 392, N 10 155. P. 1290–1291. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32407-3
5. Betran A.P., Ye L., Moller A.-B. et al. The increasing trend in caesarean section rates: global, regional and national estimates: 1990–2014 // PLoS One. 2016. Vol. 11, N 2. Article ID e0148343.
6. Костин И.Н. Резервы снижения репродуктивных потерь в Российской Федерации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2012.
7. Мальгина Г.Б., Башмакова Н.В., Ковалев В.В. Коэффициент эффективности кесарева сечения в ведущих перинатальных центрах Уральского федерального округа // Уральский медицинский журнал. 2012. № 11 (103). С. 2.
8. Михайлова Л.Е., Горкольцева Е.И., Демкина Ю.О. Структура и анализ показаний для оперативного абдоминального родоразрешения в БУ ХМАО-Югры «Нижневартовский окружной клинический перинатальный центр» за период 2013 г. – 9 месяцев 2016 г. Классификация Робсона М. Коэффициент эффективности кесарева сечения // Здоровоохранение Югры: опыт и инновации. 2016. № 4. С. 6–8.

9. WHO. Statement on Caesarean Section Rates. Geneva : World Health Organization, 2015. URL: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/cs-statement/en/ (date of access March, 2019)
10. Mascarello K.C., Horta B.L., Silveira M.F. Maternal complications and cesarean section without indication: systematic review and meta-analysis // *Rev. Saude Publica*. 2017. Vol. 51. P. 105.
11. Neu D., Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long term infant outcomes and the hygiene hypothesis // *Clin. Perinatol*. 2011. Vol. 38, N 2. P. 321–331.
12. Sevelsted A., Stokholm J., Bonnelykke K. Cesarean section and chronic immune disorders // *Pediatrics*. 2015. Vol. 135, N 1. P. e92–e98. DOI: 10.1542/peds.2014-0596
13. Matteo M.R., Morton S.C., Lepper H.S. et al. Cesarean childbirth and psychosocial outcomes: a meta-analysis. *Health Psychol*. 1996. Vol. 15. P. 303–314.
14. Clement S. Psychological aspects of caesarean section // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2001. Vol. 15, N 1. P. 109–126.
15. Hobbs A.J., Mannion C.A., McDonald S.W. et al. The impact of caesarean section on breastfeeding initiation, duration and difficulties in the first four months postpartum // *BMC Pregnancy Childb*. 2016. Vol. 16. P. 90.
16. Evans K.C., Evans R.G., Royal R. et al. Effect of caesarean section on breast milk transfer to the normal term newborn over the first week of life // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 2003. Vol. 88. P. F380–F382.
17. Mitselou N., Hallberg J., Stephansos O. et al. Cesarean delivery, preterm birth and risk of food allergy: nationwide Swedish cohort study of over 1 million children // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2019. Vol. 143, N 5. P. 1972.
18. Bager P., Wohlfahrt J., Westergaard T. et al. Cesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses // *Clin. Exp. Allergy*. 2008. Vol. 38. P. 634–642.
19. Gil F., Amezqueta A., Martinez D. Association between caesarean delivery and isolated doses of formula feeding in cow milk allergy // *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2017. Vol. 173. P. 147–152.
20. Cardwell C.R. et al. Cesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a metaanalysis of observational studies // *Diabetologia*. 2008. Vol. 51. P. 726–735.
21. Bonifacio E., Warncke K., Winkler C., Wallner M., Ziegler A.G. Cesarean section and interferon-induced helicase gene polymorphisms combine to increase childhood type 1 diabetes risk // *Diabetes*. 2011. Vol. 60. P. 3300–3306.
22. Wen L., Ley R.W., Volchkov P.Y. et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes // *Nature*. 2008. Vol. 455, N 7216. P. 1109–1113.
23. Laimighofer M., Lickert R., Fuerst R. et al. Common patterns of gene regulation associated with Cesarean section and the development of islet autoimmunity – indications of immune cell activation // *Sci. Rep*. 2019. Vol. 9, N 1. Article ID 6250.
24. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C., Harris K., Quince C., Jernberg C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section // *Gut*. 2014. Vol. 63, N 4. P. 559–566.
25. Stokholm J., Thorsen J., Chaves B.L., Schjorring S., Krogfelt K.A., Bonnelykke K. et al. Cesarean section changes neonatal gut colonization // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016. Vol. 138, N 3. P. 881–889.e2.
26. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2010. Vol. 107, N 26. P. 11 971–11 975.
27. Huure A., Kalliomaki M., Ruatava S. et al. Mode of delivery – effects on gut microbiota and humoral immunity // *Neonatology*. 2008. Vol. 93. P. 236–240.
28. Sevelsted A., Stokholm J., Bonnelykke K., Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders // *Pediatrics*. 2015. Vol. 135, N 1. P. e92–e98.
29. Lagercrantz H. Stress, arousal, and gene activation at birth // *Physiology*. 1996. Vol. 11, N 5. P. 214–218.
30. Vogl S.E., Worda C., Egarter C. et al. Mode of delivery is associated with maternal and fetal endocrine stress response // *BJOG*. 2006. Vol. 113. P. 441–445.
31. Lagercrantz H., Slotkin T. The «stress» of being born // *Sci. Am*. 1986. Vol. 254, N 4. P. 100–107.
32. Lagercrantz H. Stress, arousal, and gene activation at birth // *News Physiol. Sci*. 1996. Vol. 11. P. 214–218.
33. Gitau R., Menson E., Pickles V., Fisk N.M., Glover V., MacLachlan N. Umbilical cortisol levels as an indicator of the fetal stress response to assisted vaginal delivery // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2001. Vol. 98. P. 14–17.
34. Siggers R.H., Thymann T., Jensen B.B. et al. Elective cesarean delivery affects gut maturation and delays microbial colonization but does not increase necrotizing enterocolitis in preterm pigs // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2008. Vol. 294. P. R929–R938.
35. Steinborn A., Sohn C., Sayehli C., Baudendistel A., Huwelmeier D., Solbach C. et al. Spontaneous labour at term is associated with fetal monocyte activation // *Clin. Exp. Immunol*. 1999. Vol. 117. P. 147–152.
36. Lim F.T., Scherjon S.A., van Beckhoven J.M., Brand A., Kanhai H.H., Hermans J.M. et al. Association of stress during delivery with increased numbers of nucleated cells and hematopoietic progenitor cells in umbilical cord blood // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2000. Vol. 183. P. 1144–1152.
37. Nandan B., Chua M.C., Chiang W.C. et al. Influence of mode of delivery on cytokine expression in cord blood // *Hum. Immunol*. 2019. Vol. 80. P. 533–536.
38. Renz-Polster H., David M.R., Buist A.S. et al. Cesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood // *Clin. Exp. Allergy*. 2005. Vol. 35. P. 1466–1472.
39. Schlizig T., Johansson S., Gunnar A. et al. Epigenetic modulation at birth – altered DNA-methylation in white blood cells after Cesarean section // *Acta Paediatr*. 2009. Vol. 98. P. 1096–1099.
40. Martino D.J., Prescott S.L. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease // *Allergy*. 2010. Vol. 65. P. 7–15.
41. Nolan A., Lawrence C. A pilot study of a nursing intervention protocol to minimize maternal-infant separation after cesarean birth // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs*. 2009. Vol. 38. P. 430–442.
42. Hung K., Berg O. Early skin-to-skin after cesarean to improve breastfeeding. *MCN // Am. J. Matern. Child Nurs*. 2011. Vol. 36. P. 318–326.
43. Stevens J., Schimed V., Burns E., Dahlen H. Immediate or early skin-to-skin contact after a caesarean section: a review of the literature // *Matern. Child Nutr*. 2014. Vol. 10. P. 456–473.
44. Erlandsson K., Dsilna A. et al. Skin-to-skin care with the father after cesarean birth and its effects on newborn crying and prefeeding behavior // *Birth*. 2007. Vol. 34, N 2. P. 105–114.
45. Cunningham A.J., Sim K., Deierl A. et al. «Vaginal seeding» of infants born by caesarean section // *BMJ*. 2016. Vol. 352. P. i227. DOI: 10.1136/bmj.i227
46. Campbell J.R., Hillier S.L., Krohn M.A. et al. Group B streptococcal colonization and serotype-specific immunity in pregnant women at delivery // *Obstet. Gynecol*. 2000. Vol. 96. P. 498–503.
47. O'Connor D.I., Unger S. Post-discharge nutrition of the breastfed preterm infant // *Semin. Fetal Neonatal Med*. 2013. Vol. 18. P. 124–128.
48. Walker W., Iyengar R. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis // *Pediatr. Res*. 2015. Vol. 77. P. 220–228.
49. Pannaraj P.S., Li F., Cerini C. et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome // *JAMA Pediatr*. 2017. Vol. 171, N 7. P. 647–654.
50. Goldman A.S. Future research in the immune system of human milk // *J. Pediatr*. 2019. Vol. 206. P. 274–279.
51. Макарова Е.Г., Нетребенко О.К., Украинцев С.Е. Олигосахариды грудного молока: история открытия, структура и защитные функции // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2018. Т. 97, № 4. С. 152–160.
52. Bode L. Human milk oligosaccharides: prebiotics and beyond // *Nutr. Rev*. 2009. Vol. 67, N 2. P. S183–S191.
53. Triantis V., Bode L., Joost van Neerven R.J. Immunological effects of human milk oligosaccharides // *Front. Pediatr*. 2018. Vol. 6. P. 190.
54. Cabrera-Rubio R., Kunz C., Rudloff S. et al. Association of maternal secretor status and human milk oligosaccharides with milk microbiota: an observational pilot study // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2019. Vol. 68. P. 256–263.
55. Korpela K., Salonen A., Hickman B. Fucosylated oligosaccharides in mother's milk alleviate the effects of caesarean birth on infant gut microbiota // *Sci. Rep*. 2018. Vol. 8. Particle ID 13757.
56. Thomson P., Medina D.A., Garrido D. Human milk oligosaccharides and infant gut bifidobacteria: molecular strategies for their utilization // *Food Microbiol*. 2018. Vol. 75. P. 37–46.

57. Sprenger N., Odenwald H., Kukkonen A.K., Kuitunen M., Savilahti E., Kunz C. FUT2-dependent breast milk oligosaccharides and allergy at 2 and 5 years of age in infants with high hereditary allergy risk // *Eur. J. Nutr.* 2017. Vol. 56. P. 1293–1301.

58. Goldman A.S. Future research in the immune system of human milk // *J. Pediatr.* 2019. Vol. 206. P. 274–279.

59. Федеральная служба государственной статистики, 2019. URL: <https://www.gks.ru/folder/13721>

60. Puccio G., Alliet P., Cajozzo C. et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized

multicenter trial // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. Vol. 64, N 4. P. 624–631.

61. Risnes K.R., Belanger K., Murk W., Bracken M.B. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years findings in a cohort of 1401 US children // *Am. J. Epidemiol.* 2011. Vol. 173, N 3. P. 310–318.

62. Rodenas C.L.G., Lepage M., Ngom-Bru C. Effect of formula containing *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 on fecal microbiota of infants born by cesarean-section // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016. Vol. 63. P. 681–687.

REFERENCES

1. Losev A.F. Mythology of the Greeks and Romans. Compiled by A.A. Takho-Godi; edited by A.A. Takho-Godi, I.I. Makhankova. Moscow: Mysl', 1996: 975 p. (in Russian)
2. Gorelova L.E. Pages of the Caesarean Section History. RMZH Mat' i ditya [RMJ. Mother and Child]. 2008; (19): 1292. (in Russian)
3. Boerma T., Ronsmas C., Melesse D.Y., et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet.* 2018; 392: 1341–8.
4. Occhi G.M., de Lamare F.N.T., Neri M.A., et al. Strategic measures to reduce the caesarean section rate in Brazil. *Lancet.* 2018; 392 (10 155): 1290–1. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32407-3
5. Betran A.P., Ye L., Moller A.-B., et al. The increasing trend in caesarean section rates: global, regional and national estimates: 1990–2014. *PLoS One.* 2016; 11 (2): e0148343.
6. Kostin I.N. Reserves for reducing reproductive losses in the Russian Federation: Diss. Moscow, 2012. (in Russian)
7. Malgina G.B., Bashmakova N.V., Kovalev V.V. Caesarean Section effectiveness ratio in leaders perinatal centres of the Ural Federal District. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal [Ural Medical Journal].* 2012; (11): 2. (in Russian)
8. Mikhailova L.E., Gorkoltseva E.I., Demkina Yu.O. Structure and analysis of indications for operative abdominal delivery in the Nizhnevartovsk District Perinatal Center in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Ugra for the period 2013 - 9 months 2016. *Robson M. Classification Caesarean Section Efficiency. Zdravookhraneniye Yugry: Opyt i innovatsii [Healthcare of Ugra: Experience and Innovation].* 2016; (4): 6-8. (In Russian)
9. WHO. Statement on Caesarean Section Rates. Geneva: World Health Organization, 2015. URL: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/cs-statement/en/ (date of access March, 2019)
10. Mascarello K.C., Horta B.L., Silveira M.F. Maternal complications and cesarean section without indication: systematic review and meta-analysis. *Rev Saude Publica.* 2017; 51: 105.
11. Neu D., Rushing J. Caesarean versus vaginal delivery: long term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol.* 2011; 38 (2): 321–31.
12. Sevelsted A., Stokholm J., Bonnelykke K. Caesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics.* 2015; 135 (1): e92–8. DOI: 10.1542/peds.2014-0596
13. Matteo M.R., Morton S.C., Lepper H.S., et al. Caesarean child-birth and psychosocial outcomes: a meta-analysis. *Health Psychol.* 1996; 15: 303–14.
14. Clement S. Psychological aspects of caesarean section. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001; 15 (1): 109–26.
15. Hobbs A.J., Mannion C.A., McDonald S.W., et al. The impact of caesarean section on breastfeeding initiation, duration and difficulties in the first four months postpartum. *BMC Pregnancy Childb.* 2016; 16: 90.
16. Evans K.C., Evans R.G., Royal R., et al. Effect of caesarean section on breast milk transfer to the normal term newborn over the first week of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88: F380–2.
17. Mitselou N., Hallberg J., Stephansos O., et al. Caesarean delivery, preterm birth and risk of food allergy: nationwide Swedish cohort study of over 1 million children. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (5): 1972.
18. Bager P., Wohlfahrt J., Westergaard T., et al. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 634–42.
19. Gil F., Amezcua A., Martinez D. Association between caesarean delivery and isolated doses of formula feeding in cow milk allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017; 173: 147–52.
20. Cardwell C.R., et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a metaanalysis of observational studies. *Diabetologia.* 2008; 51: 726–35.
21. Bonifacio E., Warncke K., Winkler C., Wallner M., Ziegler A.G. Caesarean section and interferon-induced helicase gene polymorphisms combine to increase childhood type 1 diabetes risk. *Diabetes.* 2011; 60: 3300–6.
22. Wen L., Ley R.W., Volchkov P.Y., et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature.* 2008; 455 (7216): 1109–13.
23. Laimighofer M., Lickert R., Fuerst R., et al. Common patterns of gene regulation associated with Caesarean section and the development of islet autoimmunity – indications of immune cell activation. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 6250.
24. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C., Harris K., Quince C., Jernberg C., et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* 2014; 63 (4): 559–66.
25. Stokholm J., Thorsen J., Chawes B.L., Schjorring S., Krogfelt K.A., Bonnelykke K., et al. Caesarean section changes neonatal gut colonization. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138 (3): 881–9.e2.
26. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107 (26): 11 971–5.
27. Huure A., Kalliomaki M., Ruatava S., et al. Mode of delivery – effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology.* 2008; 93: 236–40.
28. Sevelsted A., Stokholm J., Bonnelykke K., Bisgaard H. Caesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics.* 2015; 135 (1): e92–8.
29. Lagercrantz H. Stress, arousal, and gene activation at birth. *Physiology.* 1996; 11 (5): 214–8.
30. Vogl S.E., Worda C., Egarter C., et al. Mode of delivery is associated with maternal and fetal endocrine stress response. *BJOG.* 2006; 113: 441–5.
31. Lagercrantz H., Slotkin T. The «stress» of being born. *Sci Am.* 1986; 254 (4): 100–7.
32. Lagercrantz H. Stress, arousal, and gene activation at birth. *News Physiol Sci.* 1996; 11: 214–8.
33. Gitau R., Menson E., Pickles V., Fisk N.M., Glover V., MacLachlan N. Umbilical cortisol levels as an indicator of the fetal stress response to assisted vaginal delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 98: 14–7.
34. Siggers R.H., Thymann T., Jensen B.B., et al. Elective caesarean delivery affects gut maturation and delays microbial colonization but does not increase necrotizing enterocolitis in preterm pigs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008; 294: R929–38.
35. Steinborn A., Sohn C., Sayehli C., Baudendistel A., Huwelmeier D., Solbach C., et al. Spontaneous labour at term is associated with fetal monocyte activation. *Clin Exp Immunol.* 1999; 117: 147–52.
36. Lim F.T., Scherjon S.A., van Beckhoven J.M., Brand A., Kanhai H.H., Hermans J.M., et al. Association of stress during delivery with increased numbers of nucleated cells and hematopoietic progenitor cells in umbilical cord blood. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183: 1144–52.
37. Nandan B., Chua M.C., Chiang W.C., et al. Influence of mode of delivery on cytokine expression in cord blood. *Hum Immunol.* 2019; 80: 533–6.
38. Renz-Polster H., David M.R., Buist A.S., et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 1466–72.

39. Schlinzig T., Johansson S., Gunnar A., et al. Epigenetic modulation at birth – altered DNA-methylation in white blood cells after Caesarean section. *Acta Paediatr.* 2009; 98: 1096–9.
40. Martino D.J., Prescott S.L. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. *Allergy.* 2010; 65: 7–15.
41. Nolan A., Lawrence C. A pilot study of a nursing intervention protocol to minimize maternal-infant separation after cesarean birth. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2009; 38: 430–42.
42. Hung K., Berg O. Early skin-to-skin after cesarean to improve breastfeeding. *MCN. Am J Matern Child Nurs.* 2011; 36: 318–26.
43. Stevens J., Schimed V., Burns E., Dahlen H. Immediate or early skin-to-skin contact after a caesarean section: a review of the literature. *Matern Child Nutr.* 2014; 10: 456–73.
44. Erlandsson K., Dsilna A., et al. Skin-to-skin care with the father after cesarean birth and its effects on newborn crying and prefeeding behavior. *Birth.* 2007; 34 (2): 105–14.
45. Cunnington A.J., Sim K., Deierl A., et al. «Vaginal seeding» of infants born by caesarean section. *BMJ.* 2016; 352: i227. DOI: 10.1136/bmj.i227
46. Campbell J.R., Hillier S.L., Krohn M.A., et al. Group B streptococcal colonization and serotype-specific immunity in pregnant women at delivery. *Obstet Gynecol.* 2000; 96: 498–503.
47. O'Connor D.I., Unger S. Post-discharge nutrition of the breastfed preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013; 18: 124–8.
48. Walker W., Iyengar R. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatr Res.* 2015; 77: 220–8.
49. Pannaraj P.S., Li F., Cerini C., et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr.* 2017; 171 (7): 647–54.
50. Goldman A.S. Future research in the immune system of human milk. *J Pediatr.* 2019; 206: 274–9.
51. Makarova E.G., Netrobenko O.K., Ukrainsev S.E.. Breast milk oligosaccharides: the history of discovery, structure and protective functions. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo [Pediatrics Journal named after G.N. Speranskiy].* 2018; 97 (4): 152–60. (in Russian)
52. Bode L. Human milk oligosaccharides: prebiotics and beyond. *Nutr Rev.* 2009; 67 (2): S183–91.
53. Triantis V., Bode L., Joost van Neerven R.J. Immunological effects of human milk oligosaccharides. *Front Pediatr.* 2018; 6: 190.
54. Cabrera-Rubio R., Kunz C., Rudloff S., et al. Association of maternal secretor status and human milk oligosaccharides with milk microbiota: an observational pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019; 68: 256–63.
55. Korpela K., Salonen A., Hickman B. Fucosylated oligosaccharides in mother's milk alleviate the effects of caesarean birth on infant gut microbiota. *Sci Rep.* 2018; 8: 13757.
56. Thomson P., Medina D.A., Garrido D. Human milk oligosaccharides and infant gut bifidobacteria: molecular strategies for their utilization. *Food Microbiol.* 2018; 75: 37–46.
57. Sprenger N., Odenwald H., Kukkonen A.K., Kuitunen M., Savilahti E., Kunz C. FUT2-dependent breast milk oligosaccharides and allergy at 2 and 5 years of age in infants with high hereditary allergy risk. *Eur J Nutr.* 2017; 56: 1293–301.
58. Goldman A.S. Future research in the immune system of human milk // *J. Pediatr.* 2019; 206: 274–9.
59. Federal state statistics service, 2019. URL: <https://www.gks.ru/folder/13721> (in Russian)
60. Puccio G., Alliet P., Cajozzo C., et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64 (4): 624–31.
61. Risnes K.R., Belanger K., Murk W., Bracken M.B. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years findings in a cohort of 1401 US children. *Am J Epidemiol.* 2011; 173 (3): 310–8.
62. Rodenas C.L.G., Lepage M., Ngom-Bru C. Effect of formula containing *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 on fecal microbiota of infants born by cesarean-section. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63: 681–7.