

Л.Н. Мазанкова, О.В. Рыбальченко, И.В. Николаева

МИКРОДИСБИОЗ И ЭНДОГЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ

Руководство для врачей



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

ФОРМИРОВАНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ РЕБЕНКА

Аутофлора, приобретенная на самых ранних этапах жизни ребенка, так существенно влияет на его морфологический и физиологический статус, что многие характеристики взрослого организма, кажущиеся наследственными, в действительности определяются состоянием микробиоценоза.

Dubo, 1966

2.1. ВНУТРИУТРОБНЫЙ ЭТАП ФОРМИРОВАНИЯ МИКРОБИОТЫ РЕБЕНКА

Первичная микробная колонизация является важнейшим процессом в жизни ребенка, так как формирующаяся микробиота существенно влияет на состояние его организма, вплоть до предрасположенности к развитию определенных заболеваний [1, 2]. Первичная микробиота ребенка является основой процессов пищеварения, колонизационной резистентности и развития его иммунной системы [3].

Традиционно считалось, что развитие плода происходит в «стерильной» среде и микробная колонизация ребенка начинается во время родов при прохождении через родовые пути матери. Данные представления существенно изменились в последнее десятилетие с внедрением молекулярно-генетических методов исследования микробиоты человека. В настоящее время доказано, что *ребенок получает микробиоту матери в течение всей беременности, родов и грудного вскармливания.*

Следует отметить, что состав КМФ женщины изменяется во время беременности. Во II триместре беременности происходит снижение видового разнообразия микроорганизмов в кишечнике, увеличивается численность бактерий *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [4]. Микробиота беременной обеспечивает ей метаболизм, необходимый для вынашивания

здорового ребенка. Новорожденный будет иметь микробиоту, близкую по составу к материнской микробиоте в I триместре, до начала изменений ее микробиоты.

Ученые сходятся во мнении, что внутриутробный и неонатальный периоды представляют собой критические этапы формирования микробиома ребенка, от которых во многом зависит состояние его здоровья в течение всей жизни [5, 6]. Микроорганизмы начинают заселять человеческий организм еще в утробе матери. Бактерии различных родов обнаружены в плаценте, околоплодных водах, пуповинной крови и меконии новорожденных.

Результаты исследований, проведенных К. Aagaard и соавт. (2014) на основе изучения 16S рибосомальной ДНК и метагеномной технологии, свидетельствуют о наличии в плаценте клинически здоровых беременных разнообразного по видовому составу микробиома, состоящего преимущественно из представителей непатогенных *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroides* и *Fusobacteria* [7]. При сравнении таксономического профиля микробиома плаценты и микробиома различных микробиоценозов (кишечника, ротовой полости, кожи, мочеполового тракта) беременной обнаружено максимальное сходство состава микробиома плаценты и ротовой полости. В плацентарном микробиоме преобладают *Proteobacteria* и часто обнаруживаются такие виды, как *Prevotella tanneriae* и *Neisseria* [7]. Сходство состава микробиоты полости рта и плацентарной микробиоты предполагает, что бактерии могут транслоцироваться во время беременности из ротовой полости в плаценту. Это может объяснить тот факт, что одонтогенные инфекции (периодонтит) матери увеличивают риск преждевременных родов и осложнений беременности [7, 8]. Наличие некоторых бактерий в составе оральной микробиоты (например, *Actinomyces naselundii*) ассоциируется с более низкой массой тела ребенка при рождении и преждевременными родами, в то время как присутствие лактобацилл — с более высокой массой тела при рождении и более поздними родами [9]. Таким образом, выявлено влияние состава оральной микробиоты у беременных на исход беременности.

О важности состояния микробиоценозов будущей матери для исхода беременности свидетельствует также тот факт, что нарушение микробного состава вагинальной микробиоты беременной ассоциируется с более высокой частотой преждевременных родов [10]. Неблагоприятными вариантами дисбиоза влагалища являются повышенное содержание *Gardnerella* и *Ureaplasma spp.*, снижение содержания *Lactobacillus spp.*, колонизация *Candida albicans*. Снижение уровня

Lactobacillus spp. ассоциируется с развитием вагинальной инфекции и повышенного синтеза провоспалительных цитокинов и простагландинов, вызывающих сокращение матки [11]. Бактерии *Burkholderia*, *Streptosporangium* и *Anaeromyxobacter* были обнаружены в плаценте у женщин с преждевременными родами, в то время как при доношенной беременности преобладали *Paenibacillus* [12]. Таким образом, *тип и количество бактерий, содержащихся в различных микробиоценозах и амниотической полости будущей матери, имеют важное значение для исходов беременности и рождения здорового ребенка.*

Внутриутробное проникновение бактерий из кишечника матери к плоду происходит путем бактериальной транслокации [13]. Е. Jiménez и соавт. (2005) [13] выделили микроорганизмы родов *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* и *Propionibacterium* из крови пуповины и молочнокислые бактерии из мекония здоровых новорожденных, рожденных путем КС. В.И. Никитенко и соавт. (2004) проводили бактериологическое исследование тканей ЖКТ и брыжеечных лимфатических узлов 24-недельного человеческого плода в желудке и кишечнике, где они обнаружили *E. coli* и бифидобактерии, в то время как кишечник плода на сроке развития 22 нед был стерилен. Авторы сделали вывод, что КМФ у плода начинает формироваться во второй половине беременности путем бактериальной транслокации материнской микробиоты [14].

Ранее предполагалось, что меконий стерилен, однако использование молекулярно-генетических методов позволило обнаружить в нем разнообразие микроорганизмов [15]. Испанские ученые в образцах мекония 20 новорожденных (перед исследованием они удалили внешние слои образцов для исключения контаминации) обнаружили ДНК лактобактерий и *E. coli*. Результаты бактериологических методов исследования свидетельствовали о преобладании в меконии стафилококков, в то время как энтерококки, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* были характерны для микробиоты фекалий [16]. У доношенных детей в меконии обнаружены представители *Enterococcus*, *Escherichia*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* и *Streptococcus*, у недоношенных младенцев — *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Photobacterium* и *Tannerella* [17]. Результаты исследований L. Moles и соавт. (2013) свидетельствуют о различии состава микробиоты мекония и фекалий недоношенных новорожденных, которые они изучали молекулярно-генетическими и культуральными методами. Представители *Firmicutes* преобладали в микробиоте мекония, в то время как протеобактерии доминировали в микробиоте фекалий.

Микробный контакт плода с материнскими бактериями в период внутриутробного развития приводит к развитию иммунологической толерантности, что определяет процесс колонизации ребенка при его встрече с широким спектром микробов матери и окружающей среды во время родов и в постнатальном периоде [18, 19]. Ученые предполагают, что состав микробиома будущей матери влияет на формирование иммунной системы новорожденного, риски его заболеваемости и во многом зависит от состояния здоровья и образа жизни беременной.

Результаты многочисленных исследований микробиома беременной и его роли в процессах формирования микробиоты и иммунной системы ребенка являются обоснованием необходимости изучения состава различных микробиоценозов женщины и их коррекции при дисбиотических состояниях как до наступления, так и в течение беременности.

2.2. ИНТРАНАТАЛЬНЫЙ И ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОДЫ ФОРМИРОВАНИЯ МИКРОБИОТЫ РЕБЕНКА

Несмотря на наличие внутриутробного периода развития человеческой микробиоты, наиболее значимая микробная колонизация ребенка происходит во время родов и после рождения. Материнский микробиом влагалища и кишечника в данный период является основой формирования неонатального микробиома путем горизонтальной передачи микроорганизмов. Т. Jost и соавт. (2012) выявили удивительное сходство состава кишечного микробиома здоровых доношенных новорожденных и их матерей [20].

В настоящее время доказано, что характер колонизации новорожденного ребенка зависит от многих факторов: гестационного возраста, способа родоразрешения, антибактериальной терапии, санитарно-гигиенических условий окружающей среды, географических условий и др. Микробиота матери и санитарное состояние окружающей среды определяют характер первичной колонизации ребенка, в последующем состав кишечной микробиоты во многом зависит от типа вскармливания. В работе J. Penders и соавт. (2006) показано, что дети, рожденные вагинальным путем в срок, в домашних условиях, получающие грудное вскармливание, приобретают оптимальный состав КМ, который характеризуется высоким популяционным уровнем бифидобактерий и низким содержанием *Clostridium difficile* и *E. coli*. [21].

КМ гетерогенна в первые несколько дней жизни ребенка, независимо от типа вскармливания, и состав ее меняется очень быстро [11]. Сначала пищеварительный тракт ребенка интенсивно колонизируется

аэробными и факультативными анаэробными бактериями: *E. coli* и другими энтеробактериями, энтерококками и стафилококками, которые снижают содержание кислорода в кишечной среде и таким образом подготавливают условия для колонизации облигатными анаэробами [22–24]. Данный период в развитии кишечной микробиоты человека может быть определен как «этап оппортунистической колонизации».

E. coli и энтерококки (*Enterococcus faecalis* или *E. faecium*) являются первыми бактериями, колонизирующими кишечник новорожденного. Основным источником этих микроорганизмов для новорожденного являются вагинальная микробиота, КМ матери, а также грудное молоко [25, 26]. Возможна внутригоспитальная передача штаммов *E. coli* новорожденному от других детей и медицинского персонала [24]. Позже источниками *E. coli* могут стать другие члены семьи и люди, ухаживающие за новорожденным. В кишечнике человека эшерихии появляются в первые дни после рождения в количестве 10^7 – 10^8 КОЕ/г фекалий и сохраняются в этом количестве на протяжении всей жизни. Энтерококки присутствуют в кишечнике детей в количестве 10^5 – 10^7 КОЕ/г фекалий и в норме не должны превышать общее количество кишечных палочек [27].

Условно-патогенные энтеробактерии (*Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* и др.), которые часто обнаруживаются у новорожденных, редко имеют материнское происхождение [23, 28]. В основном они передаются через медицинский персонал и от других новорожденных [29, 30]. Количество бактерий каждого вида в норме не должно превышать 10^4 КОЕ/г фекалий [27].

Стафилококки (*S. epidermidis*, *S. aureus*) появляются в кишечнике многих новорожденных в первые дни жизни, чаще у детей, получающих грудное вскармливание [23, 28]. Согласно принятым в России нормам, у грудных здоровых детей содержание непатогенных стафилококков составляет 10^4 – 10^5 КОЕ/г фекалий, у детей старше 1 года — 10^3 – 10^4 КОЕ/г фекалий, а *S. aureus* не должен обнаруживаться вовсе. Однако, по данным зарубежных исследователей, этот микроорганизм часто обнаруживают в составе КМ грудных детей. В работе E. Lindberg и соавт. (2000) показано, что частота колонизации кишечника *S. aureus* детей в возрасте 3 дней составила 16%, с последующим возрастанием этого показателя до 73% в возрастной группе 2–6 мес и последующим снижением до 53% к концу 1 года жизни. Популяционный уровень *S. aureus* у детей первых месяцев жизни, по данным авторов, составлял $10^{6,8}$ КОЕ/г фекалий с последующим снижением до $10^{4,0}$ КОЕ/г к 1 году жизни ребенка [31].

Основным источником инфицирования детей *S. aureus* в родильных домах являются медицинские работники — носители патогена на слизистой оболочке верхних дыхательных путей и на коже. Реже источником инфекции являются матери (5–14%) или больные с различными формами стафилококковой инфекции [32]. После выписки из родильного дома инфицирование *S. aureus* ребенка возможно от других членов семьи. Е. Lindberg и соавт. (2004) выявляли источники колонизации ЖКТ грудных детей *S. aureus* в семьях. Штаммы *S. aureus*, выделенные из смывов кожи, носовых ходов родителей и фекалий ребенка были идентифицированы с помощью ПЦР. Колонизация ЖКТ ребенка в основном ассоциировалась с носительством стафилококков на коже родителей [33].

С конца первой недели жизни ребенка начинается колонизация ЖКТ строгими анаэробами (бифидобактериями, бактероидами и клостридиями), которые начинают доминировать в кишечной микробиоте и приводят к супрессии аэробных микроорганизмов [34]. По данным разных авторов, у детей, получающих грудное вскармливание, относительно стабильный кишечный микробиоценоз с преобладанием бифидобактерий устанавливается к концу первой недели жизни [35–37]. Доминирующими видами бифидобактерий КМ грудных детей являются *B. infantis*, *B. longum* и *B. breve* [38]. В норме у грудных детей популяционный уровень бифидобактерий составляет 10^{10} – 10^{11} КОЕ/г, у детей старшего возраста и взрослых — 10^9 – 10^{10} КОЕ/г фекалий. Источником бифидобактерий и бактероидов для ребенка, как правило, является КМФ матери [39, 40]. Бифидобактерии могут также распространяться среди новорожденных в детских палатах [41]. Распространение фекальных бактерий, по-видимому, продолжается в семьях, так как при наличии старших детей младенцы имеют более высокий уровень бифидобактерий [42].

Бактероиды обнаруживаются у детей, рожденных вагинальным путем, в возрасте 2 мес — в 30%, в 6 мес — в 43% и в возрасте 1 года — в 75% случаев [43]. Их уровень в толстой кишке колеблется в диапазоне 10^7 – 10^{11} КОЕ/г фекалий, у детей в возрасте от 7 мес до 1–2 лет содержание бактероидов не превышает 10^8 КОЕ/г [27]. Материнские флотипы бактероидов обычно присутствуют в кишечнике ребенка транзиторно в течение 1 мес [40].

Молекулярные методы исследования КМ позволили выявить у новорожденных, получающих грудное вскармливание, еще одну многочисленную группу анаэробных бактерий — *Ruminococcus* [36]. Известно, что данные микроорганизмы продуцируют бактриоцин — руминококцин А, который ингибирует рост многих видов клостридий [44].

Клостридии часто выделяются из фекалий новорожденных и являются первыми анаэробами, колонизирующими ЖКТ детей, рожденных путем КС [45]. Источником колонизации обычно является окружающая среда, где эти микроорганизмы находятся в форме спор. Количество *Clostridium difficile* у здорового ребенка не должно превышать 10^3 КОЕ/г, у старших детей и взрослых допустимо их содержание не $>10^5$ КОЕ/г фекалий [27].

Вагинальная микробиота и грудное молоко матери являются основными источниками лактобактерий для новорожденного. В работе Y. Matsumiya и соавт. (2002) исследована передача вагинальных штаммов лактобацилл от матери к ребенку в 86 парах. Идентификация штаммов проводилась с помощью ПЦР. Колонизация кишечника ребенка материнскими штаммами лактобацилл произошла в 22,8% случаев, но только в 2 случаях эти штаммы сохранились до одномесячного возраста. Авторы сделали вывод, что вагинальные штаммы лактобацилл не живут в кишечнике младенца длительное время и, вероятно, заменяются лактобактериями из грудного молока или других источников после рождения [46].

Присутствие различных видов лактобактерий (*L. salivarius*, *L. gasseri*, *L. fermentum*) в грудном молоке доказано исследованиями группы авторов [47, 48]. Аналогичные штаммы лактобацилл обнаружены и в фекалиях вскармливаемых младенцев, что позволило сделать вывод о том, что грудное молоко является важным источником лактобактерий для ЖКТ детей. Шведские ученые изучили особенности формирования лактобациллярной микробиоты у 112 грудных детей в возрасте от 3 нед до 18 мес. Выявлено, что частота выделения лактобацилл достигала максимума к концу первого полугодия, когда они были обнаружены у 45% обследованных детей. В возрасте 1 года лактобактерии были обнаружены только у 13% детей с последующим возрастанием частоты выделения до 31% к 18 мес. Среднее содержание лактобактерий в возрасте ребенка 7 дней составило $10^{6,4}$ КОЕ/г фекалий с возрастанием до $10^{8,8}$ КОЕ/г в 6 мес и последующим снижением до $10^{5,4}$ КОЕ/г к 1 году. Наиболее характерными видами лактобацилл в период грудного вскармливания были *L. rhamnosus* и *L. gasseri*. После отмены грудного вскармливания у детей доминировали штаммы лактобацилл пищевого происхождения: *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* и *L. delbrueckii*. Колонизация лактобациллами не зависела от способа родов и наличия старших детей в семье [49].

Высокие уровни аэробных и анаэробных бактерий, по мнению разных исследователей, могут сосуществовать в течение первых месяцев

жизни или даже нескольких лет [37]. У детей старше 1 года возрастает численность бациллоидов, снижается количество бифидобактерий, реже выделяется условно-патогенная микробиота [50]. По данным разных авторов, кишечная микробиота ребенка по своему составу становится похожей на микробиоту взрослого человека к концу первого года жизни [18]. Имеются данные, что даже в возрасте 2 лет микробиота детей по своей физиолого-биохимической активности еще существенно отличается от взрослых [51, 52].

Результаты исследований процесса микробной колонизации ЖКТ, проведенных у 235 здоровых детей Москвы на протяжении первого года жизни, показали, что в данный возрастной период нормальный биоценоз кишечника встречается крайне редко. У обследованных детей выявлялась высокая частота колонизации условно-патогенными микроорганизмами. Наиболее часто отклонения от нормативных показателей кишечного микробиоценоза имели дети первого полугодия жизни. Проведенные исследования показали, что период становления кишечного микробиоценоза у 85–90% детей продолжается в течение всего первого года жизни, а у 10–15% занимает более продолжительный период времени [35]. В.М. Коршунов и соавт. (2001) проводили многоцентровые исследования КМ у клинически здоровых детей раннего возраста, проживающих в различных регионах (России, Монголии, Швеции), и показали, что независимо от места проживания, характера диеты состав кишечного микробиоценоза обследованных детей не соответствует стандарту, принятому за норму [53].

2.3. ВЛИЯНИЕ СПОСОБА РОДРАЗРЕШЕНИЯ НА ПРОЦЕСС ФОРМИРОВАНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Кесарево сечение в настоящее время является наиболее распространенной родоразрешающей операцией. Во всех странах мира, в том числе и в нашей стране, отмечается возрастание частоты КС в интересах здоровья матери и плода. В РФ частота КС в 2001 г. составляла 14,8%, в 2006 г. — 18,4% [54]. Во всем мире отмечается рост числа случаев «элективного КС», которое проводится без медицинских показаний «по желанию матери». По данным литературы, частота КС в отдельных странах достигает 60–70%. В связи с этим актуальным является анализ влияния способа родоразрешения на состояние здоровья матери и ребенка. Имеются сведения о том, что КС сопровождается увеличением риска неонатальной заболеваемости и смертности [55]. По данным

литературы, у детей, рожденных путем КС, отмечается более высокая частота развития atopических заболеваний, кишечных инфекций и госпитализаций в течение первого года жизни, а также бронхиальной астмы, аллергического ринита, целиакии в более старшем возрасте [56–61]. Более частое развитие этих заболеваний у детей, рожденных путем КС, ученые объясняют нарушением процессов формирования КМ и иммунной системы.

В настоящее время доказано, что способ родоразрешения оказывает существенное влияние на формирование и состав кишечной микробиоты ребенка [43]. При естественном родоразрешении формирование микрoэкологической системы ребенка начинается в процессе родов с колонизации его слизистых оболочек и кожи бактериями кишечной, вагинальной и кожной микробиоты матери [62, 63]. Доказано, что для детей, рожденных путем КС, основным источником микроорганизмов являются микробиота кожи матери и окружающая среда (микробиота родильного зала, палат, медицинского персонала и других новорожденных). У детей, рожденных путем КС, в различных экологических нишах (кожа, слизистая оболочка полости рта, носа, фекалии) обнаруживаются бактерии, сходные с микробиотой кожи матери: *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium spp.* и *Propionibacterium spp.* Санитарно-гигиеническое состояние окружающей среды является принципиально важным для первичной колонизации детей, рожденных оперативным путем [37].

Большинство проведенных исследований посвящены особенностям колонизации детей, рожденных путем КС, в течение периода новорожденности. По данным разных авторов, дети, рожденные путем КС, имеют низкий популяционный уровень кишечных бактерий в течение первой недели жизни [18, 64]. Поздняя колонизация облигатными анаэробами (бифидобактериями, бактероидами) и лактобактериями является характерной особенностью формирования кишечной микробиоты у детей, рожденных путем КС, и причиной доминирования у них в ранние сроки после рождения разнообразных факультативных микроорганизмов [43, 62].

В литературе имеются единичные сообщения о динамике развития КМ у детей, рожденных путем КС в постнеонатальном периоде. В работе М.М. Grönlund и соавт. (1999), изучавших КМ у детей, рожденных КС, в течение первого полугодия жизни, показано, что колонизация кишечника этой популяции детей бифидо- и лактобактериями достигла показателей вагинально рожденных детей к 1 мес и к 10 дням соответственно. Число аэробных энтеробактерий в кишечнике не зависело от способа родов. Дети, рожденные КС, в возрасте 1 мес

имели более высокую степень колонизации *Clostridium perfringens*, чем дети, рожденные естественным путем (57 и 17% соответственно). В возрасте 6 мес дети, рожденные КС, в 2 раза реже были колонизированы *Bacteroides fragilis*, чем дети, рожденные вагинальным путем (36 и 76% соответственно). Выявленные особенности формирования КМ у детей, рожденных КС, авторы связывают не только со способом родоразрешения, но и с профилактической антибактериальной терапией матери, проводимой по поводу операции КС [64].

В литературе имеются единичные работы, посвященные длительным исследованиям КМ у детей, рожденных естественным путем и путем КС [65]. Наиболее длительное исследование процесса формирования КМ у детей, рожденных путем КС, было проведено шведскими учеными [43]. Авторы в динамике исследовали состав КМ у 99 детей, рожденных естественным путем, и у 17 детей, рожденных путем КС, в возрасте 3 дня, 1, 2, 4, 8 нед и в 6 и 12 мес. Было выявлено, что независимо от способа родоразрешения наиболее ранними «колонизаторами» кишечника новорожденных были стафилококки и энтерококки, которые были обнаружены в фекалиях у большинства детей на 3-й день жизни. Колонизация энтеробактериями (включая *E. coli*) происходила позже, и они были обнаружены в 90% случаев только в возрасте 2 мес. Среди представителей энтеробактерий у детей, рожденных естественным путем, до 6 мес доминировала *E. coli*, в то время как у детей, рожденных КС, на протяжении всего периода наблюдения чаще выделялись условно-патогенные энтеробактерии (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, реже — другие виды). Достоверные различия в частоте колонизации бифидобактериями между двумя группами выявлены только в возрасте 7 дней жизни, когда они были обнаружены у 69% детей, рожденных естественным путем, и у 44% детей, рожденных путем КС, в последующем частота выделения этих бактерий была равной. *Cl. difficile* достоверно чаще обнаруживались в составе КМ у детей, рожденных путем КС, до 1 года жизни. Бактероиды появлялись у них позже, чем у детей, рожденных естественным путем, и были обнаружены только у 1 из 17 детей в возрасте старше 2 мес. Исследователи сделали вывод, что для детей, рожденных путем КС, характерно более длительное формирование КМ.

Мы изучали особенности формирования кишечного микробиоценоза у детей, рожденных естественным путем и путем КС, в процессе длительного наблюдения (3 года) [66, 67]. В когортное исследование были включены 91 ребенок, рожденный естественным путем, и 82 ребенка, рожденных путем КС с функциональными нарушениями

ЖКТ. В исследование были включены доношенные дети с массой тела 3000–4000 г и оценкой по Апгар 7–9 баллов. Бактериологические исследования КМ проводились в динамике в возрасте 1–2 мес, 6–12 мес, а также в возрасте 1–2 года, 2–3 года. Из очередного исследования исключались дети, получавшие антибиотики или перенесшие ОКИ менее чем за 1 мес до исследования.

Следует отметить, что у всех детей, рожденных оперативным путем, и у большинства (70,3%) детей из группы нормальных родов был отягощен перинатальный анамнез. Матери, которым проводилось КС, достоверно чаще, чем матери из группы нормальных родов, имели отягощенный акушерский анамнез, гинекологическую патологию, патологию беременности, и у них достоверно чаще развивались гнойно-септические заболевания в послеродовой период. У всех детей, рожденных КС, отмечалось позднее прикладывание к груди, которое в 100% случаев проводилось на фоне антибактериальной терапии матери. Мать и ребенок после операции КС находились в стационаре более длительный период, чем при естественном родоразрешении, что значительно повышало риск их инфицирования госпитальными штаммами микроорганизмов.

Исследования показали, что процесс формирования кишечного микробиоценоза имеет существенные различия у детей, рожденных естественным путем и путем КС. Так, нормальный состав КМ выявлен в группе вагинальных родов в возрасте 1 мес — в 4,9%, в 6–12 мес — в 15%, в 1–2 года — в 33,3% и в 2–3 года — в 66,6% случаев. У детей, рожденных путем КС, эубиоз выявлен в возрасте 1 мес — в 1,1%, в 6–12 мес — в 3,4%, в 1–2 года — в 9% и в 2–3 года — в 25,8% случаев.

Дети, рожденные путем КС, в течение всего периода раннего детства достоверно чаще имели различные варианты нарушения КМ, и они были более выражены, чем у детей, рожденных естественным путем. До 2 лет жизни у них достоверно чаще, чем у детей, рожденных естественным путем, обнаруживался дефицит бифидобактерий ($p=0,02-0,03$) и (или) лактобактерий ($p=0,003-0,04$). Данное явление мы связываем с тем, что эти дети не получают в родах индигенной микробиоты матери, поздно прикладываются к груди и вскармливаются на фоне антибактериальной терапии матери в послеоперационном периоде. Известно, что грудное молоко матери имеет синбиотический эффект на КМ ребенка. В работе Y. Накао и соавт. (2008) показано, что длительное разделение ребенка и матери после родов нарушает процесс становления лактации у матери [68]. Дети, рожденные оперативным путем, до 5-го дня жизни получают меньший объем грудного молока, чем дети,

рожденные естественным путем, что также может оказать влияние на процесс первичной колонизации ЖКТ ребенка [69].

В обеих группах детей выявлена высокая частота колонизации кишечника УПМ, которые обнаружены в фекалиях в возрасте 1 мес — в 92,3%, 6–12 мес — в 73,6%, 1–2 года — в 66,7% и 2–3 года — в 54,8% случаев (табл. 2.1). В возрасте старше 1 года они обнаруживались в данной группе достоверно чаще, чем у детей, рожденных естественным путем ($p=0,01$). УПМ также с высокой частотой обнаруживались и у детей из группы естественных родов (ЕР) аналогичного возраста (91,5%; 66,7%; 44%; 24,2%), однако у детей из группы КС факультативные микроорганизмы достоверно чаще выявлялись в ассоциациях.

Независимо от способа родоразрешения в составе факультативной части КМ по частоте встречаемости доминировали *S. aureus*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, гемолизирующие эшерихии. Следует отметить, что данные микроорганизмы являлись доминирующими в факультативной части КМ и у здоровых детей, на основании чего можно сделать вывод об однотипности колонизации УПМ детей разных групп, что подтверждает наше предположение о вероятности наличия общих источников инфицирования новорожденных данными микроорганизмами. В возрасте старше 1 года УПМ у детей из группы КС обнаруживались чаще, чем у детей, рожденных естественным путем ($p=0,01$: F-критерий). Для детей, рожденных КС, было характерно более выраженное видовое разнообразие факультативной микробиоты, и только у них в грудном возрасте обнаружены *Serratia spp.*, *Morganella morganii*, *P. aeruginosa*. Во все возрастные периоды дети из группы КС чаще были колонизированы клостридиями, а в возрасте до 1 года у них достоверно чаще обнаруживались клебсиеллы. Данные особенности состава факультативной части КМ у детей, рожденных путем КС, также, по-видимому, связаны с тем, что основным источником микроорганизмов для них является окружающая среда. Дети после операции КС попадают в атмосферу госпитальной микробиоты, что наряду с более длительными сроками пребывания в роддоме значительно повышает риск их инфицирования госпитальными штаммами микроорганизмов. Клостридии, которые выявлены в наших исследованиях преимущественно у детей, рожденных оперативным путем, являются факультативными анаэробами, которые попадают в кишечник детей в виде спор из окружающей среды и также имеют госпитальное происхождение [64, 70]. Известно, что граммотрицательные энтеробактерии (клебсиеллы, протеи и др.) часто имеют госпитальное происхождение [30].

Таблица 2.1

**Частота колонизации детей условно-патогенными микроорганизмами
при различном способе родоразрешения**

Микроорганизмы	Число детей абс., %											
	1-2 мес		6-12 мес		1-2 года		2-3 года					
	КС (n=91)	EP (n=82)	КС (n=87)	EP (n=60)	КС (n=69)	EP (n=50)	КС (n=31)	EP (n=33)				
Частота колонизации УПМ	84 (92,3%)	75 (91,5%)	64 (73,6%)	40 (66,7%)	46 (66,7%)	22 (44%) p* = 0,01	17 (54,8%)	8 (24,2%)				
Частота выделения ассоциаций УПМ	66 (72,5%)	41 (50%) p* < 0,01	44 (50,6%)	13 (21,7%) p* = 0,005	22 (31,8%)	9 (18%) p* = 0,04	3 (9,6%)	0				
<i>S. aureus</i>	43 (47,3±5,2%)	46 (56,1±5,5%)	45 (52,1±5,4%)	27 (45±6,4%)	25 (36,2±2,0%)	10 (20±5,7%) p* = 0,02	6 (19,4±7,1%)	4 (12,1±5,7%)				
<i>E. coli</i> Нlу +	23 (25,3±5,1%)	15 (18,3±4,3%)	24 (27,6±4,8%)	10 (16,7±4,8%)	16 (23,2±5,1%)	6 (12±4,6%) p* = 0,03	7 (22,6±7,5%)	3 (9,1±5,0%)				
<i>Klebsiella spp.</i> >3 lg КОЕ/г	37 (40,6±5,1%)	27 (32,9±5,2%)	35 (40,3±5,3%)	13 (21,7±5,3%) p* = 0,01	16 (23,2±5,1%)	9 (18,0±5,4%)	6 (19,4±7,1%)	4 (12,1±5,7%)				
<i>Proteus spp.</i> >3 lg КОЕ/г	21 (23,1±4,4%)	17 (20,7±4,5%)	19 (21,8±4,4%)	10 (16,7±4,8%)	7 (10,1±4,6%)	3 (6,0±3,4%)	3 (9,7±5,3%)	3 (9,1±5,0%)				
<i>Enterobacter spp.</i> >4 lg КОЕ/г	6 (6,6±2,6%)	3 (3,6±2,1%)	6 (6,9±2,7%)	3 (5,0±2,8%)	4 (8,0±3,8%)	3 (6,0±3,4%)	3 (9,7±5,3%)	0				
<i>Citrobacter freundii</i> >4 lg КОЕ/г	3 (3,3±1,8%)	0	12 (13,8±3,7%)	7 (10,4±3,9%)	6 (8,7±2,2%)	3 (6±3,4%)	1 (3,2±3,1%)	0				

Окончание табл. 2.1

Микроорганизмы	Число детей абс., %											
	1-2 мес		6-12 мес		1-2 года			2-3 года				
	КС (n=91)	EP (n=82)	КС (n=87)	EP (n=60)	КС (n=69)	EP (n=50)	КС (n=31)	EP (n=33)				
<i>Clostridium spp.</i> >3 lg КОЕ/г	8 (9,7±3,1%)	2 (2,4±1,7%) <i>p</i> *=0,03	7 (8,0±2,9%)	0	8 (11,6±2,2%)	2 (4±2,7%)	6 (19,4±7,1%)	2 (6,1±4,2%)				
<i>Candida spp.</i> >3 lg КОЕ/г	16 (17,6±4,0%)	8 (9,8±3,3%)	10 (11,5±3,4%)	2 (3,3±2,3%) <i>p</i> *=0,03	12 (17,4±1,3%)	5 (10±3,6%)	6 (19,4±7,1%)	2 (6,1±4,2%) <i>p</i> *=0,04				
<i>Serratia spp.</i> >3 lg КОЕ/г	3 (3,3±1,8%)	0	2 (2,3±1,6%)	0	1 (1,4±1,2%)	0	0	0				
<i>S. epidermidis</i> >4 lg КОЕ/г	10 (11,5±3,3%)	5 (6,1±2,6%)	4 (4,6±2,2%)	2 (3,3±2,3%)	2 (9±1,7%)	1 (2±1,9%)	1 (3,2±3,1%)	0				
<i>Morganella morganii</i> >3 lg КОЕ/г	1 (1,1±1,1%)	0	1 (1,1±1,1%)	0	0	0	0	0				
<i>P. aeruginosa</i>	2 (2,2±1,5%)	0	0	0	0	0	0	0				

* Достоверность различий с аналогичными показателями у детей из группы КС того же возраста по F-критерию.

Персистенция УПМ выявлена у всех детей, рожденных КС, и только в 54,7% случаев естественных родов ($p < 0,001$), причем в 32% случаев у детей первой группы персистировали ассоциации микроорганизмов. Известно, что процесс персистенции УПМ лежит в основе развития затяжных и хронических воспалительных процессов, а также сенсibilизации организма ребенка [71, 72].

В нашем исследовании персистенция условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике выявлена у всех детей, рожденных КС, причем у каждого 3-го ребенка мы наблюдали персистенцию ассоциации двух видов микроорганизмов. Персистенция клостридий и ассоциаций УПМ у детей из группы КС развивалась достоверно чаще, чем у детей из группы ЕР. У детей, рожденных естественным путем, персистенция развивалась в 54% случаях, причем в 31,2% случаев персистировали *S. aureus*. Более частая колонизация и персистенция УПМ у детей, рожденных путем КС, с нашей точки зрения, связаны со сниженной колонизационной резистентностью ЖКТ этих детей, а также с высоким персистирующим потенциалом госпитальной микробиоты. Весьма вероятно, что в условиях отсутствия конкурирующей индигенной микробиоты на этапе первичной колонизации ЖКТ этих детей различные виды условно-патогенных микроорганизмов включаются в состав формирующейся кишечной биопленки и прочно закрепляются в данной экологической нише.

Выявленные особенности микробной колонизации детей, рожденных КС, несомненно, имеют клиническое значение. Мы изучили клиническую симптоматику дисбактериоза кишечника у 77 детей, рожденных путем КС, и у 72 детей, рожденных естественным путем. Также было определено прогностическое значение способа родоразрешения для развития патологии, которая может быть связана с нарушением микроэкологического статуса детей. Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей, рожденных оперативным путем, дисбактериоз кишечника достоверно чаще, чем у детей, рожденных естественным путем, протекает в клинически манифестных формах и характеризуется более выраженными вариантами дисфункции кишечника, которые в 26,1% случаев приобретают затяжное течение. В данной группе детей достоверно чаще, чем у детей, рожденных естественным путем, развиваются кишечная колика, синдром упорных срыгиваний, колит, симптомы интоксикации. Более выраженные клинические проявления дисбактериоза кишечника у детей, рожденных путем КС, с нашей точки зрения, связаны с особенностями состава КМ, а именно с выделением ассоциаций УПМ и дефицитом облигатных бактерий,

Таблица 2.2

**Относительный риск развития различных заболеваний у детей
при разном способе родоразрешения**

Нозологические формы	Число детей абс.ч., %		<i>p</i> *	Относительный риск (<i>relative risk</i> – RR) [95% доверительный интервал (ДИ)]
	КС (n=46)	ЕР (n=45)		
Гипотрофия	6 (13±4,9%)	2 (4,4±3,0%)	>0,05	2,9 (0,6; 13,7)
Атопический дерматит, крапивница	15 (32,6±6,9%)	7 (15,6±5,4%)	0,03	1,8 (1,1; 3,9)
Анемия железодефицитная (в возрасте 1 год)	29 (63±7,1%)	13 (28,8±6,7%)	0,005	2,02 (1,2; 3,4)
Конъюнктивит	9 (19,6±5,8%)	4 (8,9±4,2%)	>0,05	2,2 (0,72; 6,6)
Тонзиллит	10 (21,7±6,1%)	5 (11,1±4,7%)	>0,05	1,95 (0,7; 5,27)
Отит	10 (21,7±6,1%)	5 (11,1±4,7%)	>0,05	1,95 (0,7; 5,27)
Частые острые респираторные заболевания	12 (26,1±6,5%)	4 (8,9±4,2%)	0,04	2,7 (1,02; 8,4)
Пневмония	2 (4,3±2,9%)	2 (4,3±3,0%)	>0,05	0,97 (0,14; 6,6)
Бронхит	10 (21,7±6,1%)	4 (8,9±4,2%)	>0,05	2,4 (0,8; 7,2)
Аллергический ринит	3 (6,5±3,6%)	1 (2,2±2,2%)	>0,05	2,9 (0,3; 27,1)
ОКИ	6 (13±4,9%)	8 (17,6%)	>0,05	0,7 (0,3; 1,9)
Пупочная грыжа	1 (2,2±2,1%)	–	–	–
Инфекция мочевыводящих путей	5 (10,9±4,6%)	1 (2,2±2,2%)	0,04	4,9 (0,59; 40,2)
Стафилококковая инфекция	9 (19,5±5,8%)	7 (15,6±5,4%)	>0,05	1,2 (0,5; 3,1)
Лямблиоз	6 (13±4,9%)	5 (11,1±4,7%)	>0,05	1,2 (0,3; 3,57)

* Достоверность различий по F-критерию.

обеспечивающих колонизационную резистентность ЖКТ и антагонистическую активность по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. В настоящее время доказано, что большое значение в генезе колик у грудных детей имеет нарушение состава КМ. У детей с коликами чаще снижено количество лактобактерий, отмечается более высокое содержание газообразующих кишечных бактерий и более частая колонизация грамотрицательными энтеробактериями [73]. Наши исследования показали, что дети, рожденные путем КС, имеют повышенный риск развития орофарингеального кандидоза в возрасте 1–2 мес [RR = 3,36 (95% ДИ 1,32; 8,6)], что мы связываем с более частой колонизацией кишечника этих детей грибами рода *Candida*. В возрасте 1 год дети данной группы имели сниженное содержание гемоглобина ($114 \pm 8,2$ г/л) чаще, чем дети, рожденные естественным путем ($121,3 \pm 14,5$ г/л), что может быть связано с нарушением процессов всасывания железа на фоне затяжной дисфункции кишечника. У детей из группы КС достоверно чаще выявлялась абсолютная нейтропения с количеством нейтрофилов < 1000 в 1 мкл. В работе V. Stadlbauer и соавт. (2008) было показано, что развитие гранулоцитарной дисфункции может быть связано с транслокацией кишечной микробиоты, компонентов грамотрицательных бактерий и токсинов в системный кровоток [74]. Развивающаяся на фоне выраженного дисбактериоза кишечника гранулоцитарная дисфункция, возможно, является одной из причин более частой заболеваемости острыми респираторными инфекциями детей из группы КС в возрасте от 1 до 3 лет (RR = 2,7). Дети, рожденные оперативным путем, в возрасте до 1 года имели более высокий риск развития атопического дерматита (RR = 1,8), что согласуется с данными других исследователей [56, 60, 75]. Частота госпитализации детей в течение первых 3 лет жизни не зависела от способа родоразрешения. Основной причиной госпитализации в обеих группах были острые респираторные и кишечные инфекции.

Полученные в результате исследования новые данные об особенностях формирования КМ у детей, рожденных путем КС, и о более высокой заболеваемости в данной группе детей являются обоснованием необходимости пробиотической коррекции кишечного микробиоценоза и диспансерного наблюдения детей, рожденных путем КС с ранним дебютом кишечной дисфункции на фоне дисбактериоза кишечника. Поскольку операция КС достаточно часто проводится по относительным показаниям, то число детей, составляющих группу риска по развитию различных заболеваний, неоправданно увеличивается. В настоящее время при плановом КС используется метод перидуральной анестезии,

при котором возможно раннее прикладывание ребенка к груди матери. Кроме того, имеются данные о нецелесообразности проведения длительных курсов профилактической антибиотикотерапии у матери при абдоминальном родоразрешении [76]. *Использование современных методов анестезии, выработка четкого алгоритма назначения антибактериальных препаратов, раннее прикладывание ребенка к женской груди в послеоперационном периоде и совместное пребывание их в палате, с нашей точки зрения, может существенно изменить характер микробной колонизации детей, рожденных с помощью кесарева сечения.*

Список литературы

1. Kalliomaki M. [et al.] Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. Vol. 107, N 1. P. 129–134.
2. Fujimura K.E. et al. Role of the gut microbiota in defining human health // Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2010. Vol. 8, N 4. P. 435–445.
3. Cabrera-Rubio R., Collado M.C., Laitinen K., Salminen S. et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery // Am. J. Clin. Nutr. 2012. Vol. 96. P. 544–551.
4. Koren O. et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy // Cell. 2012 Aug 3; Vol. 150, N 3. P. 470–480.
5. William B. Miller Jr. The eukaryotic microbiome: origins and implications for fetal and neonatal life // Front. Pediatr. 2016. Vol. 4. P. 96.
6. Fox C., Eichelberger K. Maternal microbiome and pregnancy outcomes. Fertil Steril. 2015; Vol. 104, N 6. P. 1358–1363.
7. Aagaard K., Ma J., Antony K.M., Ganu R. et al. The placenta harbors a unique microbiome // Sci. Transl. Med. 2014. Vol. 6, N 237. P. 237. ra65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599.
8. Offenbacher S., Boggess K.A., Murtha A.P., Jared H.L. [et al.] Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery // Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 107. P. 29–36.
9. Dasanayake A.P., Li Y., Wiener H., Ruby J.D., Lee M.J. Salivary Actinomyces naeslundii genospecies 2 and Lactobacillus casei levels predict pregnancy outcomes // J Periodontol. 2005 Feb; Vol. 76, N 2. P. 171–177.
10. DiGiulio D.B., Callahan B.J., McMurdie P.J., Costello E.K., Lyell D.J., Robaczewska A. et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2015. Vol. 112. P. 11060–11065.
11. Park J.S., Park C.W., Lockwood C.J., Norwitz E.R. Role of cytokines in preterm labor and birth. Minerva Ginecol. 2005. Vol. 57. P. 349–366.
12. Romero R., Hassan S.S., Gajer P., Tarca A.L. et al. (2014). The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. Microbiome 2: 4. doi: 10.1186/2049-2618-2-4.

13. Jimenez E. [et al.] Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section // *Curr. Microbiol.* 2005. Vol. 51, N 4. P. 270–274.
14. Никитенко В.И. [и др.] Транслокация бактерий из желудочно-кишечного тракта — естественный защитный механизм // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2004. № 1. С. 48.
15. Ardissonne A.N., de la Cruz D.M., Davis-Richardson A.G., Rechcigl K.T. et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. Article ID e90784.
16. Moles L., Gómez M., Heilig H., Bustos G. et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N 6. Article ID e66986. doi: 10.1371/journal.pone.0066986.
17. Nuriel-Ohayon M., Neuman H., Koren O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy // *Front. Microbiol.* 2016. Vol. 7. Article ID 1031. doi: 10.3389/fmicb.2016.01031.
18. Palmer C. [et al.] Development of the human infant intestinal microbiota // *PLoS Biol.* 2007. Vol. 5, N 7. P. e177.
19. Avershina E., Storro O., Oien T., Johnsen R. et al. Major faecal microbiota shifts in composition and diversity with age in a geographically restricted cohort of mothers and their children // *FEMS Microbiol. Ecol.* 2014. Vol. 87, N 1. P. 280–290.
20. Jost T., Lacroix C., Braegger C.P., Chassard C. New insights in gut microbiota establishment in healthy breast fed neonates // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. Article ID e44595 10.1371/journal.pone.0044595.
21. Penders J., Thijs C., Vink C. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy // *Pediatrics.* 2006. Vol. 118, N 2. P. 511–521.
22. Bennet R., Nord C.E. Development of the faecal anaerobic microflora after caesarean section and treatment with antibiotics in newborn infants // *Infection.* 1987. Vol. 15, N 5. P. 332–336.
23. Balmer S.E., Wharton B.A. Diet and faecal flora in the newborn: breastmilk and infant formula // *Arch. Dis. Child.* 1989. Vol. 64, N 12. P. 1672–1677.
24. Nowrouzian F. [et al.] *Escherichia coli* in infants' intestinal microflora: colonization rate, strain turnover, and virulence gene carriage // *Pediatr. Res.* 2003. Vol. 54, N 1. P. 8–14.
25. Heikkilä M., Saris J. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk // *J. Appl. Microbiol.* 2003. Vol. 95, N 3. P. 1365–1372.
26. Martin R. [et al.] Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut // *J. Pediatr.* 2003. Vol. 143, N 6. P. 754–758.
27. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Микробиологическая диагностика дисбактериоза кишечника : методические рекомендации. М., 2007. 68 с.
28. Lundequist B., Nord C.E., Winberg J. The composition of the faecal microflora of breast-fed and bottle fed infants from birth to eight weeks // *Acta Paediatr. Scand.* 1985. Vol. 74, N 1. P. 45–51.

29. Fryklund B. [et al.] /Importance of the environment and the faecal flora of infants, nursing staff and parents as sources of gram-negative bacteria colonizing newborns in three neonatal wards / *Infection*. 1992. Vol. 20, N 5. P. 253–257.
30. Adlerberth I., Hanson L.A., Wold A.E. Ontogeny of the intestinal flora // *Development of the gastrointestinal tract* / eds I.R. Sanderson, W.A. Walker. Hamilton, Ontario : BC Dexter, 1999. P. 279–292.
31. Lindberg E. [et al.] Long-time persistence of superantigen-producing *Staphylococcus aureus* strains in the intestinal microflora of healthy infants // *Pediatr. Res*. 2000. Vol. 48, N 6. P. 741–747.
32. Dangélienė D., Basus B. Risk factors for colonization with *Staphylococcus aureus* in neonatal Nursery // *Acta Med. Litvanica*. 2002. Vol. 9, N 3. P. 160–165.
33. Lindberg E. [et al.] High rate of transfer of *Staphylococcus aureus* from parental skin to infant gut flora // *Clin. Microbiol*. 2004. Vol. 42, N 2. P. 530–534.
34. Adlerberth I. Factors influencing the establishment of the intestinal microbiota in infancy // *Personalized Nutrition for the Diverse Needs of Infants and Children* / eds D.M. Bier, J.B. German, B. Lönnerdal. Basel, 2008. Vol. 62. P. 13–33.
35. Самсыгина Г.А. Особенности становления биоценоза кишечника и кишечный дисбактериоз / Г.А. Самсыгина // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2003. № 2. С. 30–33.
36. Favier C.F., de Vos W.M., Akkermans A.D. Development of bacterial and bifidobacterial communities in feces of newborn babies // *Anaerobe*. 2003. Vol. 9, N 5. P. 219–229.
37. Fanaro S. [et al.] Intestinal microflora in early infancy: composition and development // *Acta Paediatr*. 2003. Vol. 91, N 441. P. 48–55.
38. Matsuki T. [et al.] Distribution of bifidobacterial species in human intestinal microflora examined with 16S rRNA-gene-targeted species-specific primers // *Appl. Environ. Microbiol*. 1999. Vol. 65, N 10. P. 4506–4512.
39. Katsunaka M. [et al.] Influence of maternal bifidobacteria on the establishment of bifidobacteria colonizing the gut in infants // *Pediatr. Res*. 2009. Vol. 65, N 6. P. 669–674.
40. Vaishampayan P.A. [et al.] Comparative metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant // *Genome Biol. Evol*. 2010. Vol. 2. P. 53–66.
41. Mitsuoka T., Kaneuchi C. Ecology of the bifidobacteria // *Am. J. Clin. Nutr*. 1977. Vol. 30, N 11. P. 1799–1810.
42. Penders J., Thijs C., Vink C. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy // *Pediatrics*. 2006. Vol. 118, N 2. P. 511–521.
43. Adlerberth I. [et al.] Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel: an effect of hygienic lifestyle? // *Pediatr. Res*. 2006. Vol. 59, N 1. P. 96–101.
44. Dabard A.J. [et al.] new lantibiotic produced by a *Ruminococcus gnavus* strain isolated from human feces // *Appl. Environ. Microbiol*. 2001. Vol. 67, N 2. P. 4111–4118.

45. Neut C. [et al.] Bacterial colonization of the large intestine in newborns delivered by cesarean section // *Zentralbl. Bakteriolog. Mikrobiolog. Hyg. A*. 1987. Vol. 266, N 3–4. P. 330–337.
46. Matsumiya Y. [et al.] Molecular epidemiological study of vertical transmission of vaginal *Lactobacillus* species from mothers to newborn infants in Japanese, by arbitrarily primed polymerase chain reaction // *J. Infect. Chemother.* 2002. Vol. 8, N 1. P. 43–49.
47. Olivares M. [et al.] Antimicrobial potential of four *Lactobacillus* strains isolated from breast milk // *J. Appl. Microbiol.* 2006. Vol. 101, N 1. P. 72–79.
48. Martín R. [et al.] Diversity of the *Lactobacillus* group in breast milk and vagina of healthy women and potential role in the colonization of the infant gut // *J. Appl. Microbiol.* 2007. Vol. 103, N 6. P. 2638–2644.
49. Ahrné S. [et al.] *Lactobacilli* in the intestinal microbiota of Swedish infants // *Microbes Infect.* 2005. Vol. 7, N 11–12. P. 1256–1262.
50. Hopkins M.J. [et al.] Characterisation of intestinal bacteria in infant stools using real-time PCR and northern hybridisation analyses // *FEMS Microbiol. Ecol.* 2005. Vol. 54, N 1. P. 77–85.
51. Midtvedt T. The establishment and development of some metabolic activities associated with intestinal microflora in healthy children : Thesis / Karolinska Institute. Stockholm, Sweden, 1994. P. 63–68.
52. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. М. : Грантъ, 2001. Т. 3. 288 с.
53. Коршунов В.М. [и др.] Микрофлора кишечника у детей Монголии, России, Швеции // *Журнал микробиологии*. 2001. № 2. С. 61–64.
54. Кулаков В.И., Чернуха Е.А. Современный взгляд на проблему кесарева сечения // *Материалы I Регионального научного форума «Мать и дитя»*. Казань, 2007.
55. Villar J. [et al.] Maternal and neonatal individual risks and benefits associated with caesarean delivery: multicentre prospective study // *BMJ*. 2007. Vol. 335. P. 1025–1036. URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.39363.706956.55> (date of access 15 November 2007).
56. Hakansson S., Kallen K. Caesarean section increases the risk of hospital care in childhood for asthma and gastroenteritis // *Clin. Exp. Allergy*. 2003. Vol. 33, N 6. P. 757–764.
57. Debley J.S. [et al.] Childhood asthma hospitalization risk after cesarean delivery in former term and premature infants // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005. Vol. 94, N 2. P. 228–233.
58. Zhou L.F. [et al.] Effects of cesarean section on infant health in China: Matched prospective cohort study // *J. Reprod. Contracept.* 2007. Vol. 18, N 3. P. 221–230.
59. Chang J.H., Hsu C.Y., Lo J.C. et al. Comparative analysis of neonatal morbidity for vaginal and caesarean section deliveries using hospital charge // *Acta Paediatrica*. 2006. Vol. 95, N 12. P. 1561–1566.
60. Bager P., Wohlfahrt J., Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses // *Clin. Exp. Allergy*. 2008. Vol. 38, N 4. P. 634–642.

61. Decker E. [et al.] Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children // *Pediatrics*. 2010. Vol. 125, N 6. P. 1433–1440.
62. Biasucci G. [et al.] Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut // *Early Hum. Dev.* 2010. Vol. 86, suppl. 1. P. 13–15.
63. Marques T.M. et al. Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environmental factors // *Curr. Opin. Biotechnol.* 2010. Vol. 21, N 2. P. 149–156.
64. Grönlund M.M. [et al.] Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999. Vol. 28, N 1. P. 19–25.
65. Salminen S. [et al.] Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children // *Gut*. 2004. Vol. 53, N 9. P. 1388–1389.
66. Николаева И.В., Анохин В.А., Купчихина Л.А. Формирование кишечной микрофлоры у детей, рожденных естественным и оперативным путем // *Казан. мед. журн.* 2009. Т. 90, № 6. С. 852–856.
67. Николаева И.В. Микрoэкологические нарушения у матери и ребенка: диагностика, прогностическое значение : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Казань, 2011. 39 с.
68. Nakao Y. [et al.] Initiation of breastfeeding within 120 minutes after birth is associated with breastfeeding at four months among Japanese women: a self-administered questionnaire survey // *Int. Breastfeed. J.* 2008. Vol. 3. P.1.
69. Evans K.C., Royal R., James S.L. 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, N 5. P. 380–382.
70. Martirosian G. [et al.] PCR ribotyping and arbitrary primed PCR for typing strains of *Clostridium difficile* from a Polish maternity hospital // *J. Clin. Microbiol.* 1995. Vol. 33. P. 2016–2021.
71. Бухарин О.В. Инфекция — модельная система ассоциативного симбиоза. *Журн. микробиол.* 2009, №1, С. 83–86.
72. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. Тверь : Триада, 2011. 88 с.
73. Savino F. [et al.] Bacterial counts of intestinal *Lactobacillus* species in infants with colic // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005. Vol. 16, N 1. P. 72–75.
74. Stadlbauer V., Mookerjee R.P., Hodges S., Wright G.A. et al. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis // *J. Hepatol.* 2008. Vol. 48. P. 945–951.
75. Laubereau B. [et al.] Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis, and sensitisation during the first year of life // *Arch. Dis. Child.* 2004. Vol. 89, N 11. P. 993–997.
76. Кучеренко М.А. Применение Трифамокса ИБЛ® (амоксциллина/сульбактама) для профилактики инфекционных осложнений при кесаревом сечении // *Consilium Medicum.* 2004. Т. 9, № 6. С. 35–38.