

DOI 10.5937/halo27-34346

UDC: 616-056.3

Filipović Đ, i sar. Faktori rizika za razvoj alergijskih bolesti u dečijem uzrastu. Halo 194. 2021; 27(3):96-100.

PREGLEDNI RAD

PRENATALNI I PERINATALNI FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ ALERGIJSKIH BOLESTI

Dorđe FILIPOVIĆ¹, Ivana FILIPOVIĆ², Milan LACKOVIĆ², Sladana MIHAJLOVIĆ^{2,3}

¹Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd, Srbija; ²KBC Dragisa Mišović, Bolnica za ginekologiju i akušerstvo, odeljenje neonatologije, Beograd, Srbija; ³Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Rad primljen: 24.03.2021.

Prihvaćen: 02.04.2021.

Korespondencija:

Dorđe Filipović
IKVB Dedinje
Heroja Milana Tepića 1
11000 Beograd, Srbija
Tel: +38163 202740
E-mail: djordje.skijas@gmail.com

SAŽETAK

Za nastanak alergijskih bolesti su neophodne tri komponente: nasleđe, kontakt sa alergenom i faktori okruženja. Alergijske bolesti su najčešće hronične bolesti kod dece i adolescenata. Cilj rada je da ukaže na najnovija saznanja o prenatalnim i perinatalnim faktorima rizika za razvoj atopijskih bolesti. Istraživanje je izvršeno pretraživanjem radova u bazama podataka MEDLINE i PubMed-u u periodu do septembra 2021. godine. Imunski sistem majke u trudnoći igra ključnu ulogu u razvoju ploda, a svakako utiče i na sveobuhvatnu dobrotit njenog potpomstva kasnije u životu. Imunska disregulacija tokom perioda graviditeta je dokazano povezana sa nepovoljnim maternalnim, fetalnim i neonatalnim ishodima. Nasuprot davno utemeljenom stavu o amnijskoj tečnosti kao sterilnoj sredini danas se zna da plod gutajući plodovu vodu dobija svoju prvu dozu probiotika. S tim u vezi mikrobiota majke u mnogome utiče na mikrobiom novorođenčeta. Preвременi porođaj, porođaj carskim rezom, intrapartalna primena antibiotika i drugih lekova mogu imati nepovoljan uticaj na formiranje mikrobioma bebe. Ako sagledamo faktore sredine kao izuzetno važne u patogenezi alergijskih bolesti, i stari koncept higijenske hipoteze u svetlu poremećaja mikrobima jasno je da svi prethodno pomenuti parametri mogu imati i imaju veoma važan uticaj na razvoj alergijskih bolesti kod dece.

Ključne reči: prenatalni faktori, perinatalni faktori, alergijske bolesti

Uvod

Za nastanak alergijskih bolesti su neophodne tri komponente: nasleđe, kontakt sa alergenom i faktori okruženja. Iz tog razloga kažemo da su alergijske bolesti multifaktorijske i da u njihovom nastanku učestvuju i genetski ali i faktori životne sredine. Identifikacija prenatalnih, perinatalnih i ranih postnatalnih faktora rizika je od velike važnosti za ranu prevenciju i intervenciju. Prema epidemiološkim studijama svako treće dete ima neku vrstu alergija. Alergijske bolesti su najčešće hronične bolesti kod dece i adolescenata. Nagli porast broja obolelih u poslednjih par decenija se najčešće opisuje kao alergijska epidemija [1,2].

Za razliku od drugih hroničnih bolesti (hipertenzije, dijabetes melitusa) alergijske bolesti se javljaju još u najranijem detinjstvu. Alergijske bolesti pokazuju uzrasnu specifičnost najbolje opisanu kroz fenomen „atopijskog marša“: počinju najčešće još u prvoj godini života kao atopijski dermatitis ili alergija na hranu da bi kasnije progredirale u respiratorne alergijske bolesti kao što su astma i alergijski rinitis. U 60% slučajeva, prve manifestacije se javljaju već u 1. godini života kao alergije na hranu i/ili atopijski dermatitis [3,4].

Cilj rada

Cilj rada je da ukaže na najnovija saznanja o prenatalnim i perinatalnim faktorima rizika za razvoj atopijskih bolesti.

Metod rada

Istraživanje je izvršeno pretraživanjem radova u bazama podataka MEDLINE i PubMed-u objavljenih do septembra 2021. godine.

Prenatalni faktori rizika

Imunitet tokom trudnoće

Sa aspekta genetike plod je pola majka, pola otac, a sa imunološke tačke gledišta u stvari je jedan alograft [5]. Inflamacija je normalan odgovor organizma majke na novonastalu trudnoću i predstavlja jednu vrstu fiziološke adaptacije. Povišene vrednosti reaktanata akutne faze: C reaktivnog protein i ukupnog broja leukocita, snižene vrednosti albumina kao i stimulacija aktivacije sistema komplementa, povećanje broja trombocita, povećanje koncentracije faktora koagulacije i markera endotelne aktivacije, povišene vrednosti IL-6, tumor nekrotičnog faktora- α (TNF- α) spadaju u mehanizme prilagođavanja na novonastalo stanje. Stoga tokom trudnoće, majčin imunski sistem mora biti uravnotežen; uspostavlja se održavanje tolerancije na fetalni alograft uz očuvanje urođenih i adaptivnih imunoloških mehanizama za zaštitu od mikroba. Imunski sistem majke tokom trudnoće prolazi kroz niz veoma dinamičnih promena. Trudnoća je radi boljeg razumevanja podeljena na tri trimestra što se u potpunosti uklapa sa imunološki važnim događajima.

U prvom trimestru dominantna imunološka reakcija je inflamacija koja nastaje kao fiziološki odgovor organizma majke na proces implantacije i prisustvo ploda kao jednog alografta. U drugom trimestru neophodno je uspostavljanje tolerancije u cilju održavanja trudnoće i obezbeđivanja normalnog rasta i razvoja ploda. U ovom periodu dominiraju ćelije Th2 tipa. Treći trimestar predstavlja period burnih promena koje imaju za cilj pravovremeni završetak trudnoće (ćelije Th1 tipa polako preuzimaju primat nad ćelijama Th2 podtipa) [7-9].

Upravo imunski sistem majke igra ključnu ulogu u razvoju deteta tokom trudnoće i njegovog ranog života. Promene u cirkulišućim imunskim medijatorima majke mogu biti povezane sa komplikacijama u trudnoći, kao i podložnošću autoimunim i neurorazvojnim stanjima u kasnijem životu njenog potomstva. Imunska disregulacija tokom trudnoće može dovesti i do neželjenih ishoda kao što su preeklampsija, intrauterini zastoj u rastu ploda i pobačaj [10,11].

Virusne infekcije ne da samo da mogu dovesti do nepovoljnih ishoda trudnoće već mogu imati i negativne perinatalne i neonatalne konsekvence. Identifikovani su brojni virusi koji imaju negativan uticaj na rast i razvoj ploda (intrauterini zastoj u rastu, rađanje novorođenčeta malog za gestacijsku dob), a usled najčešće ranijeg završetka trudnoće mogu biti povezani i sa otežanom ranom neonatalnom adaptacijom i drugim brojnim nepovoljnim neontalanim ishodima [12].

Svi navedeni događaji mogu nepovoljno uticati kasnije na rast i razvoj dece kao i nastanak hroničnih bolesti (autoimunske bolesti, alergijske bolesti, hipertenzija, dijabetes mellitus, itd.). U cilju smanjivanja stope morbiditeta i mortaliteta trudnica, babinjara i neonatusa, od izuzetnog je značaja redovno praćenje zdravstvenog stanja trudnica, kao i prevencija i rano detektovanje infekcija [13].

Genetska predispozicija za razvoj alergijskih bolesti

Novija istraživanja otkrivaju više desetina genskih lokusa koju mogu biti povezani sa razvojem atopije. Birth cohort studije su pokazale da deca roditelja sa alergijom imaju značajno veću šansu da obolele u odnosu na decu iz opšte populacije. Ukoliko su oba roditelja atopičari ta šansa je između 60-80%, a ukoliko je oboleo samo jedan roditelj od 20-40%. Treba još istaći da ukoliko majka ima atopijski dermatitis, šansa da će njena deca imati isto oboljenje iznosi do 40%, što nije slučaj sa pozitivnom paternalnom anamnezom. Koliko su faktori sredine važni u razvoju alergijskih bolesti govori i podatak da će 15% dece imati *de novo* alergiju čak i u slučaju negativne porodične anamneze [13].

Imunitet ploda

Razvoj imunskog sistema počinje još *in utero* oko 10. gestacijske nedelje. Prvi prekursori B limfocita nastaju u jetri, a tek kasnije timus preuzima ulogu glavnog limfoidnog organa.

U tom periodu počinje i migracija T limfocita iz timusa ka slezini i limfnim čvorovima. Koštana srž se tek kasnije formira i postaje glavno mesto hematopoeze. Četrdeset gestacijskih nedelja je vreme potrebno da se u potpunosti formira imunski sistem novorođenčeta. Imunski sistem se generalno prema načinu nastanka može podeliti na urođeni (nespecifični) i stečeni (specifični), a prema komponentama koje učestvuju u odbrani organizma na celularni (ćelijski) i humoralni. Kombinacijom ovih tipova imunosti dobijamo: urođeni celularni i humoralni, i stečeni celularni i humoralni imunitet. Komponente jedne bez drugih ne mogu da obezbede adekvatnu odbranu organizma. Na formiranje imuniteta ploda pored genetike učestvuju i brojni faktori intrauterine sredine [15].

Nasuprot davno utemeljenom shvatanju o intrauterinoj sredini kao sterilnoj sredini, danas je dobro poznato da se u placenti, plodovim ovojcima, pupčanoj vrpici, a kasnije i u mekonijumu nalaze brojne dobre bakterije, čiji sastav na prvom mestu zavisi od oralne mikrobiote majke. Plod gutajući amnionsku tečnost dobija svoju prvu dozu probiotika čiji sastav zavisi od brojnih maternalnih faktora (oralne higijene, ishrane, upotrebe antibiotika tokom trudnoće i intrapartalno, infekcija, načina ishrane). Na taj način, mikrobiota fetusa se najvećim delom podudara sa oralnom, vaginalnom i crevnom mikrobiotom majke. Ona je izgleda od presudnog značaja za sazrevanje imunskog sistema. Poremećaj na bilo kom nivou prenatalnog formiranja mikrobite može predstavljati faktor rizika za razvoj atopijskih bolest [16,17]. Ovde je posebno važno pomenuti takozvane "farm barn studies" koje su pokazale da izlaganje majke tokom trudnoće velikom broju alergena pre svega inhalatornim (kao npr na farmama), dovodi do aktivacije imunskog sistema na nivou respiratornog trakta i formiranja specifičnog citokinskog miljea koji se transplacentarno prenosi, stabilizuje imunski odgovor ploda i usmerava ga u pravcu tolerancije [13].

Perinatalni faktori i alergijske bolesti

Način završetka porođaja, vaginalni ili carski rez, vreme završetka porođaja, intrapartalna antibiotska profilaksa, GBS (grupa B streptokoka) status majke predstavljaju najznačajnije perinatalne faktore rizika. Prskanjem plodovih ovojaka dolazi do drastičnih promena i plod biva izložen ogromnom broju mikoorganizama. Ukoliko prođe više od 12 sati od trenutka prskanja plodovih ovojaka do porođaja majkama se obavezno daje intrapartalna antibiotska profilaksa. Prolaskom kroz porođajne puteve novorođenče biva kolonizovano mikrobiotom urogenitalnog trakta majke. Kontakt *koža na kožu* odmah nakon vaginalnog porođaja, a zatim i podoj u prvom satu posle rođenja su važni za formiranje zdrave mikrobiote.

Bebe rođene carskim rezom, bivaju uskraćene prolaska kroz vaginalni kanal i kolonizacijom vaginalnim mikrobitom majke, iz kog razloga češće razvijaju atopijske bolesti. Zapravo, ova novorođenčad je kolonizovana bakterijama sa kože majke i osoblja u operacionoj sali. Porodaj carskim rezom je povezan i sa preoperativnom primenom antibiotičke terapije koja može poremetiti mikrobitu majke i njenog potomstva [20].

Najnovije studije su pokazale da novorođenčad rođena elektivnim carskim rezom, imaju statistički veću šansu da budu hospitalizovana zbog bronhiolitisa u prve dve godine života u odnosu na svoje vršnjake rođene prirodnim putem [21]. Druga grupa autora zaključuje da carski rez može predstavljati dodatni faktor rizika za pojavu vizinga i senzibilizacije na nutritivne alergene kod dece starosti do 2 godine [22].

Još pre više od 20 godina, grupa autora je pokazala da novorođenčad rođena carskim rezom imaju značajano manje bakterija iz grupe *Bifidobacterium* u odnosu na decu rođenju vaginalnim putem koja se kolonizuju ovom bakterijom prolaskom kroz porođajni kanal majke [23]. Kasnije je pokazan i povećan rizik za razvoj astme i alergijskog rinitisa kod dece rođene carskim rezom [24,25]. Vreme završetka porođaja je takođe veoma važan faktor rizika jer je za formiranje kompetentnog imunskog odgovora, kao što je već pomenuto, potrebno 40 gestacijskih nedelja. U velikom broju slučajeva razlog prevremenog prekida trudnoće je maternalna infekcija, najčešće horioamniotinitis [26].

Prevremeni porođaj je povezan sa brojnim negativnim neonatalnim ishodima (asfiksija, ARDS, neonatalna sepsa, nekrotizirajući enterokolitis-NEK, češći zahtevi za kiseoničnom i antibiotičkom terapijom, veći broj dana hospitalizacije, posebno u jedinicama neonatalne intenzivne nege) [27].

Sa stanovišta mikrobite pretermiski rođena deca imaju značajno više anaerobnih bakterija u odnosu na terminsku decu. Najčešće izolovane bakterije kod pretermiske novorođenčadi u 10. danu života su: *Enterobacteria* (*E. coli* and *Klebsiella*), *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* i *S. haemolyticus*. Samo mali broj "dobrih" *Bifidobacteria* je pronađen kod ove dece. I na kraju, primena antibiotika tokom trudnoće i intrapartalno ima važan uticaj na zdravlje neonatusa [28].

Prema Pasteur/EFRAIM studiji postoji pozitivna veza između primene antibiotika i pojave alergijskih bolesti posebno atopijskog dermatitisa i alergije na hranu tokom prve godine života kod dece u ruralnoj sredini [28]. Nasuprot ovoj, danska studija V. Schlünssen i saradnika je pokazala da postoji povećana šansa za pojavu atopijskog dermatitisa kod dece sa pozitivnom maternalnom anamnezom na atopijski dermatitis ukoliko su tokom trudnoće bile na antibiotičkoj terapiji [29].

Zaključak

Razvoj i fenotipska ekspresija alergijskih bolesti zavisi od interakcije genetskih faktora i faktora životne sredine. Poznati koncept "higijenske hipoteze" danas se sve više razmatra u kontekstu disfunkcionalne mikrobiote [30,31]. Prema dosadašnjim saznanjima fiziološka

trudnoća, porođaj vaginalnim putem, suplementacija vitaminom D3 i probioticima, završetak porođaja u terminu i racionalna upotreba antibiotika predstavljaju najznačajnije faktore za pravilan razvoj imunskog sistema, a samim tip i pravilan razvoj deteta [32,33]. Koncept standardne farmakoterapije alergijskih bolesti podrazumeva simptomatsko lečenje, a boljim poznavanjem etiopatogeneze ovih bolesti na korak smo od efikasne prevencije i intervencije koja podrazumeva lečenje uzroka, a ne posledica bolesti.

Konflikt interesa: Autori izjavljuju da ne postoji konflikt interesa

Literatura:

1. Caminati M, Durić-Filipović I, Arasi S, Peroni DG, Živković Z, Senna G. Respiratory allergies in childhood: Recent advances and future challenges. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26(8): 702-710. doi:10.1111/pai.12509.
2. Bloomfield SF, Rook GA, Scott EA, Shanahan F, Stanwell-Smith R, Turner P. Time to abandon the hygiene hypothesis: new perspectives on allergic disease, the human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene. *Perspect Public Health.* 2016; 136(4):213-24. doi: 10.1177/1757913916650225.
3. Filipović I, Filipović Đ, Stojanović M, Živković Z. Alergije na hranu - istine i zablude. *Naučni časopis urgentne medicine - Halo* 94. 2012; 18(3): 140-145.
4. Filipović I, Filipović Đ. "Atopijski mars"-od atopijskog dermatitisa do alergijskog rinitisa i astme. *Naučni časopis urgentne medicine - Halo* 94. 2011; 17(3):102-112.
5. Filipović I, Filipović Đ. Fetus kao alograft. *Naučni časopis urgentne medicine - Halo* 94. 2010; 16(3): 126-130.
6. Lacković M, Mihajlović S, Bakić T, Marina Lj, Stefan Šojat A, Ilić A, et al. Imunski sistem u trudnoći. *Prev Ped.* 2020; 6(1-2): 37-40.
7. Hoo R, Nakimuli A and Vento-Tormo R. Innate Immune Mechanisms to Protect Against Infection at the Human Decidual-Placental Interface. *Front Immunol.* 2020; 11: 2070. doi: 10.3389/fimmu.2020.02070.
8. Kim SM, Kim JS. A Review of Mechanisms of Implantation. *Dev Reprod.* 2017; 21(4): 351-359. doi: 10.12717/DR.2017.21.4.351.
9. Mor G, Abrahams V. Immunology of implantation. In: *Immunology and Allergy Clinics*, A Arici (ed). Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2002, pp 545–565.
10. Kobayashi H, Ichikawa M, Akasaka J, Tsunemi T and Sado T. Immune-related pathophysiological causes relevant to a subset of patients with preeclampsia (Review). *World Acad Sci J.* 2019; 1: 59-66.
11. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG.* 2006; 113(Suppl. 3):17–42.
12. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK: Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006; 11:317–326. doi: 10.1016/j.siny.2006.05.001.

13. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17(8): 469-482. doi: 10.1038/nri.2017.64.
14. Schoettler N, Rodríguez E, Weidinger S, Ober C. Advances in asthma and allergic disease genetics: Is bigger always better? *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144(6): 1495-1506. doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.023.
15. Zhang X, Zhivaki D, Lo-Man R. Unique aspects of the perinatal immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17(8): 495-507. doi: 10.1038/nri.2017.54.
16. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome.* 2017;5(1):48. doi: 10.1186/s40168-017-0268-4.
17. Olaniyi KS, Moodley J, Mahabeer Y and Mackraj I. Placental Microbial Colonization and Its Association With Pre-eclampsia. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 413. doi: 10.3389/fcimb.2020.00413.
18. Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, Yadava K, Bürki K, Cahenzli J, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(2):198-205. doi: 10.1164/rccm.201010-1574OC.
19. von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol.* 2010; 10(12):861-8. doi: 10.1038/nri2871.
20. Negele K, Heinrich J, Borte M, von Berg A, Schaaf B, Lehmann I, et al; LISA Study Group. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004; 15(1):48-54. doi: 10.1046/j.0905-6157.2003.00101.x.
21. Douglas LC, Leventer-Roberts M, Levinkron O, Wilson KM. Elective caesarean section and bronchiolitis hospitalization: A retrospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32(2):280-287. doi: 10.1111/pai.13380.
22. Papatoma E, Triga M, Fouzas S, Dimitriou G. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27(4): 419-24. doi: 10.1111/pai.12552.
23. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 28(1): 19-25. doi: 10.1097/00005176-199901000-00007.
24. Kero J, Gissler M, Grönlund MM, Kero P, Koskinen P, Hemminki E, et al. Mode of delivery and asthma - is there a connection? *Pediatr Res.* 2002; 52(1): 6-11. <https://doi.org/10.1203/00006450-200207000-00004>.
25. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, Vollmer WM, O'Connor EA, Frazier EA, et al. Cesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35(11): 1466-1472. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02356.x.
26. Korpela K, Blakstad EW, Moltu SJ, Strømme K, Nakstad B, Rønnestad AE, et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep.* 2018; 8(1):2453. doi: 10.1038/s41598-018-20827-x.
27. Snyers D, Lefebvre C, Viellevoye R, Rigo V. La prématurité tardive: des nourrissons fragiles malgré les apparences. *Rev Med Liege.* 2020; 75(2): 105-110. [French]. PMID: 32030935.
28. Metzler S, Frei R, Schmaußer-Hechfellner E, von Mutius E, Pekkanen J, Karvonen AM, et al; PASTURE/EFRAIM study group. Association between antibiotic treatment during pregnancy and infancy and the development of allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019; 30(4): 423-433. doi: 10.1111/pai.13039.
29. Timm S, Schlünssen V, Olsen J, Ramlau-Hansen CH. Prenatal antibiotics and atopic dermatitis among 18-month-old children in the Danish National Birth Cohort. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47(7): 929-936. doi: 10.1111/cea.12916.
30. Đurić-Filipović I, Kostić G, Filipović Đ, Živković Z. Aktuelni problemi u dijagnostici i terapiji alergijskih bolesti. *Halo 194.* 2016; 22(2):163-177.
31. Filipović Đ, Đurić-Filipović I. Savremeni pristup dijagnozi i terapiji alergijskih bolesti kod dece. *Halo 194.* 2017; 23(2):105-113.
32. Filipovic I, Lackovic M, Mihajlovic M, Bakic T, Filipovic Đ and Zivkovic Z. (September 16th 2020) Probiotics in Allergic Diseases, Atopic Dermatitis - Essential Issues, Celso Pereira, IntechOpen. DOI: 10.5772/intechopen.93535. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/73188>.
33. Filipović I, Lacković M, Plješa I, Mihajlović S, Živković Z, et al. Uloga probiotika u primarnoj prevenciji atopijskih bolesti - Kad je pravo vreme? *Prev Ped.* 2021; 7(1-2):27-30.

REVIEW ARTICLE

PRENATAL AND PERINATAL RISK FACTORS FOR ALLERGIC DISEASE DEVELOPMENT*Dorđe FILIPOVIĆ¹, Ivana FILIPOVIĆ², Milan LACKOVIĆ², Slađana MIHAJLOVIĆ^{2,3}*

¹Institute for cardiovascular disease Dedinje, Belgrade, Serbia; ²University Hospital Center Dr Dragisa Mišović, Belgrade, Serbia; ³Medical faculty, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Abstract

For allergic diseases to develop, three components must be present: heredity, allergen contact and environmental factors. Allergic diseases are the most common chronic diseases in children and adolescents. This paper aims to present the latest findings on prenatal and perinatal risk factors for the development of atopic disease. The analysis was conducted by researching papers from the MEDLINE and PubMed databases published before September 2021. It has been determined that a mother's immune system during pregnancy plays a key role in the development of the fetus and affects the overall well-being of her offspring later in life. Immune dysregulation during the gestation period is proven to be associated with adverse maternal, fetal and neonatal outcomes. Contrary to the long-established belief that amniotic fluid is a sterile medium, it is now known that the fetus receives its first dose of probiotics by swallowing amniotic fluid. In connection with that, the microbiota of the mother greatly affects the microbiome of the newborn. Premature birth, cesarean delivery, intrapartum administration of antibiotics and other drugs can all harm the formation of the baby's microbiome. Understanding the importance of environmental factors in the pathogenesis of allergic diseases as well as the old hygiene hypothesis concept in the light of microbial disorders, it is clear that all previously mentioned parameters can have a very important impact on the development of allergic diseases in children.

Keywords: prenatal factors, perinatal factors, allergic diseases