

3  
НОМЕР

БОНЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ  
On-line версия журнала на сайте  
<http://www.elmag.uran.ru>

# БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

*Lycaena thersamon* (Esper, 1784)  
Червонец блестящий  
Шовкун Д.Ф.



2019

УЧРЕДИТЕЛЬ  
ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-053.32-008.87-07:615.33

*О.А. Петрова, В.М. Червинец, Ю.В. Червинец*

## **МИКРОБИОТА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНТИБИОТИКОВ**

Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия

*Цель.* Провести мониторинг состава микрофлоры желудочно-кишечного тракта недоношенных новорожденных детей в зависимости от назначения антибиотиков.

*Материал и методы.* Проведено исследование 40 недоношенных и 60 доношенных новорожденных детей. Проводили бактериологическое исследование с применением оптимальных питательных сред (HiMedia) и идентификационных систем (bio Mérieux Vitek, Inc). Первичный забор материала произведен в первые 3-6 суток жизни ребенка, до начала антибактериальной терапии, повторный забор материала после 7-10 дневного перерыва от курса антибиотиков. Курс группы полусинтетических пенициллинов(ампициллин) получили 100% недоношенных детей.

*Результаты.* У недоношенных детей получающих антибактериальную терапию, происходит резкое увеличение частоты встречаемости условно-патогенных микроорганизмов: *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, а также уменьшение представителей нормобиоты: *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, семейства *Enterobacteriaceae*.

*Заключение.* На фоне снижения выделяемой нормальной микрофлоры (бифидумбактерий, лактобактерий) отмечается увеличение частоты и количества патогенной и условно-патогенной микрофлоры: *S. aureus*, *Clostridium spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Bacillus cereus*.

*Ключевые слова:* микробиота, антибиотики, новорожденные.

---

---

*O.A. Petrova, V.M. Chervinets, Yu.V. Chervinets*

## **MICROBIOTA OF PREMATURE CHILDREN WHEN USING ANTIBIOTICS**

Tver State Medical University, Tver, Russia

*Aim.* To monitor the composition of the microflora of the gastrointestinal tract of premature newborn babies, depending on the purpose of antibiotics.

*Material and methods.* A study of 40 premature and 60 full-term newborns. Bacteriological research was carried out using optimal nutrient media (HiMedia) and identification systems (bio Mérieux Vitek, Inc). The primary sampling of the material was made in the first 3-6 days of the child's life, before the start of antibiotic therapy, repeated sampling of the material after a 7-10 day break from the course of antibiotics. A course of a group of semisynthetic penicillins (ampicillin) was given to 100% of premature infants.

*Results.* In premature babies receiving antibacterial therapy, there is a sharp increase in the incidence of opportunistic microorganisms: *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, as well as a decrease in the number of normobiotics: *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Enterobacteriaceae*.

*Conclusion.* Against the background of a decrease in the excreted normal microflora (bifidumbacteria, and lactobacilli), an increase in the frequency and quantity of pathogenic and conditionally pathogenic microflora is noted: *S. aureus*, *Clostridium spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Bacillus cereus*.

*Key words:* microbiota, antibiotics, newborns.

## Введение

Формирование микробиоты желудочно-кишечного тракта новорожденных происходит в течении первых недель жизни ребенка. В микробиоценозе кишечника происходят значительные изменения, приводящие иногда к нарушению баланса между нормальными и условно-патогенными микроорганизмами [1]. Важным фактом является то, что кишечный дисбиоз, тесно связанный с иммунной системой [2, 10, 12], отрицательно влияет на гомеостаз и в итоге происходит значительный сдвиг в функциональной работе различных органов и систем [3-6]. Антибактериальные препараты негативно влияют на спектр и количество нормальной микробиоты как во время, так и после приема антибиотиков. У недоношенных новорожденных, которым назначался антибиотик резерва, не происходит формирование нормомикробиоценоза, а отмечается заселение патогенных и условно- патогенных микроорганизмов [7]. Новорожденные дети, получавшие антибактериальную терапию, подвержены риску развития осложнений в виде псевдомембранозного колита с преобладанием *Clostridium difficile* и нарушением носительства *Bifidobacteria animalis* [8].

Исследование F. Fouhy et al. (2012) показало, что новорождённые, получавшие ампициллин и гентамицин в первые сутки жизни, содержат в кишечнике большее количество *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Lactobacillus* [9]. В работе французских врачей-неонатологов отмечено, что под действием антибиотиков фекальная микробиота однообразна с преобладанием роста стафилококков и грибов рода *Candida*. Многие исследования свидетельствуют о том, что каждый организм индивидуален и требует подбора в назначении антибиотиков [11].

В исследованиях Т.А. Кондратенко и соавт. (2016, 2017) при анализе результатов определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам выявлено, что грамположительная микрофлора рода *Staphylococcus* наиболее чувствительна к аминогликозидам, карбепенамам, пенициллинам, цефалоспорином, а грамотрицательная микрофлора родов *Enterobacter* и *Pseudomonas* – к аминогликозидам, цефалоспорином, пенициллинам [13, 14].

Целью настоящего исследования был мониторинг состава микрофлоры желудочно-кишечного тракта недоношенных новорожденных детей в зависимости от назначения антибиотиков.

## Материалы и методы

Проведено исследование 60 доношенных и 40 недоношенных новорожденных детей. Первичный забор материала производился в первые 3-6 суток жизни ребенка, до начала антибактериальной терапии, повторный – после 7-10 дневного перерыва от курса антибиотиков. Работа проводилась с разрешения этического комитета ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Показанием к назначению антибиотикотерапии стало клиническое состояние ребёнка, заключение лабораторных и инструментальных исследований. Курс антибиотиков группы полусинтетических пенициллинов получили все недоношенные новорожденные и 30% доношенных детей; аминогликозиды – 20% доношенных новорожденных; препараты из группы полусинтетических пенициллинов и аминогликозиды – 20% доношенных новорожденных; макролиды и полусинтетические пенициллины – 20% доношенных детей, полусинтетический пенициллин, аминогликозид, гликопептид и карбопенем – 10% доношенных новорожденных.

Материал собирали в стерильные пробирки, в течение 2 часов доставляли в бактериологическую лабораторию Тверского ГМУ. Для выделения факультативно анаэробных и аэробных бактерий использованы следующие питательные среды: хромогенный селективный агар для уropатогенных кишечных бактерий, маннит-солевой агар (M118) – для стафилококков, агар Баэрда-Паркера – для выявления лецитиназной активности, HiCrome Bacillus Agar для обнаружения и идентификации бацилл, MPC лактоагар – для лактобацилл, HiCrome Enterococcus faecium Agar – для энтерококков, желчно-эскулиновый агар – для бактероидов, шоколадный агар – для нейссерий, хромогенные среды для выявления дрожжевых грибов рода *Candida*, HiCrom Listeria Agar – для листерий, Mitis Salivarius Agar – для стрептококков (HiMedia). Для культивирования анаэробов использованы бифидоагар и кровяной агар Шедлера.

Анаэробноз создавался в анаэротатах при помощи газогенераторных пакетов BBL. Культивирование проводилось при температуре 37°C в течение 24-48 часов. Количество колоний выражали в lg КОЕ/г. В работе использован программно-аппаратный комплекс Диаморф Цито (ДиаМорф, Россия). Идентификация микроорганизмов осуществлялась по биохимической активности с применением API тест-систем (bio Mérieux Vitek, Inc).

## Результаты и обсуждение

В результате работы установлено, что у недоношенных по сравнению с доношенными новорожденными в ротовой полости не выявлены бактероиды, энтеробактерии, бифидобактерии, фузобактерии, в 3 раза чаще выделялись стафилококки, лактобациллы, пептококки, клостридии, но реже выявлялись стрептококки, микрококки, золотистый стафилококк (рис. 1).

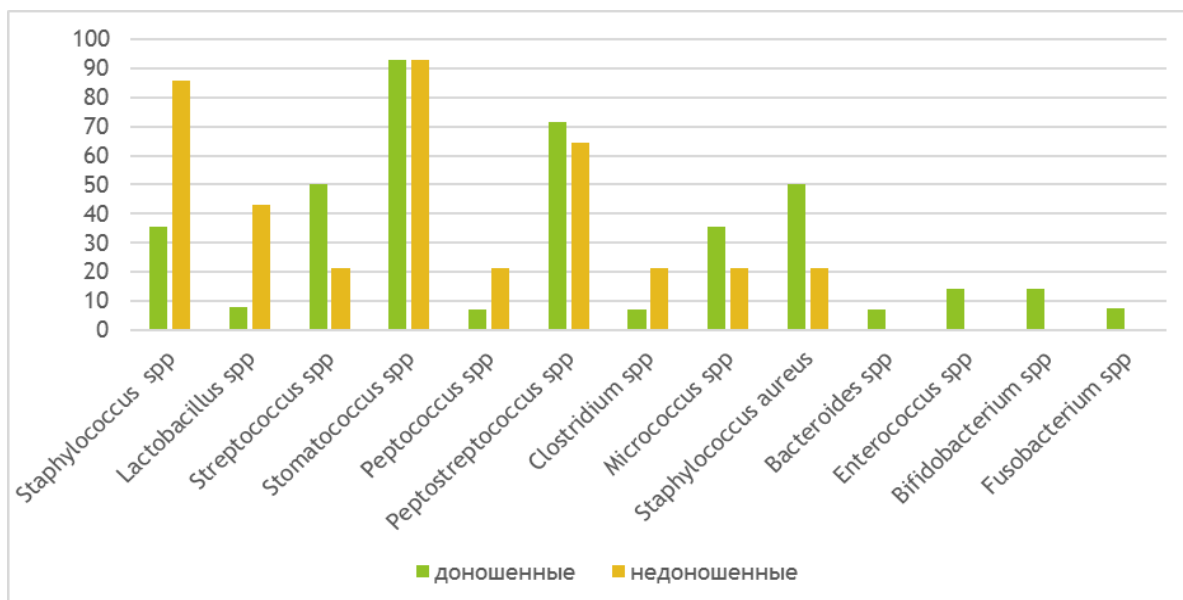


Рис. 1. Частота встречаемости микроорганизмов ротовой жидкости у доношенных и недоношенных новорожденных при самопроизвольных родах.

Сравнительные данные по микрофлоре ЖКТ новорожденных представлены на рисунке 2.



Рис. 2. Частота встречаемости микроорганизмов в ЖКТ у доношенных и недоношенных новорожденных при самопроизвольных родах.

В ЖКТ у недоношенных по сравнению с доношенными детьми чаще выделялись стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, бактероиды, пептококки, листерии, реже – клостридии, бифидобактерии, стрептококки, *S. aureus*, пептострептококки, а протеи, нейссерии, микрококки, вейлонеллы, клебсиеллы вовсе не высевались.



Рис. 3. Частота встречаемости микроорганизмов ротовой жидкости у доношенных при самопроизвольных родах, доношенных и недоношенных новорожденных, родившихся оперативным путем.

У доношенных, рожденных оперативным путём в ротовой полости отсутствовали лактобациллы, бифидумбактерии, бактероиды, бациллы, клебсиеллы, протеи, фузобактерии (рис. 3). У недоношенных детей, рожденных оперативным путём, по сравнению с доношенными новорожденными при самопроизвольных родах отсутствовали: нейссерии, фузобактерии, клостридии, энтеробактерии, но чаще выделялись протеи, клебсиеллы, бациллы. У недоношенных детей, рожденных оперативным путем, отсутствовали энтеробактерии (за исключением *E. coli*), клостридии, бифидобактерии, нейссерии, протеи, но чаще выявлялись бациллы и кишечная палочка (более 33%).

У доношенных детей, рожденных оперативным путем, в ЖКТ отсутствовали бифидобактерии, бактероиды, вейлонеллы, нейссерии, и снижена в 2 раза частота выявления лактобацилл, чем у детей при самопроизвольных родах (рис. 4).

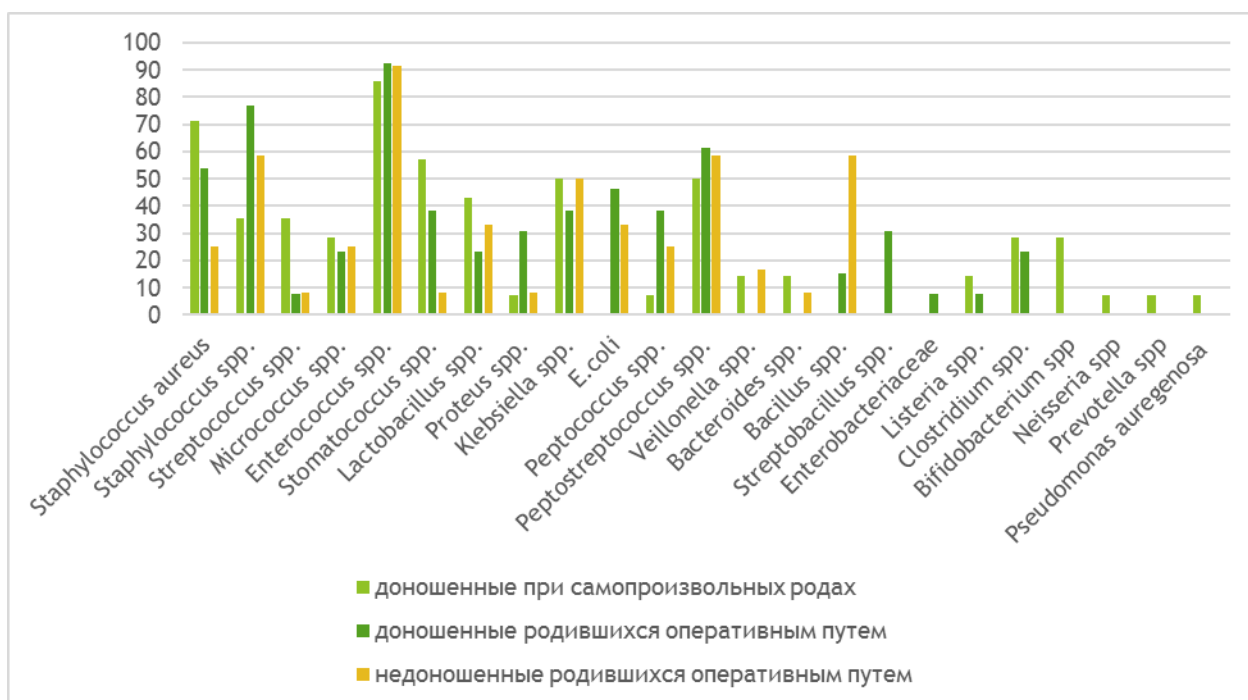


Рис. 4. Частота встречаемости микроорганизмов ЖКТ у доношенных при самопроизвольных родах, доношенных и недоношенных новорожденных, родившихся оперативным путем.

У доношенных новорожденных в ротовой жидкости при искусственном вскармливании выделялись в основном бифидумбактерии, нейссерии и энтеробактерии, которые отсутствовали у доношенных новорожденных на грудном вскармливании; отсутствовали вейлонеллы (рис. 5).

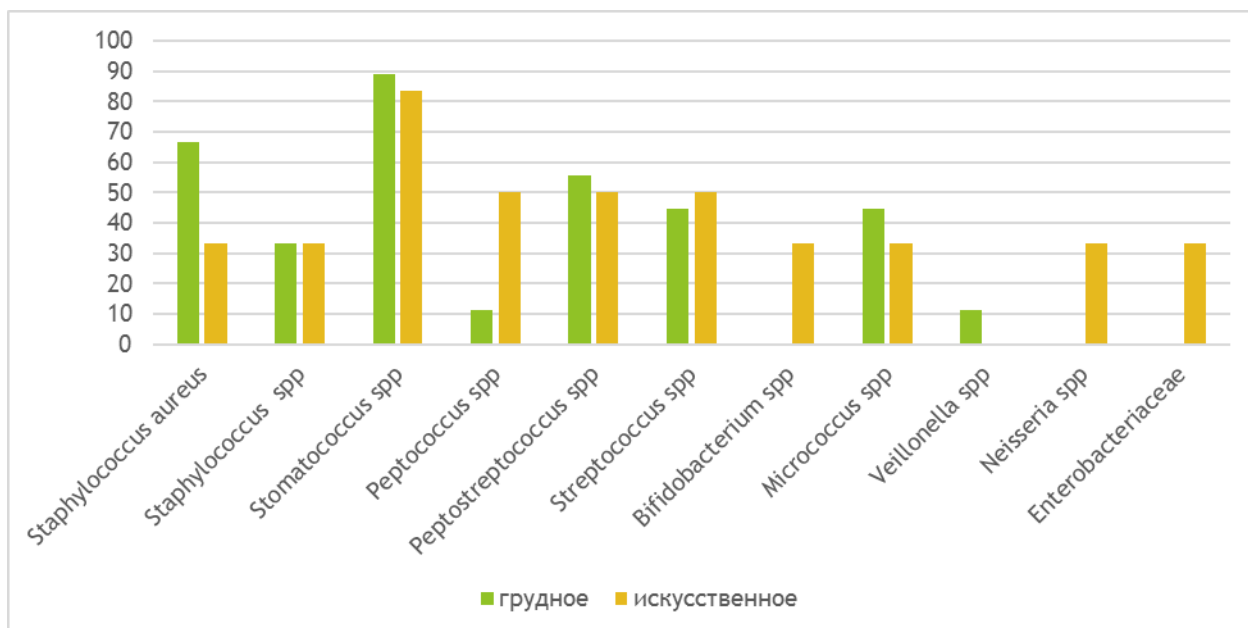


Рис. 5. Частота встречаемости микроорганизмов ротовой жидкости у доношенных новорожденных при грудном и искусственном вскармливании.

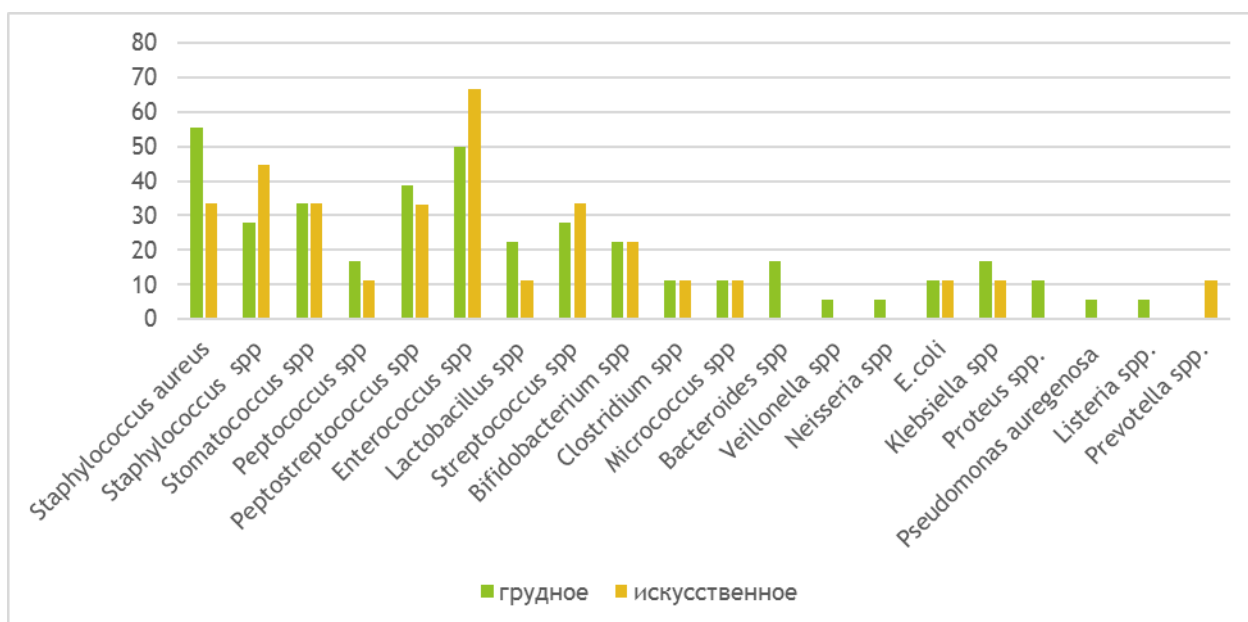


Рис. 6. Частота встречаемости микроорганизмов в ЖКТ у доношенных детей при грудном и искусственном вскармливании.

У доношенных детей в желудочно-кишечном тракте при искусственном вскармливании не определялись нейссерия, протеи, листерии, вейлонеллы и бактероиды, а выделялись в основном стафилококки, энтеробактерии, пептострептококки, стоматококки, стрептококки и реже бифидобактерии, микрококки, клостридии, лактобациллы и пептококки, в сравнении с кишечной микрофлорой детей, находившихся на грудном вскармливании (рис. 6).

### **Заключение**

У недоношенных детей, получающих антибактериальную терапию, не происходит формирования микробиоценозов основных биотопов и сопровождается увеличением частоты встречаемости условно-патогенных микроорганизмов: золотистого стафилококка, стрептококков, стоматококков, а также уменьшением – представителей нормобиоты: лактобацилл, бифидобактерий, энтеробактерий, пептококков, вейлонелл. При этом у доношенных новорождённых происходит активация собственной микробиоты организма в сторону увеличения частоты встречаемости анаэробных представителей нормобиоты: бифидобактерий, пептококков, пептострептококков, бактероидов и уменьшения условно-патогенных микроорганизмов: стафилококка, в том числе золотистого, листерий, бацилл. Приём антибиотиков приводит к дисбалансу микробиоценоза кишечника, что формирует благоприятные условия для роста условно-патогенных микробов, а при наличии отягощающих факторов создает угрозу здоровью ребенка.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Приворотский В.Ф., Бельмер С.В., Чернова Т.М. Инновации в коррекции кишечного микробиоценоза у детей – есть ли преимущества у мультипробиотиков? Эффективная фармакотерапия. 2016. 7: 24-32.
2. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья. Вопросы современной педиатрии. 2017. Т. 16. №1: 29-38.
3. Сурков А.Н. Возможности коррекции и профилактики нарушений микробиоценоза кишечника у часто болеющих детей. Вопросы современной педиатрии. 2013. 12 (2): 59-65.
4. Cho I., Yamanishi S., Cox L., Methe B.A., Zavadil J., Li K. et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. Nature. 2012. 488: 621-610 (doi:1038/nature11400).
5. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Nunez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. Nat Immunol. 2013. 14: 685-69 (doi: 010.1038/ni.2608).
6. Ng K.M., Ferreyra J.A., Higginbottom S.K., Lynch J.B., Kashyap P.C., Gopinath S. et al. Microbial-derived host sugars facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens. Nature. 2013. 502: 96-91 (doi: 0.1038/nature12503).
7. Малыгина О.Г., Бажукова Т.А. Влияние антибиотиков на формирование микробиоты у недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Журнал микробиологии. 2014. № 1: 61-65.
8. Чернышева О.Е. Выбор пробиотика у детей первого года жизни: анализ лечебного и профилактического действия. «Здоровье ребенка». 2016. №2: 114-116.
9. Fouhy F., Guinane C.M., Hussey S., Wall R., Ryan C.A., Dempsey E.M. et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. Antimicrob Agents Chemother. 2012. 56: 5811 (doi: 2010.1128/AAC.00789-12).
10. Червинец Ю.В., Червинец В.М., Шендеров Б.А. Современные представления о биотехнологическом потенциале симбиотической микробиоты человека. Верхневолжский медицинский журнал. 2018. 17 (вып.1): 19-26.
11. Беляева И. А., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В., Митиш М.Д., Потехина Т.В. Кишечная микробиота у недоношенных детей – современное состояние проблемы (обзор литературы). Педиатрическая фармакология. 2015. 12 (3): 296-303.
12. Червинец Ю.В., Червинец В.М., Миронов А.Ю. Симбиотические взаимоотношения лактобацилл и микроорганизмов желудочно-кишечного тракта. Тверь: Изд-во РИЦ ТГМА, 2016. 214с.
13. Кондратенко Т.А., Шежева А.В. Мониторинг циркуляции микроорганизмов среди новорожденных и недоношенных в период пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. пидемиология. Медицинский альманах. 2016. № 3 (43): 15-17.
14. Кондратенко Т.А., Шежева А.В. Микробиологический мониторинг микробиоценоза верхних дыхательных путей у новорожденных и недоношенных в отделении реанимации и интенсивной терапии, роль пробиотиков в его формировании. Эпидемиология. Медицинский альманах. 2017. № 4 (49): 70-72.

*Поступила 22 августа 2019 г.*

*(Контактная информация: Червинец Вячеслав Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России; адрес: 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4; тел. +7 (4822) 34-55-98; e-mail: [chervinets@mail.ru](mailto:chervinets@mail.ru))*

---

---

## **LITERATURA**

1. Privorotsky V.F., Belmer S.V., Chernova T.M. Innovations in the correction of intestinal microbiocenosis in children – are there any advantages for multiprobiotics? Effective pharmacotherapy. 2016. 7: 24-32.
2. Belyaeva I.A., Bombardirova E.P. Ontogenesis and dysontogenesis of intestinal microbiota in young children: the trigger mechanism of impaired children's health. Questions of modern pediatrics. 2017. Vol. 16. №1: 29-38.
3. Marmots A.N. Possibilities of correction and prevention of intestinal microbiocenosis disorders in frequently ill children. Questions of modern pediatrics. 2013. 12 (2): 59-65.
4. Cho I., Yamanishi S., Cox L., Methe B.A., Zavadil J., Li K. et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. Nature. 2012. 488: 621-626 (doi: 10.1038/nature11400).
5. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Nunez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. Nat Immunol (2013) 14: 685–69 (doi: 010.1038/ni.2608).
6. Ng K.M., Ferreyra J.A., Higginbottom S.K., Lynch J.B., Kashyap P.C., Gopinath S. et al. Microbial-derived host sugars facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens. Nature. 2013. 502: 96-99 (doi: 10.1038/nature12503).
7. Malygina O.G., Bazhukova T.A. The effect of antibiotics on the formation of microecology in premature babies with low and extremely low birth weight. Journal of Microbiology. 2014. No. 1: 61-65.
8. Chernysheva O.E. The choice of probiotic in children of the first year of life: analysis of therapeutic and prophylactic effects. Child's health. 2016. 2: 114-116.
9. Fouhy F., Guinane C.M., Hussey S., Wall R., Ryan C.A., Dempsey E.M. et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. Antimicrob Agents Chemother. 2012. 56: 5811-5820 (doi: 10.1128/AAC.00789-12).
10. Chervynets Yu.V., Chervynets V.M., Shenderov B.A. Modern ideas about the biotechnological potential of human symbiotic microbiota. Upper Volga Medical Journal. 2018. 17 (issue 1): 19-26.
11. Belyaev I.A., Bombardirova E.P., Turti T.V., Mishish M.D, Potekhina T.V. Intestinal microbiota in premature infants - the current state of the problem (literature review). Pediatric pharmacology. 2015. 12 (3): 296-303.
12. Chervynets Yu.V., Chervynets V.M., Mironov A.Yu. Symbiotic relationships of lactobacilli and microorganisms of the gastrointestinal tract. Monograph. Tver: Publishing house RIC TGMA, 2016. 214p.
13. Kondratenko T.A., Sheozheva A.V. Monitoring the circulation of microorganisms among newborns and premature babies during their stay in the intensive care unit. Epidemiology. Medical almanac. 2016. No. 3 (43): 15-17.
14. Kondratenko T.A., Sheozheva A.V. Microbiological monitoring of microbiocenosis of the upper respiratory tract in newborns and premature infants in the intensive care unit and intensive care, the role of probiotics in its formation. Epidemiology. Medical almanac. 2017. No. 4 (49). 70-72.

### **Образец ссылки на статью:**

Петрова ОА., Червинец В.М., Червинец Ю.В. Вагинальный микробиом здоровых женщин. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2019. №3. 8с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2019-3/Articles/OAP-2019-3.pdf>). DOI: 10.24411/2304-9081-2019-13012.