

УДК: 576.8:612.36-053.31:618.4

## СТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

© Ю.Л. Набока, А.Н. Рымашевский, Э.Г. Свирава, Л.И. Васильева, Л.Е. Брагина, М.Л. Черницкая, К.Т. Джалафония

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Резюме.** Обследованы 96 условно здоровых первобеременных и 96 новорожденных. 1-я группа ( $n=51$ ): беременные с физиологическим течением беременности и родов, 2-я группа ( $n=45$ ): беременные с физиологическим течением беременности, родоразрешенные путем кесарева сечения (показания к операции – миопия высокой степени), 3-я группа ( $n=51$ ): новорожденные женщины 1-й группы, 4-я группа ( $n=45$ ): новорожденные женщины 2-й группы. Цель: изучить становление микробиоты толстого кишечника новорожденных при различных способах родоразрешения. В меконии доминировали *Enterococcus* sp. (58,2 %), *S. epidermidis* (55,7 %), *Corynebacterium* sp. (53,1 %), *E. coli* (41,7 %). На 5-е сутки в 3-й группе в фекалиях чаще ( $p < 0,05$ ) регистрировали *Bifidobacterium* sp., *Corynebacterium* sp., *E. coli*, в 4-й группе – *Klebsiella* sp. Независимо от способа родоразрешения к 5-м суткам в фекалиях новорожденных наблюдали увеличение ( $p < 0,5$ ) *Bifidobacterium* sp., *Lactobacillus* sp., *E. coli*, *Enterococcus* sp., *S. aureus*.

**Ключевые слова:** беременные; новорожденные; меконий; микробиота толстого кишечника.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема репродуктивного здоровья нации давно вышла за рамки медицинской и стала социальной. Одной из составляющих данной проблемы является состояние здоровья женщин репродуктивного возраста, которое напрямую связано с течением беременности и родов, а также состоянием здоровья новорожденных [10, 11, 13]. Возрастающий в последние годы удельный вес экстрагенитальной и генитальной патологии, нежелательных беременностей и, как следствие, абортов, а также заболеваний, передаваемых половым путем, лишь подчеркивает масштабы данной проблемы [9]. Поэтому изучение различных аспектов физиологически протекающей беременности в современных условиях невозможно ограничивать стандартным клинико-лабораторным обследованием беременных. Известна важная роль микробиоты влагалища и кишечника, постоянно взаимодействующей с Toll-подобными рецепторами, что обеспечивает осуществление важных физиологических функций в макроорганизме: защиту от инфекции и поддержание тканевого гомеостаза. Для стабильной колонизационной резистентности в осуществлении обеих функций очень важное значение имеют лиганда и биологически активные вещества бифидобактерий и лактобацилл, населяющих организм здоровой женщины [1]. Исследование микрофлоры влагалища со сложной эволюционно сложившейся экосистемой особенно актуально для беременных, так как аксиомой является тот факт, что в первую очередь именно данный биотоп является источником симбионтной микрофлоры для новорожденного [5, 14, 16].

Однако, наряду с классической теорией заселения микроорганизмами основных экологических ниш новорожденного, появилась и другая

точка зрения, свидетельствующая о транслокационном механизме заселения плода, в частности желудочно-кишечного тракта, во второй половине беременности [12]. Данное обстоятельство требует более детального изучения становления микрофлоры новорожденного при естественном родоразрешении и находится в контексте фундаментального изучения микробиома человеческого организма «Human Microbiome Project», инициированного в США (2008).

Увеличивающаяся в последние годы частота кесарева сечения [3, 8] подчеркивает актуальность изучаемой проблемы формирования и становления симбионтной микрофлоры новорожденного.

Данные литературы по становлению микрофлоры новорожденных с различными способами родоразрешения свидетельствуют о вариабельности данного процесса, чему способствует ряд факторов: анамнез беременных, их соматический и гинекологический статус, течение беременности, наличие осложнений, показания к кесареву сечению, осложнения в родах, состояние новорожденных при рождении, сроки прикладывания к груди, вид вскармливания и другие [2, 8, 17].

Более того, в современной литературе практически не освещен вопрос становления микрофлоры условно здоровых новорожденных, рожденных от условно здоровых матерей с различными способами родоразрешения, когда показанием к кесареву сечению являлась лишь миопия высокой степени. Динамическое исследование становления микрофлоры новорожденного, в частности желудочно-кишечного тракта, чаще основано не на сравнительном анализе «меконий–фекалии», а на изучении непосредственно фекальной микрофлоры в раннем неонатальном периоде [4, 15].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить становление микробиоты толстого кишечника у новорожденных при различных способах родоразрешения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедр акушерства и гинекологии № 1, микробиологии и вирусологии № 1 «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, МЛПУЗ «Родильный дом № 5» (2008–2012 гг.) обследованы 96 условно здоровых первобеременных женщин и 96 новорожденных. В исследование включены 4 группы. 1-я группа ( $n=51$ ) — беременные с физиологическим течением беременности и родов, 2-я группа ( $n=45$ ) — беременные с физиологическим течением беременности и родоразрешенные путем кесарева сечения (единственным показанием к операции являлась миопия высокой степени). Критериями включения в исследование являлись: первобеременные на 32-й неделе гестации, возраст до 30 лет, отсутствие в анамнезе внутриматочной контрацепции. Критерии исключения: наличие экстрагенитальной и генитальной патологии, наличие специфических инфекционных процессов, наличие инфекций, передающихся половым путем, бесплодие, профессиональные вредности. В 3-ю группу ( $n=51$ ) включены новорожденные женщины 1-й группы, в 4-ю группу ( $n=45$ ) — новорожденные женщины 2-й группы.

Беременным обеих групп проводили микробиологическое исследование микробиоты влагалища и тол-

стой кишки на 32-й и 38-й неделях гестации. У новорожденных исследовали меконий, носоглоточную слизь и фекалии на 5-е сутки. Забор материала проводили в соответствии с методическими указаниями 4.2.2039–05 (2006). Качественное и количественное изучение микрофлоры влагалища проводили по методике Меньшикова В. В. [7] с использованием аэробной и анаэробной техники культивирования. Результаты интерпретировали, сравнивая с показателями нормоценоза, приведенными Кудрявцевой Л. В. с соавт. [6]. Оценку микробиоценоза толстой кишки беременных и новорожденных проводили в соответствии с отраслевым стандартом ОСТ 91500.11.0004–2003, Приказ МЗ РФ № 231 от 9 сентября 2003 г. Посевы инкубировали в аэробных (1–2 суток) и анаэробных (3–7 суток) условиях культивирования с использованием газовой смеси (10%  $\text{CO}_2$ , 10%  $\text{H}_2$ , 80%  $\text{N}_2$ ). Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим признакам с помощью энтеро-, стафило-, анаэротестов (Lachema, Чехия). Все статистические процедуры проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 7.0» и Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При микробиологическом исследовании влагалища на 32-й неделе гестации частота обнаружения (67,7%) и количество ( $lg4,3 \pm 1,7$  КОЕ/мл) лактобацилл (основных симбионтов) были снижены по сравнению с формально нормативными (табл. 1).

Таблица 1

Микробный спектр влагалища беременных на 32-й неделе гестации

Виды микроорганизмов	Нормативные показатели (Кудрявцева Л. В., 2001 г.)		Показатели в обеих группах		Показатели 1-й группы		Показатели 2-й группы	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Лактобациллы	71–100	$10^7$ – $10^9$	67,7	$4,3 \pm 1,7^*$	76,5**	$4,1 \pm 1,6$	57,7	$4,4 \pm 1,6$
КОС	30–90	$10^4$ – $10^5$	64,6	$2,7 \pm 1,5$	58,8	$2,7 \pm 1,2$	71,1	$2,9 \pm 1,3$
Коринебактерии	30–40	$10^4$ – $10^5$	70,8*	$3,8 \pm 1,3$	64,7	$3,6 \pm 1,5$	77,7	$3,4 \pm 1,7$
Стрептококки	30–40	$10^4$ – $10^5$	14,6*	$3,0 \pm 0,6$	17,6**	$2,9 \pm 0,7$	11,1	$2,9 \pm 0,8$
Энтерококки	***	***	11,5	$2,2 \pm 0,6$	9,8	$2,0 \pm 0,8$	13,3	$2,4 \pm 0,4$
Энтеробактер	5–30	$10^3$ – $10^4$	9,3	$2,0 \pm 0,4$	11,8	$2,0 \pm 0,3$	6,6	$1,8 \pm 0,6$
Кишечная палочка	5–30	$10^3$ – $10^4$	20,8	$2,3 \pm 0,2$	23,5	$2,4 \pm 0,1$	17,7	$2,0 \pm 0,5$
Золотистый стафилококк	***	***	62,5	$2,6 \pm 1,3$	58,8	$2,5 \pm 1,0$	66,6	$2,4 \pm 0,9$
Кандиды	15–20	$\leq 10^4$	32,3*	$3,5 \pm 0,6$	35,3	$3,3 \pm 0,4$	28,9	$3,1 \pm 0,9$
Бифидобактерии	12	$10^3$ – $10^7$	26,0*	$5,5 \pm 0,7$	23,5	$5,2 \pm 0,8$	28,9	$5,7 \pm 0,5$
Пептострептококки	80–88	$10^3$ – $10^4$	67,7	$4,0 \pm 2,0$	70,5	$4,9 \pm 1,1$	64,5	$5,2 \pm 0,8$
Превотеллы	9–60	$\leq 10^4$	47,0	$6,0 \pm 1,2$	41,2	$6,4 \pm 0,6$	53,3	$5,8 \pm 1,2$
Фузобактерии	14–40	$\leq 10^3$	11,5	$5,0 \pm 0,9$	17,6**	$5,2 \pm 0,7$	4,4	$4,8 \pm 1,1$
Пропионибактерии	25	$\leq 10^4$	61,4*	$4,0 \pm 1,4$	52,9	$3,9 \pm 1,3$	71,1**	$4,1 \pm 1,3$
Бактероиды	9–25	$10^3$ – $10^4$	29,2	$5,7 \pm 1,1$	35,3	$5,6 \pm 1,2$	22,2	$5,8 \pm 0,9$
Эубактерии	***	***	70,9	$5,1 \pm 1,8$	64,7	$5,2 \pm 1,4$	77,7	$5,1 \pm 1,7$
Пептококки	***	***	10,4	$2,2 \pm 0,8$	17,6**	$2,1 \pm 0,7$	2,2	$2,3 \pm 0,7$

1 — частота обнаружения (%); 2 — среднее количество микроорганизмов ( $lg$  КОЕ/мл); \* —  $p < 0,05$  (достоверная разница с нормативными показателями). \*\* —  $p < 0,05$  (достоверная разница между группами). \*\*\* — данные отсутствуют

Таблица 2

Микробный спектр влагалища беременных на 38-й неделе гестации

Виды микроорганизмов	Показатели в обеих группах на 32-й неделе		Показатели в обеих группах на 38-й неделе		Показатели 1-й группы		Показатели 2-й группы	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Лактобациллы	67,7	4,3±1,7	91,7*	5,5±0,8	88,2	5,6±0,7	95,5	5,4±0,4
КОС	64,6	2,7±1,5	71,0	2,5±0,9	70,6	2,3±0,8	84,4	2,1±1,3
Коринебактерии	70,8	3,8±1,3	53,1*	3,4±0,6	54,9	3,3±0,6	56,1	3,2±0,8
Стрептококки	14,6	3,0±0,6	56,2*	3,2±1,1	41,2	3,1±1,1	73,3**	3,3±0,9
Энтерококки	11,5	2,2±0,6	—	—	—	—	—	—
Энтеробактер	9,3	2,0±0,4	—	—	—	—	—	—
Кишечная палочка	20,8	2,3±0,2	—	—	—	—	—	—
Золотистый стафилококк	62,5	2,6±1,3	37,5*	1,8±0,4	33,3	1,7±0,5	40,0	1,9±0,3
Кандиды	32,3	3,5±0,6	6,2*	6,0±0,3	5,8	5,0±1,3	6,6	5,8±0,5
Бифидобактерии	26,0	5,5±0,7	53,1*	3,8±1,7	60,8**	3,7±1,5	44,4	3,9±1,4
Пептострептококки	67,7	4,0±2,0	71,0	5,4±1,8	82,3**	5,2±1,7	71,1	5,5±1,7
Превотеллы	47,0	6,0±1,2	12,5*	7,2±1,5	—	—	26,7	7,2±1,5
Фузобактерии	11,5	5,0±0,9	—	—	—	—	—	—
Пропионибактерии	61,4	4,0±1,4	14,6*	6,6±1,5	11,8	6,5±1,4	17,7	6,7±1,4
Бактероиды	29,2	5,7±1,1	24,0	6,2±1,1	29,4	6,1±0,7	17,7	6,3±1,0
Эубактерии	70,9	5,1±1,8	100*	6,7±1,5	100	6,6±1,3	100	6,8±1,4
Пептококки	10,4	2,2±0,8	—	—	—	—	—	—
Вейлонеллы	—	—	9,4	3,0±0,4	—	—	20,0	3,0±0,4

**Здесь и в аналогичных таблицах:** 1 – частота обнаружения (%); 2 – среднее количество микроорганизмов ( $\lg$  КОЕ/мл); \* –  $p < 0,05$  (достоверная разница с показателями 32 недели); \*\* –  $p < 0,05$  (достоверная разница между группами)

Частота обнаружения корине-, бифидо-, пропионибактерий и дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*) была достоверно выше ( $p < 0,05$ ), но их среднее количество варьировало в пределах нормы. Паттерн неклострдиальных анаэробных бактерий (НАБ) был широк и колебался в пределах  $\lg 2,0$ – $6,0$  КОЕ/мл. При проведении сравнительного анализа качественного и количественного состава микрофлоры влагалища на 32-й неделе беременности женщин с естественным родоразрешением (1-я группа) и кесаревым сечением (2-я группа) достоверных различий в большинстве случаев не обнаружено. Однако у женщин 1-й группы в исследуемом биотопе достоверно чаще присутствовали лактобациллы, стрептококки и некоторые виды НАБ.

При изучении микрофлоры влагалища на 38-й неделе беременности (табл. 2) выявлено нарастание частоты обнаружения (91,7%) и среднего количества ( $\lg 5,5 \pm 0,8$  КОЕ/мл) лактобацилл по сравнению с 32-й неделей. Кроме того, к 38-й неделе достоверно нарастила ( $p < 0,05$ ) частота выделения бифидобактерий, но при этом снижалось их количество ( $\lg 3,8 \pm 1,7$  КОЕ/мл).

Достоверно повысилась ( $p < 0,05$ ) частота выделения и количество ( $\lg 6,7 \pm 1,5$  КОЕ/мл) эубактерий и снизилась ( $p < 0,05$ ) частота обнаружения кандид, золотистого стафилококка, пропионибактерий и превотелл. На 38-й неделе во влагалище отсутствовали энтеробактерии, фузобактерии и пептококки. При анализе частоты обнаружения и количества

симбионтной микрофлоры влагалища достоверных различий у женщин с последующим естественным родоразрешением и кесаревым сечением в большинстве случаев не выявлено. Исключение составили бифидобактерии, пептострептококки, которые чаще ( $p < 0,05$ ) регистрировали в 1-й группе. Стрептококки достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) выделяли во 2-й группе, а превотеллы и вейлонеллы обнаруживали только во 2-й группе.

Таким образом, у условно здоровых первородящих беременных к родам во влагалищной микрофлоре увеличивается частота обнаружения стрептококков, лактобацилл, бифидо- и эубактерий. Снижается частота обнаружения золотистого стафилококка, кандид, превотелл, бактероидов, пропионибактерий, не выявляются представители семейства энтеробактерий и некоторые виды НАБ.

При микробиологическом исследовании микрофлоры толстого кишечника на 32-й неделе беременности с высокой частотой обнаруживали представителей резидентной микрофлоры. Однако количественные параметры были несколько снижены для бифидо- и лактобактерий, но для кишечных палочек и энтерококков варьировали в пределах формально допустимых значений (табл. 3).

Количественные характеристики некоторых представителей факультативной микрофлоры были повышены по сравнению с нормой. Данная тенденция выявлена для кандид ( $\lg 5,0 \pm 2,7$  КОЕ/г) и клеб-

Таблица 3

Микрофлора толстой кишки беременных на 32-й неделе гестации

Виды микроорганизмов	Нормативные показатели**	Показатели в обеих группах		Показатели 1-й группы		Показатели 2-й группы	
		1	2	1	2	1	2
Лактобактерии	$10^7$ – $10^8$	82,3	$5,0 \pm 1,3$	82,3	$5,1 \pm 1,2$	82,3	$4,9 \pm 1,2$
Бифидобактерии	$10^9$ – $10^{10}$	79,2	$6,3 \pm 1,7$	80,4	$6,1 \pm 1,6$	77,7	$6,3 \pm 1,6$
Эубактерии	$10^9$ – $10^{10}$	100	$7,3 \pm 1,4$	100,0	$7,2 \pm 1,3$	100,0	$7,1 \pm 1,5$
Кишечная палочка	$10^7$ – $10^8$	83,3	$8,1 \pm 1,1$	86,2	$8,0 \pm 1,2$	80,0	$8,2 \pm 1,0$
Энтерококки	$10^5$ – $10^8$	91,7	$6,4 \pm 1,7$	88,2	$6,5 \pm 1,6$	95,5	$6,2 \pm 1,6$
KOC	$\leq 10^4$	38,5	$3,3 \pm 0,9$	41,2	$3,0 \pm 1,2$	35,5	$3,5 \pm 0,7$
Кандиды	$\leq 10^4$	14,6	$5,0 \pm 2,7$	17,6	$4,8 \pm 2,5$	11,1	$5,2 \pm 2,5$
Клостридии	$\leq 10^5$	15,6	$2,0 \pm 0,6$	15,6	$1,9 \pm 0,7$	15,5	$2,1 \pm 0,5$
Клебсиеллы	$\leq 10^4$	17,7	$7,5 \pm 0,7^*$	21,6	$7,6 \pm 0,6$	13,3	$7,4 \pm 0,7$
Энтеробактеры	$\leq 10^4$	10,4	$3,4 \pm 0,6$	11,8	$3,3 \pm 0,6$	8,9	$3,3 \pm 0,8$

\* –  $p < 0,05$  (достоверная разница с нормативными показателями); \*\* – протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника: отраслевой стандарт

сиелл ( $lg7,5 \pm 0,7$  КОЕ/г). При проведении сравнительной оценки качественной и количественной характеристики микробиоты толстой кишки у женщин на 38-й неделе гестации (табл. 4) выявлена положительная динамика в резидентном компоненте микробиоценоза данного биотопа. Во всех случаях в толстой кишке обнаруживали лакто- и бифидобактерии. Частота обнаружения данных бактерий была достоверно выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 32-й неделей, и их количество также увеличилось. Энтерококки и эубактерии регистрировали у беременных обеих групп в формально допустимых количествах. К 38-й неделе повысилась частота обнаружения кишечных палочек (85,4 %).

Среди представителей факультативной микрофлоры достоверно повысилась ( $p < 0,05$ ) частота выделения клостридий (43,7 %), но в пределах формально допустимого количества. Аналогичная закономерность выявлена для кандид и энтеробактеров с некоторым снижением их количества

по сравнению с 32-й неделей. Также достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) из фекалий выделяли клебсиеллы (37,5 %) в количестве, превышающем нормативные показатели.

При сравнении представителей резидентной и факультативной микрофлоры толстого кишечника на 38-й неделе беременности по частоте обнаружения и количественным критериям достоверных различий между группами с естественным родоразрешением и кесаревым сечением не выявлено. Исключение составили кандиды и клебсиеллы, которые достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) обнаруживали в кишечнике беременных 2-й группы.

Таким образом, к 38-й неделе у беременных наблюдали дисбиотические сдвиги в микрофлоре толстого кишечника, но они носили компенсированный характер и протекали на субклиническом уровне, так как женщины не предъявляли жалоб на дисфункцию кишечника. Однако выявлена тенденция повышения частоты обнаружения представителей

Таблица 4

Микрофлора толстой кишки беременных на 38-й неделе гестации

Виды микроорганизмов	Показатели в обеих группах на 32-й неделе		Показатели в обеих группах на 38-й неделе		Показатели 1-й группы		Показатели 2-й группы	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Лактобактерии	82,3	$5,0 \pm 1,3$	100*	$6,0 \pm 0,5$	100	$5,8 \pm 0,7$	100	$6,1 \pm 0,4$
Бифидобактерии	79,2	$6,3 \pm 1,7$	100*	$7,7 \pm 1,1$	100	$7,4 \pm 1,4$	100	$7,6 \pm 1,2$
Эубактерии	100	$7,3 \pm 1,4$	100	$7,0 \pm 1,1$	100	$6,9 \pm 1,2$	100	$7,2 \pm 0,9$
Кишечная палочка	83,3	$8,1 \pm 1,1$	85,4	$7,1 \pm 1,3$	88,2	$6,5 \pm 1,9$	82,0	$7,2 \pm 1,2$
Энтерококки	91,7	$6,4 \pm 1,7$	100	$7,1 \pm 1,6$	100	$7,0 \pm 1,7$	100	$7,4 \pm 1,3$
KOC	38,5	$3,3 \pm 0,9$	47	$4,0 \pm 1,1$	49,0	$4,2 \pm 0,9$	48,8	$3,9 \pm 1,2$
Кандиды	14,6	$5,0 \pm 2,7$	62,5*	$4,0 \pm 2,1$	47,0	$4,2 \pm 1,9$	76,0**	$3,8 \pm 2,1$
Клостридии	15,6	$2,0 \pm 0,6$	43,7*	$2,5 \pm 0,9$	35,0	$2,4 \pm 0,8$	58,5	$2,6 \pm 0,7$
Клебсиеллы	17,7	$7,5 \pm 0,7$	37,5*	$7,6 \pm 1,2$	29,4	$7,7 \pm 1,1$	51,2**	$7,4 \pm 1,4$
Энтеробактеры	10,4	$3,4 \pm 0,6$	20,8*	$3,2 \pm 0,7$	17,6	$3,4 \pm 0,5$	24,4	$3,0 \pm 0,9$

\* –  $p < 0,05$  (достоверная разница с показателями 32-й недели); \*\* –  $p < 0,05$  (достоверная разница между группами)

Таблица 5

Микрофлора мекония у детей 3-й и 4-й групп

Виды микроорганизмов	Показатели в обеих группах		Показатели 3-й группы		Показатели 4-й группы	
	1	2	1	2	1	2
Энтерококки	58,2	6,8±0,9	60,0	6,7±1,0	56,4	6,9±0,8
Эпидермальный стафилококк	55,7	4,0±1,1	42,5	4,2±0,9	69,2*	4,4±0,7
Коринебактерии	53,1	4,2±1,2	55,0	4,5±0,9	51,3	4,3±1,1
Кишечная палочка	41,7	6,4±0,5	45,0	6,1±0,8	38,5	5,9±1,0
Золотистый стафилококк	35,4	2,9±1,5	40,0*	3,1±1,3	30,8	2,8±1,6
Бифидобактерии	6,3	3,0±0,6	—	—	12,8*	3,0±0,6
Микрококки	11,3	2,5±0,8	22,5	2,5±0,8	—	—
Гафнии	5,1	4,4±1,2	10,0	4,4±1,2	—	—
Энтеробактеры	3,8	2,0±0,4	7,5	2,0±0,4	—	—

\* – p&lt;0,05 (достоверная разница между группами)

резидентной (бифидо-, лактобактерии, кишечные палочки, энтерококки) микрофлоры толстого кишечника. Среди представителей факультативной микрофлоры к родам достоверно ( $p<0,05$ ) увеличивалась частота обнаружения кандид, клебсиелл, энтеробактеров и клостридиий.

У 79 (82,3 %) условно здоровых новорожденных, рожденных от условно здоровых матерей, в меконии обнаружены различные виды микроорганизмов. Отсутствие роста микроорганизмов регистрировали у 11 (11,4 %) новорожденных 3-й группы и у 6 (6,3 %) — 4-й группы. В меконии (табл. 5) доминировали энтерококки (58,2 %), эпидермальный стафилококк (55,7 %), коринебактерии (53,1 %) и кишечные палочки (41,7 %). Обращает внимание достаточно высокая (35,4 %) частота обнаружения золотистого стафилококка, однако в небольшом количестве ( $Ig2,9\pm1,5$  KOE/g). Бифидобактерии как основные представители симбионтной микрофлоры толстого кишечника присутствовали у 5 (6,3 %) новорожденных.

При сравнительном анализе частоты обнаружения и количественных характеристик выделенных из мекония микроорганизмов у новорожденных 3-й и 4-й групп достоверных различий для большинства видов не обнаружено. Однако достоверно чаще ( $p<0,05$ ) золотистый стафилококк регистрировали у новорожденных 3-й группы, а эпидермальный стафилококк — 4-й группы. Микрококки, гафнии и энтеробактеры обнаруживали у новорожденных только 3-й группы, а бифидобактерии — у новорожденных 4-й группы.

При анализе результатов микробиологического исследования фекалий новорожденных на 5-е сутки независимо от способа родоразрешения четко прослеживалась закономерность колонизации толстой кишки как представителями резидентной, так и факультативной симбионтной микрофлоры (табл. 6).

Обращает на себя внимание экспоненциальный рост представителей резидентной микрофлоры к 5-м суткам. Практически с одинаковой частотой регистрировали бифидо- и лактобактерии (76,0 %

Таблица 6

Микрофлора фекалий на 5-е сутки у детей 3-й и 4-й групп

Виды микроорганизмов	Показатели в обеих группах		Показатели 3-й группы		Показатели 4-й группы	
	1	2	1	2	1	2
Энтерококки	100	7,6±1,1	100	7,5±1,2	100	7,7±0,9
Эпидермальный стафилококк	100	4,5±1,5	100	4,4±1,4	100	4,6±1,4
Коринебактерии	33,3	3,7±0,9	45,1*	3,6±0,8	20,0	3,8±0,8
Кишечная палочка	70,8	5,7±0,4	78,4*	5,5±0,6	62,2	5,8±0,3
Золотистый стафилококк	22,9	2,2±1,1	23,5	2,1±1,2	22,2	2,4±0,9
Бифидобактерии	76,0	6,8±2,5	86,3*	6,7±2,4	64,4	6,5±1,8
Микрококки	9,4	1,8±0,5	17,6	1,8±0,5	—	—
Энтеробактеры	4,2	2,0±0,7	7,8	2,0±0,7	—	—
Лактобактерии	88,5	4,9±2,0	88,2	4,8±1,1	88,9	5,1±1,8
Клебсиеллы	40,6	8,2±1,2	33,3	8,5±0,9	48,9	7,9±1,5
Клостридии	20,8	2,6±0,9	17,6	2,7±0,8	24,4	2,4±1,1
Кандиды	10,4	3,3±1,1	9,8	3,2±1,2	11,1	3,4±1,0

\* – p&lt;0,05 (достоверная разница между группами)

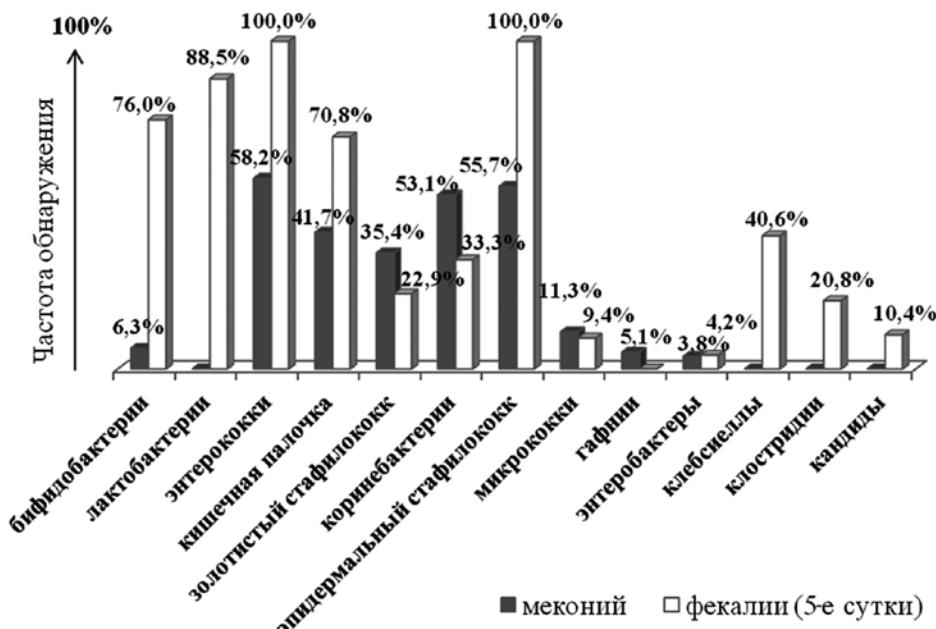


Рис. 1. Динамика колонизации толстой кишки новорожденных независимо от способа родоразрешения

и 88,5 % соответственно). Причем количество бифидобактерий было на 2 порядка выше, чем лактобактерий. Более чем у половины новорожденных (70,8 %) из толстого кишечника выделяли кишечные палочки. Энтерококки к 5-м суткам обнаруживали у всех детей в формально нормативных количествах ( $\lg 7,6 \pm 1,1$  КОЕ/г).

Из представителей факультативной микрофлоры эпидермальный стафилококк регистрировали во всех случаях ( $\lg 4,5 \pm 1,5$  КОЕ/г). К 5-м суткам в фекалиях обнаруживали кандини (10,4 %) и клебсиеллы (40,6 %). Снижалась частота обнаружения золотистого стафилококка (22,9 %) по сравнению с предыдущим сроком обследования.

При сравнении частоты обнаружения представителей облигатной и факультативной групп симбионтной микрофлоры фекалий на 5-е сутки выявлено, что у детей, рожденных естественным путем, достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) регистрировали бифидо-, коринебактерии, кишечные палочки. Энтеробактеры и микроплактины обнаруживали только

у новорожденных 3-й группы. Клебсиеллы чаще регистрировали у новорожденных 4-й группы.

Таким образом, независимо от способа родоразрешения к 5-м суткам в фекалиях новорожденных наблюдали (рис. 1) достоверное увеличение ( $p < 0,05$ ) бифидо-, лактобактерий, кишечных палочек, энтерококков и эпидермального стафилококка. К 5-м суткам в фекалиях новорожденных появлялись клостридины, кандины и клебсиеллы. Снижалась частота обнаружения коринебактерий и золотистого стафилококка. Выделенные ранее из мекония гафнии к 5-м суткам не обнаруживали.

При анализе коррелятивной связи по Спирмену между изучаемыми биотопами получена слабая и недостоверная ( $p > 0,05$ ) теснота связи для эпидермального стафилококка, выделенного из толстой кишки ( $r = 0,22$ ), влагалища ( $r = 0,29$ ) и мекония в обеих группах новорожденных (табл. 7, 8).

Для бифидобактерий, выделенных из толстой кишки беременных и мекония (табл. 7), обнаружена умеренная, но статистически достоверная

Таблица 7

Коррелятивные связи в биотопах кишечник беременных–меконий

Микроорганизмы	Вся выборка		Естественные роды		Кесарево сечение	
	г	р	г	р	г	р
Эпидермальный стафилококк	0,22	$p > 0,05$	0,21	$p > 0,05$	0,28	$p > 0,05$
Бифидобактерии	0,64	$p < 0,01$	—	—	0,64	$p < 0,01$
Энтерококки	0,78	$p < 0,01$	0,78	$p < 0,01$	0,73	$p < 0,01$
Кишечная палочка	0,93	$p < 0,01$	0,93	$p < 0,01$	0,87	$p < 0,01$
Энтеробактеры	0,63	$p < 0,01$	0,63	$p < 0,01$	—	—

$r \leq 0,3$  – слабая теснота коррелятивной связи;  $0,4 \leq r \leq 0,7$  – умеренная теснота коррелятивной связи;  $r \geq 0,7$  – сильная теснота коррелятивной связи;  $p < 0,01$  – статистически достоверно;  $p > 0,05$  – статистически не достоверно

Таблица 8

Коррелятивные связи в биотопах «влагалище беременных–меконий»

Микроорганизмы	Вся выборка		Естественные роды		Кесарево сечение	
	г	р	г	р	г	р
Эпидермальный стафилококк	0,29	p>0,05	0,22	p>0,05	0,42	p>0,05
Бифидобактерии	0,29	p>0,05	–	–	0,29	p>0,05
Коринебактерии	0,63	p<0,01	0,63	p<0,01	–	–
Золотистый стафилококк	0,65	p<0,01	0,65	p<0,01	0,64	p<0,01

г≤0,3 – слабая теснота коррелятивной связи; 0,4≤г≤0,7 – умеренная теснота коррелятивной связи; г≥0,7 – сильная теснота коррелятивной связи; p<0,01 – статистически достоверно; p>0,05 – статистически не достоверно

связь ( $r=0,64$ ;  $p<0,01$ ) только для новорожденных 4-й группы. У новорожденных 3-й группы бифидобактерии в меконии отсутствовали. При сравнении тесноты связи для бифидобактерий, обнаруженных во влагалище и меконии (табл. 8), выявлены недостоверные различия ( $r=0,29$ ;  $p>0,05$ ).

При сравнении биотопов «влагалище беременных–меконий» (табл. 8) для золотистого стафилококка обнаружена умеренная, но статистически значимая коррелятивная связь в двух группах новорожденных ( $r=0,65$ ;  $p<0,01$ ). Аналогичная тенденция выявлена для коринебактерий ( $r=0,63$ ;  $p<0,05$ ) только в 3-й группе.

Выделение из мекония (табл. 7) энтерококков, кишечных палочек и энтеробактеров коррелировало с их обнаружением только в толстом кишечнике беременных с высокой и достоверной теснотой связи ( $p<0,01$ ). Необходимо отметить, что энтеробактеры регистрировали в меконии новорожденных только 3-й группы.

Таким образом, большинство коррелятивных связей выявлено для биотопов «кишечник беременных — меконий» независимо от способа родоразрешения. Бессспорно, в становлении микробиоценозов новорожденного традиционно большое значение имеет микрофлора влагалища и, как показали проведенные исследования, немаловажную роль играет микробиота толстой кишки беременных.

## ЛИТЕРАТУРА

- Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Взаимодействие кишечной микрофлоры с Toll-подобными рецепторами в норме и патологии // Иммунология. – 2009. – № 5. – С. 317–320.
- Булатова Е.М., Нетребенко О.К., Волкова И.С., Лобанова-Дейн Е.А. Становление и динамика кишечной и риски нарушений микробиоты в младенчестве: факторы влияния // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 5. – С. 112–118.
- Еникеева Ю.Д., Ахмадеева Э.Н. Влияние способа родоразрешения на процессы постнатальной адаптации новорожденных детей // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 5. – С. 145–150.
- Ипполитова Л.И. Особенности гормональной адаптации новорожденных, извлеченных путем операции кесарева сечения // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 1. – С. 31–36.
- Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Покровская М.С. Микроэкология влагалища. Микробиоценоз в норме, при патологических состояниях и способы его коррекции. – М., 2005. – С. 1–5.
- Кудрявцева Л.В., Ильина Е.Н. Бактериальный vaginosis // Пособие для врачей. – М. 2001. – 27 с.
- Меньшиков В.В. Методики клинических лабораторных исследований: Справочное пособие. – М.: Лабора, 2009. – Т. 3. – 880 с.
- Николаева И.В., Анохин В.А., Купчихина Л.А. Формирование кишечной микрофлоры у детей, рожденных естественным и оперативным путем // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90. – С. 852–856.
- Радзинский В.Е. и др. Эффективная коррекция нарушений биоценоза влагалища вне и во время беременности: Почему это важно и что нового? // Доктор. ру. – 2010. – Т. 58, № 7, Ч. 1. – С. 20–26.
- Радзинский В.Е. Репродуктивное здоровье женщин России // Экология и жизнь. – 2012. – № 6. – С. 7.
- Рошаль Л.М. Публичная декларация целей и задач МЗ РФ. – 2013.
- Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника у детей. – М.: Компания Боргес, 2006. – 236 с.
- Фролова Н.А. Особенности формирования микробиоценоза детей раннего возраста в зависимости от микробного пейзажа кишечника матери: автореф. дис... канд. мед. наук. – Смоленск, 2001. – С. 28.
- Biasucci G, Benenati B, Morelli L. et al. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria // Nutrion. – 2008. – Vol. 138. – P. 1796–1800.
- Dominguez-Bello M., Costello E.K., Contreras M., Magris M. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns // PNAS. – 2010. – Vol. 107, N 26. – P. 11 971–11 975.
- Gosalbes M.J., Durban A., M. Pignatelli, JJ Abellan Metatranscriptomic approach to analyze the functional human gut microbiota // PLoS One. – 2011. – Vol. 6 (3). – P. 17–44.

17. Mshvildadze M., Neu J., Shuster J., Theriague D. et al. Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques // *J. Pediatrics* – 2010. – Vol. 156, N 1. – P. 20–25.

## DEVELOPMENT OF MICROBIOTA IN THE LARGE INTESTINE OF NEWBORNS DEPENDING ON VARIOUS DELIVERY METHODS

Naboka Yu. L., Rymashevskiy A. N., Svirava E. G., Vasilyeva L. I., Bragina L. Ye., Chernitskaya M. L., Dzhalagoniya K.T.

◆ **Resume.** We have examined 96 conditionally healthy primagravidae and 96 newborns. Group 1 (n=51): gravidae with normal course of pregnancy and delivery, group 2 (n=45): gravidae with normal course of pregnancy and deliveries by caesarian

section (indications for the operation – severe myopia), group 3 (n=51): newborns from gravidae of group 1, group 4 (n=45): newborns from gravidae of group 2. Purpose: study of the development of microbiota in the large intestine of newborns depending on various delivery methods. *Enterococcus* sp. (58,2%), *S. epidermidis* (55,7%), *Corynebacterium* sp. (53,1%), *E. coli* (41,7%) dominated in meconium microbiota. By the day 5 in group 3 we registered more frequently ( $p < 0,05$ ) *Bifidobacterium* sp., *Corynebacterium* sp., *E. coli*, in group 4 – *Klebsiella* sp. Independently from the delivery method, by day 5 we observed in the feces of newborns increased ( $p < 0,5$ ) content of *Bifidobacterium* sp., *Lactobacillus* sp., *E. coli*, *Enterococcus* sp., and *S. aureus*.

◆ **Key words:** gravidae; newborns; meconium; large intestine microbiota.

### ◆ Информация об авторах

**Набока Юлия Лазаревна** – д-р мед. наук, профессор. Кафедра микробиологии и вирусологии № 1. ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: nagu22@mail.ru.

**Рымашевский Александр Николаевич** – д-р мед. наук, профессор. Кафедра акушерства и гинекологии №1. ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.

**Свирава Этери Гонериевна** – канд. мед. наук, врач-гинеколог, отделение гинекологии. ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: svirava@mail.ru.

**Васильева Лариса Ивановна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии и вирусологии №1. ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: nagu22@mail.ru.

**Брагина Лидия Елисеевна** – канд. мед. наук, доцент. Кафедра микробиологии и вирусологии № 1. ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: nagu22@mail.ru.

**Черницкая Марина Леонидовна** – канд. мед. наук, ассистент. Кафедра микробиологии и вирусологии № 1. ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: nagu22@mail.ru.

**Джалагония Ксения Теймуразовна** – ассистент. Кафедра микробиологии и вирусологии № 1. ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: nagu22@mail.ru.

**Naboka Yuliya Lazarevna** – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Microbiology and Virusology Chair N 1. Rostov State Medical University of the Russian Federation Ministry of Public Health. 29, Nakhichevanskiy pereulok, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: nagu22@mail.ru.

**Rymashevskiy Aleksandr Nikolayevich** – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of Obstetrics and Gynecology Chair N 1. Rostov State Medical University of the Russian Federation Ministry of Public Health. 29, Nakhichevanskiy pereulok, Rostov-on-Don, 344022, Russia.

**Svirava Eteri Goneriyevna** – MD, PhD, Gynaecologist, Gynecology Department. Rostov State Medical University of the Russian Federation Ministry of Public Health. 29, Nakhichevanskiy pereulok, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: svirava@mail.ru.

**Vasilyeva Larisa Ivanovna** – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of Chair Microbiology and Virusology N 1. Rostov State Medical University of the Russian Federation Ministry of Public Health. 29, Nakhichevanskiy pereulok, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: nagu22@mail.ru.

**Bragina Lidiya Yeliseyevna** – Candidate of Science (Medicine), Associate Professor, Microbiology and Virusology Chair N 1. Rostov State Medical University of the Russian Federation Ministry of Public Health. 29, Nakhichevanskiy pereulok, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: nagu22@mail.ru.

**Chernitskaya Marina Leonidovna** – MD, PhD, Assistant Professor, Microbiology and Virusology Chair N 1. Rostov State Medical University of the Russian Federation Ministry of Public Health. 29, Nakhichevanskiy pereulok, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: nagu22@mail.ru.

**Dzhalagoniya Kseniya Teymurazovna** – Assistant Professor, Microbiology and Virusology Chair N 1. Rostov State Medical University of the Russian Federation Ministry of Public Health. 29, Nakhichevanskiy pereulok, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: nagu22@mail.ru.