

УДК 616.345-053.32

## ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

© 2013 г. О. Г. Малыгина, Т. А. Бажукова, Е. В. Лобанова, Г. Н. Чумакова

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

Изучено формирование микробиоценоза толстой кишки у 58 недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела на этапе выхаживания в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей Областной детской клинической больницы им. П. Г. Выжлецова г. Архангельска с октября 2009 по июнь 2011 года. Выявлены факторы, влияющие на становление микробиоценоза изучаемого биотопа. К моменту выписки из стационара микробиоценоз толстой кишки является не сформированным: отмечается дефицит облигатной микрофлоры (бифидо-, лактофлоры, кишечной палочки) при высоком уровне энтерококков. Пребывание в стационаре способствует контаминации новорожденного золотистым стафилококком, энтеробактериями и неферментирующими грамотрицательными микроорганизмами. На формирование микробиоценоза влияют длительность госпитализации, особенно в отделении реанимации, вид вскармливания и биокоррекция пробиотиками.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, низкая масса тела (менее 1 500 г), микробиоценоз толстой кишки, вид вскармливания, госпитализация

Последние десятилетия ознаменовались большим научно-исследовательским и клиническим интересом к вопросу формирования кишечного микробиоценоза новорожденных. Влияние нормальной флоры кишечника на здоровье и развитие новорожденного имеет большое значение: это борьба с авитаминозом и ферментативными расстройствами; эндогенный синтез нуклеотидов, незаменимых кислот; регуляция процессов адаптации; снижение риска заболевания кишечными инфекциями и формирование защитного барьера слизистой оболочки кишечника. Становление и функциональное развитие желудочно-кишечной экосистемы новорожденного начинается с момента рождения и динамично меняется с возрастом [6]. На процессы формирования кишечной микрофлоры могут оказывать влияние различные факторы — гестационный возраст ребенка, способ родоразрешения, сроки прикладывания ребенка к груди, характер питания, санитарно-гигиенические условия и др. [2, 8, 9]. В последние годы в многочисленных исследованиях показано снижение количества бифидофлоры и наличие условно-патогенной микрофлоры у детей, рожденных в крупных городских центрах родовспоможения [6, 8].

По данным И. П. Антиповой [1], выявлен дисбактериоз кишечника у всех обследованных недоношенных детей на первом месяце жизни независимо от вида вскармливания.

В Архангельске за последние 15 лет было проведено два крупных исследования по оценке формирования микробиоценозов у доношенных новорожденных детей при различных способах родоразрешения, отмечено более позднее заселение облигатными представителями нормофлоры [3–5, 7].

В последние годы большое внимание уделяется выхаживанию недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Большинство детей данной группы требуют длительного периода выхаживания в условиях стационара, пребывание в котором может оказывать влияние на формирование нормофлоры кишечника. К сожалению, работ, посвященных комплексному изучению становления нормальной микрофлоры кишечника у недоношенных детей с массой тела менее 1 500 г, мы не нашли, следовательно, актуальность данной темы несомненна.

Целью исследования явилось изучение формирования микрофлоры толстой кишки у недоношенных детей с массой менее 1 500 г при рождении и оценка факторов, влияющих на её формирование.

### Методы

Проведено обследование 58 недоношенных детей, находящихся на этапе выхаживания в отделении патологии новорожденных и не-

доношенных детей Областной детской клинической больницы им. П. Г. Выжлецова (ОДКБ) г. Архангельска с октября 2009 по июнь 2011 года. Средний срок гестации составил 30 недель (от 25 до 36). Родились через естественные родовые пути 24 ребенка (41,4 %), путем кесарева сечения — 34 (58,6 %). Масса тела при рождении колебалась от 750 до 1 500 г (средний показатель 1 248 г). Из родильных домов города и области в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей переведено 25 детей, из отделения реанимации новорожденных детей (ОРН) ОДКБ — 33 ребенка. Средний возраст детей при поступлении в отделение составил 15 дней (колебания от 2 до 64 дней). Средний возраст детей при выписке составил 56 дней (колебания от 26 до 110 дней). В отделении пробиотик (бифидумбактерин) назначался 21 ребенку (36,2 %), соответственно 37 детям (63,8 %) пробиотик не назначался. На грудном вскармливании при поступлении в отделение находилось 17 детей (29,3 %), на искусственном — 41 ребенок (70,7 %). К выписке из стационара 26 детей (44,8 %) находилось на грудном молоке, а 32 ребенка (55,2 %) на искусственном вскармливании.

Данное исследование является открытым когортным проспективным. Обследованию подлежали дети, родившиеся раньше предполагаемого срока, весом 1 500 г и менее, находившиеся на лечении и выхаживании в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей ОДКБ.

Основные методы исследования: изучение анамнеза обследованных детей с помощью специально разработанных анкет; микробиологическое обследование детей при поступлении и при выписке из отделения. Проводился количественный и качественный учет микробной флоры содержимого толстой кишки. Количественный учет проводили путем мерного высева из исходного материала и/или из стандартных разведений на поверхность плотных питательных сред в количестве 0,03 мл бактериологической петлей  $d$  0,3 см и на жидкие питательные среды в объеме 1,0 мл разведения. Качественный состав микрофлоры определялся путем посева исследуемого материала на дифференциально-диагностические среды.

Исследование количественного и качественного микробного пейзажа толстой кишки проводилось по методике, предложенной Московским НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Габрического и отраслевого стандарта [10]. Для этого готовили стандартные разведения от  $10^1$  до  $10^{11}$  и производили посев разведений на среды: 1 разведение — фенилаланиновый агар; 1, 3 — маннит-солевой агар (МСА), Сабуро; цельный материал, 1, 3, 5 — среда Эндо; 1, 3, 5 — кровяной агар, MRS; цельный материал, 1 — среда Плоскирева; висмут-сульфит агар; 1, 3, 5, 7, 9 (при выписке из отделения) — бифидум среда; 3, 5, 7 — среда Шадлера; 3, 5, 7, 9 — среда Калины. Все исследования проводились на базе лаборатории клинической микробиологии и ПЦР-диагностики ЦНИЛ

Северного государственного медицинского университета г. Архангельска.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы SPSS (v. 18.0). Проверка на нормальность распределения данных проводилась с помощью описательной статистики (Ме-медианы, M-среднего арифметического), с использованием статистических критериев (Шапиро — Уилка) и графически (гистограммы и квантильные диаграммы). Для сравнения количественных данных в двух связанных выборках использовался непараметрический критерий Вилкоксона. При сравнении количественных данных в двух независимых группах применялся непараметрический критерий Манна — Уитни. Для выявления зависимостей между показателями были вычислены бивариантные коэффициенты корреляции Пирсона (для нормального распределения) и коэффициент Спирмена (для прочих). Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез принимали менее 0,05.

### Результаты

Исследование микрофлоры толстой кишки у детей при поступлении в отделение (табл. 1) позволило выявить дефицит облигатных представителей. Кишечная палочка регистрировалась у 3 человек (5,2 %) и составила 0,19 lg КОЕ/г; бифидобактерии определялись у 28 детей (48,3 %) в количестве 1,79 lg КОЕ/г; лактобактерии выявлялись у 5 детей (8,6 %) — 0,58 lg КОЕ/г. Энтерококки были выявлены у 32 детей (55,2 %) — 4,97 lg КОЕ/г, с преобладанием *E. faecium*. Анаэробные представители (бактериоды и клостридии) составили 2,09 и 1,0 lg КОЕ/г соответственно. Стафилококки были выявлены почти у половины детей (29 человек — 50 %) в количестве 6,53 lg КОЕ/г с преобладанием *S. epidermidis* (75,9 %). Грибы рода *Candida* отмечены в 37,9 % случаев (22 ребенка). В половине случаев (50,0 %) превалировала *Candida tropicalis*. Грамотрицательные бактерии (ГОб) при поступлении в отделение регистрировались у 11 человек (19,0 %) и составили 5,71 lg КОЕ/г. Среди ГОб выявлены представители 6 родов (*Klebsiella*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Hafnia*). Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ) обнаружены у 12 человек (20,7 %) в количестве 7,11 lg КОЕ/г и представлены тремя родами (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Moraxella*). В четырех случаях (6,9 %) была выявлена ассоциация ГОб и НГОБ.

Изучение влияния способа родоразрешения на формирование микробиоценоза кишечника (табл. 2) показало, что несколько выше был уровень *E. coli* и бифидобактерий у детей, рожденных через естественные родовые пути. Численность лактобактерий, энтерококков и стафилококков была равноценной у всех детей. Уровень бактериодов выше в группе детей, рожденных путем кесарева сечения. Уровень НГОБ у детей, рожденных естественным путем, был выше, чем у детей после кесарева сечения ( $U = 307,5$ ,  $Z = -2,2$ ,  $p = 0,025$ ).

Таблица 1

Характер микробной флоры толстой кишки у недоношенных детей в условиях стационара г. Архангельска

Микроорганизмы	При поступлении в отделение		При выписке из отделения	
	lg КОЕ/г	%	lg КОЕ/г	%
Бифидобактерии	1,79	48,3	7,77***	100
Лактобактерии	0,58	8,6	2,06**	29,3
Энтерококки	4,97	55,2	9,19***	93,1
E. coli	0,19	5,2	4,6***	67,2
Бактероиды	2,09	100	3,24***	100
Клостридии	1,00	100	1,66***	100
Стафилококки	6,53	50	5,92**	25,9
S.epidermidis	6,39	75,9	6,68*	60
S. haemolyticus	6,63	24,1	0*	0
S. hominis	7,93	3,4	0	0
S. saprophyticus	0	0	5,41	13,3
S. aureus	0	0	4,46	26,7
ГОБ	5,71	19	6,67***	69
Klebsiella	6,29	27,3	7,94**	35
Enterobacter	6,70	18,2	6,58	22,5
Citrobacter	2,61	18,2	4,70	7,5
Serratia	6,06	18,2	6,41**	37,5
Proteus	6,52	9,1	5,5	5
Hafnia	6,72	9,1	0	0
Providencia	0	0	7,87	5
НГОБ	7,11	20,7	7,71*	3,4
Pseudomonas	7,14	66,7	7,72	100
Acinetobacter	7,15	16,7	0	0
Moraxella	6,99	16,7	0	0
Грибы рода Candida	5,06	37,9	4,88***	5,2
C. albicans	5,19	27,2	0*	0
C. tropicalis	4,69	50	4,88*	5,2
C. krusei	6,26	13,6	0	0
C. intermedius	4,11	9,1	0	0

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Сравнение показателей микрофлоры толстой кишки у детей в зависимости от госпитализации в неонатальной реанимации (табл. 3) выявило, что уровень бифидо- и лактофлоры был значительно выше у детей, не прошедших реанимацию. Подобная закономерность установлена для стафилококков за счет *S. epidermidis* и *S. hominis*. Уровень грибов рода *Candida* отмечался выше у детей после ОРН с преобладанием *C. krusei*, *C. tropicalis* и *C. intermedius* в сравнении с детьми без госпитализации в ОРН с преобладанием *C. albicans*. Количественные показатели ГОБ были выше в группе детей без госпитализации в ОРН, но частота встречаемости в два раза выше у детей после ОРН. Микробный пейзаж указанных представителей шире у детей, перенесших неонатальную реанимацию, и представлен пятью родами в сравнении с тремя без ОРН. Показатели НГОБ были статистически значимо выше у детей после ОРН ( $U = 287$ ,  $Z = -2,783$ ,  $p = 0,005$ ) преимущественно за счет *P. aeruginosa* (63,6 %).

Анализ характера микрофлоры толстой кишки

Таблица 2

Характер микробной флоры толстой кишки у недоношенных детей в зависимости от родоразрешения

Микроорганизмы	Через естественные пути (n = 24, 41,4 %)		Кесарево сечение (n = 34, 58,6 %)	
	lg КОЕ/г	%	lg КОЕ/г	%
Бифидобактерии	2,29	50	1,44	47
Лактобактерии	0,47	8,3	0,65	8,8
Энтерококки	4,84	54,2	5,06	55,9
E. coli	0,34	4,2	0,09	5,9
Бактероиды	2,04	100	2,12	100
Клостридии	1,00	100	1,00	100
Стафилококки	6,47	45,8	6,57	50
ГОБ	6,24	25	5,06	14,7
НГОБ	7,61	33,3	6,12*	11,8
Грибы рода Candida	6,13	37,5	4,52	32,4

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

Таблица 3

Характер микробной флоры толстой кишки у недоношенных детей в зависимости от госпитализации в отделение реанимации новорожденных

Микроорганизмы	Госпитализация в ОРН (n = 33, 56,9%)		Без госпитализации в ОРН (n = 25, 43,1%)	
	lg КОЕ/г	%	lg КОЕ/г	%
Бифидобактерии	1,7	42,4	1,92	56
Лактобактерии	0,21	3,0	1,06	16,0
Энтерококки	4,67	51,5	5,75	60,0
E. coli	0,34	9,1	0,0	0,0
Бактероиды	2,12	100	2,04	100
Клостридии	1,00	100	1,00	100
Стафилококки	6,42	45,5	7,15	60
ГОБ	5,52	24,2	6,64	12,0
НГОБ	7,27	33,3	5,72*	4,0
Грибы рода Candida	5,28	45,5	4,81	28,0

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

при поступлении в отделение в зависимости от вида вскармливания (табл. 4) показал, что среди облигатных представителей только уровень лактобактерий был выше у детей на грудном вскармливании (11,8 %). Уровень стафилококков имел одинаковые значения, но частота отмечена выше на грудном вскармливании (64,7 %); видовой спектр шире на искусственном вскармливании. Условно-патогенные микроорганизмы чаще и в большем количестве регистрировались у детей на искусственном вскармливании. Так, ГОБ выявлялись в 24,4 % случаев в сравнении с детьми на грудном молоке – 5,9 %. На искусственном вскармливании выявлено разнообразие ГОБ (*Citrobacter*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Hafnia*), а у детей на грудном вскармливании выделяли только *Klebsiella*. Подобная закономерность установлена и в отношении НГОБ – выше количество микроорганизмов и шире спектр в группе детей на искусственном вскармливании (*Acinetobacter*, *Moraxella*, *Pseudomonas*), на грудном вскармливании – *Acinetobacter*. Среди грибов рода *Candida* у

детей только на искусственном вскармливании высеивали грибы *C. krusei* (6,26 lg КОЕ/г, 20,0 %) и *C. intermedius* (4,11 lg КОЕ/г, 13,3 %).

Таблица 4

**Характер микробной флоры толстой кишки у недоношенных детей при поступлении (числитель) и при выписке из отделения (знаменатель) в зависимости от вида вскармливания, lg КОЕ/г**

Микроорганизмы	Вид вскармливания	
	Грудное (n = 17/26)	Искусственное (n = 41/32)
Бифидобактерии	1,7 / 7,73	1,83 / 7,78
Лактобактерии	0,69 / 2,92	0,53 / 1,36*
Энтерококки	5,28 / 8,1	4,84 / 10,05
<i>E. coli</i>	0 / 4,78	0,28 / 4,7
Бактероиды	2,06 / 3,12	2,0 / 3,33
Клостридии	1 / 1,27	1 / 1,97*
Стафилококки	6,69 / 6,04	6,42 / 5,78
ГОБ	4,52 / 6,8	5,83 / 8,24
НГОБ	5,72 / 8,43	7,24 / 7,0
Грибы рода <i>Candida</i>	4,51 / 4,88	5,21 / 0*

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

К выписке из отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ОДКБ отмечено заселение облигатными представителями, но показатели не достигают возрастной нормы (см. табл. 1). Кишечная палочка выявлялась у 39 человек (67,2 %) в количестве 4,6 lg КОЕ/г ( $Me = 6,36$  lg КОЕ/г,  $Q1 = 0,00$ ;  $Q2 = 8,30$ ), различия были статистически значимы ( $T = 2,00$ ;  $Z = -5,201$ ;  $p = 0,001$ ); бифидобактерии регистрировали у всех детей (100 %) в количестве 7,77 lg КОЕ/г ( $Me = 9,00$  lg КОЕ/г,  $Q1 = 7,00$ ;  $Q2 = 9,00$ ;  $T = 7,50$ ;  $Z = -6,410$ ;  $p = 0,001$ ); численность лактобактерий возросла до 2,06 lg КОЕ/г ( $Me = 0,00$  lg КОЕ/г,  $Q1 = 0,00$ ;  $Q2 = 6,01$ ;  $T = 42,00$ ;  $Z = -2,556$ ;  $p = 0,011$ ). Уровень энтерококков к выписке увеличился в два раза и составил 9,19 lg КОЕ/г ( $Me = 10,75$  lg КОЕ/г,  $Q1 = 7,65$ ;  $Q2 = 11,52$ ;  $T = 205,50$ ;  $Z = -4,730$ ;  $p = 0,001$ ). Чаще встречались одновременно два вида энтерококка (*E. faecium* и *E. faecalis*). Численность бактериоидов составила 3,24 lg КОЕ/г ( $Me = 2,00$  lg КОЕ/г,  $Q1 = 2,00$ ;  $Q2 = 5,3$ ;  $T = 0,00$ ;  $Z = -3,825$ ;  $p = 0,001$ ); клостридий 1,66 lg КОЕ/г ( $Me = 1,00$  lg КОЕ/г,  $Q1 = 1,00$ ;  $Q2 = 1,25$ ;  $T = 0,00$ ;  $Z = -3,557$ ;  $p = 0,001$ ). К выписке из отделения частота стафилококков уменьшилась до 25,9 % за счет *S. haemolyticus* и *S. hominis*, но количество их осталось практически на прежнем уровне 5,92 lg КОЕ/г ( $Me = 0,00$  lg КОЕ/г,  $Q1 = 0,00$ ;  $Q2 = 3,25$ ;  $T = 156,50$ ;  $Z = -2,773$ ;  $p = 0,006$ ). За период госпитализации произошло заселение *S. aureus* в 26,7 % случаев и численность его составило 4,46 lg КОЕ/г. Произошло снижение контаминации грибами *Candida* до 5,2 %, но количество их осталось без изменения 4,88 lg КОЕ/г и представлены они одним видом *C. tropicalis* ( $Me = 0,00$  lg КОЕ/г,

$Q1 = 0,00$ ;  $Q2 = 0,00$ ;  $T = 19,00$ ;  $Z = -3,490$ ;  $p = 0,001$ ). В 3,5 раза чаще регистрировали ГОБ при выписке из отделения (69,0 %) с одновременным увеличением количества до 6,67 lg КОЕ/г ( $Me = 5,45$  lg КОЕ/г,  $Q1 = 0,00$ ;  $Q2 = 8,04$ ;  $T = 104,00$ ;  $Z = -4,565$ ;  $p = 0,001$ ). В 12,5 % случаев регистрировались одновременно два вида ГОБ. Высокая частота (37,5 %) встречаемости отмечена в отношении *Serratia* в количестве 6,41 lg КОЕ/г ( $Me = 0,00$  lg КОЕ/г,  $Q1 = 0,00$ ;  $Q2 = 3,00$ ;  $T = 19,00$ ;  $Z = -2,726$ ;  $p = 0,006$ ). *Klebsiella* встречалась с частотой 35,0 %, но выросло ее количество до 7,94 lg КОЕ/г ( $Me = 0,00$  lg КОЕ/г,  $Q1 = 0,00$ ;  $Q2 = 0,750$ ;  $T = 18,00$ ;  $Z = -2,585$ ;  $p = 0,01$ ). С меньшей частотой встречались *Enterobacter* (22,5 %), *Citrobacter* (7,5 %), *Protococcus* (5,0 %), *Providencia* (5,0 %). Частота НГОБ к выписке из отделения снизилась до 3,4 %, но сохранялось высокое их количество 7,71 lg КОЕ/г ( $Me = 0,00$  lg КОЕ/г,  $Q1 = 0,00$ ;  $Q2 = 0,00$ ;  $T = 13,00$ ;  $Z = -2,272$ ;  $p = 0,023$ ). НГОБ представлены двумя видами: *P. aeruginosa* и *P. putida*.

При сравнении показателей микрофлоры толстой кишки у детей при поступлении и при выписке из стационара в зависимости от вида вскармливания (см. табл. 4) отмечено, что к выписке уровень кишечной палочки и бифидобактерий возрос в 4 раза, но показатели не зависели от вида вскармливания и не достигали возрастной нормы. Уровень лактобактерий регистрировался выше у детей на грудном вскармливании и составил 2,92 lg КОЕ/г ( $U = 318$ ,  $Z = -1,905$ ,  $p = 0,057$ ). К выписке численность энтерококков возросла с превалированием у детей на искусственном вскармливании до 10,05 lg КОЕ/г. Показатели анаэробов в начале госпитализации были равнозначны у всех детей, а к выписке отмечен рост их у детей на искусственном вскармливании до 3,33 lg КОЕ/г у бактериоидов и до 1,97 lg КОЕ/г у клостридий ( $U = 317$ ,  $Z = -2,078$ ,  $p = 0,038$ ). Показатели стафилококков оставались практически на одинаковом уровне у всех детей независимо от вида вскармливания как при поступлении, так и при выписке (от 5,78 до 6,69 lg КОЕ/г), но частота встречаемости выше у детей на грудном молоке (при поступлении 64,7 %, при выписке 30,8 %). На протяжении всей госпитализации в стационаре преобладал *S. epidermidis*. К выписке отмечено заселение *S. aureus* с преобладанием у детей на грудном вскармливании (4,53 lg КОЕ/г, 37,5 %). Уровень грибов рода *Candida* в начале госпитализации был выше у детей на искусственном вскармливании (5,21 lg КОЕ/г), видовой состав представлен *C. albicans*, *C. krusei*, *C. intermedius*, *C. tropicalis*. К выписке из отделения произошла элиминация *C. albicans*, *C. krusei*, *C. intermedius*, регистрировалась только *C. tropicalis* у детей на грудном молоке в количестве 4,88 lg КОЕ/г ( $U = 368$ ,  $Z = -1,955$ ,  $p = 0,051$ ). Число ГОБ было ниже

у детей на грудном молоке и при поступлении (4,52 lg КОЕ/г), и при выписке (5,83 lg КОЕ/г) из отделения в сравнении с детьми на искусственном вскармливании: 6,8 lg КОЕ/г при поступлении, 8,24 lg КОЕ/г при выписке. В начале госпитализации у детей на грудном молоке определялась только *Klebsiella*, на искусственном вскармливании *Citrobacter*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Hafnia*. Уровень НГОБ с широким спектром микроорганизмов (7,24 lg КОЕ/г) при поступлении выше у детей на искусственном вскармливании. К выписке он был несколько выше у детей на грудном молоке (8,43 lg КОЕ/г), но определялся непатогенный представитель — *P. putida*. У детей же на искусственном вскармливании регистрировалась *P. aeruginosa*.

В зависимости от приема пробиотиков к выписке из отделения статистически значимых различий облигатных показателей микрофлоры не выявлено (табл. 5). У детей, не принимавших бифидумбактерин, на порядок выше был уровень бактериоидов (3,45 lg КОЕ/г и 2,85 lg КОЕ/г), несколько выше уровень стафилококков (6,49 lg КОЕ/г) и на два порядка выше уровень ГОБ (7,89 lg КОЕ/г,  $U = 270,5$ ,  $Z = -1,939$ ,  $p = 0,052$ ). Отмечали разнообразие ГОБ: *Citrobacter*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*. НГОБ регистрировали только у детей, не принимавших препарат (7,72 lg КОЕ/г), и представлены они *P. aeruginosa* и *P. putida*. На фоне приема пробиотика у 5 детей произошла элиминация *P. aeruginosa*.

Таблица 5

Характер микробной флоры толстой кишки у недоношенных детей в зависимости от приема пробиотика

Микроорганизмы	С пробиотиком (n=21; 26,2%)		Без пробиотика (n=37; 63,8%)	
	lg КОЕ/г	%	lg КОЕ/г	%
Бифидобактерии	7,29	100	7,78	100
Лактобактерии	1,28	19	2,5	35,1
Энтерококки	9,32	90,5	9,11	94,6
<i>E. coli</i>	5,24	71,4	4,24	54,1
Бактероиды	2,85	100	3,45	100
Клостридии	1,71	100	1,62	100
Стафилококки	5,4	33,3	6,49	21,6
ГОБ	5,33	71,4	7,89	78,3*
НГОБ	0	0	7,72	5,4
Грибы рода <i>Candida</i>	4,88	14,3	0	0*

Примечание. \* —  $p < 0,05$ .

Нами проведен корреляционный анализ срока гестации и показателей микрофлоры толстой кишки у детей при поступлении в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей. Анализ показал наличие статистически значимой обратной корреляционной связи между сроком родов и уровнем НГОБ ( $\rho = -0,28$ ;  $p = 0,033$ ,  $n = 58$ ).

Корреляционный анализ массы тела при рождении и показателей микрофлоры толстой кишки у

детей при поступлении в отделение выявил наличие статистически значимой прямой корреляционной связи между массой тела и уровнем лактобактерий ( $\rho = 0,264$ ;  $p = 0,045$ ,  $n = 58$ ).

Корреляционный анализ продолжительности госпитализации в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей и показателей микрофлоры толстой кишки у детей при выписке выявил статистически значимую связь между продолжительностью госпитализации и численностью НГОБ ( $\rho = 0,281$ ;  $p = 0,033$ ,  $n = 58$ ).

### Обсуждение результатов

Микробиоценоз толстой кишки к моменту выписки из стационара после выхаживания недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении является несформированным. Отмечался дефицит бифидо-, лактофлоры и кишечной палочки. Уровень энтерококков приобретает значения выше возрастной нормы, с преимущественным выделением *E. faecium*. За период госпитализации происходит обсеменение *S. aureus*. Следует обратить внимание на увеличение количества ГОБ ( $p < 0,001$ ) и НГОБ ( $p < 0,05$ ) к выписке из стационара. Полученные нами данные соотносятся с данными литературы по несформированности микроэкологии толстой кишки у новорожденных детей. Однако дефицит облигатных представителей у недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела глубже [1–4, 7].

По данным нашего исследования, на формирование микрофлоры влияют следующие факторы: способ родоразрешения, госпитализация в отделении реанимации новорожденных детей (у детей, прошедших ОРН, выше уровень ГОБ, НГОБ и ниже показатели лакто- и бифидофлоры), вид вскармливания (на грудном молоке выше показатели лактобактерий), биокоррекция пробиотиками (на фоне приема бифидумбактерина происходила элиминация НГОБ, снижение уровня ГОБ и анаэробов). Эти данные также подтверждаются корреляционным анализом, который констатирует факт, что срок гестации, масса тела и длительность нахождения в стационаре влияют на контаминацию патогенными микроорганизмами.

### Список литературы.

1. Антипова И. П. Состояние микробного биоценоза кишечника недоношенных новорожденных детей при различных видах вскармливания : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2005. 24 с.
2. Ахмадеева Э. Н., Амирова В. Р., Брюханова О. А. Особенности микробного пейзажа новорожденных в зависимости от способа родоразрешения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006. № 5. С. 19–21.
3. Буланов Р. Л., Чумакова Г. Н., Бажукова Т. А., Лебедева О. В. Клинико-микробиологическая характеристика диалы «мать — дитя» при оперативном родоразрешении // Экология человека. 2008. № 7. С. 18–23.
4. Буланов Р. Л. Особенности клинико-микробиологической адаптации новорожденных при оперативном родоразрешении : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Архангельск, 2008. 22 с.

5. Буланов Р. Л., Чумакова Г. Н., Бажукова Т. А., Лебедева О. В. Особенности формирования микроэкологии новорожденных при абдоминальном родоразрешении // Экология человека. 2008. № 9. С. 37–41.

6. Кешшмян Е. С., Бердникова Е. К. Микробиоценоз кишечника у детей раннего возраста: факторы, влияющие на его становление, роль видов вскармливания // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009. № 5. С. 20–24.

7. Лебедева О. В. Формирование микроэкологического статуса новорожденных и факторы, влияющие на него в неонатальном периоде : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Архангельск, 2000. 19 с.

8. Николаева И. В., Анохин В. А., Айнутдинова И. А. Кишечная микрофлора у здоровых детей раннего возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009. № 2. С. 30–33.

9. Николаева И. В., Бондаренко В. М., Фиалкина С. В., Коновалова Г. Н., Купчихина Л. А., Анохин В. А. Влияние микрофлоры матери на состав микроценоза кишечника ребенка в период грудного вскармливания // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. 2008. № 5. С. 87–92.

10. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003. Приказ Минздрава России от 09.06.2003 г. № 2.

#### References

1. Antipova I. P. *Sostoyanie mikrobnogo biotsenoza kishechnika nedonoshennykh novorozhdennykh detei pri razlichnykh vidakh vskarmlyvaniya (avtoref. kand. dis.)* [State of colon microbial biocenosis in preterm newborn infants in different feeding types (Author's Abstract of Candidate Thesis)]. Moscow, 2005, 24 p. [in Russian]

2. Akhmadeeva E. N., Amirova V. R., Bryukhanova O. A. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2006, no. 5, pp. 19-21. [in Russian]

3. Bulanov R. L., Chumakova G. N., Bazhukova T. A., Lebedeva O. V. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008, no. 7, pp. 18-23. [in Russian]

4. Bulanov R. L. *Osobennosti kliniko-mikrobiologicheskoi adaptatsii novorozhdennykh pri operativnom rodorazreshenii (avtoref. kand. dis.)* [Features of clinical-microbiological adaptation of newborns in operative delivery (Author's Abstract of Candidate Thesis)]. Arkhangelsk, 2008, 22 p. [in Russian]

5. Bulanov R. L., Chumakova G. N., Bazhukova T. A., Lebedeva O. V. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008, no. 9, pp. 37-41. [in Russian]

6. Keshishyan E. S., Berdnikova E. K. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2009, no. 5, pp. 20-24. [in Russian]

7. Lebedeva O. V. *Formirovanie mikroekologicheskogo statusa novorozhdennykh i faktory, vliyayushchie na nego v neonatal'nom periode (avtoref. kand. dis.)* [Formation of newborns' microecological status and factors affecting it

in neonatal period (Author's Abstract of Candidate Thesis). Arkhangelsk, 2000, 19 p. [in Russian]

8. Nikolaeva I. V., Anokhin V. A., Ainutdinova I. A. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2009, no. 2, pp. 30-33. [in Russian]

9. Nikolaeva I. V., Bondarenko V. M., Fialkina S. V., Konovalova G. N., Kupchikhina L. A., Anokhin V. A. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii i immunologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology]. 2008, no. 5, pp. 87-92. [in Russian]

10. *Otraslevoi standart «Protokol vedeniya bol'nykh. Disbakterioz kishechnika» (OST 91500.11.0004-2003. Prikaz Minzdrava Rossii ot 09.06.2003 g. № 2* [Industry Standard "Patient Management Protocol. Intestinal Dysbacteriosis" (IS 91500.11.0004-2003. Order of Ministry of Healthcare of Russia of 09.06.2003 N 2)]. [in Russian]

#### FORMATION OF COLON MICROBIOCENOSIS IN PRETERM INFANTS WITH LOW AND EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT IN HOSPITAL

O. G. Malygina, T. A. Bazhukova, E. V. Lobanova, G. N. Chumakova

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

The formation of microbiocenosis of the colon in 58 preterm infants with low and extremely low body weight at the stage of nursing in the Department of Pathology of Newborn and Premature Babies in the Vyzhetsov Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital has been studied from October 2009 till June 2011. There have been detected factors influencing formation of microecology of the studied habitat. By the time of discharge from the hospital, the colon microbiocenosis was not formed: a deficit of obligate microflora (bifidobacteria, lactoflora, E. coli) and a high level of enterococci were registered. The hospital stay contributed to contamination of the infants by S. aureus, Enterobacteriaceae and nonfermentative gram-negative microorganisms. The formation of the microbiocenosis was affected by duration of hospitalization, especially in the Intensive Care Unit, a type of feeding and biocorrection with probiotics.

**Keywords:** preterm babies, low birth weight (less than 1500gr), colon microbiocenosis, type of feeding, hospitalization

#### Контактная информация:

Малыгина Ольга Геннадьевна – ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

E-mail: olgakasatcina@rambler.ru