

На правах рукописи

**ШАЙХИЕВА**

Гульнара Сиреневна

**КЛИНИКО - БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОЛОНИЗАЦИИ  
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ  
ПУТЕМ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ**

14.01.08 – педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Казань – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент **Николаева Ирина Венидиктовна**

**Официальные оппоненты:**

**Мазанкова Людмила Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней

**Бельмер Сергей Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «13» марта 2020 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.034.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, г. Казань, ул. Бутлерова 49 б).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49 б) и на сайте ([www.kazangmu.ru](http://www.kazangmu.ru)) ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Хасанова Гульшат Рашатовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Микробиота человека представляет собой сложную экологическую систему разнообразных микроорганизмов, населяющих открытые полости организма и поддерживающих биохимическое, метаболическое, иммунологическое равновесие, необходимое для сохранения здоровья [Бондаренко В.М., 2007; Харитоновна Л.А. и соавт., 2019]. Физиологическое формирование кишечной микробиоты на ранних стадиях жизни ребенка является важным фактором его здоровья, а нарушение данного процесса предрасполагает к развитию заболеваний как в младенчестве, так и в зрелом возрасте [Fox C. et al., 2015; Miller W.B., 2016; Мазанкова Л.Н. и соавт., 2018; Стома И.О., 2019]. Микробная колонизация новорожденного является мультифакториальным процессом и зависит от гестационного возраста ребенка, способа родоразрешения, типа вскармливания, антибактериальной терапии, санитарно-гигиенических условий окружающей среды и др. [Biasucci G. et al., 2010; Nesla H.M. et al., 2014; Захарова И.Н. и соавт., 2016].

В последнее десятилетие интенсивно изучается влияние кесарева сечения (КС) на формирование микробиоты и заболеваемость ребенка в различные периоды жизни. Частота родоразрешения путем КС имеет тенденцию к росту и в некоторых странах мира достигает 60-70%, причем почти половина всех оперативных родоразрешений проводится без медицинских показаний «по желанию матери» [Sahlin M. et al., 2012; Kennedy H. et al., 2013; Ye J. et al., 2014; Александрова Т.А. и соавт., 2019]. По данным разных авторов, микрофлора детей, рожденных путем КС, характеризуется меньшим разнообразием кишечных бактерий, а также избыточным ростом условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) [Николаева И.В., 2011; Pandey P.K. et al., 2012; Nesla H.M. et al., 2014; Dogra S. et al., 2015; Lee E. et al., 2016]. У детей, рожденных путем кесарева сечения, нарушается процесс формирования микрoэкологической и иммунной системы, что ассоциируется с более частым развитием в данной группе atopического дерматита, бронхиальной астмы, аллергического ринита, целиакии, диареи, ожирения, воспалительных заболеваний кишечника [Decker E. et al., 2010; Neu J. et al., 2011; Jakobsson H.E. et al., 2014; Puff R. et al., 2015; Yang I. et al., 2016; Chu S. et al., 2017]. Имеются данные о более частом развитии у грудных детей, рожденных КС, младенческих колик [Корниенко Е.А. и соавт., 2013; Бельмер С.В. и соавт., 2016; Мазанкова Л.Н. и соавт., 2018]. Оперативное родоразрешение также

ассоциируется с высоким риском развития у детей неонатального сепсиса и инфекционных гастроэнтеритов в раннем возрасте [Hakansson S. et al., 2003; Laubereau B. et al., 2004; Cortese F. et al., 2016].

### **Степень разработанности темы**

Несмотря на многочисленные публикации, посвященные изучению состава кишечной микрофлоры (КМФ) у детей, рожденных путем КС, и их заболеваемости в различные периоды жизни, недостаточно изученным остается вопрос о характере их микробной колонизации в ранний неонатальный период. В доступной литературе отсутствуют данные о метаболической активности КМФ, геномных характеристиках УПМ, колонизирующих кишечник новорожденных детей в родильном доме, а также частоте развития и особенностях клинических проявлений неонатальных инфекций у детей, рожденных оперативным путем. В настоящее время не разработаны методы профилактики нарушений кишечного микробиоценоза и функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР) у детей, рожденных путем КС. Учитывая вышесказанное, углубленное изучение клинических и бактериологических аспектов колонизации ЖКТ у детей, рожденных путем КС, представляется нам актуальным и необходимым. На основании полученных данных предполагается разработка основных подходов к профилактике нарушений состава кишечной микробиоты и ФГИР у детей, рожденных КС.

### **Цель исследования**

Оптимизация профилактики микробиологических и функциональных гастроинтестинальных нарушений у детей, рожденных путем кесарева сечения.

### **Задачи исследования**

1. Изучить видовой состав и метаболическую активность кишечной микробиоты у новорожденных и детей грудного возраста при различном способе родоразрешения.
2. На основании результатов полногеномного исследования определить сиквенс-типы и дать характеристику резистоста и патогенности кишечных изолятов *Kl. pneumoniae*, выделенных у детей при различном способе родоразрешения.
3. Изучить этиологическую структуру и особенности клинических проявлений неонатальных инфекций у детей, рожденных путем кесарева сечения.
4. Дать характеристику функциональных гастроинтестинальных расстройств, развивающихся у детей грудного возраста, рожденных путем кесарева сечения.

5. Оценить эффективность биокомплекса пробиотических бактерий (*Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4*) в профилактике развития микрoэкологических и функциональных нарушений ЖКТ у детей, рожденных путем кесарева сечения.

### **Научная новизна**

Впервые изучена метаболическая активность микрофлоры мекония у новорожденных детей при различном способе родоразрешения. Установлено, что у детей, рожденных естественным (ЕР) и оперативным путем, меконий содержит сходный спектр и уровень короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), что свидетельствует о наличии метаболической активности микрофлоры мекония и внутриутробного этапа колонизации кишечника плода.

Выявлены различия сиквенс-типов, набора генов патогенности и антибиотикорезистентности у штаммов *Kl. pneumoniae*, колонизирующих новорожденных детей, при различном способе родоразрешения. Определена высокая частота бессимптомной колонизации здоровых новорожденных гипервирулентными и одновременно мультирезистентными штаммами *Kl. pneumoniae*.

Установлено, что родоразрешение кесаревым сечением ассоциировано с большей частотой госпитализации детей по поводу микст-инфекций респираторного, желудочно-кишечного тракта и кожи, а также с более частым развитием тяжелых форм острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) с поражением нижних дыхательных путей (бронхиолит, пневмония).

Доказано, что применение комплекса пробиотических бактерий (*Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4*) ребенку, рожденному путем кесарева сечения, в течение 14 дней после рождения достоверно снижает частоту колонизации кишечника условно-патогенными микроорганизмами и частоту развития функциональных нарушений ЖКТ в первые месяцы жизни.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что получены новые данные о составе и метаболической активности неонатальной кишечной микробиоты, антибиотикорезистентности и патогенности наиболее значимой условно-патогенной флоры, колонизирующей детей в родильных домах, изучены особенности клинических проявлений неонатальных инфекций и гастроинтестинальных нарушений у детей, рожденных путем КС. Результаты исследований состава КМФ у детей при различном способе родоразрешения и

данные о более высоком риске развития диареи, кишечной колики, дисхезии у детей, рожденных путем КС, являются обоснованием проведения у них пробиотической терапии с момента рождения. Предложен метод пробиотической профилактики нарушений микробиоты у детей, рожденных путем КС. Результаты исследования рекомендуются для использования в практической деятельности педиатров, инфекционистов, врачей общей практики, неонатологов.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Методология диссертационного исследования основана на анализе данных литературы, оценке разработанности и актуальности темы на момент начала исследования. В соответствии с этим были сформулированы цель и задачи, разработан план и методика исследования, произведено обследование больных, систематизация и обработка результатов, на основе чего сформулированы выводы научной работы.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Дети, рожденные здоровыми женщинами путем кесарева сечения и естественных родов, имеют равный «внутриутробный микроэкологический старт». В ранней неонатальной микробиоте детей доминируют нозокомиальные штаммы УПМ, несущие генетические детерминанты антибиотикорезистентности и патогенности. Имеются различия сиквенс-типов, резистома и набора генов патогенности у фекальных штаммов УПМ, инфицирующих детей при различном способе родоразрешения.
2. Для детей, рожденных кесаревым сечением, характерно развитие микст-инфекций респираторного, желудочно-кишечного тракта и кожи, а также высокий риск развития тяжелых форм ОРВИ с поражением нижних дыхательных путей.
3. Профилактическое применение биокомплекса пробиотических бактерий (*Bifidobacterium BB-12*, *Streptococcus thermophilus TH-4*) у детей, рожденных кесаревым сечением, снижает частоту колонизации кишечника условно-патогенными бактериями и частоту развития функциональных гастроинтестинальных нарушений в грудном возрасте.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов проведенного исследования определяется использованием методологических стандартов научно обоснованной

медицинской практики, выбором адекватных дизайнов, соответствующих поставленным задачам на этапе планирования. Методики исследования современные, выводы логичны и вытекают из содержания работы.

Материалы диссертации обсуждены и доложены на XIV конгрессе детских инфекционистов России (Москва, 2015); Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 100-летию заведующего кафедрой инфекционных болезней КГМУ, профессора А.Е. Резника (Казань, 2016); 90-й, 91-й и 92-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Казань, 2016–2018); XXIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (Москва, 2016); XIII Российской конференции с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2017); IX и X Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2017–2018); Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием «Микробиология в современной медицине» (Казань, 2017); III Всероссийской конференции студентов и молодых ученых «Социально – значимые инфекции XXI века» (Казань, 2017).

По теме диссертации опубликовано 23 научных работы, из них 4 – в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Внедрение результатов диссертационной работы в практику**

Результаты исследования внедрены в практическую работу Республиканской клинической инфекционной больницы, детских поликлиник и детских стационаров, а также отделений новорожденных роддомов г. Казани. Теоретические положения и практические рекомендации используются в учебном процессе на кафедре детских инфекций, кафедре пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии. По материалам исследования разработаны методические рекомендации для врачей «Кишечные инфекции у новорожденных детей. Диагностика. Лечение».

### **Личное участие диссертанта в получении научных результатов**

Личное участие автора заключалось в предложении основной идеи исследования, выборе методологии и методов его выполнения. Автором непосредственно проводился отбор пациентов для включения в исследование и разработка программы обследования. Автор принимал непосредственное участие в процессе клинических и лабораторных исследований, самостоятельно

проводил сбор, статистическую обработку и анализ всего клинического материала. Автором лично подготовлены к печати публикации по теме диссертации.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 131 странице компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Работа иллюстрирована 32 таблицами, 14 рисунками, картой-схемой. Список литературы включает 202 источника, из которых 49 – отечественных и 153– зарубежных.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнялась на базе кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Республиканской клинической инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова (РКИБ) (отделение патологии новорожденных, кабинет микроэкологии матери и ребенка), одного из родильных домов г. Казани, клинко-диагностической лаборатории «Ситилаб» (г. Казань), Междисциплинарного центра протеомных исследований Казанского (Приволжского) федерального университета. Исследования проведены в период с 2015 г. по 2018 г. С разрешения этического комитета после оформления согласия на медицинское вмешательство и в соответствии с критериями включения и исключения были сформированы четыре когорты обследованных. Критерии включения в исследование: гестационный срок 37-40 недель; масса тела 3000-4000 гр; оценка по шкале Апгар 7-9 баллов; грудное вскармливание. Критерии исключения: антибактериальная терапия; искусственное вскармливание; гнойно-воспалительные заболевания; сепсис; острая кишечная инфекция; внутриутробная инфекция.

**1. Изучение особенностей состава и формирования кишечной микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения (проспективное сравнительное аналитическое исследование).** Проведен газожидкостный хроматографический анализ (ГЖХ) мекония и бактериологическое исследование фекалий у 21 здорового ребенка, рожденного путем КС, и 20 здоровых детей, рожденных ЕР, в возрасте 1, 4-5 дней, 1 и 3 месяца. КС у женщин проводилось в плановом порядке с целью профилактики

несостоятельности рубца на матке после предыдущих оперативных родов, а также при ягодичном предлежании плода. Оперативное и естественное родоразрешение проводились в разных родильных залах. Женщины во время операции КС с целью профилактики бактериальной инфекции однократно получали цефтриаксон 2 грамма в/м. Все новорожденные дети находились в одной палате родильного дома и весь период наблюдения получали исключительно грудное вскармливание.

**2. Изучение эффективности биокомплекса пробиотических бактерий (*Bifidobacterium BB-12*, *Streptococcus thermophilus TH-4*) в профилактике развития микробиологических и функциональных гастроинтестинальных нарушений у детей, рожденных путем КС (проспективное открытое сравнительное исследование).** 16 здоровых детей (основная группа), рожденных КС, получали комплекс пробиотических бактерий (*Bifidobacterium BB-12*, *Streptococcus thermophilus TH-4*) по 1 дозе 1 раз в день. Оральное введение пробиотика начиналось сразу после родов и продолжалось в течение 14 дней. Контрольную группу составил 21 здоровый ребенок, рожденный КС, не получавшие пробиотик. Все дети весь период наблюдения находились на грудном вскармливании. Бактериологическое исследование фекалий и оценка состояния здоровья проводилось в возрасте 4-5 дней, 1 и 3 месяцев жизни.

**3. Изучение особенностей клинических проявлений неонатальных инфекций у детей, рожденных путем КС (ретроспективное сравнительное аналитическое исследование).** Проанализировано 44 истории болезни детей, рожденных КС (основная группа), и 150 историй болезни детей, рожденных ЕР (контрольная группа), получавших стационарное лечение по поводу различных инфекционных заболеваний на базе отделения патологии новорожденных ГАУЗ РКИБ.

**4. Изучение частоты развития и вариантов функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей, рожденных путем КС (поперечное одномоментное исследование).** Обследовано 149 пациентов кабинета микробиологии матери и ребенка РКИБ в возрасте 1-2 месяца. В том числе: 77 детей, рожденные путем КС, и 72 ребенка, рожденные путем ЕР.

#### **Методы исследования**

Качественный и количественный состав КМФ изучали *методом масспектрометрии* на анализаторе VITEK-2 в бактериологической лаборатории «Ситилаб» (г. Казань). *Бактериологическое исследование*

*фекалий, мазков с кожи, ушей, пупочной ранки, конъюнктивы глаз* проводили в бактериологической лаборатории РКИБ г. Казани.

*Исследование кала на метаболическую активность КМФ* проводилось методом ГЖХ на базе клинико-диагностической лаборатории «Ситилаб» г. Казань.

*Полногеномные секвенирования* фекальных штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных у новорожденных детей на 4-5 день жизни, проводили на базе Междисциплинарного центра протеомных исследований Казанского (Приволжского) федерального университета (директор к.б.н. Григорьева Т.В., руководитель проекта м.н.с. Васильев И.Ю.). Полногеномные секвенирования проводились на платформе Illumina MiSeq в режиме *paired-end*, 2-250 п.о. с использованием наборов Nextera XT DNA Library Preparation Kit (Illumina Inc., США), согласно инструкциям производителя.

*Определение антибиотикочувствительности и фагочувствительности* УПМ, выделенных из фекалий новорожденных детей, проводилось *диско-диффузионным методом* в соответствии со стандартами NCCLS на базе лаборатории РКИБ г. Казань [МУК 4.2.1890-04]. Оценку антибиотикочувствительности 10 кишечных штаммов *Kl. pneumoniae*, перед проведением полногеномного секвенирования, дополнительно проводили с помощью анализатора VITEK-2 Compact (Biomerieux, Франция) в бактериологической лаборатории «Ситилаб» (г. Казань).

*Определение суммарного количества углеводов в кале* проводилось методом Бенидикта на базе лаборатории РКИБ г. Казань.

*Диагностика функциональных нарушений ЖКТ* у грудных детей проводилась в соответствии с Римскими критериями диагностики IV [Drossman D. et al., 2016].

#### **Методы статистической обработки данных**

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием прикладных программы: «Microsoft Excel», «Statistica 10», «KrelRisk» [Боровиков В., 2003; Реброва О.Ю., 2003]. Полученные данные были подвергнуты анализу с применением параметрических или непараметрических методов статистики в зависимости от соответствия вида распределения признака закону нормального распределения по результатам теста Шапиро-Уилка. Данные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представляли в виде среднего значения (М) и 95% доверительного интервала (ДИ) ( $\pm 1,96$  SD). Нулевую гипотезу отклоняли при пороговом уровне статистической значимости (p) равном 0,05. При сравнении средних величин в

совокупностях с нормальным распределением признака рассчитывался t-критерий Стьюдента. Сравнительный анализ независимых совокупностей количественных переменных основывался на определении достоверности разницы показателей по U-критерию Манна-Уитни. Сравнение категориальных данных проводили с использованием критерия  $\chi^2$  (а также  $\chi^2$  с поправкой Йейтса) и точного критерия Фишера. Для оценки связи двух признаков (r) использовали непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена. Используя таблицы сопряженности, вычисляли относительный риск (RR), отношения шансов (OR).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучен состав КМФ у 21 здорового ребенка, рожденного КС, и у 20 детей, рожденных ЕР, в возрасте 1 день, 4-5 дней, 1 и 3 месяца жизни. При бактериологическом исследовании мекония (1 день жизни) обнаружены бифидобактерии у 4 (20%) детей, рожденных ЕР, и у 6 (30%) детей, рожденных КС, в количестве  $10^5$ - $10^{10}$  КОЕ/г ( $p > 0,05$ ). Другие представители КМФ в меконии не обнаружены. При проведении ГЖХ мекония у всех новорожденных обнаружены незначительные количества КЖК: уксусной, пропионовой, масляной кислот и суммарного содержания изокилот (таблица 1).

Таблица 1 – Концентрации КЖК у детей в меконии в зависимости от способа родоразрешения

Спектр КЖК	Группа КС n=20		Группа ЕР n=20		Норма	
	Абс. содержание M±SD	Отн (ЕД) M±SD	Абс. содержание M±SD	Отн (ЕД) M±SD	Абс. содержание	Отн (ЕД)
Уксусная	0,113±0,06 мг/гр	0,745± 0,06	0,114±0,05 мг/гр	0,736± 0,08	4,77±0,95 мг/гр	0,938± 0,039
Пропионовая	0,027±0,014 мг/гр	0,185± 0,07	0,029±0,014 мг/гр	0,187± 0,08	0,14±0,03 мг/гр	0,028± 0,002
Масляная	0,013±0,014 мг/гр	0,069± 0,04	0,013±0,014 мг/гр	0,075± 0,05	0,17±0,03 мг/гр	0,034± 0,003
Изо Сп	0,013±0,007 мг/гр	0,079± 0,03	0,010±0,004 мг/гр	0,061± 0,02	0,128±0,03 мг/гр	0,024± 0,002
Изо Сп/Сп	0,793±0,6 ЕД		0,605±0,4 ЕД		0,485±0,052 ЕД	
АИ	-0,352±0,12 ЕД		-0,378±0,17 ЕД		-0,065±0,006 ЕД	

Содержание КЖК в меконии было существенно ниже референтных показателей КЖК в фекалиях у детей старше 1 месяца жизни. Спектр, концентрация и относительное содержание КЖК в меконии не зависели от способа родов. В обеих группах выявлена низкая концентрация всех КЖК, особенно уксусной кислоты (КС-0,745 мг/гр и ЕР-0,735 мг/гр;  $p>0,05$ ). В общем спектре КЖК была повышена доля пропионовой (КС-0,18 мг/гр и ЕР-0,18 мг/гр;  $p>0,05$ ), масляной кислоты (КС-0,069 мг/гр и ЕР-0,075 мг/гр;  $p>0,05$ ) и изокислот. Индекс изокислот был повышенным в обеих группах в равной степени. Анаэробный индекс (АИ) был в равной степени смещен в сторону отрицательных значений (АИ=-0,36). По результатам ГЖХ в микробиоте мекония доминировали анаэробные популяции микробов (бактероиды, зубактерии, фузобактерии и др.), содержалась высокая доля протеолитической (кишечная палочка, фекальные стрептококки) и УПМ. Полученные данные свидетельствуют о наличии микробиоты мекония и её метаболической активности, а также о том, что здоровые дети, рожденные путем КС и ЕР, имеют равный «внутриутробный микробиологический старт».

Исследование кишечной микрофлоры в динамике показало, что у детей, рожденных КС, начиная с 4-5 дня жизни и до 3 месяцев в кишечной микробиоте популяционный уровень бифидобактерий был ниже, чем у детей, рожденных ЕР (таблица 2). Также у них реже обнаруживались в референтных значениях *E. coli* (в возрасте до 1 месяца) и энтерококки (в возрасте 3 месяца).

Таблица 2 – Частота выделения индигенных бактерий в референтных значениях у детей при различном способе родоразрешения

Микроорганизмы	Число детей (абс.ч.%)					
	4-5 день		1 месяц		3 месяца	
	КС (n=21)	ЕР (n=20)	КС (n=18)	ЕР (n=18)	КС (n=17)	ЕР (n=18)
Бифидобактерии (10-11 lg КОЕ/г)	10 (47,6%)*	16 (80%)*	11 (61,1%)*	16 (88,9%)*	10 (58,8%)*	16 (88,9%)*
Лактобактерии (6-8 lg КОЕ/г)	2 (9,5%)	1 (5%)	12 (66,6%)	12 (66,6%)	13 (76,5%)	12 (66,7%)
<i>E. coli</i> Lac + (7-8 lg КОЕ/г)	6 (28,6%)*	13 (65%)*	10 (55,5%)*	16 (88,8%)*	4 (23,5%)	8 (44,4%)
М/к стрептококк (7-8 lg КОЕ/г)	7 (33,3%)	4 (20%)	13 (72,2%)	8 (44,4%)	12 (70,6%)	8 (44,4%)
Энтерококк (5-7 lg КОЕ/г)	1 (4,8%)	1 (5%)	9 (50%)	8 (44,4%)	4 (23,5%)*	14 (77,8%)*

Примечание \* –  $p<0,05$

В течение всего периода наблюдения у детей, рожденных путем КС, УПМ выделялись чаще, чем у детей из группы ЕР (таблица 3). В обеих группах среди УПМ доминировала *Kl. pneumoniae*, частота выделения которой в возрасте 3 месяцев жизни в 2 раза превышала аналогичный показатель у детей, рожденных ЕР (КС-76,5% и ЕР-33,3%;  $p < 0,05$ ).

Таблица 3 – Частота выделения УПМ у детей при различном способе родов

	Число детей (абс.ч.%)					
	4-5 день		1 месяц		3 месяца	
	КС (n=21)	ЕР (n=20)	КС (n=18)	ЕР (n=18)	КС (n=17)	ЕР (n=18)
<i>Kl. pneumoniae</i>	13 (61,9%)	10 (50%)	12 (66,7%)	14 (77,8%)	13 (76,5%)*	6 (33,3%)*
<i>S. aureus</i>	-	3(15%)	5(27,8%)	6(33,3%)	6(35,3%)	4(22,2%)
<i>S. epidermidis</i>	3(14,3%)	4(20%)	-	2(11,1%)	-	-
<i>Enterobacter spp.</i>	2(9,5%)	1(5%)	-	2(11,1%)	-	4(22,2%)
<i>Clostridium spp.</i>	1(4,8%)		6(33,3%)	4 (22,2%)	3(17,6%)	2(11,1%)
<i>Proteus spp.</i>	-	-	1(5,6%)	-	-	-
<i>Candida spp.</i>	-	2(10%)	2(11,1%)	4(22,2%)	2(11,8%)	4(22,2%)
<i>Citrobacter spp.</i>	-	-	-	-	1(5,9%)	-
<i>E.coli Hly +</i>		3(15%)	3(16,7%)*	12(66,7%)*	1(5,9%)	2(11,1%)
УПМ	18 (85,7%)	14 (70%)	15 (83,3%)	14 (77,8%)	15 (88,2%)*	10 (55,5%)*

Примечание \* –  $p < 0,05$

В связи с высокой частотой колонизации кишечника детей обеих групп *Kl. pneumoniae*, высказано предположение о нозокомиальном её происхождении. Известно, что основным свойством госпитальных штаммов микробов является полирезистентность к антимикробным препаратам. Изучена чувствительность к антибиотикам и лечебным бактериофагам 26 штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных из фекалий детей в родильном доме на 4-5 день их жизни. Следует отметить, что в меконии УПМ не обнаружены и колонизация кишечника клебсиеллами детей произошла в родильном доме. Выявлено, что 100% штаммов клебсиелл были резистентны к ампициллину, 23 (88,5%) штамма – к амоксиклаву. 24 (92,3%) штамма были резистентны к цефтриаксону, то есть являлись продуцентами  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС). 6 из 8 штаммов *Kl. pneumoniae* были резистентны к имипенему. К ко-тримоксазолу были устойчивы 23(88,5%), к ципрофлоксацину – 18 (69,2%), к нитрофурантоину – 13 (50%) штаммов клебсиелл. 100% штаммов были чувствительны к амикацину и меронему, 24 (92,3%) – к хлорамфениколу. К пиобактериофагу были чувствительны 19 (79,2%), к

клебсиеллезному бактериофагу – 15 (65,2%) штаммов *Kl. pneumoniae*. 88,5% штаммов клебсиелл продемонстрировали устойчивость к антибиотикам более 3 групп, то есть были полирезистентными.

С целью выявления генов вирулентности и устойчивости к антимикробным препаратам, а также установления возможного родства между изолятами *Kl. pneumoniae*, проведено генотипирование секвенированных последовательностей 10 штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных из фекалий у 8 детей на 4-5 день жизни в условиях роддома. 4 штамма выделены у детей, рожденных КС, 6 штаммов – у детей, рожденных ЕР, в том числе 2 штамма выделены у 2 детей в динамике в возрасте 1 и 3 месяцев жизни. У всех детей выявлена массивная колонизация кишечника *Kl. pneumoniae* ( $10^9$  КОЕ/гр фекалий).

По результатам полногеномного секвенирования клебсиеллы обладали многочисленными генами устойчивости к различным классам антимикробных препаратов, включая антисептик триклозан (таблица 4).

Таблица 4 – Гены устойчивости к антибиотикам

№ штамма	Способ родов	ST	Гены
102	КС	983-1LV	StrB; StrA, CatA1, SulII, TetA, SHV187; AmpH, TEM-30
22	ЕР	23	StrB; StrA; Aac 3-IIa; QnrB1; CatB4; SulII; TetA; DfrA14; SHV190; AmpH; OXA-1; CTX-M-15, TEM-30
24	ЕР	37	StrB; StrA; AmpH; SHV-77
27	ЕР	23	SHV190; AmpH
28	ЕР	23	StrB; StrA; Aac 3-IIa; QnrB1; CatB4; SulII; TetA; DfrA14; SHV190; AmpH; OXA-1; CTX-M-15; TEM-30
29	ЕР	23	StrB; StrA; Aac 3-IIa; QnrB1; CatB4; SulII; TetA; DfrA14; SHV190; AmpH; OXA-1; CTX-M-15; TEM-30
60	КС	268	StrB; StrA; Aph 3-Ia; EreA2; SulI; DfrA5; AmpH; SHV-13; CTXM-3
85	КС	45	StrB; StrA; CatB4; SulII; DfrA14; AmpH; OXA-1; CTX-M-15; SHV-26; TEM-30
90	ЕР	23	StrB; StrA; Aac 3-IIa; QnrB1; CatB4; SulII; TetA; DfrA14; SHV190; AmpH; OXA-1; CTX-M-15; TEM-30
91	КС	45	StrB; StrA; CatB4; SulII; DfrA14; AmpH; OXA-1; CTX-M-15; SHV-26; TEM 30

Структура резистома включала генные детерминанты лекарственной устойчивости к аминогликозидам (StrB; StrA; Aac 3-IIa; Aph 3-Ia), фторхинолонам (QnrB1), макролидам (EreA2), сульфаниламидам (SulII), хлорамфениколу (CatB4; CatA1), тетрациклину (TetA) и триметоприму (DfrA14; DfrA5). Также обнаружены гены  $\beta$ -лактамаз широкого спектра (BSBL),  $\beta$ -лактамаз широкого спектра с устойчивостью к ингибиторам  $\beta$ -лактамаз (BSBL-inhR) и БЛРС.

Гены устойчивости к  $\beta$ -лактамам антибиотикам выявлены у всех штаммов клебсиелл, в том числе обнаружены bla<sub>OXA-1</sub> (n=6; 60%), bla<sub>SHV-13</sub> (n=1; 10%), bla<sub>SHV-26</sub> (n=2; 20%), bla<sub>SHV-77</sub> (n=1; 10%), bla<sub>SHV-187</sub> (n=1; 10%), bla<sub>SHV-190</sub> (n=5; 50%), bla<sub>TEM-30</sub> (n=7; 70%), bla<sub>CTX-M-15</sub> (n=7; 70%). Все штаммы *Kl. pneumoniae* обладали генами эффлюксных насосов (AcrB, AcrAB), кодирующих устойчивость клебсиелл к нескольким семействам антибиотиков (тетрациклины, фторхинолоны, макролиды, тигециклин и  $\beta$ -лактамы), а также антисептику триклозан. Результаты скрининга на гены устойчивости к колистину, фосфомицину, гликопептиду, нитроимидазолу, рифампицину и возможное производство карбапенемаз (в том числе у штаммов, устойчивых к имипенему) были отрицательными.

Результаты пангеномного анализа показали, что 10 изолятов были связаны с 31 референсными штаммами и объединены в две группы (два филогенетических клада) (рисунок 1). Первую группу составили штаммы *Kl. pneumoniae*, выделенные преимущественно от детей, рожденных КС. Эти штаммы относились к 4 сиквенс-типам (ST37, ST45, ST268, ST983). У 100% штаммов обнаружены специфические аллели локусов wzi, ассоциированных с К- (капсульным) и О- (LPS) антигенами микроба. У штамма ST 268 также обнаружены гены факторов патогенности: сидерофоров ((иерсиниабактина (ybt), аэробактина (iuc), сальмохелина (iro), колибактина (clb)), регулятора мукоидного фенотипа (rmpA, rmpA2), что свидетельствовало о его гипервирулентности. У штамма ST 9831LV, выделенного у ребенка в возрасте 3 месяцев, выявлен 1 ген иерсиниабактина. Из-за генетического расхождения внутри группы пациенты, скорее всего, были инфицированы из разных источников.

Вторая группа включала штаммы клебсиелл, выделенных преимущественно у детей, рожденных путем ЕР и представленных сиквенс-типом ST23. Они образовывали менее расходящуюся кладу, что свидетельствовало об одном источнике инфицирования полирезистентными штаммами *Kl. pneumoniae*.

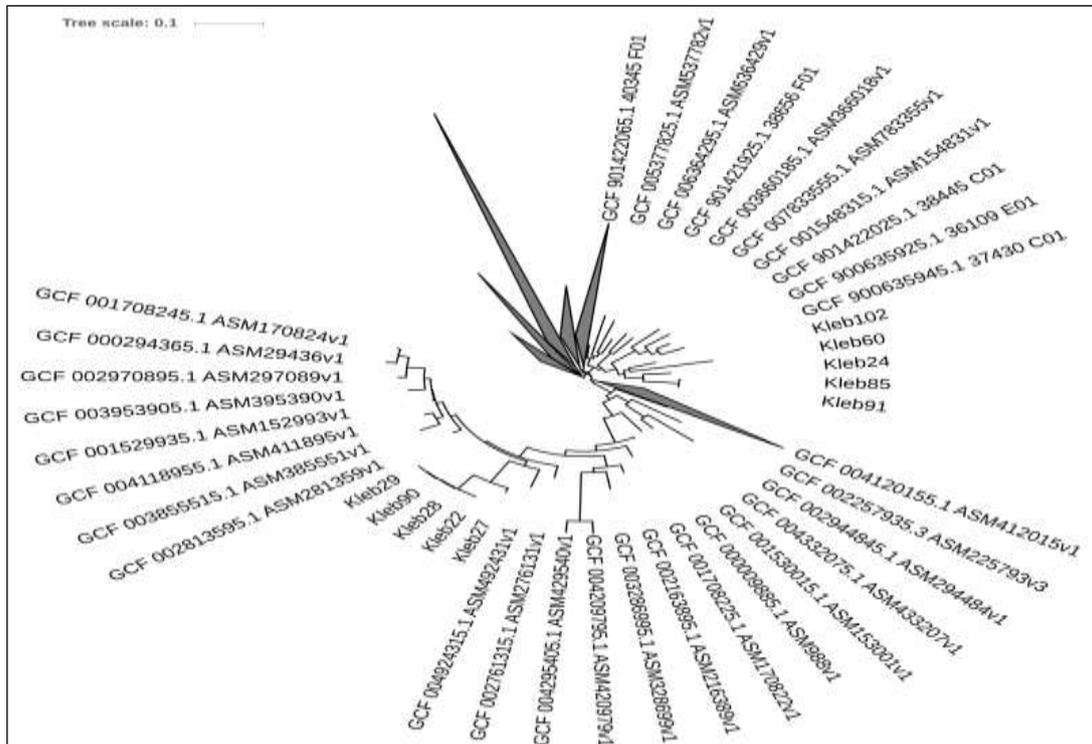


Рисунок 1– Дендрограмма из 10 изолятов и 31 ближайших референсных штаммов из 365 завершённых сборок *Kl. pneumoniae*

Все штаммы ST23 обладали генами сидерофоров (*ybt*, *iuc*, *iro*, *clb*), генами регулятора мукоидного фенотипа (*gmpA*, *gmpA2*), К- (капсульными) и О- (LPS) антигенами, совокупное присутствие которых по данным литературы соответствует «гипермукоидному» (гипервирулентному) сиквенс-типу *Kl. pneumoniae*, известному как возбудитель инвазивных форм (абсцессы печени, почек, сепсис, эндогенный эндофтальмит и др.) клебсиеллезной инфекции у здоровых молодых людей без факторов риска, распространенных преимущественно в Азиатско-Тихоокеанском регионе [Xu M. et al., 2018; Shen D. et al., 2019]. Следует отметить, что данные штаммы обладали множественными генами устойчивости к антибиотикам.

Таким образом, по результатам генотипирования кишечных изолятов *Kl. pneumoniae*, выделенных у здоровых новорожденных детей, подтверждено наличие генов множественной лекарственной устойчивости у 90% штаммов, детерминант вирулентности у 100% клебсиелл. Выявлены различия сиквенс-типов, набора генов патогенности и антибиотикорезистентности у штаммов *Kl. pneumoniae*, колонизирующих новорожденных детей при различном способе родоразрешения, что свидетельствует о разных источниках их инфицирования. Наблюдение за детьми в течение 1 года показало, что носители гипервирулентных и одновременно мультирезистентных генотипов *Kl. pneumoniae* ST23, оставались клинически здоровыми весь период

пребывания в родильном доме, и у них не зарегистрировано случаев клебсиеллезной инфекции в течение первого года жизни, что может быть связано с защитой ребенка антителами матери, которые он получает внутриутробно или через грудное молоко.

Известно, что нарушение кишечной микробиоты у новорожденных детей, снижает резистентность к возбудителям инфекционных заболеваний. Изучена этиологическая структура и клинические проявления неонатальных инфекций у 194 новорожденных детей, в т.ч. 44 ребенка были рождены КС, 150 детей – естественным путем. Дети, рожденные КС, чаще госпитализировались по поводу микст-инфекций респираторного, желудочно-кишечного тракта и кожи (КС-20,5% и ЕР-3,3%;  $p < 0,01$ ). Диарейный синдром у детей, рожденных КС, развивался чаще (66%), чем у детей, рожденных ЕР (39%;  $p < 0,01$ ). Не выявлено различий по тяжести и частоте развития отдельных топоческих вариантов острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей двух групп. В этиологической структуре ОКИ у детей, независимо от способа родоразрешения, доминировали *Kl. pneumoniae* (КС-27,6% и ЕР-40,7%;  $p > 0,05$ ) и *S. aureus* (КС-27,6% и ЕР-10,2%;  $p < 0,05$ ), реже другие УПМ. Ротавирусная инфекция диагностирована чаще у детей, рожденных ЕР (КС-6,9% и ЕР-15,3%;  $p > 0,05$ ). Дети, рожденные КС, достоверно чаще госпитализировались по поводу инфекций нижних дыхательных путей (КС-75% и ЕР-51,3%;  $p < 0,05$ ). В данной же группе было больше больных тяжелыми формами ОРВИ с поражением нижних дыхательных путей (бронхиолит, пневмония) (20,8% против 6,3%,  $p < 0,05$ ). Гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) диагностированы у 29 (66%) детей из группы КС и у 80 (53,3%) детей, рожденных ЕР ( $p > 0,05$ ). В этиологической структуре ГВЗ у новорожденных детей, независимо от способа родоразрешения, доминировали *Kl. pneumoniae* (КС-20,7% и ЕР-15%;  $p > 0,05$ ) и *S. aureus* (КС-24% и ЕР-16,3%;  $p > 0,05$ ), то есть те виды УПМ, которые доминировали в ранней микробиоте новорожденных детей. Не выявлено различий в частоте развития различных форм и тяжести клинических проявлений ГВЗ в изучаемых группах.

Известно, что нарушение КМФ является важной причиной развития ФГИР у детей. В соответствии с Римскими критериями IV характер гастроинтестинальных нарушений у 53 (68,8 %) детей, рожденных КС, и 45 (62,5%), рожденных ЕР, свидетельствовал о развитии у них различных вариантов ФГИР. Дети, рожденные КС, имели более высокий риск развития кишечной колики (RR=1,93 [95% ДИ 1,16; 3,19]) и младенческой дисхезии (RR=1,95 [95% ДИ 1,06; 3,58]), чем дети, рожденные ЕР. Младенческие колики

развились у 42,9% детей, рожденных КС и 22,2% детей, рожденных ЕР ( $p < 0,01$ ), младенческая дисхезия – у 32,5% детей из группы КС и 16,7% детей из группы ЕР ( $p < 0,05$ ). Не выявлено достоверных различий в частоте развития младенческих срыгиваний (КС-23,4% и ЕР-12,5%) и функциональных запоров (КС-9,1% и ЕР-9,7%) у детей при различном способе родоразрешения.

Изучена клинико-лабораторная эффективность биокомплекса пробиотических бактерий (*Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4*) в профилактике развития микробиологических и гастроинтестинальных нарушений у детей, рожденных КС. Оральное введение пробиотика начиналось сразу после родов по 1 дозе 1 раз в день и продолжалось в течение 14 дней. Дети, не получавшие с профилактической целью пробиотик, в периоде новорожденности чаще (85,7%), чем дети основной группы (37,5%) были колонизированы УПМ ( $p < 0,01$ ). У 61,9% детей контрольной группы выделены бактерии рода *Kl. pneumoniae*, в то время как у детей основной группы частота их выделения не превышала 25% ( $p < 0,05$ ). Только в контрольной группе выявлялась колонизация микробами *Enterobacter spp.*, *Morganella spp.* и *Clostridium spp.* По результатам копрологического исследования, проведенного в возрасте 1 месяц, выявлено, что у детей, получавших пробиотик, достоверно реже обнаруживались лабораторные признаки воспаления (лейкоциты и слизь в повышенном количестве) ( $p < 0,05$ ). Кишечные колики достоверно чаще развивались у детей, не получавших комплекс пробиотических бактерий (38,9% против 9,1%;  $p < 0,05$ ). У детей контрольной группы (61,1%) чаще имелись симптомы лактазной недостаточности, чем у детей основной группы (30%;  $p > 0,05$ ).

Таким образом, доказана клинико-лабораторная эффективность профилактического приема комплекса пробиотических бактерий (*Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH4*) в снижении частоты кишечной колонизации УПМ и развитии младенческих коликов у детей, рожденных кесаревым сечением.

## ВЫВОДЫ

1. В меконии здоровых детей выявлена низкая метаболическая активность микрофлоры, показатели которой не зависели от способа родов и свидетельствовали о наличии в меконии анаэробных популяций, а также протеолитической и условно-патогенной флоры. В ранней неонатальной кишечной микробиоте, независимо от способа родоразрешения, выявлялась высокая частота колонизации нозокомиальными штаммами *Kl. pneumoniae*

(в группе КС-61,9% и в группе ЕР-50%;  $p>0,05$ ). У здоровых детей, рожденных кесаревым сечением, популяционный уровень бифидобактерий был ниже, и отмечалась более высокая частота колонизации УПМ, чем у детей, рожденных естественным путем (в группе КС-88,2% и в группе ЕР-55,5%;  $p<0,05$ ).

2. 90% кишечных штаммов *Kl. pneumoniae*, колонизирующих здоровых детей в родильном доме, обладали множественной устойчивостью к антимикробным препаратам. У всех штаммов обнаружены гены бета-лактамаз, в том числе bla<sub>ОХА-1</sub> обнаружены у 60%, bla<sub>ТЕМ-30</sub> – у 70%, bla<sub>СТХ-М-15</sub> – у 70%, bla<sub>SHV</sub> – у 100% штаммов. Гены устойчивости к аминогликозидам обнаружены у 90%, фторхинолонам – у 40%, сульфаниламидам – у 80%, хлорамфениколу – у 70%, тетрациклину – у 50% и триметоприму – у 70% штаммов *Kl. pneumoniae*.

3. 100% кишечных изолятов *Kl. pneumoniae* обладали генами вирулентности. Гены иерсиниабактина обнаружены у 70%, аэробактина, сальмохелина, колибактина и гипермукоидности – у 60%, К- и О-антигенов – у 100% штаммов. 60% штаммов *Kl. pneumoniae* имели сходный набор генов, соответствующий «гипервирулентному» и одновременно мультирезистентному генотипу *Kl.pneumoniae*.

4. Кишечные штаммы *Kl. pneumoniae*, выделенные у детей, рожденных кесаревым сечением, принадлежали к сиквенс-типам ST37, ST45, ST268, ST983 с различным набором генов вирулентности и антибиотикорезистентности. У детей, рожденных естественным путем, выделены клебсиеллы, принадлежащие к сиквенс-типу ST23 со сходным спектром генов антибиотикорезистентности и вирулентности. Полученные данные свидетельствуют о разных источниках инфицирования детей клебсиеллами при различном способе родоразрешения.

5. Дети, рожденные кесаревым сечением, чаще, чем дети, рожденные естественным путем, госпитализировались по поводу микст-инфекций респираторного, желудочно-кишечного тракта и кожи (20,5% и 3,3%;  $p<0,01$ ), а также тяжелых форм ОРВИ с поражением нижних дыхательных путей (20,8% и 6,3%;  $p<0,05$ ). Инфекционная диарея и гнойно-воспалительные заболевания у детей, независимо от способа родоразрешения, в преобладающем большинстве случаев были обусловлены УПМ, преимущественно *Kl. pneumoniae* и *S. aureus*.

6. Не выявлено достоверных различий в частоте развития младенческих срыгиваний (КС-23,4% и ЕР-12,5%) и функциональных запоров (КС-9,1% и ЕР-9,7%) у детей при различном способе родоразрешения. Младенческие колики (КС-42,9% и ЕР-22,2%;  $p<0,01$ ) и младенческая дисхезия (КС-32,5% и ЕР-16,7%;  $p<0,05$ ) развивались чаще у детей, рожденных кесаревым сечением.

7. Профилактический прием комплекса пробиотических бактерий (*Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4*) по 1 дозе 1 раз в день детьми, рожденными путем КС, в течение 14 дней после рождения снижает частоту колонизации кишечника УПМ на 48,2%, частоту развития колик – на 29,8%.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Дети, рожденные путем кесарева сечения, должны быть отнесены к группе риска по развитию в периоде новорожденности микст-инфекций респираторного, желудочно-кишечного тракта и кожи, тяжелых форм ОРВИ, а также функциональных нарушений ЖКТ (младенческая колика, младенческая дисхезия) в первые месяцы жизни.
2. Для профилактики развития микробиологических и функциональных нарушений ЖКТ у детей, рожденных путем кесарева сечения, рекомендуется прием комплекса пробиотических бактерий (*Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4*) сразу после рождения по 1 дозе 1 раз в день per os в течение 14 дней.
3. Для эмпирической терапии тяжелых форм клебсиеллезной инфекции у новорожденных детей рекомендуется применение меропенема. Для санации детей–носителей полирезистентных штаммов *Kl. pneumoniae* рекомендуется проведение курса фаготерапии в соответствии с чувствительностью циркулирующих штаммов клебсиелл.
4. Рекомендуется контроль циркуляции в родильных домах условно-патогенных микробов с изучением резистома и генов патогенности доминирующих штаммов с целью предупреждения развития нозокомиальных вспышек среди новорожденных детей.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективной для дальнейшего исследования является тема изучения влияния нозокомиальных штаммов УПМ с высоким вирулентным потенциалом на состояние здоровья детей с отягощенным преморбидным фоном (недоношенные, маловесные дети, дети с внутриутробными инфекциями) при различном способе родоразрешения в процессе длительного наблюдения. Также представляется актуальным проведение популяционных исследований по изучению источников инфицирования детей, рожденных кесаревым сечением и естественными родами, условно-патогенными микробами с применением полногеномного секвенирования.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шайхиева, Г.С. Риск развития инфекционных заболеваний у детей раннего возраста, рожденных путем кесарева сечения / Г.С. Шайхиева, И.В. Николаева, Д.Р. Семенова // Материалы XIV конгресса детских инфекционистов России. – Москва, 2015. – С. 46.
2. Состав микрофлоры ротоглотки у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями / И.В. Николаева, О.А. Рахманова, В.Т. Козлова, Г.С. Шайхиева // Материалы XIX конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 2016. – С. 205.
3. Шайхиева, Г.С. Особенности течения неонатальных инфекций у детей, рожденных путем кесарева сечения / Г.С. Шайхиева, Д.Р. Семенова // Актуальные проблемы инфекционных болезней (вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики): материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 100-летию заведующего кафедрой инфекционных болезней КГМУ, профессора А.Е. Резника. – Казань, 2016. – С. 55–56.
4. Семенова, Д.Р. Характеристика клебсиеллезной инфекции у новорожденных детей при спорадической и вспышечной заболеваемости / Д.Р. Семенова, Г.С. Шайхиева // Актуальные проблемы инфекционных болезней (вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики): материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 100-летию заведующего кафедрой инфекционных болезней КГМУ, профессора А.Е. Резника. – Казань, 2016. – С. 41–42.
5. Шайхиева, Г.С. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей, рожденных путем кесарева сечения / Г.С. Шайхиева, Д.Р. Семенова // 90-я Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых: сб. тез. – Казань, 2016. – С. 115–116.
6. Шайхиева, Г.С. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей, рожденных путем кесарева сечения / Г.С. Шайхиева // Материалы XXIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов». – Москва, 2016. – С. 1–2.
7. **Нозокомиальная клебсиеллезная инфекция у новорожденных детей / И.В. Николаева, В.А. Анохин, Г.С. Шайхиева и др. // Практическая медицина. – 2016. – № 8 (100). – С. 23–28.**
8. Особенности течения инфекционных заболеваний неонатального периода у детей, рожденных путем кесарева сечения / Г.С. Шайхиева, И.В. Николаева,

Д.Р.Семенова и др. // Материалы XIII Российской конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе». – Казань, 2017. – С.41.

9. Клебсиеллезная инфекция у новорожденных детей / Д.Р. Семенова, Г.С. Шайхиева, Ю.Р. Урманчеева и др. // Материалы XIII Российской конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе». – Казань, 2017. – С. 33.

10. Шайхиева, Г.С. Особенности течения острых респираторных вирусных инфекций у детей, рожденных путем кесарева сечения / Г.С. Шайхиева, Т.Ю. Павлова, Д.Р. Семенова // Материалы III Всероссийской конференции студентов и молодых ученых «Социально – значимые инфекции XXI века». – Москва, 2017. – С. 31.

11. Особенности течения острых кишечных инфекций в период новорожденности у детей, рожденных путем кесарева сечения / И.В. Николаева, Г.С. Шайхиева, П.Н. Емельянова, Е.Ю. Алатырев // Материалы IX Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва, 2017. – С. 196.

12. Шайхиева, Г.С. Особенности течения острых кишечных инфекций у детей, рожденных путем кесарева сечения / Г.С. Шайхиева, Д.Р. Семенова // 91-ая Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых: сб. тез. – Казань, 2017. – С. 169–170.

13. Семенова, Д.Р. Генетические маркеры патогенности и антибиотикорезистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у новорождённых с различной патологией / Д.Р. Семенова, Г.С. Шайхиева // 91-ая Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых: сб. тез. – Казань, 2017. – С. 168–169.

14. Особенности микробной колонизации кожи новорожденных в зависимости от способа родоразрешения / Г.С. Шайхиева, И.В. Николаева, И.Х. Шарафутдинов и др. // Материалы Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием «Микробиология в современной медицине». – Казань, 2017. – С. 70–71.

15. Детекция генов гипервирулентности у штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из различных локусов у детей грудного возраста / И.В. Николаева, Д.Р. Семенова, Г.С. Шайхиева и др. // Материалы Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием «Микробиология в современной медицине». – Казань, 2017. – С. 60–61.

**16. Этиологическая структура и особенности клинических проявлений неонатальных инфекций у детей, рожденных путем кесарева сечения /**

**И.В. Николаева, Г.С. Шайхиева, Х.С. Хаертынов и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т.62, №5. – С. 88–92.**

17. Шайхиева, Г.С. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у новорожденных в зависимости от способа родоразрешения / Г.С. Шайхиева, И.В. Николаева, Д.Р. Семенова // Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва, 2018. – С. 158.

18. Николаева, И.В. Состав кишечной микробиоты у детей с младенческой формой атопического дерматита / И.В. Николаева, Г.С. Шайхиева, Г.Р. Камашева // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии». – Санкт-Петербург, 2018. – С. 316–317.

19. Шайхиева, Г.С. Использование метода газожидкостной хроматографии для оценки метаболической активности кишечной микрофлоры у новорожденных детей / Г.С. Шайхиева, И.В. Николаева // Материалы V Международной научно-практической конференции «Современные биотехнологии для науки и практики», приуроченной к Международному Дню ДНК-2018. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 30–31.

20. Детекция гена колибактина у штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у новорожденных и детей грудного возраста / И.В. Николаева, Д.Р. Семенова, Г.С. Шайхиева и др. // Материалы V Международной научно-практической конференции «Современные биотехнологии для науки и практики», приуроченной к Международному Дню ДНК-2018. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 28–29.

**21. Николаева, И.В. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс / И.В. Николаева, А.Д. Царегородцев, Г.С. Шайхиева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т.63, №3. – С. 13–18.**

22. Шайхиева, Г.С. Характеристика кишечной микробиоты у здоровых новорожденных детей / Г.С. Шайхиева, Д.Р. Семенова // 92-ая Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых: сб. тез. – Казань, 2018. – С. 414.

**23. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у новорожденных детей при различном способе родоразрешения / И.В. Николаева, Г.С. Шайхиева, В.А. Анохин и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т.64, №2. – С. 81–86.**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
КС	кесарево сечение
ЕР	естественные роды
КМФ	кишечная микрофлора
УПМ	условно-патогенные микроорганизмы
КЖК	короткоцепочечные жирные кислоты
АИ	анаэробный индекс
Изо Сп	сумма изокислот
Изо Сп/Сп	индекс изокислот
ГЖХ	газожидкостная хроматография
ГВЗ	гноино-воспалительные заболевания
ОКИ	острые кишечные инфекции
RR	относительный риск
ДИ	доверительный интервал
М	среднее значение
SD	стандартное отклонение
ST	сиквенс – тип
ФГИР	функциональные гастроинтестинальные расстройства
БЛРС	$\beta$ -лактамазы расширенного спектра
BSBL	$\beta$ -лактамазы широкого спектра
BSBL-inhR	$\beta$ -лактамазы широкого спектра с устойчивостью к ингибиторам бета-лактамаз
ybt	иерсиниабактин
iuc	аэробактин
clb	колибактин
iro	сальмохелин
КОЭ	колониеобразующие единицы