

- Vospaleniye = Cytokines and Inflammation. 2006; 5 (4): 3—9 (in Russian).]
7. Епифанцева Н.В., Витковский Ю.А. Особенности иммунного ответа при коклюшной инфекции у детей Забайкалья. Журнал инфектологии. 2010; 2(3): 80.
[Epifantseva N.V., Vitkovskiy Yu.A. Peculiarities of immune response in pertussis infection in children of this region. Zhurnal Infektologii = Journal of Infectology. 2010; 2 (3): 80. (in Russian)]
8. Попова О.П., Федорова И.М., Котелева С.И. Особенности цитокинового профиля у детей, больных коклюшем. Эпидемиологии и инф. болезни. 2013; (5): 33—37.
[Popova O.P., Fedorova I.M., Koteleva S.I. Features of the cytokine profile in children suffering from pertussis. Epidemiolohiya i Infektsionnye Bolesni = Epidemiology and Inf. Diseases. (in Russ.)]
9. Попова О.П. Особенности сочетанного течения коклюша и острых респираторных вирусных инфекций у детей. Детские инфекции. 2011; (3): 18—20.
[Popova O.P. Features of the combined course of pertussis and acute respiratory viral infections in children. Detskiye Infektsii = Children's Infections. 2011; (3): 18—20 (in Russian)]
10. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург: Издательство «Фолиант»; 2008, 549 с.
[Ketlinskiy S.A. Simbirtsev A.S. Cytokines. Sankt-Peterburg: Foliant Publ.; 2008, 549 p. (in Russian).]
11. Andreasen C., Carbonetti N.H. Pertussis toxin inhibits early chemokine production to delay neutrophil recruitment in response to Bordetella pertussis respiratory tract infection in mice. Infect. Immun. 2008; 76(11): 5139-5148. DOI: 10.1128/IAI.00895-08.
12. Paccani S.R., Dal Molin F., Benagiano M. Suppression of T-Lymphocyte Activation and Chemotaxis by the Adenylate Cyclase Toxin of Bordetella pertussis. Infection and Immunity. 2008; 76(7): 2822-2832. DOI: 10.1128/iai.00200-08

Информация о соавторах:

Федорова Ирина Михайловна (Irina Fedorova), к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10, vestnik-07@mail.ru orcid.org/0000-0002-0335-2752

Котелева Светлана Игоревна (Svetlana Koteleva), к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10, felileo@yandex.ru orcid.org/0000-0003-1878-2234

Скирда Татьяна Александровна (Tatiana Skirda), к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии коклюша и дифтерии ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10, t.skirda@mail.ru orcid.org/0000-0003-4140-1014

Бляхер Мария Сергеевна (Mariya Blyakher), д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10, msb2222@list.ru orcid.org/0000-0003-3480-6873

Бунин Сергей Валерьевич (Sergey Bunin), заведующий 3 педиатрическим отделением ГБУЗ ИКБ №1 ДЗМ, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 63, bunin_sergey72@mail.ru

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.

Особенности формирования кишечной микробиоты на этапе внутриутробного развития плода

А. А. Литяева¹, О. В. Ковалёва¹, О. Г. Жиленкова²

¹ Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург, Россия,
² ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

Цель: изучить особенности пристеночной кишечной микробиоты беременных женщин группы риска по внутриутробному инфицированию (ВУИ) и их влияние на систему мать-плацента-плод и формирование здоровья младенцев.

Материалы и методы. Проведено клинико-лабораторное наблюдение 20 пар «мать-дитя» группы риска по внутриутробному инфицированию с оценкой у матерей: течения предыдущих беременностей, наличия инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза, а также мониторинг течения настоящей беременности, родов, послеродового периода и течения неонатального периода у их младенцев: наличие перинатальных инфекций-цитомегаловирусной инфекции и неонатального герпеса, перенесенные ОРВИ, характер вскармливания. Всем женщинам на 34—37 недели беременности и их младенцам в 15—30 дней жизни для оценки видового и количественного состава пристеночной кишечной микробиоты был использован метод газовой хроматографии-масс-спектрометрии с определением концентрации микробных маркеров (жирные кислоты клеточной стенки микроорганизмов) по капле крови, концентрация которых идентична таковой состава пристеночной микробиоты кишечника.

Результаты: У всех женщин выявлено избыточное количество микробных маркеров преимущественно типа *Firmicutes*: анаэробов, аэробных актиномицетов, кокков, бацилл и некоторых видов микроскопических грибов при дефиците приоритетных родов (*Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Propionibacterium*), обусловивших снижение уровня плазмалогена до 12—39 мкмоль/л (норма 50) и превышение эндотоксина до 1,5 нанолей/мл (норма 0,5), а также превышение референсных значений маркеров вирусов семейства герпес в 3 и более раз и их ассоциации.

Заключение: Установлены нарушения пристеночной кишечной микробиоты беременных женщин и их негативное влияние на систему «мать-плацента-плод» и формирование здоровья младенцев.

Ключевые слова: мать-плод-новорожденный, пристеночная микробиота кишечника, микробные маркёры клеточных стенок, эндотоксин, плазмалоген, газовая хромато-масс-спектрометрия

Features of the Formation of Intestinal Microbiota at the Stage of Intrauterine Development of the Fetus

L. A. Lityaeva¹, O. V. Kovalyova¹, O. G. Zhilenkova²

¹ Orenburg State Medical University Orenburg, Russia

² Research Institute for Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

Purpose: to study the features of the parietal intestinal microbiota of pregnant women at risk of intrauterine infection and their effect on the mother-placenta-fetus system and the formation of infant health.

Materials and methods. 20 mother-child pairs of a risk group for intrauterine infection with an assessment in mothers: the course of previous pregnancies, the presence of infectious and inflammatory diseases of the pelvic organs, as well as monitoring of the current course of pregnancy, childbirth, the postpartum period and the course of the neonatal period were performed. in their infants: the presence of perinatal infections-cytomegalovirus infection and neonatal herpes, transferred to ARVI, the nature of feeding. All women for 34–37 weeks of gestation and their infants in 15–30 days of life to evaluate the species and quantity composition of the parietal intestinal microbiota used the method of gas chromatography-mass spectrometry with the determination of the concentration of microbial markers (fatty acids of the cell wall of microorganisms) by drop of blood, concentration which is identical to that of the parietal microbiota of the intestine.

Results: In all women, an excessive number of microbial markers, predominantly of the *Firmicutes* type: Anaerobes, Aerobic Actinomycetes, Cocci, Bacilli and some species of microscopic Fungi, were detected in the deficit of priority genera (*Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Propionibacterium*), which led to a decrease in the plasmalogen level to 12–39 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (norm 50) and the excess of endotoxin to 1.5 nanomol / ml (normal 0.5), as well as the excess of the reference values of the markers of the herpes viruses by 3 or more times and their associations.

Conclusion: violations of parietal intestinal microbiota of pregnant women and their negative impact on the «mother-placenta-fetus» system and the formation of infant health have been established.

Key words: mother-fetus-newborn, parietal intestinal microbiota, microbial markers of cell walls, endotoxin, plasmalogen, gas chromatography-mass spectrometry

Для цитирования: Л. А. Литяева, О. В. Ковалёва, О. Г. Жиленкова. Особенности формирования кишечной микробиоты на этапе внутриутробного развития плода. Детские инфекции. 2018; 17(3):21-27. doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-21-27

For citation: L.A. Lityaeva, O.V. Kovaleva, O.G. Zhilenkova. Features of the formation of intestinal microbiota at the stage of intrauterine development of the fetus. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2018; 17 (3):21-27. doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-21-27

Контактная информация: Литяева Людмила Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург, Российская Федерация; lityaeva@yandex.ru

Ljudmila Litjaeva, MD, professor, Orenburg State Medical University, Russia

С современных позиций, кишечник — экстра-корпоральный орган, имеющий характерное анатомическое строение и микробную биоплёнку (микроорганизмы — симбионты), которая как перчатка покрывает кожу и слизистые открытых полостей, регулирует взаимоотношения между организмом человека и окружающей средой и выполняет целый ряд важнейших функций (условно — три категории): метаболические (обмен белков, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот; продукция микронутриентов, витаминов, жирных кислот и др.); защитные (обеспечение колонизационной резистентности, иммунная функция); структурные (рост и развитие, апоптоз эпителиальных клеток, ангиогенезис, перистальтика) [1–4].

Функциональные возможности микробиоты сопоставимы с деятельностью целого организма, где толстая кишка — своеобразный природный биореактор с практически неограниченным метаболическим потенциалом, учитывая, что 70% микробиоты человека находится в кишечнике, оказывает большое влияние на жизнедеятельность растущего организма ребенка, особенно в период её становления (от зачатия до 2–3 лет жизни) [5–7].

Практически все функции (метаболические и сигнальные реакции), происходящие в клетках органов и тканей организма человека, согласованно работают с составом и функциями кишечной микробиоты, благодаря явлению метаболической интеграции через продуцирование микроорганизмами многочисленных низкомолекулярных соединений различной природы и химической структуры. Организм человека получает от кишечной микробиоты ряд ключевых метаболитов, поддержи-

вающих энергетический баланс (бутират-продуцирующие бактерии — анаэробы) и активно участвующих в регуляции его генов (цитохром P450), нейротрансмиссии (гамма-аминомасляная кислота, глицин, глутаминомасляная кислота, метаболиты триптофана и серотонина) и иммуномодуляции — гистамин). От стабильности этого процесса зависит стабильность функционирования всех органов и систем [5, 6, 8–10].

Следует отметить, что плацента, будучи регулятором взаимоотношения организма матери и плода, с функциональной точки зрения, сравнима с биоплёнкой, выполняющей ту же роль во взаимоотношении между организмом матери и окружающей средой. Развивающаяся система «мать-плацента-плод» обладает уникальными условиями гомеостаза. К сожалению, в период беременности различные негативные факторы (соматические заболевания, хронические очаги инфекции, заболевания репродуктивного трата, нарушение питания, низкая двигательная активность, антибиотики и лекарственные средства, вирусные инфекции) способны негативно изменить микробную экологию женщины. Это приводит к разбалансировке тех функций пристеночной кишечной микробиоты, которые связаны с поддержанием гомеостаза, что способствует нарушению функционирования системы мать-плацента-плод и формирования здоровья ребенка, определяющих актуальность исследования истоков снижения уровня здоровья детей, начиная с младенческого возраста.

Для объективной оценки состояния пристеночной кишечной микробиоты и её повреждения при воздействии негативных факторов, а также для контроля её восстановления при назначении микробиологических средств,

в настоящее время используются новые молекулярные ОМИК-технологии [11–16]. Один из них — газовая хромато-масс-спектрометрия по маркерам микроорганизмов (ММ), содержащимся в кишечной стенке — метаболитам высших жирных кислот и жирных альдегидов, фосфолипидов, позволяющий одновременно контролировать маркеры практически всех клинически значимых микроорганизмов — симбионтов человека и определять маркер фактора здоровья — плазмалоген (фосфолипид из мембраны анаэробных бактерий приоритетных родов (зубактерии, бифидобактерии, пропионибактерии, лактобактерии), регулятор обмена холестерина, липидов, полиненасыщенных жирных кислот [17–19]. Особо важен этот метод для исследования микробного обсеменения плода и последа для своевременной диагностики и лечения внутриутробного инфицирования плода [20].

Цель: изучить особенности пристеночной кишечной микробиоты беременных женщин группы риска по внутриутробному инфицированию (ВУИ) и их влияние на систему мать-плацента-плод и формирование здоровья младенцев.

Материалы и методы исследования

Проведено клинко-лабораторное наблюдение 20 пар «мать-дети» группы риска по ВУИ (ООО «Ди-метра») с оценкой у матерей: течения предыдущих беременностей, наличия инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза, факторов риска, а также мониторинг течения настоящей беременности, родов, послеродового периода. У новорожденных — мониторинг течения неонатального периода с акцентом внимания на наличие перинатальных инфекций (цитомегаловирусной инфекции и неонатального герпеса, перенесенные ОРВИ), характер вскармливания.

Всем женщинам на 34–37 недели беременности и их младенцам для оценки видового и количественного состава пристеночной кишечной микробиоты был использован метод газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС) с определением концентрации микробных маркеров (жирные кислоты клеточной стенки микроорганизмов) по капле крови (40 мкл) (лаборатория бифидобактерий ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского). Метод сертифицирован Росздравнадзором. Разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010 г. Обнаруженный гомеостаз микробных маркеров в крови и адекватность его профиля составу кишечной микробиоты здорового человека обеспечил уникальную возможность мониторировать состояние пристеночной кишечной микробиоты по профилю микробных маркеров (ММ) в крови [12–14]. Исследовали концентрацию каждого вида бактерий, вирусов, микроскопических грибов, а также показатели плазмалогена-фосфолипида анаэробных бактерий, играющего протективную роль в окислении полиненасыщенных жирных кислот, в управлении выброса холестерина из клеток и рассматриваемого как показатель здоровья (норма 50 мкг/мл) и эндотоксина (норма 0,5 наномоль/мл).

Критерием клинической значимости (инфекции) служило превышение показателей микробных маркеров вирусов, бактерий и грибов относительно нормы в 2 и более раза.

Статистическая обработка проводилась на основании общепринятых методов вариационной статистики с использованием стандартных пакетов Microsoft Excel 2000, Statistica 10,0.

Результаты и их обсуждение

Проведенное обследование показало, что все беременные женщины были в возрасте 25–32 лет; из них первородящих (60%), повторнородящих (40%). Более, чем у половины из них имела место патология урогенитального тракта: хронический пиелонефрит (25%), неспецифический вульвовагинит (60%), цистит (10%) и экстрагенитальная патология: хронический гастрит (50%), холецистит (15%), дискинезии желчевыводящих путей (10%).

Мониторинг течения беременности выявил антенатальные факторы риска: токсикоз первого триместра беременности (70%), угроза прерывания (40%), анемия (60%), гестоз (55%), хроническая внутриутробная гипоксия плода (60%), многоводие (20%), фето-плацентарная недостаточность (20%). Роды у большинства женщин были физиологические, в срок 39–40 недель (80%), стремительные (15%), у части из них — путем кесарева сечения (20%), у некоторых — на сроке 37 недель (5%) (рис. 1.).

Исследованиями ММ в крови был определен количественный состав пристеночной кишечной микробиоты и структура клинически значимых микроорганизмов: бактерий (кокки, бациллы, коринебактерии, анаэробы, аэробные актиномицеты, грамотрицательные палочки, энтеробактерии и энтерококки), вирусов семейства герпеса (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ) и микроскопических грибов.

У всех женщин регистрировался дефицит приоритетных представителей родов *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Propionibacterium* различной степени выраженности при избыточном ассоциативном росте (10 ± 2) анаэробных представителей типа *Firmicutes* (*Peptostreptococcus anaerobicus* 18623, 17642, *Clostridium ramosum*, *Clostridium spp.*, *Streptococcus mutans* (анаэробных) и почти тотальным дефицитом бакте-

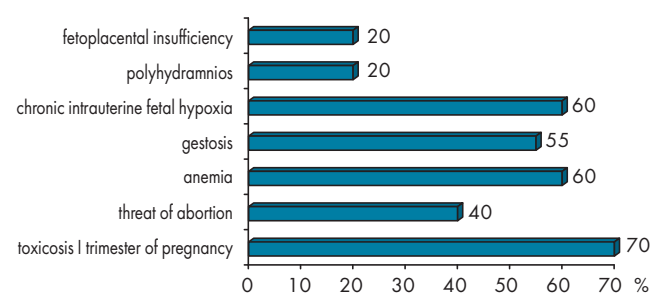


Рисунок 1. Антенатальные факторы риска по внутриутробному инфицированию плода
Figure 1. Antenatal risk factors for intrauterine infection of the fetus

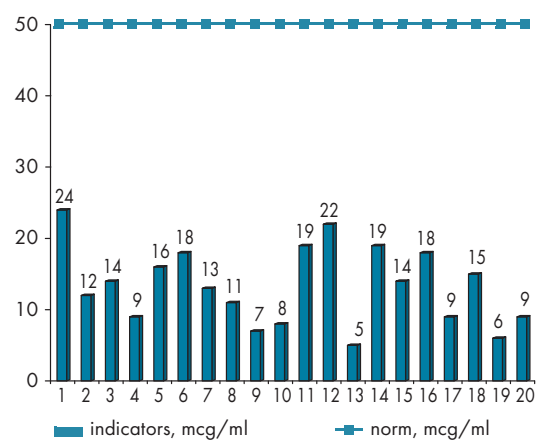


Рисунок 2. Показатели плазмалогена у беременных женщин
Figure 2. Plasmalogen indicators in pregnant women

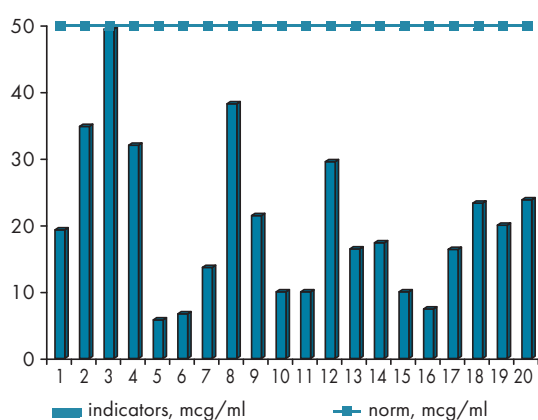


Рисунок 3. Показатели плазмалогена у детей
Figure 3. Parameters of plasmalogen in children

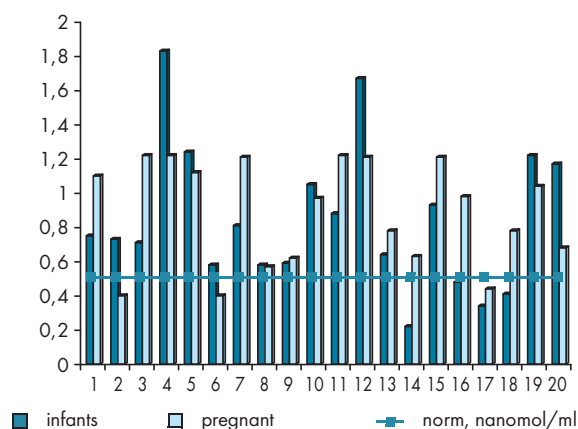


Рисунок 4. Показатели эндотоксина у беременных и младенцев
Figure 4. Endotoxin indicators in pregnant and infants

роидов. Помимо этого, отмечался избыточный рост *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Eggerthella lenta*, *Nocardia asteroides*. Показатель плазмалогена у всех них был понижен с вариациями 39–12 (норма 50 мкг/мл)

из-за дефицита доминирующих родов *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Eubacterium* spp., *Propionibacterium* (рис. 2).

Почти у всех них была выявлена высокая бактериальная нагрузка и установлена корреляция показателей общей бактериальной нагрузки с таковыми эндотоксина в крови (суммарная численность грамотрицательных энтеробактерий (норма 0,5 наномоль/мл). Так, у женщин с максимальной численностью бактерий (14), превышающих клинически значимый уровень, общая бактериальная нагрузка составила в среднем $8235 \pm 244,3$, показатели эндотоксина были более 1 наномоль/л (в среднем $1,57 \pm 0,52$). У женщин с меньшей численностью микроорганизмов (7–9), превышающих клинически значимый уровень, составив в среднем 3570 ± 829 , показатели эндотоксина были соответственно от 0,5 до 1 наномоль/л.

Следует отметить, что значительно чаще по сравнению с нормой регистрировались маркеры семейства герпеса: (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ) с превышением референсных значений в 3 и более раз, имеющие ассоциативный рост: двухкомпонентный (ВПГ, ВЭБ) — 50% и трёхкомпонентный (ВПГ, ВЭБ, ЦМВ) — 50%.

Все дети родились с нормальным физическим развитием (масса тела = 3500 ± 200 г, рост = 54 ± 2 см) с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов (70%), 8/8 баллов (30%), были приложены к груди в первые сутки и находились на совместном пребывании с матерью. У части из них (30%) регистрировалась конъюгационная желтуха с затяжным течением, у некоторых (5%) — пиодермия, везикуллопустулёз. Выписаны из роддома преимущественно на 5-е (90%), на 6-е сутки (10%) — по причине субинволюции матки у матери.

У всех младенцев регистрировалась высокая бактериальная нагрузка из 21 вида бактерий, преимущественно анаэробов: *Clostridium histolyticum* (80%), *Blautia coxoides* (60%), *Peptostreptococcus anaerobius* 18623 и 17642 по 50%, *Clostridium perfringens* (25%), *Eggerthella lenta* (25%), *Clostridium ramosum* (25%), *Propionibacterium acnes* (25%), *Ruminococcus* (15%). Избыточный рост отмечен и среди представителей кокков: *Staphylococcus aureus* (100%), *Streptococcus* spp. (70%), *Streptococcus mutans* (25%); бацилл — *Bacillus cereus* (30%); из Актинобактерий: *Nocardia* spp. (10%), *Actinomyces viscosus* (10%), *Streptomyces* (40%); из Энтеробактерий — *Helicobacter pylori* (80%); а также Грамотрицательные палочки: *Moraxella* (100%), *Pseudomonas aeruginosa* (100%), *Kingella* (15%); у некоторых — микроскопические грибы: кампестерол (10%), ситостерол (10%). Настораживает высокая концентрация маркёров *Clostridium histolyticum* (90%), *Clostridium perfringens* (25%) и *Clostridium ramosum* (25%), с учетом их токсигенности (более 12 токсинов и энтеротоксин), что предполагает их участие в воспалительном процессе.

Не менее важно отметить, что у всех них регистрировался дефицит приоритетных родов микроорганизмов: *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Eubacterium* spp.,

Таблица 1. Содержание кишечных микроорганизмов у беременных группы риска по ВУИ и их младенцев
Table 1. The content of intestinal microorganisms in pregnant women at risk for intrauterine infections and their infants

Analyzed microorganisms and viruses	Reference value	Test in pregnant women		Test in a child	
		Excess	Deficit	Excess	Deficit
<i>Streptococcus spp.</i>	249	342,9 ± 82	—	683,3 ± 236,3	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	120	598,6 ± 49	—	873,9 ± 385,2	—
<i>Streptococcus mutans</i>	148	294 ± 25	—	272 ± 13	—
<i>Clostridium spp</i>	5067	6071 ± 124,48	—	2817 ± 1350	—
<i>Blautia coccoides</i>	0	128,7 ± 34	—	132 ± 57	—
18623 <i>Peptostreptococcus anaerobicus</i>	0	183 ± 14	—	45,1 ± 39,2	—
<i>Cl. histolyticum</i>	0	213 ± 69	—	57,6 ± 22,8	—
<i>Clostridium perfringens</i>		—	—	12,8 ± 3,8	—
17642 <i>Peptostreptococcus anaerobicus</i>	0	145 ± 13	—	123 ± 14	—
<i>Eggerthella lenta</i>	68	312 ± 14	—	88,1 ± 23,7	—
<i>Clostridium ramosum</i>	385		—	1564 ± 579,3	-
<i>Nocardia spp.</i>	262	438 ± 27	—	232,8 ± 121,7	—
<i>Actinomyces viscosus</i>	423		—		—
<i>Streptomyces</i>	62	87 ± 78	—		—
<i>Helicobacter pylori</i>	14	49 ± 2	—	38,8 ± 12,04	—
<i>moraxella</i>	0	128,2 ± 4	—	132 ± 19	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	10 ± 2	—	14 ± 7	—
<i>Kingella</i>	28	112 ± 24	—	131 ± 12	—
Cytomegalovirus	210	252,4 ± 69,2	—	287 ± 173,8	—
Epstein-Barr Virus	166	527,3 ± 144,2	—	365,2 ± 167,6	—
<i>Herpes spp.</i>	59	292,3 ± 70,7	—	158,75 ± 65	—
<i>Lactobacillus spp.</i>	6613	—	3672,2 ± 234,9	—	4506,1 ± 1198,4
<i>Bifidobacterium spp.</i>	5067	—	820,2 ± 129,4	—	1714,9 ± 643,9
<i>Eubacterium spp.</i>	6912	—	1671,8 ± 321	—	1972,1 ± 428,5
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	4480	—	689,6 ± 90,4	—	986,5 ± 264,3
Endotoxin	0,5 наномоль/мл	0,9 ± 0,1	—	0,9 ± 0,1	—
Plasmalogen	50мкг/мл	13,2 ± 1,8	—	15,1 ± 4,7	—

Propionibacterium и, соответственно, низкий показатель плазмалогена (17,2 ± 15,5) в крови (рис. 3).
Уровень эндотоксина в крови у большинства детей (90%) был повышен, из них более, чем в 2 раза у 40%, в 1,5 раза — у 50% (рис. 4).
У всех обследованных детей также была обнаружена высокая концентрация маркёров 3-х типов герпесвирусов с частотой встречаемости ВПГ (50%), ВЭБ (50%), ЦМВ (40%) и их ассоциативным ростом в виде трёхкомпонентных (50%) и двухкомпонентных (50%) (рис. 5.).
Выявлена корреляция степени дефицита представителей *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Eubacteri-*

um spp., *Propionibacterium* со степенью концентрации маркёров ВПГ, ВЭБ, ЦМВ. Так, при снижении концентрации *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Propionibacterium* 4 раза относительно нормы, концентрация маркеров ВПГ, ЦМВ, ВЭБ повышалась в 2 раза, а при снижении концентрации приоритетных родов более, чем в 10 раз, концентрация маркеров ВПГ, ВЭБ, ЦМВ соответственно возрастала более, чем в 5—6 раз ($p \leq 0,005$).
Сопоставление результатов микробных маркеров у пар «мать-дети» показало, что спектр микроорганизмов, превышающих клинически значимые показатели, у

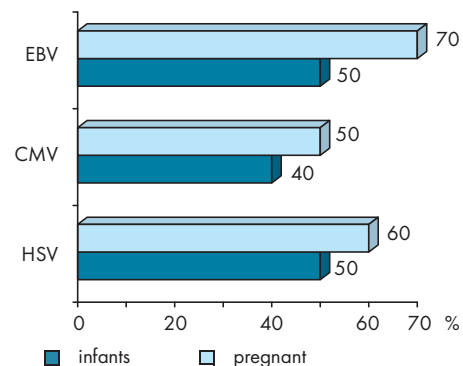


Рисунок 5. Частота встречаемости высокой концентрации маркеров вирусов семейства герпес у беременных и младенцев
Figure 5. Frequency of occurrence of high concentration of markers of herpes viruses in pregnant women and infants

них был идентичным ($p = 0,05$), но концентрация микробных маркеров была вариабельной с колебаниями отдельных видов микроорганизмов (выше/ниже) в 1,5–2 раза и у всех пар на фоне дефицита приоритетных родов: *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Propionibacterium* (табл.1).

Анализ состояния здоровья младенцев показал, что течение неонатального периода характеризовалось появлением у всех них функциональных нарушений кишечника в виде болевого синдрома (100%), метеоризма (100%), срыгиваний (30%), дискинезий кишечника по гипо — (20%) или гипермоторному (70%) типам с прогрессивным течением и реализацией в острую кишечную инфекцию у 20%. У более половины из них (70%) было затяжное течение конъюгационной гипербилирубинемии (более 30 дней), у 1/3 (30%) была низкая прибавка массы тела, у части детей (40%) в первый месяц жизни появились аллергические высыпания на коже щек и голени, сухость кожных покровов. Прибавка в весе за первый месяц была 600 г (20%), более 800 г (70%), менее 600 г (10%).

В копроцитограмме у большинства детей (60%) обнаруживались нейтральные жиры, амилорея (50%), жирные кислоты (30%), изменения pH — кислая (15%), щелочная (20%).

Заключение

Таким образом, результаты исследования формирования пристеночной кишечной микробиоты на этапе внутриутробного развития плода показали, что совокупность нарушений соматического и репродуктивного здоровья у беременных женщин групп риска по ВУИ служит триггером патологического течения беременности и негативного воздействия на плаценту и плод.

Микроэкологические нарушения пристеночной кишечной микробиоты у этого контингента женщин (снижение показателей плазмалогена, повышение эндотоксина) негативно влияют на формирование кишечной микробиоты плода, прогнозируя врожденное снижение резистентности и высокий риск метаболиче-

ских, вирусно-бактериальных заболеваний в постнатальном периоде.

Литература/References:

1. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника. Альманах клинической медицины. 2015; № 40: 12–34.
[Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vahitov T.YA. Filometabolicheskoye yadro mikrobioty kishchnika. Al'manah Klinicheskoy Meditsiny=Almanac of Clinical Medicine. 2015; № 40: 12–34. (In Russ.)]
2. Shenderov B.A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microbial ecology in Health and Disease*. 2013, 24. doi: 10.3402/mehd.v24i0.20399.
3. Suvorov A. Gut microbiota, probiotics, and human health. *Bio-science of Microbiota, Food and Health*. 2013; 32 (3): 81–91.
4. Шендеров Б.А. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья. *Метаморфозы*. 2014; 5: 72–80.
[Shenderov B.A. Mikrobnaya ehkologiya cheloveka i ee rol' v podderzhanii zdorov'ya. *Metamorfozy=Metamorphosis*. 2014; 5: 72–80. (In Russ.)]
5. Шендеров Б.А. Микроэкологическая эпигенетика стресса, заболеваний, здоровья и долголетия. *Вестник восстановительной медицины*. 2016, 1: 21–28.
[Shenderov B.A. Mikroehkologicheskaya ehpi genetika stressa, zabolevaniy, zdorov'ya i dolgoletiya. *Vestnik Vosstanovitel'noy Meditsiny=Herald of Regenerative Medicine*. 2016, 1: 21–28. (In Russ.)]
6. Sekirov I, Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiological Reviews*. 2010; 90(3): 859–904.
7. Белобородова Н.В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2012; VIII(4): 42–54.
[Beloborodova N.V. Integraciya metabolizma cheloveka i ego mikrobioma pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya=General Resuscitation*. 2012; VIII(4): 42–54. (In Russ.)]
8. Sonnensburg J.L., Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016; 535: 56–64.
9. Gilbert J.A., Quinn R.A., Debelius J., Morton J., Garg N., Jansson J.K., Dorrestein P.C., Knight R. Microbiome-wide association studies link dynamic microbial consortia to disease. *Nature*. 2016; 535: 94–103.
10. Шендеров Б.А. Роль питания и кишечной микробиоты в программировании и реализации эпигенома здоровых и больных людей. *Вестник восстановительной медицины*. 2013; январь, спецвыпуск: 102–107.
[Shenderov B.A. Rol' pitaniya i kishchnoy mikrobioty v programmirovanii i realizacii ehpi genoma zdorovyh i bol'nyh lyudej. *Vestnik Vosstanovitel'noy Meditsiny=Herald of Regenerative Medicine*. 2013; specvypusk: 102–107. (In Russ.)]
11. Шендеров, Б.А. Роль питания и симбиотической микробиоты в эпигенетике хронических соматических заболеваний. *Вопросы диетологии*. 2015; 5(1): 22–23.
[Shenderov, B.A. Rol' pitaniya i simbioticheskoy mikrobioty v ehpi genetike hronicheskikh somaticheskikh zabolevaniy. *Voprosy Dietologii=Dietetics Issues*. 2015; 5(1): 22–23. (In Russ.)]
12. Osipov G.A., Verkhovtseva N.V. Study of human microecology by mass spectrometry of microbial markers. *Beneficial Microbes*. 2011; 2(1):63–78.
13. Осипов Г.А., Федосова Н.Ф., Лядов К.В. Количественный in situ микробиологический анализ по липидным маркерам в биологических жидкостях с использованием метода газовой хроматографии — массспектрометрии. *Здравоохранение и медицинские технологии*. 2007; 5: 20–23.
[Osipov G.A., Fedosova N.F., Lyadov K.V. Kolichestvennyj in situ mikrobiologicheskij analiz po lipidnym markeram v biologicheskikh zhidkostyah s ispol'zovaniem metoda gazovoj hromatografii — masspektrometrii. *Zdravoohranenie i Medicinskie Tekhnologii=Healthcare and Medical Technology*. 2007; 5: 20–23. (In Russ.)]

14. Осипов Г.А. Хромато-масс-спектрометрический анализ микроорганизмов и их сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах. Химический анализ в медицинской диагностике. М.: Наука, 2010: 293—368.
[Osipov G.A. Hromato-mass-spektrometricheskij analiz mikroorganizmov i ih soobshchestv v klinicheskikh probah pri infekciyah i disbiozah. Himicheskij analiz v medicinskoj diagnostike. 2010; M.: Nauka, 2010: 293—368. (In Russ.)]
15. Шендеров Б.А. ОМИК-технологии и их значение в современной профилактической и восстановительной медицине. Вестник восстановительной медицины. 2012; 3: 70—76.
[Shenderov B.A. OMIK-tehnologii i ih znachenie v sovremennoj profilakticheskoy i vosstanovitel'noj medicine. Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny=Herald of Regenerative Medicine. 2012; 3: 70—76. (In Russ.)]
16. Осипов Г.А., Родионов Г.Г. Применение метода масс-спектрометрии в клинической практике. Спецвыпуск. Лаборатория. 2013; 2:68—73.
[Osipov G.A., Rodionov G.G. Primenenie metoda mass-spektrometrii v klinicheskoy praktike. Specvypusk. Laboratoriya=Laboratory. 2013; 2:68—73. (In Russ.)]
17. Goldfine H. The appearance, disappearance and reappearance of plasmalogens in evolution. *Prog Lipid Res.* 2010; 49(4): 493—498.
18. Rezanka T., Kresinova Z., Kolouchova I., Sigler K. Lipidomic analysis of bacterial plasmalogens. *Folia Microbiol.* 2012; 57: 463—472.
19. Безродный С.А., Шендеров Б.А. Кишечная микробиота как источник новых биомаркёров старения. Вестник восстановительной медицины. 2015; 2(66): 40—47.
[Bezrodnyj S.A., Shenderov B.A. Kishechnaya mikrobiota kak istochnik novyh biomarkyrov stareniya. Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny=Herald of Regenerative Medicine. 2015; 2(66): 40—47. (In Russ.)]
20. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Особенности кишечной микробиоты у детей раннего возраста. Педиатрия. 2014; 93(6): 138—143.
[Zaharova I.N., Dmitrieva YU.A. Osobennosti kischechnoj mikrobioty u detej rannego vozrasta. Peditriya=Pediatrics. 2014; 93(6): 138—143. (In Russ.)]

Информация о соавторах:

Ковалёва Оксана Васильевна (Oksana Kovaljova), к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург, oksanakovaljova@rambler.ru
Жиленкова Ольга Геннадьевна (Ol'ga Zhilenkova), к.м.н., заведующая лабораторией бифидобактерий ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габрчевского Роспотребнадзора, г. Москва, ул Адмирала Макарова, д.10., o.g.zhilenkova@yandex.ru

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.

Клинико-этиологическая характеристика ОКИ у госпитализированных детей города Москвы в 2015—2017 гг.

О. В. МОЛОЧКОВА¹, О. Б. КОВАЛЕВ¹, А. Л. РОССИНА¹, О. В. ШАМШЕВА¹, А. А. КОРСУНСКИЙ²,
О. А. КАЩЕНКО², Е. В. ГАЛЕЕВА², Н. И. КРЫЛАТОВА², С. Б. ЧУЕЛОВ¹, Е. Ю. ПЫЛАЕВА¹, В. Е. КАРАУЛОВА¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва
²Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗ г. Москвы, Россия

Проведен ретроспективный анализ этиологической структуры и клинических проявлений острых кишечных инфекций (ОКИ) у 8459 детей, госпитализированных в специализированное инфекционное отделение Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗ г. Москвы (ДГКБ №9) в 2015—2017 гг. на основе изучения статистических отчетов ДГКБ №9 за 2015—2017 гг. и 2417 историй болезни детей в возрасте от 1 месяца жизни до 18 лет. Установлено, что чаще болеют ОКИ и госпитализируются дети в возрасте 1—7 лет жизни (58,5%). Этиологическая расфигуровка ОКИ остается на низком уровне и составляет 28,6%. Лидирующим возбудителем ОКИ являются вирусы (83%), преимущественно ротавирусы (62%), реже — норовирусы (18%). Топическим диагнозом у подавляющего большинства больных с ОКИ оказался гастроэнтерит (74,7%), который приводит к развитию токсикоза с эксикозом, особенно у детей раннего возраста, что и служит причиной госпитализации в стационар. Доля бактериальных диарей невелика (17%), среди них значимым остается сальмонеллез, а у детей раннего возраста — стафилококковая инфекция. В последние годы актуальность приобретает выявление кампилобактерий и клостридий, т.к. эти возбудители могут быть причиной развития диареи с гемоколитом.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, Rotavirus, Norovirus, Salmonella, Campylobacter, St. aureus, Cl. difficile, дети

Clinico-etiological Characteristics of Acute Intestinal Infections in Hospitalized Children of Moscow in 2015—2017

O. V. Molochkova¹, O. B. Kovalev¹, A. L. Rossina¹, O. V. Shamsheva¹, A. A. Korsunsky², O. A. Kashchenko²,
E. V. Galeeva², N. I. Krylatova², S. B. Chuelov¹, E. Yu. Pylaeva¹, V. E. Karaulova¹

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation,
²Children's City Clinical Hospital № 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russian Federation

A retrospective analysis of the etiological structure and clinical manifestations of acute intestinal infections was conducted in 8459 children hospitalized in a specialized infectious disease department at the Children's City Clinical Hospital No.9 in Moscow, in 2015—2017 based on the study of statistical reports of the Children's City Clinical Hospital No.9 for 2015—2017 and 2417 case histories of children aged 1 month to 18 years old. It was found that children with age 1—7 years of age (58.5%) are more likely to have acute intestinal infections and are hospitalized. The etiological interpretation of acute intestinal infections remains at a low level and is 28.6%. The leading causative agents of acute intestinal infections are viruses (83%), mainly rotaviruses