

ВИДОВОЙ СОСТАВ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КОНЬЮНКТИВАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ РОДОРАЗРЕШЕНИИ ПУТЕМ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Смирнов А. К., Елисеева Е. В., Федяшев Г. А., Петренко Е. А., Седых Т. Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Уссурийск, Российская Федерация, e-mail: smirnov-a-k@mail.ru

Ретинопатия недоношенных остается серьезной проблемой, несмотря на улучшение неонатальной помощи. Для её лечения применяют интравитреальные инъекции антиангиогенных препаратов, опасным осложнением которых является инфекционный эндофтальмит. Цель. Определить видовой состав и профили антибиотикорезистентности конъюнктивальной микрофлоры у недоношенных новорожденных, родившихся путем кесарева сечения. Проведено проспективное микробиологическое исследование конъюнктивального отделяемого 37 недоношенных новорожденных (74 глаза), родоразрешённых путем кесарева сечения. Забор материала осуществляли системой eSwab. Идентификацию микроорганизмов и определение чувствительности к антимикробным препаратам проводили диско-диффузионным методом, методами двойных дисков и D-теста. Выделены 43 микробные культуры. Доминирующими микроорганизмами были коагулазонегативные стафилококки, в основном *Staphylococcus epidermidis* (83,7%), демонстрировавшие высокую резистентность к фторхинолонам, аминогликозидам, макролидам и цефалоспорином. Реже выделялись *Staphylococcus aureus*, стрептококки (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*), *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*. Выявлены фенотипы множественной лекарственной устойчивости, включая MRS, iMLS-B и ESBL. Заключение. Конъюнктивальная микрофлора недоношенных новорожденных после кесарева сечения характеризуется преобладанием мультирезистентных стафилококков. Полученные данные важны для разработки рациональной периоперационной антибиотикопрофилактики при интравитреальных вмешательствах у данной категории пациентов.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, конъюнктивальная микрофлора, недоношенные новорожденные, кесарево сечение, антибиотикорезистентность, *Staphylococcus epidermidis*.

SPECIES COMPOSITION AND ANTIBIOTIC RESISTANCE OF THE CONJUNCTIVAL MICROFLORA OF PREMATURE NEWBORNS DURING DELIVERY BY CESAREAN SECTION

Smirnov A. K., Eliseeva E. V., Fedyashev G. A., Petrenko E. A., Sedykh T. N.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Pacific State Medical University of the Russian
Ministry of Health, Ussuriysk, Russian Federation, e-mail: smirnov-a-k@mail.ru

Retinopathy of prematurity remains a serious problem despite improvements in neonatal care. Intravitreal injections of antiangiogenic drugs are used for its treatment, a dangerous complication of which is infectious endophthalmitis. Aim. To determine the species composition and antibiotic resistance profiles of the conjunctival microflora in premature newborns delivered by cesarean section. A prospective microbiological study of conjunctival discharge from 37 premature newborns (74 eyes) delivered by cesarean section was conducted. Material was collected using the eSwab system. Microorganism identification and determination of susceptibility to antimicrobial drugs were performed by disk diffusion method, double disk and D-test methods. 43 microbial cultures were isolated. The dominant microorganisms were coagulase-negative staphylococci, mainly *Staphylococcus epidermidis* (83.7%), demonstrating high resistance to fluoroquinolones, aminoglycosides, macrolides and cephalosporins. Less frequently, *Staphylococcus aureus*, streptococci (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*), *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* were isolated. Phenotypes of multiple drug resistance were identified, including MRS, iMLS-B and ESBL. Conclusion. The conjunctival microflora of premature newborns after cesarean section is characterized by a predominance of multidrug-resistant staphylococci. The obtained data are important for developing rational perioperative antibiotic prophylaxis for intravitreal interventions in this patient category.

Keywords: retinopathy of prematurity, conjunctival microflora, premature newborns, cesarean section, antibiotic resistance, *Staphylococcus epidermidis*.

Введение

Частота преждевременных родов, согласно данным глобальных эпидемиологических исследований, стабильно составляет от 5 до 10% от общего числа родов, что подчеркивает сохраняющуюся медико-социальную значимость этой проблемы [1]. Примечательно, что значительная доля таких родов, достигающая, по оценкам разных авторов, 75%, в настоящее время завершается операцией кесарева сечения [2; 3]. Подобная тактика родоразрешения продиктована, в первую очередь, необходимостью минимизации рисков интранатальной травматизации и гипоксических повреждений у морфофункционально незрелого плода, а также позволяет создать контролируемые условия для оказания комплексной первичной реанимационной помощи. Вместе с тем факт оперативного родоразрешения и неизбежное последующее длительное пребывание ребенка в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) сами по себе формируют комплекс специфических факторов риска для здоровья пациента.

У детей, появившихся на свет раньше срока, сохраняется высокая вероятность развития ретинопатии недоношенных (РН) - серьезного вазопролиферативного заболевания сетчатки, которое по-прежнему остается одной из ведущих причин нарушения зрительных функций в детской популяции [4]. Риск манифестации и степень тяжести течения ретинопатии находятся в прямой зависимости от уровня незрелости организма, что делает данную патологию особенно актуальной именно для пациентов, рожденных в результате преждевременных родов, включая случаи оперативного родоразрешения. За последнее десятилетие в арсенале методов лечения прогрессирующих форм РН, наряду с «золотым стандартом» - лазерной коагуляцией сетчатки, прочное место заняли интравитреальные инъекции антиангиогенных препаратов, в частности ранибизумаба [5; 6]. Несмотря на доказанную высокую эффективность данного подхода, он сопряжен с определенным риском развития инфекционно-воспалительных осложнений. Наиболее грозным из них является послеоперационный эндофтальмит, способный привести к необратимой потере зрения [7]. Считается, что основным источником патогенов, вызывающих эндофтальмит после интравитреальных инъекций, служит аутохтонная микрофлора конъюнктивального мешка [8].

В этой связи ключевое значение для предотвращения подобных инфекционных осложнений приобретает адекватно подобранная периоперационная антибактериальная профилактика. Однако её потенциальная эффективность может быть существенно нивелирована вследствие непрерывно растущей антибиотикорезистентности микроорганизмов, представляющей собой одну из наиболее острых проблем современного здравоохранения [9]. Особую актуальность и важность данный вопрос приобретает именно в области неонатологии, где спектр видового состава и профили антибиотикорезистентности

конъюнктивальной микрофлоры у недоношенных новорожденных, рожденных путем оперативного родоразрешения, остаются недостаточно изученными. Имеющиеся на сегодняшний день немногочисленные публикации по этой теме требуют обязательного обновления и пересмотра с учетом быстро меняющихся эпидемиологических тенденций и локальных особенностей лечебных учреждений.

Цель исследования

Целью стало определение видового состава и оценка антибиотикорезистентности конъюнктивальной микрофлоры у недоношенных новорожденных, родоразрешённых путем кесарева сечения.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования: проведено проспективное одномоментное микробиологическое исследование.

Критерии включения: в исследование включены 37 недоношенных новорожденных, родившихся путем планового или экстренного кесарева сечения в срок гестации от 26 до 36 недель. Забор материала осуществляли однократно в течение первых 28 дней жизни.

Забор и транспортировка материала: стерильным велюр-тампоном системы eSwab (Coran, Италия) проводили по нижнему конъюнктивальному своду обоих глаз (74 глаза). Тампон помещали в пробирку с жидкой транспортной средой Эймса, обеспечивающей сохранность аэробных, анаэробных микроорганизмов. Транспортировку в лабораторию осуществляли в течение 2 часов при комнатной температуре.

Микробиологические методы: идентификацию выделенных микроорганизмов до вида осуществляли с использованием автоматического анализатора ADAGIO (Bio-Rad, США) и общепринятых биохимических тестов. Определение чувствительности к антимикробным препаратам проводили диско-диффузионным методом на агаре Мюллера - Хинтона в соответствии с актуальными российскими рекомендациями [10]. Использовали диски для диффузии в агар производства Bio-Rad (Франция) со следующими антибиотиками: гентамицин, норфлоксацин, эритромицин, цефокситин, клиндамицин, амикацин, ципрофлоксацин, цефтазидим, цефепим, оксациллин, бензилпенициллин. Интерпретацию результатов проводили по критериям EUCAST (версия 2024). Для выявления бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у грамотрицательных бактерий применяли метод двойных дисков с амоксициллин-клавуланатом и цефалоспоридами III поколения (диски Bio-Rad). У стафилококков для выявления индуцибельной резистентности к клиндамицину (iMLS-B фенотип) использовали D-тест с эритромицином и клиндамицином производства Bio-Rad. Положительным считали результат при уплощении зоны ингибиции вокруг диска с клиндамицином со стороны диска с эритромицином.

Статистический анализ: данные обрабатывали с использованием программы IBM SPSS Statistics v27.0 (IBM Corp., США). Количественные данные с ненормальным распределением представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1–Q3]. Качественные данные представлены в виде абсолютных чисел и процентов (n, %).

Результаты исследования и их обсуждение

Обследовано 37 недоношенных новорожденных (74 глаза). Медиана гестационного возраста составила 33 [30–35] недели, медиана массы тела при рождении - 1695 [1350–2100] г.

Из 74 образцов в 40 (54,1%) получен положительный микробиологический рост. Всего выделены 43 микробные культуры, что связано с выявлением смешанной микрофлоры в 3 образцах. Видовой состав выделенных микроорганизмов представлен в таблице 1.

Таблица 1

Видовой состав конъюнктивальной микрофлоры недоношенных новорожденных (43 культуры)

Микроорганизм	Абсолютное число	Доля, %
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	36	83,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	4,7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	4,7
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	2,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2,3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	2,3

Частота стерильных посевов составила 45,9% (34 из 74 глаз). Результаты определения антибиотикорезистентности основных возбудителей представлены в таблице 2.

Таблица 2

Антибиотикорезистентность выделенных штаммов стафилококков

Антибиотик (диск)	Устойчивых штаммов, n (%)	
	<i>S. epidermidis</i> (n=36)	<i>S. aureus</i> (n=2)
Гентамицин (10 мкг)	21 (58,3)	0 (0)
Норфлоксацин (10 мкг)	15 (41,7)	0 (0)
Эритромицин (15 мкг)	23 (63,9)	2 (100)
Цефокситин (30 мкг)	23 (63,9)	0 (0)
Клиндамицин (2 мкг)	2 (5,6)	0 (0)

У *S. epidermidis* 23 из 36 штаммов (63,9%) были резистентны к цефокситину, что позволяет классифицировать их как метициллин-резистентные (MRS-фенотип). D-тест для

выявления индуцибельной резистентности к клиндамицину (iMLS-B) был положительным у 1 из 36 штаммов (2,8%). Среди грамотрицательных микроорганизмов выделенный штамм *Klebsiella pneumoniae* демонстрировал резистентность ко всем тестируемым бета-лактамам (амоксциллин-клавуланат, цефтазидим, цефепим), аминогликозидам (амикацин) и фторхинолонам (ципрофлоксацин), а также был положительным в тесте на БЛРС. Штамм *Acinetobacter baumannii* был чувствителен ко всем тестируемым препаратам. Оба штамма *Streptococcus pneumoniae* были резистентны к оксациллину (100%), один штамм (50%) - к эритромицину. Штамм *Streptococcus agalactiae* был резистентен к бензилпенициллину, норфлоксацину, эритромицину и клиндамицину.

Проведенное проспективное исследование выявило, что конъюнктивальная микрофлора недоношенных новорожденных, родоразрешенных путем кесарева сечения, характеризуется относительно невысокой частотой положительных посевов (54,1%), однако при этом демонстрирует четкую структуру доминирования. Абсолютное большинство среди выделенных изолятов составили коагулазонегативные стафилококки (КНС), среди которых лидировал *S. epidermidis* (83,7% изолятов). Такое распределение является ожидаемым, поскольку *S. epidermidis* признан ключевым комменсальным микроорганизмом, колонизирующим кожные покровы и слизистые оболочки, в том числе у новорожденных детей на ранних этапах постнатальной адаптации [11].

Наиболее тревожным аспектом полученных результатов стала высокая распространенность MRS-фенотипа среди штаммов *S. epidermidis*, которая достигла 63,9%. Генетической основой данного фенотипа является наличие *tesA* гена, детерминирующего синтез альтернативного пенициллин-связывающего белка (PBP2a). Этот белок обладает значительно сниженным сродством ко всем бета-лактамным антибиотикам, что делает штаммы, его продуцирующие, клинически резистентными не только к метициллину и оксациллину, но и ко всему классу пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов, независимо от данных стандартного *in vitro* тестирования чувствительности к отдельным препаратам этой группы [12]. Дополнительное беспокойство вызывает высокая частота резистентности этих изолятов к фторхинолонам (норфлоксацин - 41,7%) и аминогликозидам (гентамицин - 58,3%), что в совокупности существенно ограничивает возможности для выбора эффективной эмпирической антибактериальной терапии в случае развития инфекционного процесса.

Отдельного внимания заслуживает выявление штамма с индуцибельным типом резистентности к клиндамицину (iMLS-B фенотип). Данный феномен обладает важным клиническим значением: при проведении рутинного тестирования такой штамм может проявлять *in vitro* чувствительность к клиндамицину. Однако *in vivo*, под воздействием

макролида (например, эритромицина), происходит индукция синтеза бактериальных метилаз, что ведет к развитию перекрестной резистентности. Это создает риск клинической неудачи терапии клиндамицином, особенно если он применяется после или одновременно с препаратами макролидного ряда [13].

Выделение из конъюнктивального биотопа штамма *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующего бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), которое составило 2,3% от общего числа изолятов, также представляет серьезную эпидемиологическую угрозу. Это связано со способностью генов, кодирующих БЛРС, распространяться путем горизонтального переноса между различными бактериальными клетками, в том числе между разными видами, что может способствовать быстрому внутригоспитальному распространению полирезистентности [14].

Полученные данные о значительной частоте колонизации и высоких уровнях антибиотикорезистентности, вероятно, отражают динамичный процесс формирования нозокомиальной (госпитальной) микрофлоры в специфических условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Ранее опубликованные работы, фокусирующиеся на оценке микрофлоры непосредственно в момент рождения, отмечают высокое микробное разнообразие с доминированием представителей типа *Proteobacteria* (47.5%), за которыми следовали *Actinobacteria* (32%) и *Firmicutes* (19%) [15]. В отличие от этих данных, полученные авторами данной статьи результаты при заборе материала в течение первого месяца жизни свидетельствуют о формировании к этому сроку сложившейся микробной экосистемы с выраженным доминированием мультирезистентных штаммов коагулазонегативных стафилококков. Формирование такого профиля, по-видимому, является следствием совокупного воздействия таких факторов, как длительное пребывание в стационаре, регулярное проведение инвазивных диагностических и лечебных процедур, а также мощное селективное давление широкого применения антимикробных препаратов. Ограничением настоящего исследования является формирование выборки на базе пациентов одного клинического центра, что может влиять на возможность широкой экстраполяции результатов. Для окончательного подтверждения выявленных тенденций и оценки их распространенности необходимы дальнейшие многоцентровые исследования с большим объемом выборки

Выводы

1. Данное исследование устанавливает, что конъюнктивальная микрофлора недоношенных новорожденных, родоразрешённых путём кесарева сечения, к концу первого месяца жизни формируется под определяющим влиянием госпитальной среды. В сложившейся экосистеме доминируют коагулазонегативные стафилококки (КНС), причём

Staphylococcus epidermidis составляет абсолютное большинство (83,7%) всех выделенных изолятов. Это согласуется с его ролью ключевого комменсала кожи и слизистых, однако в условиях отделения реанимации он трансформируется в основной резидент конъюнктивы.

2. Ключевой проблемой является не видовой состав, а профиль резистентности. Выделенные штаммы *S. epidermidis* демонстрируют тревожный уровень множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Критически важно, что 63,9% штаммов обладают MRS-фенотипом (устойчивость к метициллину/цефокситину), что генетически детерминирует клиническую неэффективность всего класса бета-лактамов антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы), кроме цефалоспоринов с анти-MRSA активностью (цефтаролин и цефтобипрол). Параллельно выявлена высокая распространённость резистентности к фторхинолонам (41,7%), аминогликозидам (58,3%) и макролидам (63,9%), что существенно ограничивает арсенал доступных антимикробных препаратов.

3. Выявление сложных механизмов резистентности требует модернизации диагностического подхода. Обнаружение фенотипов индуцибельной резистентности к клиндамицину (iMLS-B) у стафилококков и бета-лактамаз расширенного спектра (ESBL) у грамотрицательной микрофлоры (*K. pneumoniae*) имеет принципиальное клинико-эпидемиологическое значение. Эти фенотипы часто не выявляются при рутинном тестировании, что может привести к ошибкам в выборе терапии и скрытой циркуляции резистентных клонов. Полученные результаты обосновывают необходимость внедрения расширенных методов детекции резистентности (таких, как D-тест и тесты на БЛРС) в рутинную микробиологическую практику неонатальных стационаров.

4. Полученные данные имеют прямые практические импликации для офтальмохирургии и инфекционного контроля. Высокая распространённость МЛУ-штаммов в конъюнктивальном резервуаре обязывает пересмотреть устоявшиеся протоколы эмпирической периоперационной антибиотикопрофилактики при интравитреальных вмешательствах у недоношенных детей. Эмпирический выбор должен смещаться в сторону препаратов, сохраняющих активность против локально доминирующих резистентных паттернов, что требует регулярного (ежегодного или даже полугодового) эпидемиологического мониторинга в каждом конкретном учреждении. Кроме того, выявленные закономерности диктуют необходимость усиления мер инфекционного контроля в ОРИТН, включая аудит применения антибиотиков, строгое соблюдение правил асептики при манипуляциях и изоляцию пациентов, колонизированных полирезистентными микроорганизмами, для предотвращения их внутригоспитального распространения.

Список литературы

1. Юсупова У. М. Проблемы преждевременных родов в современном акушерстве // Re-health journal. 2022. Т. 13. № 1. С. 20–22. URL: <https://sciup.org/14124628>. (дата обращения: 06.02.2026).
2. Юлдашева Г. Г. Особенности ранней неонатальной адаптации недоношенных детей, извлеченных оперативным путем от матерей с преэклампсией тяжелой степени // Международный журнал научной педиатрии. 2022. № 7. С. 16-20. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-ranney-neonatalnoy-adaptatsii-nedonoshennyh-detey-izvlechennyh-operativnym-putem-ot-materey-s-preeklampsiey-tyazheloy> (дата обращения: 06.02.2026). DOI: 10.56121/2181-2926-2022-7-16-20.
3. Дятлова Л. И., Рогожина И. Е., Нечаев В. Н., Сергеева О.Н., Глухова Т.Н. Акушерская тактика при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, состояние плода и новорожденного // Здоровье и образование в XXI веке. 2022. № 12. С. 18-22. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/akusherskaya-taktika-pri-nedonoshennoy-beremennosti-oslozhnennoy-prezhdevremennym-razryvom-plodnyh-obolochek-sostoyanie-ploda-i> (дата обращения: 06.02.2026).
4. Асташева И. Б., Сидоренко Е. И., Тумасян А. Р., Безенина Е. В., Ежова Н. Ю., Шеверная О. А. Динамика частоты ретинопатии недоношенных в г. Москве // Современные технологии в офтальмологии. XII съезд Общества офтальмологов России. 2020. Т. 4. № 35. С. 225. DOI: 10.25276/2312-4911-2020-4-207-208.
5. Marlow N., Reynolds J. D., Lepore D., et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): five-year outcomes of a randomised trial // EClinicalMedicine. 2024;71:102567. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102567.
6. Катаргина Л. А., Демченко Е. Н., Коголева Л. В. Особенности клинического течения активной ретинопатии недоношенных и результаты анти-VEGF терапии // Офтальмология. 2021. № 18 (1). С. 136-142. DOI: 10.18008/1816-5095-2021-1-136-142.
7. Иошин И. Э. Безопасность интравитреальных инъекций // Офтальмохирургия. 2017. № 3. С. 71-19 DOI: 10.25276/0235-4160-2017-3-71-79.
8. Абакаров С. А., Азимов А. С., Лоскутов И. А. Факторы риска развития эндофтальмита после трансклеральной фиксации интраокулярной линзы // Эффективная фармакотерапия. 2025. № 39. DOI: 10.33978/2307-3586-2025-21-39-44-48.

9. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis // *Lancet*. 2022;399(10325):629-655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
10. Козлов Р. С., Эйдельштейн М. В., Иванчик Н. В. и др. Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2025-01. Год утверждения (частота пересмотра): 2025 (пересмотр ежегодно). Смоленск: МАКМАХ, СГМУ, 2025. 208 с. ISBN: 978-5-91812-271-6.
11. Severn M.M., Horswill A.R. Staphylococcus epidermidis and its dual lifestyle in skin health and infection // *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(2):97-111. DOI:10.1038/s41579-022-00780-3.
12. Lee A. S., de Lencastre H., Garau J. et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus // *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18033. DOI: 10.1038/nrdp.2018.33.
13. Хуснутдинова Т. А., Шалепо К. В., Будиловская О. В. Крысанова А. А., Спасибова Е. В., Синякова А. А., Тапильская Н. И., Савичева А. М., Коган И. Ю. Мониторинг антибиотикорезистентности штаммов Streptococcus agalactiae, выделенных у беременных женщин и новорожденных в 2010–2022 гг. // *КМАХ*. 2024. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-antibiotikorezistentnosti-shtammov-streptococcus-agalactiae-vydelennyh-u-beremennyh-zhenschin-i-novorozhdennyh-v-2010> (дата обращения: 06.02.2026). DOI: 10.1093/jacamr/dlab092.
14. Castanheira M., Simner P.J., Bradford P.A. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection // *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3(3):dlab092. DOI: 10.1093/jacamr/dlab092.
15. Petrillo F., Petrillo A., Marrapodi M., et al. Characterization and Comparison of Ocular Surface Microbiome in Newborns // *Microorganisms*. 2022;10(7):1390. DOI: 10.3390/microorganisms10071390.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.