



First 1000 Days of Life: Consequences of Antibiotics on Gut Microbiota

Julio Aires^{1,2*}

¹ Université de Paris, INSERM, UMR-S1139 (3PHM), Paris, France, ² FHU PREMA, Hôpital Cochin, Paris, France

Первые 1000 дней жизни: последствия антибиотиков для кишечной микробиоты

Перевод Медведевой Екатерины Николаевны



Первые 1000 дней жизни: последствия антибиотиков для кишечной микробиоты

Формирование здоровья и болезней в процессе роста и болезней подчеркивает важность периода первых 1000 дней (от зачатия до 2 лет) жизни. В частности, в это время происходит процесс становления микробиоты кишечника. Следовательно, детерминанты, влияющие на формирование кишечника новорожденного, могут нарушить его физиологические функции и потенциально привести к негативным последствиям для здоровья. Антибиотики относятся к перинатальным факторам, которые могут прямо или косвенно влиять на характер бактериальной колонизации кишечника, оказывая долгосрочное влияние на функции экосистемы кишечника. В этом обзоре мы рассмотрим влияние антибиотиков на микробиоту кишечника в перинатальный период и в первые годы жизни, ключевой интервал для развития капитала здоровья человека. Далее мы обсудим роль антибиотиков при краткосрочном и долгосрочном дисбактериозе и связанные с ними последствия для здоровья.

Вступление

Микробная экосистема пищеварительной системы человека представляет собой значительную биомассу с множеством функций, включая метаболические, барьерные и иммунные функции. Создание кишечной микробиоты имеет решающее значение для этих функций. Происхождение здоровья и болезней, связанных с развитием, подчеркивает важность первых 1000 дней, от зачатия до 2 лет жизни, для будущего здоровья. Эта концепция включает формирование микробиоты, особенно кишечной микробиоты, влияние которой на возможное возникновение последующих патологий становится все более очевидным. Кроме того, поскольку микробиота кишечника регулирует множество процессов, любой микробный дисбаланс может повлиять на ее физиологические функции и здоровье хозяина.

Природные или синтетические органические вещества и антибиотики определяются по их способности ограничивать или предотвращать распространение патогенных бактерий. С момента первого сообщения об использовании сульфаниламида и пенициллина у людей были широко получены доказательства эффективности лечения антибиотиками инфекционных заболеваний, включая значительное снижение уровня смертности. В последние годы многочисленные исследования показали, что чрезмерное употребление, длительное использование, неправильная дозировка или фармакологические свойства антибиотиков могут иметь непредвиденные и нежелательные последствия для кишечной микробиоты. Успех антибиотикотерапии, лечебной или профилактической, основан на микробиологических, фармакологических (фармакокинетика и фармакодинамика) и клинических характеристиках антибиотиков, используемых в лечении. Действие антибиотика на микробиоту кишечника зависит от спектра, доз, продолжительности лечения, пути введения, а также фармакокинетических и фармакодинамических свойств рассматриваемой молекулы (рис.1). В этом обзоре мы сосредоточимся на влиянии



антибиотиков на микробиоту кишечника в перинатальный период и в первые годы жизни, что является важным этапом в развитии капитала здоровья человека. Кроме того, мы обсудим роль антибиотиков при краткосрочном и долгосрочном дисбактериозе и их последствиях для здоровья.

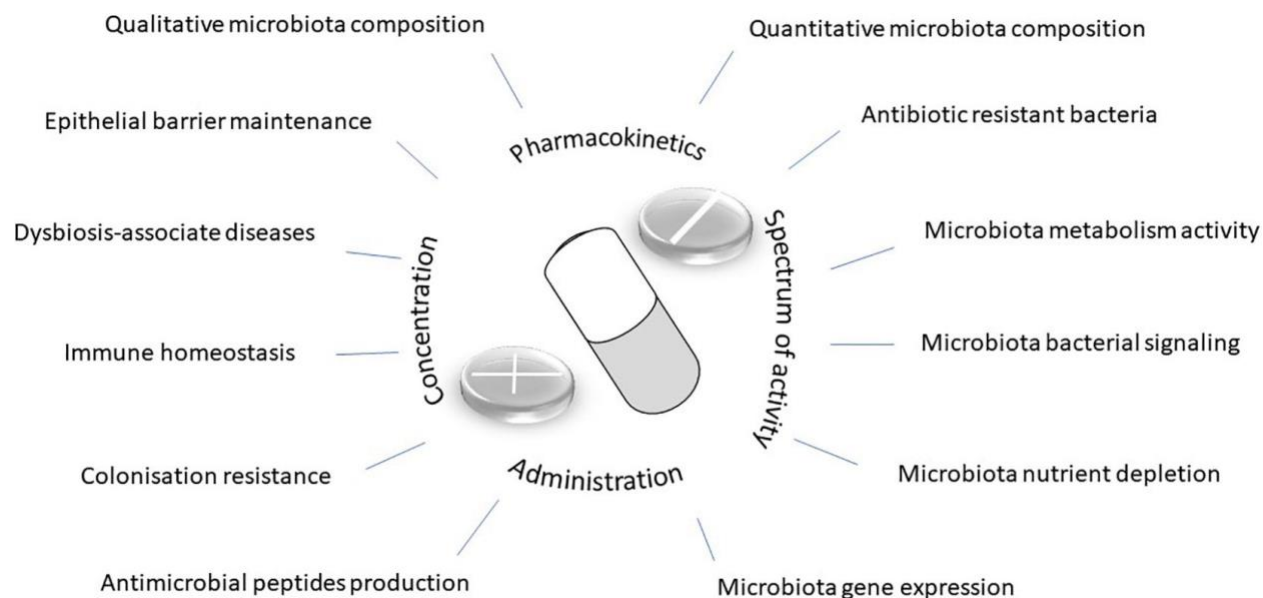


Рисунок 1. Воздействие антибиотика.

Антибиотики

Перинатальный период представляет собой первое окно потенциального воздействия антибиотиков на человека. Этот период характеризуется высокой частотой неонатальных инфекций, которые являются основной причиной смерти, и соответствует повышенному риску заражения внутрибольничной инфекцией у госпитализированных новорожденных. В этот период отсутствие маркеров или симптомов, указывающих на инфекцию, затрудняет постановку диагноза, что приводит к их раннему и эмпирическому назначению. В промышленно развитых странах более 50% детей получали антибиотики в течение первого года жизни. Несмотря на наличие руководств по диагностике и лечению бактериальных инфекций новорожденных, наблюдается значительная неоднородность в ведении пациентов с подозрением на инфекции. В частности, вариативность в практике назначения антибиотиков в неонатологии была продемонстрирована как на национальном, так и на международном уровне. Например, в США различия (до 40 раз) в режимах дозирования наблюдались в 127 отделениях интенсивной терапии новорожденных с эквивалентными уровнями инфекции. Во Франции после анализа протоколов назначения антибиотиков, используемых в 44 отделениях интенсивной терапии новорожденных, было показано, что была идентифицирована 41 молекула антибиотика со средним числом различных режимов дозирования до девяти на молекулу. Кроме того, были обнаружены значительные различия в суточных дозах в зависимости от протоколов. В Соединенном Королевстве определили 10



различных режимов дозирования для назначения гентамицина в 43 неонатальных отделениях. Помимо вариабельности в применении рекомендаций по дозировке, также сообщалось об использовании неразрешенных препаратов.

Кишечная микробиота: влияние антибиотиков

Известно, что у взрослых антибиотики вызывают временные изменения микробиоты, в большинстве случаев без каких-либо известных последствий, за исключением появления резистентности бактерий. Относительно быстрое возвращение к предыдущему профилю микробиоты возможно благодаря ее функциональной избыточности или устойчивости. Однако перинатальные нарушения во время формирования кишечной микробиоты, которая менее разнообразна, чем у взрослых, могут привести к изменениям, которые препятствуют устойчивости и нарушают основные функции кишечника (рис.1).

Ранняя антибактериальная терапия снижает биоразнообразие микробиоты новорожденных, включая уменьшение числа полезных родов, таких как *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, или уменьшение численности *Clostridiales* (включая *Lachnospiraceae*) и *Ruminococcus*. Несколько исследований проанализировали влияние на микробиоту в зависимости от продолжительности антибактериальной терапии. У новорожденных, получавших лечение в течение менее 72 часов по поводу подозрения на неподтвержденную инфекцию, снижение бактериального разнообразия было связано с длительной антибактериальной терапией. Группы кишечных бактерий могут быть изменены в течение первых 2–3 лет жизни, например, *Lachnospiraceae*, которые являются продуцирующими бутират бактериями, метаболитом, участвующим в созревании слизистой оболочки кишечника. В исследовании было обнаружено, что терапия антибиотиками в течение первого года жизни связана с уменьшением микробного разнообразия в возрасте 3 лет.

Глубоко недоношенные дети или новорожденные с экстремально низкой массой тела при рождении подвержены более высокому риску дисбактериоза. При рождении они чаще получают эмпирическое лечение антибиотиками широкого спектра действия. Эти препараты также замедляют кинетику колонизации бактерий в кишечнике, что приводит к снижению количества видов бактерий в кишечной микробиоте. Раннее эмпирическое применение антибиотиков у недоношенных детей связано с уменьшением бактериального разнообразия. Бактериальное равновесие также нарушается за счет увеличения количества энтеробактерий и уменьшения потенциально полезных бактериальных групп, таких как *Bifidobacterium*, *Bacilli* и *Lactobacillales*. У недоношенных детей, не получавших лечения ($n = 5$), получавших лечение менее 3 дней ($n = 5$) или получавших лечение 5 дней или более ($n = 5$), наблюдалось снижение количества бифидобактерий и энтеробактерий за счет энтерококков. Однако никакого влияния на разнообразие не наблюдалось. Интересно, что краткосрочное лечение позволило вернуться к аналогичному профилю у нелеченых новорожденных в течение 3 недель, тогда как изменения в профиле все еще были видны через 6 недель в группах длительного лечения.



Антибиотикотерапия матери

Антибиотикотерапия матери может повлиять на развитие микробиоты новорожденных. Консенсусная практика антибиотикопрофилактики во время родов против неонатальной стрептококковой инфекции группы В оказалась эффективной в снижении заболеваемости инфекциями. В промышленно развитых странах примерно 30% женщин получают профилактику антибиотиками, что делает ее основной причиной перинатального воздействия антибиотиков. Несколько исследований, изучающих влияние этого лечения на формирование микробиоты, показали снижение колонизации в ряде случаев родов. Дети, рожденные от матерей, которые получали антибиотикотерапию во время родов, демонстрировали меньшую колонизацию бактериями, принадлежащими к типу *Актинобактерии* (включая *Bifidobacterium*) или род *Lactobacillus*, и чаще были колонизированы типами *Firmicutes* и *Proteobacteria* (включая *Enterobacteriaceae*). Со временем изменения сохранялись в течение первых месяцев жизни. Микробиота влагалища и фекалий играет роль в формировании микробиоты у новорожденных посредством вертикальной передачи. Микробиота влагалища может меняться во время беременности. Антибактериальная терапия во время беременности, особенно в конце беременности для лечения преждевременного разрыва плодных оболочек, может изменить микробиоту и, следовательно, бактериальный состав еще не родившегося ребенка.

Антибиотики: патофизиологические последствия или эпидемиологические последствия

Краткосрочные последствия

Создание и созревание микробиоты у новорожденных - важные физиологические шаги. Ранний дисбактериоз может иметь как краткосрочные, так и долгосрочные последствия для здоровья. Что касается краткосрочных последствий, уменьшение филогенетического разнообразия кишечной микробиоты после лечения антибиотиками коррелировало с увеличением частоты сепсиса у недоношенных детей. Точно так же антибиотикотерапия широкого спектра действия была связана с повышенным риском развития некротического энтероколита у недоношенных детей.

Долгосрочные последствия

При отдаленных последствиях раннее воздействие антибиотиков, приводящее к дисбактериозу, является фактором риска патологий, связанных с плохим созреванием иммунной системы и нарушением метаболических функций микробиоты. Воздействие антибиотиков у маленьких детей также может привести к развитию патологий, связанных с иммунными нарушениями, таких как астма, аллергические заболевания или экзема. В нескольких исследованиях, в основном по когортным наблюдениям за детьми, сообщалось о связи между пре- и послеродовым воздействием антибиотиков и повышенным риском развития астмы в раннем детстве. Часто наблюдался риск развития астмы после антибактериальной терапии, пренатальной, перинатальной или в течение первого года



жизни [отношение шансов (OR) = 1,2–2]. При последующем наблюдении большой шведской когорты включение братьев и сестер в качестве контрольной группы показало уменьшенную, но значительную (OR = 2,36) вероятность этой связи с респираторной инфекцией в раннем детстве, но эта связь исчезла при рассмотрении вопроса о терапии антибиотиками во время беременности. Это говорит о важной роли семейного окружения в развитии аллергии. Другое исследование описало слабую связь (OR = 2,3) между антибактериальной терапией в течение первого года и астмой, но не было обнаружено связи в возрасте 5 лет с последующим возникновением рецидивов астмы, экземы или иммунологическими критериями атопии. Кроме того, мета-анализ 22 исследований выявил взаимосвязь между воздействием антибиотиков в течение первых 2 лет жизни и последующим риском развития экземы (OR = 1,26) или сенной лихорадки (OR = 1,23), а для трех из этих исследований было обнаружено, что повышенный риск развития пищевой аллергии (OR = 1,42). Однако не было обнаружено никакой связи с объективными показателями атопии, такими как укол-тесты и специфические уровни IgE.

Установлена связь между ранним и / или повторным воздействием антибиотиков и риском развития болезни Крона или воспалительного заболевания кишечника (ВЗК). В мета-анализе 11 исследований, направленных на поиск связи между накоплением антибиотиков и последующим риском ВЗК, была обнаружена значимая связь для возникновения болезни Крона, но не для язвенного колита, который был выше у педиатрических пациентов с болезнью Крона. Датское когортное исследование также продемонстрировало повышенный риск детской болезни Крона после нескольких курсов лечения антибиотиками (относительный риск = 7,32, у детей, прошедших 7 или более курсов антибиотиков); однако необходимо подтвердить причинно-следственную связь, поскольку антибиотикотерапия может служить маркером для лечения пищеварительных симптомов при недиагностированной болезни Крона. Кроме того, шведское когортное исследование показало связь между антибактериальной терапией во время беременности в третьем триместре и повышенным риском инфантильной формы болезни Крона (OR = 2,48). Тем не менее, эта связь не была обнаружена для лечения антибиотиками, назначаемого в раннем детстве, или при язвенном колите. Что касается расстройств пищеварения, следует отметить значительную связь между плановыми родами с помощью кесарева сечения и последующим возникновением целиакии (OR = 1,15).

Ожирение было связано с низким разнообразием и аномальным профилем взрослой микробиоты. Несколько исследований показали связь между воздействием антибиотиков в течение первого года жизни и ожирением у детей. Эта связь, по-видимому, сильнее у мальчиков, чем у девочек. Исследование когорты из более чем 360 000 детей в США обнаружило взаимосвязь между избыточным весом в возрасте 5 лет и воздействием антибиотиков в течение первых 2 лет жизни. Более того, два обзора и мета-анализы подчеркнули связь между ранним и / или повторным воздействием антибиотиков и повышенным риском избыточного веса или ожирения, хотя это увеличение относительно



невелико. Хотя причинно-следственная связь между изменениями в составе микробиоты и антибиотиками официально не продемонстрирована, известно, что микробиота увеличивает способность аккумулировать энергию из пищи. Кроме того, определенные рода или группы бактерий вовлечены в слабое воспаление при ожирении.

Резистом

Набор генов устойчивости присутствует в кишечной микробиоте, представляя эндогенный или резидентный резистом. Он состоит из генов устойчивости из резидентной микробиоты хозяина и из экзогенных или варьируемых генов транзитных бактерий. Исследования резистома проводились с использованием методов культивирования, ПЦР или метагеномики. Микробиота новорожденных содержит большое количество генов устойчивости к антибиотикам показали, что многие гены устойчивости к антибиотикам можно идентифицировать в образцах фекалий недельных новорожденных и даже в образцах мекония. Гены устойчивости к антибиотикам обнаруживаются не только у взрослых и детей, прошедших курс лечения антибиотиками, но и у новорожденных, которые не получали антибиотики, возможно, из-за вертикальной передачи этих генов от матери. Некоторые гены устойчивости могут быть общими в образцах фекалий матери и новорожденного. В некоторых случаях общие гены устойчивости присутствуют в образцах мекония, молозива или материнского молока. Однако гены устойчивости, отсутствующие у матерей, были обнаружены у новорожденных, что отражает их приобретение из других источников. Действительно, в отчетах подчеркивается присутствие устойчивых к антибиотикам бактерий и генов в окружающей среде, в том числе в больницах, и, следовательно, они передаются. Кроме того, обилие генов устойчивости также коррелировало с практикой использования антибиотиков. Исследования показали увеличение количества генов устойчивости после введения антибиотиков, которое уменьшилось после прекращения лечения, в то время как количество мобильных генетических элементов устойчивости оставалось высоким. Для профилактики стрептококков группы В во время родов наблюдалось повышение устойчивости к эритромицину на 30–50% и к клиндамицину на 25–35%. Более того, антибиотикотерапия во время родов была связана с повышением устойчивости к ампициллину *Escherichia coli* у недоношенных детей. Комбинация цефотаксим-амоксиклав и пенициллин-тобрамицин увеличивает относительный риск колонизации устойчивым штаммом в 18 раз. Кроме того, было показано, что увеличенная продолжительность антибактериальной терапии является фактором риска развития поздней неонатальной инфекции.

Заключение

Данные о влиянии антибактериальной терапии на кишечную микробиоту новорожденных ясно показывают изменение бактериальной нагрузки и разнообразия. Эффект антибиотиков оказывается длительным, с быстрым возвращением к исходному составу микробиоты, в зависимости от молекулы антибиотика. Последствия изменения баланса микробиоты включают повышенный риск развития некоторых патологий в более позднем возрасте и



устойчивость бактерий. Это подчеркивает важность рационального использования антибиотиков, особенно выбора среди рекомендуемых антибиотиков, отдавая предпочтение молекулам самого узкого спектра для минимизации побочных эффектов. Использование антибиотиков должно иметь смысл. Хотя очевидно, что антибиотики влияют на формирование кишечной микробиоты, параметры, связанные с использованием антибиотиков, такие как специфичность, доза, время лечения и способ введения, не изучались, что затрудняет точное определение точного воздействия антибиотиков.

Список литературы:

- Ahmadizar, F., Vijverberg, S. J. H., Arets, H. G. M., de Boer, A., Lang, J. E., Garssen, J., et al. (2018). Early-life antibiotic exposure increases the risk of developing allergic symptoms later in life: a meta-analysis. *Allergy* 73, 971–986. doi: 10.1111/all.13332
- Aloisio, I., Quagliariello, A., De Fanti, S., Luiselli, D., De Filippo, C., Albanese, D., et al. (2016). Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multihypervariable 16S rDNA regions. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 100, 5537–5546. doi: 10.1007/s00253-016-7410-2
- Arboleya, S., Salazar, N., Solís, G., Fernández, N., Hernández-Barranco, A. M., Cuesta, I., et al. (2013). Assessment of intestinal microbiota modulation ability of *Bifidobacterium* strains in in vitro fecal batch cultures from preterm neonates. *Anaerobe* 19, 9–16. doi: 10.1016/j.anaerobe.2012.11.001
- Arboleya, S., Sánchez, B., Milani, C., Duranti, S., Solís, G., Fernández, N., et al. (2015). Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J. Pediatr.* 166, 538–544. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.09.041
- Azad, M. B., Bridgman, S. L., Becker, A. B., and Kozyrskyj, A. L. (2014). Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int. J. Obes.* 38, 1290–1298. doi: 10.1038/ijo.2014.119
- Azad, M. B., Konya, T., Persaud, R. R., Guttman, D. S., Chari, R. S., Field, C. J., et al. (2016). Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG* 123, 983–993. doi: 10.1111/1471-0528.13601
- Bailey, L. C., Forrest, C. B., Zhang, P., Richards, T. M., Livshits, A., and DeRusso, P. A. (2014). Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr.* 168, 1063–1069. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.1539
- Bizzarro, M. J., Dembry, L. M., Baltimore, R. S., and Gallagher, P. G. (2008). Changing patterns in neonatal *Escherichia coli* sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 121, 689–696. doi: 10.1542/peds.2007-2171
- Bizzarro, M. J., and Gallagher, P. G. (2007). Antibiotic-resistant organisms in the neonatal intensive care unit. *Semin. Perinatol.* 31, 26–32. doi: 10.1053/j.semperi.2007.01.004
- Block, J. P., Bailey, L. C., Gillman, M. W., Lunsford, D., Daley, M. F., Eneli, I., et al. (2018). Early antibiotic exposure and weight outcomes in young children. *Pediatrics* 142:e20180290. doi: 10.1542/peds.2018-0290



- Bokulich, N. A., Chung, J., Battaglia, T., Henderson, N., Jay, M., Li, H., et al. (2016). Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci. Transl. Med.* 8:343ra82. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7121
- Butel, M. J., Waligora-Dupriet, A. J., and Wydau-Dematteis, S. (2018). The developing gut microbiota and its consequences for health. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 9, 590–597. doi: 10.1017/S2040174418000119
- Carl, M. A., Ndao, I. M., Springman, A. C., Manning, S. D., Johnson, J. R., Johnston, B. D., et al. (2014). Sepsis from the gut: the enteric habitat of bacteria that cause late-onset neonatal bloodstream infections. *Clin. Infect. Dis.* 58, 1211–1218. doi: 10.1093/cid/ciu084
- Cotten, C. M. (2016). Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Curr. Opin. Pediatr.* 28, 141–149. doi: 10.1097/MOP.0000000000000338
- de Man, P., Verhoeven, B. A., Verbrugh, H. A., Vos, M. C., and van den Anker, J. N. (2000). An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 355, 973–978. doi: 10.1016/s0140-6736(00)90015-1
- Dethlefsen, L., and Relman, D. A. (2011). Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108, 4554–4561. doi: 10.1073/pnas.1000087107
- Didier, C., Streicher, M. P., Chognot, D., Campagni, R., Schnebelen, A., Messer, J., et al. (2012). Late-onset neonatal infections: incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics. *Eur. J. Pediatr.* 171, 681–687. doi: 10.1007/s00431-011-1639-7
- Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., et al. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107, 11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107
- Fjalstad, J. W., Esaiassen, E., Juvet, L. K., van den Anker, J. N., and Klingenberg, C. (2018). Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review. *J. Antimicrob. Chemother.* 73, 569–580. doi: 10.1093/jac/dkx426
- Fouhy, F., Guinane, C. M., Hussey, S., Wall, R., Ryan, C. A., Dempsey, E. M., et al. (2012). High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56, 5811–5820. doi: 10.1128/AAC.00789-12
- Francino, M. P. (2015). Antibiotics and the human gut microbiome: dysbioses and accumulation of resistances. *Front. Microbiol.* 6:1543. doi: 10.3389/fmicb.2015.01543
- Fuchs, A., Bielicki, J., Mathur, S., Sharland, M., and van den Anker, J. N. (2018). Reviewing the WHO guidelines for antibiotic use for sepsis in neonates and children. *Paediatr. Int. Child Health* 38, S3–S15. doi: 10.1080/20469047.2017.1408738
- Gasparrini, A. J., Crofts, T. S., Gibson, M. K., Tarr, P. I., Warner, B. B., and Dantas, G. (2016). Antibiotic perturbation of the preterm infant gut microbiome and resistome. *Gut Microbes* 7, 443–449. doi: 10.1080/19490976.2016.1218584
- Gosalbes, M. J., Vallès, Y., Jiménez-Hernández, N., Balle, C., Riva, P., Miravet-Verde, S., et al. (2016). High frequencies of antibiotic resistance genes in infants' meconium and early fecal samples. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 7, 35–44. doi:10.1017/S2040174415001506
- Greenwood, C., Morrow, A. L., Lagomarcino, A. J., Altaye, M., Taft, D. H., Yu, Z., et al. (2014). Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *J. Pediatr.* 165, 23–29. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.010
- Heintze, K., and Petersen, K. U. (2013). The case of drug causation of childhood asthma: antibiotics and paracetamol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 69, 1197–1209. doi: 10.1007/s00228-012-1463-7



- Hviid, A., Svanström, H., and Frisch, M. (2011). Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* 60, 49–54. doi: 10.1136/gut.2010.219683
- Kadambari, S., Heath, P. T., Sharland, M., Lewis, S., Nichols, A., and Turner, M. A. (2011). Variation in gentamicin and vancomycin dosage and monitoring in UK neonatal units. *J. Antimicrob. Chemother.* 66, 2647–2650. doi: 10.1093/jac/ dkr351
- Kervinen, K., Kalliala, I., Glazer-Livson, S., Virtanen, S., Nieminen, P., and Salonen, A. (2019). Vaginal microbiota in pregnancy: role in induction of labor and seeding the neonate's microbiota? *J Biosci.* 44:116.
- Kim, D. W., and Cha, C. J. (2021). Antibiotic resistome from the One- Health perspective: understanding and controlling antimicrobial resistance transmission. *Exp. Mol. Med.* 53, 301–309. doi: 10.1038/s12276-021-00569-z
- Kuhn, P., Dheu, C., Bolender, C., Chognot, D., Keller, L., Demil, H., et al. (2010). Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 24, 479–487. doi: 10.1111/j.1365- 3016.2010.01132.x
- Kuppala, V. S., Meinen-Derr, J., Morrow, A. L., and Schibler, K. R. (2011). Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J. Pediatr.* 159, 720–725. doi: 10.1016/j.jpeds. 2011.05.033
- Kusel, M. M., de Klerk, N., Holt, P. G., and Sly, P. D. (2008). Antibiotic use in the first year of life and risk of atopic disease in early childhood. *Clin. Exp. Allergy* 38, 1921–1928. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03138.x
- La Rosa, P. S., Warner, B. B., Zhou, Y., Weinstock, G. M., Sodergren, E., Hall- Moore, C. M., et al. (2014). Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 111, 12522–12527. doi: 10.1073/pnas.1409497111
- Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., et al. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 500, 541–546. doi: 10.1038/nature12506
- Leroux, S., Zhao, W., Bétrémieux, P., Pladys, P., Saliba, E., Jacqz-Aigrain, E., et al. (2015). Therapeutic guidelines for prescribing antibiotics in neonates should be evidence-based: a French national survey. *Arch. Dis. Child.* 100, 394–398. doi: 10.1136/archdischild-2014-306873
- Madan, J. C., Salari, R. C., Saxena, D., Davidson, L., O'Toole, G. A., Moore, J. H., et al. (2012). Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonat. Ed.* 97, F456–F462. doi: 10.1136/ fetalneonatal- 2011- 301373
- Magalhães, J., Rodrigues, A. T., Roque, F., Figueiras, A., Falcão, A., and Herdeiro, M. T. (2015). Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 71, 1–13. doi: 10.1007/ s00228- 014- 1768- 9
- Mårild, K., Ye, W., Lebwohl, B., Green, P. H., Blaser, M. J., Card, T., et al. (2013). Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case- control study. *BMC Gastroenterol.* 13:109. doi: 10.1186/1471-230X-13-109
- Metsälä, J., Lundqvist, A., Virta, L. J., Kaila, M., Gissler, M., and Virtanen, S. M. (2015). Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin. Exp. Allergy* 45, 137–145. doi: 10.1111/cea. 12356
- Miller, S. A., Wu, R. K. S., and Oremus, M. (2018). The association between antibiotic use in infancy and childhood overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 19, 1463–1475. doi: 10.1111/obr.12717



- Moore, A. M., Ahmadi, S., Patel, S., Gibson, M. K., Wang, B., Ndao, M. I., et al. (2015). Gut resistome development in healthy twin pairs in the first year of life. *Microbiome* 3:27. doi: 10.1186/s40168-015-0090-9
- Murk, W., Risnes, K. R., and Bracken, M. B. (2011). Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics* 127, 1125–1138. doi: 10.1542/peds.2010-2092
- Murphy, R., Stewart, A. W., Braithwaite, I., Beasley, R., Hancox, R. J., Mitchell, E. A., et al. (2014). Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. *Int. J. Obes.* 38, 1115–1119. doi: 10.1038/ijo.2013.218
- Nogacka, A., Salazar, N., Suárez, M., Milani, C., Arboleya, S., Solís, G., et al. (2017). Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally delivered full-term neonates. *Microbiome* 5:93. doi: 10.1186/s40168-017-0313-3
- Nogacka, A. M., Salazar, N., Arboleya, S., Suárez, M., Fernández, N., Solís, G., et al. (2018). Early microbiota, antibiotics and health. *Cell. Mol. Life Sci.* 75, 83–91. doi: 10.1007/s00018-017-2670-2
- Örtqvist, A. K., Lundholm, C., Kieler, H., Ludvigsson, J. F., Fall, T., Ye, W., et al. (2014). Antibiotics in fetal and early life and subsequent childhood asthma: nationwide population based study with sibling analysis. *BMJ* 349:g6979. doi: 10.1136/bmj.g6979
- Pitter, G., Ludvigsson, J. F., Romor, P., Zanier, L., Zanotti, R., Simonato, L., et al. (2016). Antibiotic exposure in the first year of life and later treated asthma, a population based birth cohort study of 143,000 children. *Eur. J. Epidemiol.* 31, 85–94. doi: 10.1007/s10654-015-0038-1
- Rasmussen, S. H., Shrestha, S., Bjerregaard, L. G., Ängquist, L. H., Baker, J. L., Jess, T., et al. (2018). Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 20, 1508–1514. doi: 10.1111/dom.13230
- Ruppé, E., Le Chatelier, E., Pons, N., Andremont, A., and Ehrlich, S. D. (2016). Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene. *Lancet Infect. Dis.* 16, 290–291. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00066-9
- Rustam, I. A. (2010). A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front. Microbiol.* 1:134. doi: 10.3389/fmicb.2010.00134
- Sakwinska, O., Foata, F., Berger, B., Brüßow, H., Combremont, S., Mercenier, A., et al. (2017). Does the maternal vaginal microbiota play a role in seeding the microbiota of neonatal gut and nose? *Benef. Microbes* 8, 763–778. doi: 10.3920/BM2017.0064
- Schulman, J., Dimand, R. J., Lee, H. C., Duenas, G. V., Bennett, M. V., and Gould, J. B. (2015). Neonatal Intensive Care Unit antibiotic use. *Pediatrics* 135, 826–833. doi: 10.1542/peds.2014-3409
- Shaw, S. Y., Blanchard, J. F., and Bernstein, C. N. (2010). Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 105, 2687–2692. doi: 10.1038/ajg.2010.398
- Stoll, B. J., Hansen, N., Fanaroff, A. A., Wright, L. L., Carlo, W. A., Ehrenkranz, R. A., et al. (2002). Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N. Engl. J. Med.* 347, 240–247. doi: 10.1056/NEJMoa012657
- Tanaka, S., Kobayashi, T., Songjinda, P., Tateyama, A., Tsubouchi, M., Kiyohara, C., et al. (2009). Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 56, 80–87. doi: 10.1111/j.1574-695X.2009.00553.x
- Thea, D., and Qazi, S. (2008). Neonatal mortality - 4 million reasons for progress. *Lancet* 371, 1893–1895. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60810-7



- Trasande, L., Blustein, J., Liu, M., Corwin, E., Cox, L. M., and Blaser, M. J. (2013). Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int. J. Obes.* 37, 16–23. doi: 10.1038/ijo.2012.132
- Ungaro, R., Bernstein, C. N., Gearry, R., Hviid, A., Kolho, K. L., Kronman, M. P., et al. (2014). Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 109, 1728–1738. doi: 10.1038/ajg.2014.246
- Vaishampayan, P. A., Kuehl, J. V., Froula, J. L., Morgan, J. L., Ochman, H., and Francino, M. P. (2010). Comparative metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant. *Genome Biol. Evol.* 2, 53–66. doi: 10.1093/gbe/evp057
- Verani, J. R., McGee, L., Schrag, S. J., Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, and Centers for Disease Control and Prevention (Cdc). (2010). Prevention of perinatal group B streptococcal disease - revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm. Rep.* 59, 1–36.
- Walther-António, M. R., Jeraldo, P., Berg Miller, M. E., Yeoman, C. J., Nelson, K. E., Wilson, B. A., et al. (2014). Pregnancy's stronghold on the vaginal microbiome. *PLoS One* 9:e98514. doi: 10.1371/journal.pone.0098514
- Yassour, M., Vatanen, T., Siljander, H., Hämäläinen, A. M., Härkönen, T., Ryhänen, S. J., et al. (2016). Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci. Transl. Med.* 8:343ra81. doi: 10.1126/scitranslmed.aad0917
- Zwittink, R. D., Renes, I. B., van Lingen, R. A., van Zoeren-Grobbe, D., Konstanti, P., Norbruis, O. F., et al. (2018). Association between duration of intravenous antibiotic administration and early-life microbiota development in late-preterm infants. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 37, 475–483. doi: 10.1007/s10096-018-3193-y