

Изменения микробиома желудочно-кишечного тракта у пациентов реанимационных отделений: обзор литературы

И.А. Лисица¹, Ю.С. Александрович¹, А.Н. Завьялова¹, И.В. Александрович²,
О.В. Лисовский¹, П.Д. Игнатьева¹, М.Н. Качалова³

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное стационарное учреждение социального обслуживания населения «Дом социального обслуживания «Вместе»», Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) изменяет адаптационные механизмы пациента, что влияет на его микробиом. Важными триггерами нарушения микробиома являются тяжесть состояния пациента, отсутствие перорального питания и/или проведение искусственного питания, а также длительность пребывания в ОРИТ. Дисбиоз кишечника с развитием патобионтов повышает риск развития осложнений и исход заболевания. Обзор базируется на научных статьях, описывающих изменения микробиома желудочно-кишечного тракта у пациентов, госпитализированных в отделения ОРИТ. Проанализированы основные изменения микробиома, происходящие в разных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов, госпитализированных в ОРИТ. Изменения кишечного микробиома ротовой полости выявлены у пациентов с первых суток нахождения в ОРИТ с увеличением микробной обсемененности и выделением в налете возбудителей внутрибольничных инфекций. Установлена прямая связь между длительностью пребывания пациента в ОРИТ и глубиной изменений микробиома с развитием доминирования патобионтов вне зависимости от возраста и профиля патологии пациентов. Установленным фактором риска развития осложнений и наступления неблагоприятного исхода является снижение разнообразия *Firmicutes* и соотношения *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Определено влияние нарушений функциональной активности микробиома кишечника и метаболизма отдельных видов бактерий на тяжесть и прогноз заболевания. Описаны факторы, влияющие на изменение микробиоты новорожденных, и клиническое значение этих факторов. Показано положительное влияние пре-, про-, синбиотиков, фекальной трансплантации на коррекцию нарушений микробиома. У пациентов, госпитализированных в ОРИТ, диагностируют выраженные изменения микробиома ЖКТ, при этом прослеживается зависимость между тяжестью состояния, снижением бактериального разнообразия, повышением рисков развития полиорганной недостаточности и внутрибольничного инфицирования. Наибольшее клиническое значение в прогнозировании летального исхода имеет истощение численности *Firmicutes* и уменьшение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*. Изучение изменений микробиома может быть полезным в ранней диагностике внутрибольничного инфицирования у пациентов в критическом состоянии и прогнозировании риска неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, микробиом, отделения интенсивной терапии

Для цитирования:

Лисица И.А., Александрович Ю.С., Завьялова А.Н., Александрович И.В., Лисовский О.В., Игнатьева П.Д., Качалова М.Н. Изменения микробиома желудочно-кишечного тракта у пациентов реанимационных отделений: обзор литературы. *Педиатр.* 2025;16(3):32–44. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.72.32.004>

Gastrointestinal tract microbiome changes in intensive care units patients: review

Ivan A. Lisitsa¹, Yurii S. Aleksandrovich¹, Anna N. Zavyalova¹, Irina V. Aleksandrovich², Oleg V. Lisowskii¹, Polina D. Ignatova¹, Maria N. Kachalova³

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State Budgetary Inpatient Institution of Social Services for the Population, the "House of Social Services "Vmeste"", Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Hospitalization in the intensive care unit (ICU) changes the adaptive mechanisms of the patient, which affects his microbiome. Important triggers of microbiome disorders are the severity of the patient's condition, the lack of oral nutrition and/or artificial nutrition, as well as the duration of stay in the ICU. Intestinal dysbiosis with the development of pathobionts increases the risk of complications and the outcome of the disease. The review includes articles describing changes in the microbiome of the gastrointestinal tract in patients hospitalized in ICU departments. The main changes in the microbiome occurring in different parts of the gastrointestinal tract in patients hospitalized in the ICU are analyzed. Changes in the intestinal microbiome of the oral cavity were detected in patients from the first day of stay in the ICU with an increase in microbial contamination and the release of pathogens of nosocomial infections in the plaque. A direct relationship has been established between the duration of the patient's stay in the ICU and the depth of changes in the microbiome with the development of pathobiont dominance, regardless of the age and pathology profile of patients. An established risk factor for the development of complications and the onset of an unfavorable outcome is a decrease in the diversity of *Firmicutes* and the ratio of *Firmicutes* and *Bacteroidetes*. The influence of disorders of the functional activity of the intestinal microbiome and metabolism of certain bacterial species on the severity and prognosis of the disease has been determined. The factors influencing changes in the microbiota of newborns and their clinical significance are described. The positive effect of pre-, pro-, synbiotics, and fecal transplantation on the correction of microbiome disorders has been shown. In patients hospitalized in the ICU, pronounced changes in the gastrointestinal microbiome are diagnosed, while there is a relationship between the severity of the condition and a decrease in bacterial diversity and an increased risk of developing multiple organ failure and nosocomial infection. The greatest clinical significance in predicting a fatal outcome is the depletion of *Firmicutes* and a decrease in the ratio of *Firmicutes*/*Bacteroidetes*. The study of changes in the microbiome can be useful in the early diagnosis of nosocomial infection in critically ill patients and in predicting the risk of outcome.

Keywords: microbiome, gastrointestinal tract, intensive care units

To cite this article

Lisitsa I.A., Aleksandrovich Yu.S., Zavyalova A.N., Aleksandrovich I.V., Lisowskii O.V., Ignatova P.D., Kachalova M.N. Gastrointestinal tract microbiome changes in intensive care units patients: review. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(3):32–44. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.72.32.004>

ВВЕДЕНИЕ

Госпитализация пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) изменяет адаптационные механизмы, прямо или косвенно влияет на микробиом. Развитие любых критических состояний приводит к значительным изменениям микробиоты всех систем органов [1, 2, 10, 15, 19]. Сложные взаимодействия внутрикишечной микробной флоры и человека оказывают существенное влияние на здоровье пациента. Отсутствие возможности обычного питания у пациентов в ОРИТ изменяет микрофлору полости рта вне зависимости от качества мероприятий общего и специального ухода [10]. Искусственное питание через зонд или гастростому изменяет микробный спектр на протяжении всего пищеварительного тракта [4, 6–10, 15, 38].

Для кишечной микрофлоры изучены оси взаимодействия «микробиота–легкие», «микробиота–мозг», «микробиота–мышцы», «микробиота–почки» и др. [5, 15–17, 20, 26]. Роль кишечной микробиоты как модулятора заболеваний особенно важна для пациентов в критическом состоянии. Слизистая оболочка пищеварительного тракта — это граница между внешней средой и организмом. Доказано, что в кишечнике, помимо потока пищевых веществ, наблюдаются массивные стимулы и сигналы от микробиоты; а также определены пути взаимодействия ее представителей с питательными веществами и между собой. Известно, что рост патогенной микрофлоры в кишечнике влияет на риск развития осложнений и исходы заболеваний. До настоящего времени недостаточно исследованы взаимосвязи между микробиомом и тяжестью состояния пациентов ОРИТ, а также механизмы влияния на микробиом путем изменения диеты и терапевтических стратегий, применяющихся в отделениях интенсивной терапии, что требует дальнейшего изучения.

Проведен анализ современной научной литературы по проблеме изменения микробиома желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов различного возраста, госпитализированных в ОРИТ.

Большая часть публикаций посвящена изменению микробиома кишечника у пациентов в критическом состоянии, и только одно исследование — изменению микробного разнообразия зубного налета. Идентификация возбудителей заболеваний, особенно при трудностях диагностики культуральным методом, существенно возрастает при использовании метода секвенирования 16S rRNA (pPHK) и его модификаций [33, 51, 56]. Несмотря на трудности дифференцировки некоторых близкородственных видов внутри одного типа прокариот при выраженной внутригеномной гетерогенности, метод используется для определения таксономического профиля бактерий [32, 39, 47].

МИКРОБИОМ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

Большинство пациентов ОРИТ получают энтеральное питание через назогастральный зонд или гастростому, соответственно при этом отсутствует очищающее действие пищи на ротовую полость. В первые сутки после поступления в ОРИТ количество микробиоты в ротовой полости со-

ставляет $4,40 \times 10^5$ КОЕ/мл с тенденцией к увеличению до $3,44 \times 10^6$ КОЕ/мл к концу первой недели [50]. В 26% проб пациентов обнаруживаются возбудители, относящиеся к инфекциям, связанным с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Таким образом, достоверное увеличение микробной обсемененности зубного налета и выделение в налете возбудителей ИСМП является фактором риска развития осложнений [50].

Исследование микробиома (16S pPHK) ротовой полости у гастростомированных пациентов выявило заселение патогенами уже в ранние сроки отказа от питания через рот, а также существенные различия с таковым у здоровых добровольцев [6, 8, 10, 13, 15, 38].

Большинство исследований посвящено просветной микрофлоре кишечника, срокам редукции ее биоразнообразия, а также возможности использования изменения индекса Шеннона и соотношения долей микробиома для построения прогностических моделей выживания.

ОСОБЕННОСТИ И ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА

Многочисленные исследования направлены на изучение изменения соотношения *Firmicutes* и *Bacteroidetes* (далее — соотношения *F/B*) у пациентов в критических состояниях, что обусловлено ролью этих типов бактерий в деятельности ЖКТ. В то время как *Firmicutes* превращают молочную кислоту в масляную, которая индуцирует образование муцина, *Bacteroidetes* превращают молочную кислоту в другие жирные кислоты с короткой цепью (уксусную, муравьиную, пропионовую), которые могут негативно влиять на микробиом кишечника [15, 18]. Доказана возможность использования в качестве биологического материала не только кала (просветной микрофлоры), но и ректальных мазков (пристеночной микрофлоры) для оценки микробиоты кишечника у пациентов в критических состояниях [15, 23].

Микробиом кишечника изменяется в течение нескольких часов после поступления пациентов в ОРИТ [63]. Трансформация микробного пула обусловлена нарушением питания и нормального кишечного транзита (развитием констипации/диареи), применением антибиотиков широкого спектра действия, ингибиторов протонной помпы, морфина, локальными или системными воспалительными изменениями в стенке кишечника, нарушением перфузии кишечного эпителия [63]. Установлена прямая связь выраженного дисбаланса микробиоты *Firmicutes* и *Bacteroidetes* (снижения соотношения *F/B*) в развитии инфекционных осложнений и синдрома полиорганной недостаточности [45].

На основании динамического исследования пациентов, госпитализированных в ОРИТ, выявлено статистически значимое снижение численности *Firmicutes*, а также снижение соотношения *F/B*. Кроме того, имеет место отрицательная корреляция между тяжестью состояния пациента (в баллах шкалы APACHE — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) и соотношением *F/B* [32].

У длительно находящихся в критическом состоянии пациентов отмечались выраженные изменения в видовом

составе кишечной микробиоты. При кратковременном пребывании в ОРИТ микробиом восстанавливался вскоре после выписки пациента [22].

Снижение микробного разнообразия кишечника у двух третей пациентов ОРИТ, сопровождавшееся отсутствием или потерей кишечных комменсалов, развивается у пациентов к 5-м суткам пребывания в стационаре [48]. У 75% пациентов при этом зафиксированы эпизоды доминирования условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике (*E. faecium*, *Kl. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. coli*, *Kl. oxytoca*, *P. mirabilis*, *Candida albicans*) с признаками внутрибольничного инфицирования. Установлено отрицательное влияние меропенема на микробное разнообразие кишечника при отсутствии статистически значимых изменений в случаях использования пиперациллина/тазобактама. У некоторых пациентов возрастала относительная численность *Methanobrevibacter smithii*, являющегося кишечным комменсалом. Не обнаружено значимых корреляций между консистенцией стула, микробным разнообразием, оценкой по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [48]. Таким образом, длительное пребывание пациента в ОРИТ уменьшает микробное разнообразие и снижает доминирование условно-патогенной флоры в микробиоме кишечника у большинства пациентов в критическом состоянии.

Подобные выводы получены и другими авторами. При исследовании микробиома из трех биотопов (фекалий, ротовой полости и кожи) установлено значительное снижение филогенетического разнообразия бактерий к 10-м суткам после госпитализации в ОРИТ [43]. При этом образцы кала и мазки из полости рта, взятые при поступлении пациента, более похожи друг на друга, чем на образцы, полученные при его выписке, что свидетельствует о прямом влиянии длительности пребывания пациента в ОРИТ и связанного с этим нарушения привычного образа жизни на состав микробиома.

Изменения фекальной микробиоты характерны для взрослых пациентов различного профиля.

В течение 72 часов у пациентов с тяжелыми травматическими повреждениями развиваются изменения филогенетического состава кишечного микробиома и относительной численности таксонов с истощением численности *Bacteroidales*, *Fusobacteriales* и *Verrucomicrobiales* при нарастании численности *Clostridiales* и *Enterococcus*. Это является фактором риска развития вентилятор-ассоциированных пневмоний (ВАП), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности. Таким образом, для пациентов с тяжелой травмой характерно снижение непатогенных микроорганизмов и нарастание количества условно-патогенных, что может увеличивать риск неблагоприятного исхода [36].

У пациентов кардиохирургического профиля в послеоперационном периоде отмечается значительное изменение бактериального разнообразия (индекса Шеннона). В частности, уменьшается численность строго анаэробных кишечных бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (*Faecalibacterium*, *Anaerostipes*, *Blautia* и *Roseburia*) и нарастает численность патобионтов (*Enterococcus*, *Eggerthella*, *Peptococcus*, *Rothia*), в том

числе разрушающих муцин *Akkermansia*, *Bifidobacterium* и *Methanobrevibacter* [21]. К моменту выписки из стационара бактериальное разнообразие у пациентов восстанавливается [44].

Длительное пребывание в ОРИТ пациентов с острой неврологической патологией у них снижалось α -разнообразие *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*. При этом установлена прямая положительная связь между *Enterobacteriaceae* и показателями модифицированной шкалы Рэнкина при выписке и между появлением колоний *Christensenellaceae* и *Erysipelotrichaceae* и высоким риском смерти [60, 61].

Таким образом, изменения микробиома кишечника происходят в первые сутки после госпитализации и усугубляются в течение всего времени пребывания пациента в ОРИТ. При кратковременном пребывании в ОРИТ биоразнообразие кишечной флоры быстро восстанавливается. Наблюдается прямая связь между глубиной изменений микробиома и летальностью. Быстрое изменение количественного и качественного состава кишечной микробиоты может влиять на исход тяжелого соматического, травматического заболевания и течение послеоперационного периода [22, 36, 44]. Установлена связь длительности госпитализации с низким бактериальным разнообразием, выявленным в предоперационном периоде. Изменения α -разнообразия в период госпитализации, по мнению авторов, влияют на 180-дневную смертность пациентов [60].

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА

Проанализирована динамика изменения микробного пейзажа пациентов с различными заболеваниями в течение двух недель госпитализации в ОРИТ. Увеличение процентного соотношения *Bacteroidetes*/*Firmicutes* более 10 связано с повышенной летальностью [42, 45]. В то же время у пациентов с сепсисом, несмотря на снижение бактериального разнообразия, не выявлено связи между разнообразием микробиоты, соотношением *Firmicutes*/*Bacteroidetes* или соотношением грамположительных/грамотрицательных бактерий и показателями осложнений и выживаемости [37, 40].

Доказана прогностическая значимость дисбиоза кишечной флоры у пациентов в критическом состоянии в прогнозировании внутрибольничной смертности. Установлена прямая связь снижения разнообразия *Bifidobacterium* и повышения риска внутрибольничной смерти [57]. Кроме того, вероятность риска летального исхода, основанная на сочетании концентрации бифидобактерий и баллов шкалы SOFA, была больше вероятности, рассчитанной только по шкале SOFA или количеству бактерий [1, 57]. Доказана связь доминирования *Enterococcus* в микробиоме кишечника с развитием полиорганной недостаточности и неблагоприятных клинических исходов [32, 37].

Снижение α -разнообразия микробиоты ректальных мазков, полученных у пациентов ОРИТ, имеет обратную корреляцию с плазменной концентрацией интерлейкина-6 (IL-6), C-C motif ligand-2 (CCL-2) и фактора некроза опухоли (TNF), что свидетельствует о возможности прогнозирования рисков развития осложнений [23].

Таким образом, нарушение микробиома может играть роль в стратификации риска и ранней диагностике инфекций в ОРИТ, коррелирует с различными инфекционными и воспалительными заболеваниями и часто встречается у пациентов в критическом состоянии. Установлена связь летального исхода с нарастанием *Bacteroidetes* и снижением *Firmicutes*, играющих важную роль в метаболизме.

ЭНТЕРОТИПЫ, ИЛИ ПОПЫТКИ КЛАССИФИКАЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБИОМА ПАЦИЕНТОВ ОРИТ

Важное значение имеют исследования, направленные на попытки классификации дисбиоза у пациентов в критическом состоянии, госпитализированных в ОРИТ. При определении связи между кишечным микробиомом, клиническими (SOFA, APACHE II) и лабораторными (по концентрации сывороточного лактата) данными у пациентов с сепсисом выделено два энтеротипа, значительно различавшихся по таксономическому распределению [42]. Пациенты с меньшим видовым разнообразием микрофлоры (*Bacteroidetes*, *Parabacteroides* и *Enterobacteriaceae*) отнесены к первому энтеротипу, для которого характерны более высокие показатели по шкале APACHE II, а также концентрация лактата сыворотки [42]. Соотношение *Bacteroidetes/Firmicutes* было больше 10 у пациентов с таким энтеротипом коррелировало с более высоким уровнем внутрибольничной смертности, что может быть маркером развития критического состояния. При преобладании *Enterococcus*, *Vagococcus* и *Lactobacillus* в структуре микробиоты устанавливают второй энтеротип. При нарастании количества колоний энтерококков у пациентов ОРИТ, отнесенных ко второму энтеротипу, наблюдается меньшая частота развития септического шока [34]. Таким образом, ОРИТ-энтеротипы могут служить самостоятельными клиническими маркерами для характеристики микробиоты кишечника пациента в реанимационном отделении и индикаторами тяжести заболевания.

ДЕКОНТАМИНАЦИЯ КИШЕЧНИКА ПАЦИЕНТА ОРИТ — ВСЕГДА ЛИ ЭТО БЛАГО?

В отсутствие привычного для пациента питания доля условно-патогенной флоры в кишечнике возрастает, что может вызывать инфекционные осложнения во время его пребывания в ОРИТ. Для подавления колонизации кишечника условно-патогенными микроорганизмами в некоторых странах используется профилактический режим антибиотикотерапии (селективная деконтаминация пищеварительного тракта — СДПТ), что улучшает клинические исходы у пациентов в ОРИТ [25]. При этом длительная и массивная антибактериальная терапия может усугубить изменения микробиома пациента. Выбор противомикробного препарата, продолжительность, дозировка и путь введения влияют на микробиом [53].

Доказано, что применение схем СДПТ приводит к быстрой потере биоразнообразия в первые дни пребывания пациентов в ОРИТ при сохранении стабильного соотношения у здоровых людей [25]. При этом у пациентов ОРИТ (16S

pPHK) отмечается более высокое содержание *Bacteroidetes* и *Bacillus* и меньшее *Clostridium* IV и XIVa кластеров, а также анаэробных грамположительных бутиратпродуцирующих бактерий и снижение *E. coli*, что свидетельствует о реколонизации кишечного тракта колибациллярной флорой и другими аэробными грамотрицательными бактериями [25]. Таким образом, превентивная деконтаминация кишечной флоры не всегда способствует выздоровлению пациента ОРИТ.

Негативные последствия для кишечного микробиома при проведении антибактериальной терапии особенно важны у пациентов в критическом состоянии. При снижении α -разнообразия микробиоты, нарастании дисбаланса (соотношения *Bacteroidetes* и *Firmicutes*) более 8 или менее 1/8 в течение первой недели госпитализации пациентов в ОРИТ связано с более высокой летальностью (соотношение шансов: 5,54, 95% ДИ: 1,39–22,18, $p=0,015$) [46].

У пациентов в критическом состоянии на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с доминированием *Enterobacteriaceae* spp. раннее использование внутривенных антианаэробных антибактериальных препаратов связано со снижением выживаемости без ВАП и без инфекционных осложнений, повышением летальности [27]. Таким образом, установлена связь раннего использования антианаэробных антибактериальных препаратов с повышенной смертностью.

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ В ОРИТ

В связи с анатомо-физиологическими и функциональными особенностями рассмотрены изменения в микробиоме кишечника пациентов педиатрического профиля. Известно, что развитие микрофлоры ЖКТ значительно влияет на здоровье младенцев и послеродовые физиологические изменения, в том числе в связи с различиями микробиома доношенных и недоношенных детей [1, 2, 14]. В то время как у здоровых доношенных преобладают грамположительные кокки, *Enterobacteriaceae* и *Bifidobacteriaceae* с последовательным переходом в динамике к доминированию бифидобактерий, у недоношенных детей в ОРИТ сразу после рождения отмечается обилие стафилококков, а колонизация бифидобактерий задерживается [55]. У детей с доминирующей бифидофлорой отмечены более высокие концентрации ацетата, короткоцепочечных жирных кислот и более низкий pH.

При влиянии стрессорных факторов на новорожденных, в том числе недоношенных с очень низкой массой тела, изменяется структура микробиоты кишечника. Стрессовое воздействие на новорожденных ОРИТ в течение 1–2 дней значительно влияет на *Proteus* и *Veillonella*. Для динамики формирования колоний *Proteus*, *Citrobacter* и *C. perfringens* значимым является использование антибактериальных препаратов, при этом для колоний *Proteus* выявлены и половые различия пациентов [30]. Таким образом, стрессовые факторы в периоде новорожденности оказывают существенное влияние на развивающийся микробиом кишечника. Кроме того, в группе недоношенных выявлена панель

аминокислотных метаболитов и промежуточных звеньев центрального метаболизма, достоверно коррелирующих с относительным обилием восьми видов бактерий [30]. Факторы раннего возраста (срок гестации, масса тела при рождении) и время пребывания в ОРИТ оказывают устойчивое влияние на динамику микробного состава кишечника и метаболизм новорожденных и грудных детей [62].

Антибактериальные препараты, назначенные при рождении, изменяют количественный и качественный состав микробиома, при этом более поздние курсы противомикробной терапии не приводят к глубоким изменениям. Установлена прямая положительная связь антибактериальной терапии, проводимой у детей с рождения, и снижения биосинтеза фолиевой кислоты, особенно при снижении количества *Bifidobacterium breve* и *E. coli*. Одновременно с этим у таких детей возрастает количество *Klebsiella* и *Bacteroides*, приводящее к увеличению метаболизма глицеролипидов, биосинтеза жирных кислот и гликолиза [24]. Таким образом, использование антибактериальных препаратов влияет на формирование и изменение микробиома кишечника новорожденных.

Применение полного парентерального питания (ППП) отрицательно влияет на кишечный микробиом детей. К 4-й неделе значимо снижается фекальное α -разнообразие у пациентов на ППП в отличие от получающих энтеральное питание [31]. У пациентов, получающих ППП, выявлена низкая численность *Bacteroides* и *Bifidobacterium* и высокая численность *Akkermansia muciniphila* в течение всех недель. При этом отмечается снижение численности *Bacteroidetes* и повышение численности *Verrucomicrobia* у пациентов на ППП с тенденцией к увеличению отличий от пациентов контрольной группы [31]. Авторы не исключают влияния ППП у детей на формирование неблагоприятных исходов.

Таким образом, триггерами изменений микробиома у детей в ОРИТ являются ранний срок гестации, низкая масса тела при рождении, полное отсутствие энтерального (грудного) питания и ранний курс антибактериальной терапии (до физиологического заселения кишечника микрофлорой). Общие закономерности и межличностные различия динамики развития кишечного микробиома являются шагом к контролю рисков заболеваний у недоношенных детей.

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА И ЕГО МЕТАБОЛИТЫ

Изменения микробиома кишечника можно определять не только культуральными или генетическими методами, но и косвенно, по уровню метаболитов в биологических жидкостях. Метаболиты бактерий или биологически активные вещества можно определить как в кале, так и в моче, что может быть использовано в качестве маркера благополучия/неблагополучия кишечного микробиома. Фактором благополучия в кишечнике будет наличие в моче или кале короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК).

Выявлены устойчивые различия в глобальных метаболических профилях образцов мочи (1H-ЯМР), взятых у пациентов ОРИТ в критическом состоянии и у здоровых

детей, в том числе снижение экскреции с мочой гиппурата, сульфата 4-крезола и формиата. Эти изменения указывают на различия и в эндогенных метаболитах, и в метаболитах кишечного микробиома [58]. У таких детей диагностируют различия между общими метаболическими профилями, в том числе снижение экскреции КЦЖК (включая бутират, пропионат и ацетат) с калом. Бутират кала коррелировал с количеством дней без интенсивной терапии через 30 дней, в то время как формиат мочи обратно коррелировал с потребностью в вазопрессорной поддержке [58]. Таким образом, выявлена прямая связь нарушения функциональной активности микробиома кишечника и нарастания органной недостаточности у тяжелобольного ребенка, что может увеличивать риск неблагоприятного исхода.

У пациентов педиатрических ОРИТ, которым проводилась антибактериальная терапия, выявлено снижение анаэробных сообществ на фоне общего снижения α -биоразнообразия кишечной микробиоты [35]. При этом потеря анаэробной микробиоты прямо коррелирует с избыточным ростом аэробных патобионтов и соответствующих им бактериофагов, а также с абсолютным обогащением условно-патогенными дрожжами, способными вызывать инвазивные заболевания. Увеличение соотношения грибковых и бактериальных колоний ассоциируется с выраженным истощением КЦЖК с сильной корреляцией по концентрации пропионата ($p < 0,0001$) [35]. Таким образом, у пациентов в критическом состоянии на фоне антибактериальной терапии значительно повышается риск развития оппортунистических инвазивных микозов не только в связи со снижением биоразнообразия кишечной микробиоты, но и в связи с изменением функций остальных бактериальных сообществ. Снижение продукции КЦЖК может длительное время иметь негативные последствия, в том числе способствовать развитию дисфагии у пациентов ОРИТ [4, 11, 12].

У пациентов с диагностированными нейроинфекциями при оценке КЦЖК, полученных при экстракции из образцов фекалий, выявлено снижение *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Bacilli*. У таких пациентов отношение альбумина ликвора к сывороточному альбумину положительно коррелировало с α -разнообразием, но отрицательно — с концентрацией бутирата в образцах кала. У пациентов с энцефалитом диагностировалось повышение концентрации ацетата, пропионата и бутирата кала [60]. Этим подтверждается возможная прямая связь между степенью изменения кишечного микробиома и тяжестью повреждения головного мозга, т.е. подтверждается функционирование оси микробиоты «кишечник–мозг» [20].

Таким образом, продемонстрирована сложность транскрипционных изменений после нарушения кишечного микробиома. Определение профиля бактериальных метаболитов в образцах кала и мочи клинически может помочь в диагностике и лечении дисбиоза кишечника у пациентов в критическом состоянии. Использование анаэробных бактерий, а также КЦЖК для уменьшения размножения грибов после воздействия антибактериальных средств может положительно влиять на клинический исход у пациентов, находящихся в ОРИТ.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОМА

Растущий интерес к развитию микробного дисбиоза при критических состояниях пациентов на фоне изменений антибактериальных стратегий ставит вопросы о терапевтическом потенциале модификации микробиома с помощью пробиотиков [15]. В качестве потенциальных терапевтических стратегий, рекомендованных к использованию у пациентов ОРИТ с нарушениями микробиоты, рассматривают использование про-, пре- и синбиотиков, а также трансплантацию фекальной микробиоты, что в совокупности может привести не только к сохранению целостности микробиоты кишечника, но и восстановлению гомеостаза [3, 15, 41, 59, 63].

Применение синбиотиков (*Bifidobacterium breve* штамма *Yakult*, *Lactobacillus casei* штамма *Shirota* и галактоолигосахаридов) в течение 3 дней с момента поступления у «септических» пациентов, находившихся в ОРИТ на ИВЛ, привело к снижению частоты энтерита, ВАП. При этом значимых различий выживаемости между пациентами, получавшими синбиотики и не получавшими их, не выявлено. Таким образом, установлена положительная связь применения синбиотиков в модуляции кишечной микробиоты, профилактике энтеритов и ВАП у пациентов с сепсисом [54].

Исследования влияния пищевых волокон у гемодинамически стабильных пациентов ОРИТ, получавших энтеральное питание через назогастральный зонд и имевших желудочно-кишечные симптомы (вздутие живота, диарею, рвоту, констипацию, большой остаточный объем пищи в желудке), на состояние кишечной микробиоты, продолжительность пребывания в ОРИТ и время наступления летального исхода оценено в 8 исследованиях. Диарея и запоры встречались значительно реже в группе детей, получавших клетчатку [18, 49]. Использование растворимой клетчатки у всех гемодинамически стабильных пациентов в критическом состоянии признано безопасным и полезным для уменьшения желудочно-кишечных симптомов, в основном диареи [18, 49].

В 14 исследованиях из 15 проведенных не доказано положительного влияния использования пре-, про- и синбиотиков на переносимость энтерального питания и продолжительность пребывания в больнице и ОРИТ [52]. Применение опиоидных обезболивающих может влиять на частоту нарушений моторики ЖКТ у пациентов в критических состояниях без прямого влияния на микробиом [28]. Дополнительных исследований требуют определение роли дисфункции кишечника и нарушений микробиома как маркеров тяжести заболевания или продолжительности критического состояния и наступления летального исхода. Трудности в определении возможных взаимосвязей возникают в связи с отсутствием согласованного метода идентификации и количественной оценки нарушений соотношения долей микробных филумов. Изученные биомаркеры (белок, связывающий жирные кислоты в кишечнике, цитруллин) являются многообещающими, но требуют дальнейшего изучения [29].

Критические состояния пациентов приводят к нарушению барьерной функции кишечника и влияют на развитие и тяжесть полиорганной недостаточности. У больных с сеп-

сисом или с острым респираторным дистресс-синдромом состав микробиоты кишечника существенно нарушен, что приводит к развитию дисбиоза кишечника. Необходим поиск потенциальных стратегий в поддержании нормальной микробиоты, дополненных современными терапевтическими средствами (применением пре-, про- и синбиотиков; трансплантацией фекальной микробиоты) [43].

Таким образом, судя по литературным данным, у пациентов ОРИТ имеют место выраженные изменения микробиома ЖКТ, при этом увеличение длительности госпитализации приводит к существенным изменениям микробных сообществ с преобладанием патобионтов. Низкое бактериальное разнообразие ЖКТ у пациентов в критическом состоянии сопровождается повышенным риском развития полиорганной недостаточности и внутрибольничного инфицирования. Факторами риска изменений микробиома у детей в ОРИТ являются малый срок гестации, низкая масса тела при рождении, полное отсутствие энтерального (грудного) питания и ранний курс антибактериальной терапии. Наибольшее клиническое значение в прогнозировании летального исхода имеет соотношение *Firmicutes* и уменьшение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*. Изучение качественного и количественного изменения микробиома ЖКТ, а также метаболитов бактерий позволит своевременно диагностировать внутрибольничное инфицирование и прогнозировать исход лечения пациентов ОРИТ. Для восстановления микробиоты кишечника у пациентов в критическом состоянии необходимо использовать современные терапевтические средства (пре-, про-, синбиотики, фекальную трансплантацию), ограничивать практику раннего использования антианазобных антибактериальных препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли равный существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Павловская Е.Ю. и др. Особенности микробиоты у новорожденных в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ специализированного стационара. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022;19(2):56–63. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63.
2. Ахмедов В.А., Кашева К.А., Гаус О.В. Микробиота кишечника и критические состояния. *Медицинский алфавит*. 2020;(37):16–20. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-37-16-20.
3. Белобородова Н.В., Черневская Е.А. Перспективы микробиота-ориентированной терапии в нейрореабилитологии. *Физиологическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2020;2(1):79–85. DOI: 10.36425/rehab19432.
4. Гостимский А.В., Гавшук М.В., Завьялова А.Н., Барсукова И.М., Найденов А.А., Карпатский И.В., Петросян А.А., Лисовский О.В. Особенности нутритивной поддержки и ухода за пациентами с гастростомой. *Медицина: теория и практика*. 2018;3(2):3–10.
5. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Игнатова П.Д. Ось «микробиота–мышцы». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;207(11):60–69. DOI: 10.31146/1682-8658-esg-207-11-60-69.
6. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Кузнецова Ю.В. и др. База данных «Секвенирование 16SrRNA микробиома из трех биопатов у гастростомированного пациента детского возраста». Заявка № 2023620378 от 13.02.2023. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 22.03.2023.
7. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Орел В.И. и др. Организация питания стомированного пациента. Выбор пищевого субстрата. *Педиатр*. 2023;14(2):93–104. DOI: 10.17816/PED14293-104.
8. Кузнецова Ю.В., Завьялова А.Н., Давлетова Л.А. и др. Микробиом ротовой полости у детей, питающихся через гастростому. *Forcipe*. 2022;5(2):285–286.
9. Кузнецова Ю.В., Завьялова А.Н., Лисовский О.В. и др. Микробиом ротовой полости у пациентов, питающихся через гастростому. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2023;87(2):68–76. DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_68.
10. Кузнецова Ю.В., Завьялова А.Н., Лисовский О.В. и др. Особенности микробного пейзажа желудка у детей, питающихся через гастростому или назогастральный зонд. *Педиатр*. 2023;14(2):17–27. DOI: 10.17816/PED14217-27.
11. Лисица И.А., Александрович Ю.С., Завьялова А.Н. и др. Дисфагия у пациентов педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии (обзор литературы). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023;20(6):97–105. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-6-97-105.
12. Лисица И.А., Завьялова А.Н., Игнатова П.Д., Макарова Т.Ю. Микробиом пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии. Обзор литературы. *Университетский терапевтический вестник*. 2024;6(3):5–18. DOI: 10.56871/UTJ.2024.67.59.001
13. Марковская И.Н. Микробиом ребенка первого года жизни, длительно находящегося в условиях ОРИТ, по данным секвенирования 16S rRNA. Тезисы X общеросс. конф. с междунар. участием «FLORES VITAE. Поликлиническая педиатрия». 2022:16–17.
14. Набока Ю.Л., Рымашевский А.Н., Свирава Э.Г. и др. Становление микробиоты толстого кишечника новорожденных при различных способах родоразрешения. *Педиатр*. 2014;5(3):22–29. DOI: 10.17816/PED5322-29.
15. Новикова В.П., Гурова М.М., Хавкин А.И. Кишечная микробиота как регулятор работы органов и систем человека. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. DOI: 10.33029/9704-8174-5-IMR-2024-1-352.
16. Новикова В.П., Хавкин А.И., Горелов А.В. и др. Ось «легкие–кишечник» и COVID- инфекция. *Инфекционные болезни*. 2021;19(1):91–96. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-1-91-96.
17. Прокопьева Н.Э., Новикова В.П., Хавкин А.И. Ось «кишечная микробиота–почки». Особенности при заболеваниях мочевыделительной системы и урогенитального тракта. *Медицина: теория и практика*. 2022;7(4):68–77. DOI: 10.56871/MTP.2022.51.41.008.
18. Хавкин А.И., Завьялова А.Н., Новикова В.П. Влияние нутриентов на микробиоту кишечника. *Вопросы детской диетологии*. 2023;21(1):66–75. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-1-66-75.
19. Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология*. 2018;14(5):96–119. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119.
20. Шаповалова Н.С., Новикова В.П. Ось «кишечник–мозг» и ее роль в развитии функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(4):33–51.
21. Aardema H., Lisotto P., Kurilshikov A. et al. Marked changes in gut microbiota in cardio-surgical intensive care patients: a longitudinal cohort study. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2020;9:467. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00467.
22. Akrami K., Sweeney D.A. The microbiome of the critically ill patient. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2018;24(1):49–54. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000469.
23. Bansal S., Nguyen J.P., Leligdowicz A. et al. Rectal and naris swabs: practical and informative samples for analyzing the microbiota of critically ill patients. *mSphere*. 2018;3(3):e00219-18. DOI: 10.1128/mSphere.00219-18.
24. Bender J.M., Li F., Purswani H. et al. Early exposure to antibiotics in the neonatal intensive care unit alters the taxonomic and functional infant gut microbiome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(20):3335–3343. DOI: 10.1080/14767058.2019.1684466.
25. Buelow E., Bello González T.D.J., Fuentes S. et al. Comparative gut microbiota and resistome profiling of intensive care patients receiving selective digestive tract decontamination and healthy subjects. *Microbiome*. 2017;5(1):88. DOI: 10.1186/s40168-017-0309-z.
26. Caldarelli M., Franza L., Rio P. et al. Gut-kidney-heart: a novel trilogy. *Biomedicine*. 2023;11(11):3063. DOI: 10.3390/biomedicine11113063.
27. Chanderraj R., Baker J.M., Kay S.G. et al. In critically ill patients, anti-anaerobic antibiotics increase risk of adverse clinical outcomes. *Eur Respir J*. 2023;61(2):2200910. DOI: 10.1183/13993003.00910-2022.

28. Chapple L.A., Deane A. From dysmotility to virulent pathogens: implications of opioid use in the ICU. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(2):118–123. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000487.
29. Chapple L.S., Plummer M.P., Chapman M.J. Gut dysfunction in the ICU: diagnosis and management. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27(2):141–146. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000813.
30. D'Agata A.L., Wu J., Welandawe M.K.V. et al. Effects of early life NICU stress on the developing gut microbiome. *Dev Psychobiol*. 2019;61(5):650–660. DOI: 10.1002/dev.21826.
31. Dahlgren A.F., Pan A., Lam V. et al. Longitudinal changes in the gut microbiome of infants on total parenteral nutrition. *Pediatr Res*. 2019;86(1):107–114. DOI: 10.1038/s41390-019-0391-y.
32. Elfiky S.A., Mahmoud Ahmed S., Elmenshawy A.M. et al. Study of the gut microbiome as a novel target for prevention of hospital-associated infections in intensive care unit patients. *Acute Crit Care*. 2023;38(1):76–85. DOI: 10.4266/acc.2022.01116.
33. Fida M., Wolf M.J., Hamdi A. et al. Detection of pathogenic bacteria from septic patients using 16S ribosomal RNA gene-targeted metagenomic sequencing. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):1165–1172. DOI: 10.1093/cid/ciab349.
34. Freedberg D.E., Zhou M.J., Cohen M.E. et al. Pathogen colonization of the gastrointestinal microbiome at intensive care unit admission and risk for subsequent death or infection. *Intensive Care Med*. 2018;44(8):1203–1211. DOI: 10.1007/s00134-018-5268-8.
35. Haak B.W., Argelaguet R., Kinsella C.M. et al. Integrative Transkingdom analysis of the gut microbiome in antibiotic perturbation and critical illness. *mSystems*. 2021;6(2):e01148–20. DOI: 10.1128/mSystems.01148-20.
36. Howard B.M., Kornblith L.Z., Christie S.A. et al. Characterizing the gut microbiome in trauma: significant changes in microbial diversity occur early after severe injury. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2017;2(1):e000108. DOI: 10.1136/tsaco-2017-000108.
37. Iapichino G., Callegari M.L., Marzorati S. et al. Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients. *J Med Microbiol*. 2008;57(Pt 8):1007–1014. DOI: 10.1099/jmm.0.47387-0.
38. Kuznetsova Yu.V., Zavyalova A.N., Dudurich V.V. The microbiome of the stomach in children fed through a gastrostomy. *World of Microbiome*. Vienna: Kenes group; 2022: 104.
39. Lamoureux C., Surgers L., Fihman V. et al. Prospective comparison between shotgun metagenomics and sanger sequencing of the 16S rRNA gene for the etiological diagnosis of infections. *Front Microbiol*. 2022;13:761873. DOI: 10.3389/fmicb.2022.761873.
40. Lankelma J.M., van Vught L.A., Belzer C. et al. Critically ill patients demonstrate large interpersonal variation in intestinal microbiota dysregulation: a pilot study. *Intensive Care Med*. 2017;43(1):59–68. DOI: 10.1007/s00134-016-4613-z.
41. Limketkai B.N., Hendler S., Ting P.S. et al. Fecal microbiota transplantation for the critically ill patient. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(1):73–79. DOI: 10.1002/ncp.10228.
42. Liu W., Cheng M., Li J. et al. Classification of the gut microbiota of patients in intensive care units during development of sepsis and septic shock. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2020;18(6):696–707. DOI: 10.1016/j.gpb.2020.06.011.
43. McDonald D., Ackermann G., Khailova L. et al. Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness. *mSphere*. 2016;1(4):e00199-16. DOI: 10.1128/mSphere.00199-16.
44. Mustansir Dawoodbhoy F., Patel B.K., Patel K. et al. Gut microbiota dysbiosis as a target for improved post-surgical outcomes and improved patient care: a review of current literature. *Shock*. 2021;55(4):441–454. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001654.
45. Ojima M., Motooka D., Shimizu K. et al. Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients. *Dig Dis Sci*. 2016;61(6):1628–1634. DOI: 10.1007/s10620-015-4011-3.
46. Ojima M., Shimizu K., Motooka D. et al. Gut dysbiosis associated with antibiotics and disease severity and its relation to mortality in critically ill patients. *Dig Dis Sci*. 2022;67(6):2420–2432. DOI: 10.1007/s10620-021-07000-7.
47. Paul B. Concatenated 16S rRNA sequence analysis improves bacterial taxonomy. *F1000Res*. 2023;11:1530. DOI: 10.12688/f1000research.128320.3.
48. Ravi A., Halstead F.D., Bamford A. et al. Loss of microbial diversity and pathogen domination of the gut microbiota in critically ill patients. *Microb Genom*. 2019;5(9):e000293. DOI: 10.1099/mgen.0.000293.
49. Reis A.M.D., Fruchtenicht A.V., Loss S.H. et al. Use of dietary fibers in enteral nutrition of critically ill patients: a systematic review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(3):358–365. DOI: 10.5935/0103-507X.20180050.
50. Sachdev M., Ready D., Brealey D. et al. Changes in dental plaque following hospitalisation in a critical care unit: an observational study. *Crit Care*. 2013;17(5):R189. DOI: 10.1186/cc12878.
51. Sanschagrin S., Yergeau E. Next-generation sequencing of 16S ribosomal RNA gene amplicons. *J Vis Exp*. 2014;90:51709. DOI: 10.3791/51709.
52. Seifi N., Jafarzadeh Esfahani A., Sedaghat A. et al. Effect of gut microbiota modulation on feeding tolerance of enterally fed critically ill adult patients: a systematic review. *Syst Rev*. 2021;10(1):95. DOI: 10.1186/s13643-021-01633-5.
53. de Sire A., de Sire R., Curci C. et al. Role of dietary supplements and probiotics in modulating microbiota and bone health: the gut-bone axis. *Cells*. 2022;11(4):743. DOI: 10.3390/cells11040743.
54. Shimizu K., Yamada T., Ogura H. et al. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2018;22(1):239. DOI: 10.1186/s13054-018-2167-x.
55. Tauchi H., Yahagi K., Yamauchi T. et al. Gut microbiota development of preterm infants hospitalised in intensive care units. *Benef Microbes*. 2019;10(6):641–651. DOI: 10.3920/BM2019.0003.
56. Watts G.S., Youens-Clark K., Slepian M.J. et al. 16S rRNA gene sequencing on a benchtop sequencer: accuracy for identification of clinically important bacteria. *J Appl Microbiol*. 2017;123(6):1584–1596. DOI: 10.1111/jam.13590.
57. Wei R., Chen X., Hu L. et al. Dysbiosis of intestinal microbiota in critically ill patients and risk of in-hospital mortality. *Am J Transl Res*. 2021;13(3):1548–1557.
58. Wijeyesekera A., Wagner J., De Goffau M. et al. Multi-compartment profiling of bacterial and host metabolites identifies intestinal dysbiosis and its functional consequences in the critically ill child. *Crit Care Med*. 2019;47(9):e727–e734. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003841.

59. Wischmeyer P.E., McDonald D., Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and 'dysbiosis therapy' in critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(4):347–353. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000321.
60. Xu R., Tan C., He Y. et al. Dysbiosis of gut microbiota and short-chain fatty acids in encephalitis: a chinese pilot study. *Front Immunol*. 2020;11:1994. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01994.
61. Xu R., Tan C., Zhu J. et al. Dysbiosis of the intestinal microbiota in neurocritically ill patients and the risk for death. *Crit Care*. 2019;23(1):195. DOI: 10.1186/s13054-019-2488-4.
62. Yap P.S.X., Chong C.W., Ahmad Kamar A. et al. Neonatal intensive care unit (NICU) exposures exert a sustained influence on the progression of gut microbiota and metabolome in the first year of life. *Sci Rep*. 2021;11(1):1353. DOI: 10.1038/s41598-020-80278-1.
63. Zanza C., Romenskaya T., Thangathurai D. et al. Microbiome in critical illness: an unconventional and unknown ally. *Curr Med Chem*. 2021;29(18):3179–3188. DOI: 10.2174/0929867328666210915115056.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Ivanov D.O., Pavlovskaya E.Yu., Pshenishnov K.V., Savicheva A.M., Shalepo K.V., Akimenko T.I., Zemlyanoy D.A. Features of microbiota in newborns in critical condition at admission to the intensive care unit of a specialized hospital. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2022;19(2):56–63. (In Russian). DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63.
2. Ahmedov V.A., Kasheva K.A., Gaus O.V. Intestinal microbiota and critical conditions] *Medical alphabet*. 2020;(37):16-20. (In Russian). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-37-16-20.
3. Beloborodova N.V., Chernevskaia E.A. Prospects for Microbiota-Oriented Therapy in Neurorehabilitation] *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2020;2(1):79–85. (In Russian). DOI: 10.36425/rehab19432.
4. Gostimskij A.V., Gavshchuk M.V., Zav'yalova A.N., Barsukova I.M., Najdenov A.A., Karpatskij I.V., Petrosyan A.A., Lisovskij O.V. Features of nutritional support and care for patients with gastrostoma. *Medicine: Theory and Practice*. 2018;3(2):3–10. (In Russian).
5. Zavyalova A.N., Novikova V.P., Ignatova P.D. Axis "microbiota — muscle". *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11):60–69. (In Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-60-69.
6. Zavyalova A.N., Novikova V.P., Kuznetsova Yu.V. et al. Atabase "Sequencing of 16SrRNA microbiome from three biotopes in a gastrostomized pediatric patient". Application № 2023620378 from 13.02.2023. Date of state registration in the Register of databases 22.03.2023. (In Russian).
7. Zavyalova A.N., Novikova V.P., Orel V.I. et al. Organization of the stomy patient nutrition. Choice of food substrate. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(2):93–104. (In Russian). DOI: 10.17816/PED14293-104.
8. Kuznetsova Yu.V., Zavyalova A.N., Davletova L.A. et al. Oral microbiome in children fed through a gastrostomy. *Forcipe*. 2022;5(S2):285–286. (In Russian).
9. Kuznetsova Ju.V., Zavyalova A.N., Lisovskii O.V. et al. Oral microbiome in patients feeding through a gastrostomy. *Preventive and clinical medicine*. 2023;87(2):68–76. (In Russian). DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_68.
10. Kuznetsova Yu.V., Zavyalova A.N., Lisovskii O.V. et al. Features of the microbial landscape of the stomach in children, feeding through the gastrostomy or nasogastric tube. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(2):17–27. (In Russian). DOI: 10.17816/PED14217-27.
11. Lisitsa I.A., Aleksandrovich Yu.S., Zavyalova A.N. et al. Dysphagia in pediatric intensive care unit patients (review). *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2023;20(6):97–105. (In Russian). DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-6-97-105.
12. Lisica I.A., Zavyalova A.N., Ignatova P.D., Makarova T.Yu. Microbiome of patients in the intensive care unit. Literature review. *University Therapeutic Journal*. 2024;6(3):5–18. (In Russian). DOI: 10.56871/UTJ.2024.67.59.001.
13. Markovskaja I.N. Microbiome of a child of the first year of life, long-term stay in ORIT, according to 16S rRNA sequencing. Theses of the X All-Russian Conference with International Participation "FLORES VITAE. Polyclinic Pediatrics". 2022:16–17. (In Russian).
14. Naboka Y.L., Rymashevskiy A.N., Svirava E.G., Vasilyeva L.I., Bragina L.Y., Chernitskaya M.L., Dzhahalagoniya K.T. Development of microbiota in the large intestine of newborns depending on various delivery methods. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2014;5(3):22–29. (In Russian). DOI: 10.17816/PED5322-29.
15. Novikova V.P., Gurova M.M., Havkin A.I. Intestinal microbiota as a regulator of the work of human organs and systems: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. (In Russian). DOI: 10.33029/9704-8174-5-IMR-2024-1-352.
16. Novikova V.P., Havkin A.I., Gorelov A.V. et al. The lung-gut axis and COVID-19. *Infectious diseases*. 2021;19(1):91–96. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2021-1-91-96.
17. Prokop'eva N.Je., Novikova V.P., Havkin A.I. Gut microbiota — kidney axis. features in diseases of the urinary system and urogenital tract. *Medicine: Theory and Practice*. 2022;7(4):68–77. (In Russian). DOI: 10.56871/MTP.2022.51.41.008.
18. Havkin A.I., Zavyalova A.N., Novikova V.P. Impact of nutrients on gut microbiota. *Pediatric Nutrition*. 2023;21(1):66–75. 2023. (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2023-1-66-75.
19. Chernevskaia E.A., Beloborodova N.V. Gut Microbiome in Critical Illness (Review). *General Reanimatology*. 2018;14(5):96–119. (In Russian). DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119.
20. Shapovalova N.S., Novikova V.P. The role of the gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(4):33–50. (In Russian).
21. Aardema H., Lisotto P., Kurilshikov A. et al. Marked changes in gut microbiota in cardio-surgical intensive care patients: a longitudinal cohort study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;9:467. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00467.

22. Akrami K., Sweeney D.A. The microbiome of the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(1):49–54. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000469.
23. Bansal S., Nguyen J.P., Leligdowicz A. et al. Rectal and naris swabs: practical and informative samples for analyzing the microbiota of critically ill patients. *mSphere*. 2018;3(3):e00219-18. DOI: 10.1128/mSphere.00219-18.
24. Bender J.M., Li F., Purswani H. et al. Early exposure to antibiotics in the neonatal intensive care unit alters the taxonomic and functional infant gut microbiome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(20):3335–3343. DOI: 10.1080/14767058.2019.1684466.
25. Buelow E., Bello González T.D.J., Fuentes S. et al. Comparative gut microbiota and resistome profiling of intensive care patients receiving selective digestive tract decontamination and healthy subjects. *Microbiome*. 2017;5(1):88. DOI: 10.1186/s40168-017-0309-z.
26. Caldarelli M., Franza L., Rio P. et al. Gut-kidney-heart: a novel trilogy. *Biomedicine*. 2023;11(11):3063. DOI: 10.3390/biomedicine11113063.
27. Chanderraj R., Baker J.M., Kay S.G. et al. In critically ill patients, anti-anaerobic antibiotics increase risk of adverse clinical outcomes. *Eur Respir J*. 2023;61(2):2200910. DOI: 10.1183/13993003.00910-2022.
28. Chapple L.A., Deane A. From dysmotility to virulent pathogens: implications of opioid use in the ICU. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(2):118–123. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000487.
29. Chapple L.S., Plummer M.P., Chapman M.J. Gut dysfunction in the ICU: diagnosis and management. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27(2):141–146. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000813.
30. D'Agata A.L., Wu J., Welandawe M.K.V. et al. Effects of early life NICU stress on the developing gut microbiome. *Dev Psychobiol*. 2019;61(5):650–660. DOI: 10.1002/dev.21826.
31. Dahlgren A.F., Pan A., Lam V. et al. Longitudinal changes in the gut microbiome of infants on total parenteral nutrition. *Pediatr Res*. 2019;86(1):107–114. DOI: 10.1038/s41390-019-0391-y.
32. Elfiky S.A., Mahmoud Ahmed S., Elmenshawy A.M. et al. Study of the gut microbiome as a novel target for prevention of hospital-associated infections in intensive care unit patients. *Acute Crit Care*. 2023;38(1):76–85. DOI: 10.4266/acc.2022.01116.
33. Fida M., Wolf M.J., Hamdi A. et al. Detection of pathogenic bacteria from septic patients using 16S ribosomal RNA gene-targeted metagenomic sequencing. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):1165–1172. DOI: 10.1093/cid/ciab349.
34. Freedberg D.E., Zhou M.J., Cohen M.E. et al. Pathogen colonization of the gastrointestinal microbiome at intensive care unit admission and risk for subsequent death or infection. *Intensive Care Med*. 2018;44(8):1203–1211. DOI: 10.1007/s00134-018-5268-8.
35. Haak B.W., Argelaguet R., Kinsella C.M. et al. Integrative Transkingdom analysis of the gut microbiome in antibiotic perturbation and critical illness. *mSystems*. 2021;6(2):e01148–20. DOI: 10.1128/mSystems.01148-20.
36. Howard B.M., Kornblith L.Z., Christie S.A. et al. Characterizing the gut microbiome in trauma: significant changes in microbial diversity occur early after severe injury. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2017;2(1):e000108. DOI: 10.1136/tsaco-2017-000108.
37. Iapichino G., Callegari M.L., Marzorati S. et al. Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients. *J Med Microbiol*. 2008;57(Pt 8):1007–1014. DOI: 10.1099/jmm.0.47387-0.
38. Kuznetsova Yu.V., Zavyalova A.N., Dudurich V.V. The microbiome of the stomach in children fed through a gastrostomy. *World of Microbiome*. Vienna: Kenes group; 2022: 104.
39. Lamoureux C., Surgers L., Fihman V. et al. Prospective comparison between shotgun metagenomics and sanger sequencing of the 16S rRNA gene for the etiological diagnosis of infections. *Front Microbiol*. 2022;13:761873. DOI: 10.3389/fmicb.2022.761873.
40. Lankelma J.M., van Vught L.A., Belzer C. et al. Critically ill patients demonstrate large interpersonal variation in intestinal microbiota dysregulation: a pilot study. *Intensive Care Med*. 2017;43(1):59–68. DOI: 10.1007/s00134-016-4613-z.
41. Limketkai B.N., Hendler S., Ting P.S. et al. Fecal microbiota transplantation for the critically ill patient. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(1):73–79. DOI: 10.1002/ncp.10228.
42. Liu W., Cheng M., Li J. et al. Classification of the gut microbiota of patients in intensive care units during development of sepsis and septic shock. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2020;18(6):696–707. DOI: 10.1016/j.gpb.2020.06.011.
43. McDonald D., Ackermann G., Khailova L. et al. Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness. *mSphere*. 2016;1(4):e00199-16. DOI: 10.1128/mSphere.00199-16.
44. Mustansir Dawoodbhoy F., Patel B.K., Patel K. et al. Gut microbiota dysbiosis as a target for improved post-surgical outcomes and improved patient care: a review of current literature. *Shock*. 2021;55(4):441–454. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001654.
45. Ojima M., Motooka D., Shimizu K. et al. Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients. *Dig Dis Sci*. 2016;61(6):1628–1634. DOI: 10.1007/s10620-015-4011-3.
46. Ojima M., Shimizu K., Motooka D. et al. Gut dysbiosis associated with antibiotics and disease severity and its relation to mortality in critically ill patients. *Dig Dis Sci*. 2022;67(6):2420–2432. DOI: 10.1007/s10620-021-07000-7.
47. Paul B. Concatenated 16S rRNA sequence analysis improves bacterial taxonomy. *F1000Res*. 2023;11:1530. DOI: 10.12688/f1000research.128320.3.
48. Ravi A., Halstead F.D., Bamford A. et al. Loss of microbial diversity and pathogen domination of the gut microbiota in critically ill patients. *Microb Genom*. 2019;5(9):e000293. DOI: 10.1099/mgen.0.000293.
49. Reis A.M.D., Fruchtenicht A.V., Loss S.H. et al. Use of dietary fibers in enteral nutrition of critically ill patients: a systematic review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(3):358–365. DOI: 10.5935/0103-507X.20180050.
50. Sachdev M., Ready D., Brealey D. et al. Changes in dental plaque following hospitalisation in a critical care unit: an observational study. *Crit Care*. 2013;17(5):R189. DOI: 10.1186/cc12878.
51. Sanschagrin S., Yergeau E. Next-generation sequencing of 16S ribosomal RNA gene amplicons. *J Vis Exp*. 2014;90:51709. DOI: 10.3791/51709.
52. Seifi N., Jafarzadeh Esfahani A., Sedaghat A. et al. Effect of gut microbiota modulation on feeding tolerance of enterally fed critically

- ill adult patients: a systematic review. *Syst Rev.* 2021;10(1):95. DOI: 10.1186/s13643-021-01633-5.
53. de Sire A., de Sire R., Curci C. et al. Role of dietary supplements and probiotics in modulating microbiota and bone health: the gut-bone axis. *Cells.* 2022;11(4):743. DOI: 10.3390/cells11040743.
54. Shimizu K., Yamada T., Ogura H. et al. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2018;22(1):239. DOI: 10.1186/s13054-018-2167-x.
55. Tauchi H., Yahagi K., Yamauchi T. et al. Gut microbiota development of preterm infants hospitalised in intensive care units. *Benef Microbes.* 2019;10(6):641–651. DOI: 10.3920/BM2019.0003.
56. Watts G.S., Youens-Clark K., Slepian M.J. et al. 16S rRNA gene sequencing on a benchtop sequencer: accuracy for identification of clinically important bacteria. *J Appl Microbiol.* 2017;123(6):1584–1596. DOI: 10.1111/jam.13590.
57. Wei R., Chen X., Hu L. et al. Dysbiosis of intestinal microbiota in critically ill patients and risk of in-hospital mortality. *Am J Transl Res.* 2021;13(3):1548–1557.
58. Wijeyesekera A., Wagner J., De Goffau M. et al. Multi-compartment profiling of bacterial and host metabolites identifies intestinal dysbiosis and its functional consequences in the critically ill child. *Crit Care Med.* 2019;47(9):e727–e734. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003841.
59. Wischmeyer P.E., McDonald D., Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and 'dysbiosis therapy' in critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22(4):347–353. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000321.
60. Xu R., Tan C., He Y. et al. Dysbiosis of gut microbiota and short-chain fatty acids in encephalitis: a chinese pilot study. *Front Immunol.* 2020;11:1994. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01994.
61. Xu R., Tan C., Zhu J. et al. Dysbiosis of the intestinal microbiota in neurocritically ill patients and the risk for death. *Crit Care.* 2019;23(1):195. DOI: 10.1186/s13054-019-2488-4.
62. Yap P.S.X., Chong C.W., Ahmad Kamar A. et al. Neonatal intensive care unit (NICU) exposures exert a sustained influence on the progression of gut microbiota and metabolome in the first year of life. *Sci Rep.* 2021;11(1):1353. DOI: 10.1038/s41598-020-80278-1.
63. Zanza C., Romenskaya T., Thangathurai D. et al. Microbiome in critical illness: an unconventional and unknown ally. *Curr Med Chem.* 2021;29(18):3179–3188. DOI: 10.2174/0929867328666210915115056.

ОБ АВТОРАХ

* **Иван Александрович Лисица**, ассистент кафедры общей медицинской практики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0003-3501-9660; eLibrary SPIN: 4937-7071; e-mail: ivan_lisitsa@mail.ru

Юрий Станиславович Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: jalex1963@mail.ru

Анна Никитична Завьялова, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-9532-9698; eLibrary SPIN: 3817-8267; e-mail: anzavjalova@mail.ru

Ирина Валерьевна Александрович, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-1110-9848; eLibrary SPIN: 9631-1989; e-mail: iralexzz15@bk.ru

AUTHORS INFO

* **Ivan A. Lisitsa**, Associate Professor, Department of General Medical Practice, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0003-3501-9660; eLibrary SPIN: 4937-7071; e-mail: ivan_lisitsa@mail.ru

Yurii S. Aleksandrovich, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: jalex1963@mail.ru

Anna N. Zavyalova, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a Course in General Child Care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-9532-9698; eLibrary SPIN: 3817-8267; e-mail: anzavjalova@mail.ru

Irina V. Aleksandrovich, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-1110-9848; eLibrary SPIN: 9631-1989; e-mail: iralexzz15@bk.ru

ОБ АВТОРАХ

Олег Валентинович Лисовский, канд мед. наук, доцент, заведующий кафедрой общей медицинской практики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-1749-169X; eLibrary SPIN: 7510-5554; e-mail: oleg.lisowsky@yandex.ru

Полина Денисовна Игнатова, студентка 6-го курса, педиатрический факультет, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-0930-8151; eLibrary SPIN: 3302-9418; e-mail: ignatova.polly@yandex.ru

Мария Николаевна Качалова, врач-педиатр, заведующая отделением паллиативных пациентов Санкт-Петербургского государственного бюджетного стационарного учреждения социального обслуживания населения «Дом социального обслуживания «Вместе»», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0009-4101-5958; eLibrary SPIN: 4084-3829; e-mail: mary_kachalova@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

Oleg V. Lisovskii, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of General Medical Practice, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1749-169X; eLibrary SPIN: 7510-5554; e-mail: oleg.lisowsky@yandex.ru

Polina D. Ignatova, 6th year student, Faculty of Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0930-8151; eLibrary SPIN: 3302-9418; e-mail: ignatova.polly@yandex.ru

Maria N. Kachalova, pediatrician, Head of the Palliative care Department of the Saint Petersburg State Budgetary Inpatient Institution of Social Services for the Population, the House of Social Services "Vместе", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0009-4101-5958; eLibrary SPIN: 4084-3829; e-mail: mary_kachalova@mail.ru