

УДК 616.34-008.87-053.2+613.287.51-022.3
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.50.20.013

ДИНАМИКА РАЗВИТИЯ МИКРОБИОМА РЕБЕНКА, ДЛИТЕЛЬНО ГОСПИТАЛИЗИРОВАННОГО В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© Ирина Николаевна Марковская, Иван Александрович Лисица,
Юлия Васильевна Кузнецова, Наталья Николаевна Абрамова,
Евгений Владимирович Тризна, Алексей Владимирович Мешков,
Ирина Сергеевна Новикова, Юлия Абрамовна Белецкая, Анна Никитична Завьялова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Анна Никитична Завьялова — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом ухода за детьми.
E-mail: anzavjalova@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-9532-9698 SPIN: 3817-8267

Для цитирования: Марковская И.Н., Лисица И.А., Кузнецова Ю.В., Абрамова Н.Н., Тризна Е.В., Мешков А.В., Новикова И.С., Белецкая Ю.А., Завьялова А.Н. Динамика развития микробиома ребенка, длительно госпитализированного в отделении интенсивной терапии. Клинический случай // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 123–135. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.50.20.013>

Поступила: 27.11.2023

Одобрена: 28.12.2023

Принята к печати: 25.01.2024

Резюме. В статье приводится динамика развития микробиома у ребенка, длительное время госпитализированного в отделение реанимации и интенсивной терапии перинатального центра третьего уровня. Видовой состав микробиома пациента не соответствовал возрастным нормам. К факторам риска, приведшим к нарушению формирования микробиома, относят длительную госпитализацию в отделение интенсивной терапии, короткую продолжительность грудного вскармливания, искусственное питание формулами на основе глубоко гидролизованного белка коровьего молока, массивную антибактериальную терапию. Снижение биоразнообразия непатогенных микроорганизмов привело к увеличению доли патогенов, развитию нозокомиальных заболеваний.

Ключевые слова: формирование микробиома; дети; пациент отделения реанимации; 16s pPHK.

DYNAMICS OF MICROBIOME DEVELOPMENT IN A CHILD HOSPITALIZED IN THE INTENSIVE CARE UNIT FOR A LONG PERIOD OF TIME. CLINICAL CASE

© Irina N. Markovskaya, Ivan A. Lisitsa, Yulia V. Kuznetsova, Natalia N. Abramova,
Evgeny V. Trizna, Aleksey V. Meshkov, Irina S. Novikova,
Yulia A. Beletskaya, Anna N. Zavyalova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Anna N. Zavyalova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of propaedeutic of Childhood diseases, Department of General Medical Practice. E-mail: anzavjalova@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-9532-9698 SPIN: 3817-8267

For citation: Markovskaya IN, Lisitsa IA, Kuznetsova YuV, Abramova NN, Trizna EV, Meshkov AV, Novikova IS, Beletskaya YuA, Zavyalova AN. Dynamics of microbiome development in a child hospitalized in the intensive care unit for a long period of time. Clinical case. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024;12(1):123-135. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.50.20.013>

Received: 27.11.2023

Revised: 28.12.2023

Accepted: 25.01.2024

Abstract. The article presents the dynamics of microbiome development in a child hospitalized for a long time in the intensive care unit of a tertiary perinatal center. The species composition of the patient's microbiome did not meet the age norms. The risk factors that led to the disruption of microbiome formation were prolonged hospitalization in the NICU, short duration of breastfeeding, artificial nutrition with formulas based on deeply hydrolyzed cow's milk protein, and massive antibiotic therapy. Decrease in biodiversity of non-pathogenic microorganisms led to an increase in the proportion of pathogens, development of nosocomial diseases.

Key words: microbiome formation; children; intensive care unit patient; 16s rRNA.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на наличие доказательств внутриутробного развития микробиома плода, активное заселение микрофлоры у детей начинается в процессе родов через естественные родовые пути (*in utero*) и продолжается после рождения ребенка [1–4]. Ведущее значение имеет микрофлора родителей, окружающей среды и медицинских работников [5–12]. Важную роль в развитии микробиома играет способ родоразрешения: при естественном родоразрешении преобладают представители вагинального микробиома матерей (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Bacteroides*), в то время как при томотокии — представители кожной флоры (*Staphylococcus*, *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp. и *Clostridium* spp.) [13–19].

Большое значение в развитии кишечной микробиоты имеет грудное молоко, способствующее росту *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. [20–22]. В первые дни после рождения организм ребенка начинают заселять представители *Enterobacteriaceae*, а затем строгие анаэробы: *Bifidobacterium*, *Clostridium* и *Bacteroides* [23–27]. *Bifidobacterium* являются важнейшим компонентом нормальной микрофлоры ребенка, их развитию особенно способствует грудное вскармливание [28, 29]. Количество *Bacteroides* стремительно возрастает в период первых 2–4 недель жизни [29]. В период отлучения от груди при введении твердой пищи численность *Bifidobacteriaceae* снижается, а преобладают *Bacteroides*, *Ruminococcus* и *Clostridium* [30–32]. Для микробиоты ребенка первых нескольких месяцев жизни характерно скудное разнообразие микроорганизмов [33]. Наибольшее развитие она претерпевает при введении прикормов, содержащих полисахариды, что приводит к появлению *Lachnospiraceae*, *Clostridiaceae* и *Ruminococcaceae* и резкому снижению *Bifidobacterium* [3, 18, 34].

Нарушение этапов становления микрофлоры ребенка в целом и кишечника в частности может привести к развитию осложнений различных органов и систем [28, 35–39], а также может влиять на прогноз [15, 40–42]. Дети, с рождения госпитализированные в отделения интенсивной терапии, подвержены нарушениям развития микробиома, что необходимо учитывать при оказании медицинской помощи [43–51].

С целью демонстрации подробной динамики изменения микробиома ребенка, длительное время находившегося в отделении интенсивной терапии, приводим собственное наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представлен клинический случай ребенка 10 месяцев, с рождения госпитализированного и находившегося в отделении реанимации и интенсивной терапии перинатального центра третьего уровня с диагнозом:

- Основное заболевание: Неэпилептические пароксизмы. Перинатальное смешанное поражение центральной нервной системы (ЦНС), ранний восстановительный период.
- Осложнения основного заболевания: Синдром двигательных нарушений. Гиперкинетический синдром. Бульбарный синдром. Задержка психомоторного развития. Компенсированная бивентрикулярная окклюзионная гидроцефалия, состояние после вентрикулоперитонеального шунтирования справа.
- Сопутствующие заболевания: Врожденный порок развития центральной нервной системы — *spina bifida*, спинномозговая грыжа крестцового отдела позвоночника, состояние после пластики. Микрохирургическая пластика миеломенингодикулоцеле (рахишизис) крестцового отдела позвоночника местными тканями. Синдром Арнольда–Киари II. Наружное вентрикулярное дренирование справа под стереотаксической УЗ-навигацией. Вялый дистальный парапарез без нарушения функции тазовых органов.
- Осложнения: Носитель трахеостомы, гастростомы. Желудочные кровотечения (3 эпизода). Атопический дерматит.

Анамнез жизни. Ребенок от четвертой беременности, протекавшей на фоне гестоза I половины. Мать, 29 лет, наблюдалась в женской консультации с 21/22 недели. Во время обследования матери, на сроке 27/28 недель, выявлены положительные IgG к краснухе (ранее краснухой не болела, вакцинирована). По данным ультразвукового исследования плода на 36/37 неделе гестации диагностирован врожденный порок развития центральной нервной системы плода — *spina bifida*, окклюзионная гидроцефалия, синдром Арнольда–Киари II типа. В области крестцового отдела визуализировался дефект позвоночника с грыжевым выпячиванием, размеры грыжевого мешка 27×10 мм, диаметр дефекта 41 мм. При ультразвуковом исследовании головы плода боковые желудочки расширены до 23 мм, передние рога — до 24 мм. Мозжечок смещен каудально.

Предыдущие беременности закончились рождением здоровых детей (2014, 2016, 2017 гг.). Настоящие роды IV, срочные на 38-й неделе путем кесарева сечения в нижнем сегменте матки в специализированном перинатальном центре. Околоплодные воды светлые.

Объективный статус при рождении. При рождении ребенка масса тела 3280 г, длина тела 53 см, окружность головы 36 см, окружность груди 34 см. Оценка по шкале Апгар на первой минуте составила 7 баллов, на пятой минуте — 8 баллов. Состояние ребенка при рождении расценено как тяжелое за

счет основного заболевания — выявленных комбинированных пороков развития центральной нервной системы. При рождении крик средней силы, непродолжительный, на фоне тактильной стимуляции и санации верхних дыхательных путей. Голова округлой формы. Большой родничок 1,0×1,0 см, нормотоничен; малый родничок 0,3×0,3 см, швы на стыке. Спонтанная двигательная активность симметрично снижена. Мышечный тонус симметричный полуплексорный. Кожа ярко-розовая, чистая, акроцианоз. Телеангиоэктазии на лбу. Видимые слизистые оболочки розовые, влажные, чистые. Тоны сердца ясные, ритмичные, шума не слышно, частота сердечных сокращений — 152 удара в минуту. Дыхание симметричное, ослабленное, везикулярное, без хрипов, частота дыхания — 54 в минуту, транскутанное насыщение кислородом крови — 97%. Живот мягкий, не вздут, доступен пальпации. Печень выступает из-под нижнего края реберной дуги на 1,5 см, край гладкий, эластичный, селезенка не пальпируется. Половые органы сформированы по мужскому типу, яички опущены в мошонку. Абдоминальных, бедренных грыж не выявлено. Не мочился, анус сомкнут. Меконий не отходил. В пояснично-крестцовой области определялось нарушение целостности кожных покровов и грыжевое выпячивание миеломенингоарадикулоцеле (рахишизис) размерами 5,5×7,0 см с поступлением ликвора.

В первые сутки жизни проведено экстренное оперативное вмешательство в объеме микрохирургической пластики миеломенингоарадикулоцеле крестцового отдела позвоночника местными тканями. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. В связи с нарастающей вентрикуломегалией на 6-е сутки жизни выполнена диагностическо-разгрузочная вентрикулярная пункция (ликвор без патологии). На 8-е сутки жизни в связи с нарастающей вентрикуломегалией проведено экстренное оперативное вмешательство в объеме наружного вентрикулярного дренирования справа под стереотаксической ультразвуковой навигацией. Ранний послеоперационный период без особенностей, респираторная поддержка в течение двух суток с помощью инвазивной искусственной вентиляции легких, продолжена анальгоседация, после этого — плановый перевод на самостоятельное дыхание, без особенностей, далее без потребности в респираторной поддержке. За время послеоперационного наблюдения за пациентом судорог и очаговой неврологической симптоматики не отмечалось. Гемодинамически стабилен, в инотропной поддержке не нуждался. Энтеральное питание грудным сцеженным молоком и физиологической смесью для детей с рождения с расширением до 70 мл, усваивал. В связи с улучшением состояния в возрасте 11 суток ребенок переведен в

профильное отделение, где проводилось наблюдение, лечение, питание с постепенным увеличением объема энтерального кормления.

С 22-х суток жизни отмечено ухудшение состояния ребенка в виде появления и нарастания в динамике бульбарных нарушений, гиперсаливации, нарастание дыхательной недостаточности, ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). На фоне беспокойства ребенка отмечался гипердренаж, на фоне чего — развитие общемозговой неврологической симптоматики, выявлена миграция дренажа в паренхиму головного мозга, в связи с чем выполнено подтягивание дренажа под ультразвуковой навигацией. По данным контрольных анализов крови отмечено нарастание лабораторной воспалительной активности (нарастание С-реактивного белка до 33 мг/л), в связи с чем проведено контрольное исследование ликвора — выявлен цитоз до 627 третей. По данным бактериологического исследования крови и фекалий, выполненного планово в рамках бактериологического контроля, выявлена *E. coli*, в связи с этим начата антибактериальная терапия по чувствительности с контролем бактериальных посевов.

На 23-й день жизни отмечено снижение сатурации до 48%, брадикардия с ЧСС до 58 ударов в минуту, выраженная бледность кожных покровов, с разлитым цианозом, сохранялась очаговая неврологическая симптоматика, дисфагия. В связи с этим энтеральное питание отменено, ребенок переведен на полное парентеральное питание.

В возрасте 1 месяц выполнено оперативное вмешательство в объеме удаления наружного вентрикулярного дренажа справа, имплантация наружного вентрикулярного дренажа справа.

На 45-й день жизни во сне выявлено повторное снижение сатурации до 45–60%, что повторялось неоднократно; восстановление сознания происходило после тактильной стимуляции. Ввиду сохранявшейся дисфагии энтеральное питание проводилось через назогастральный зонд, усваивал полностью. Подобные эпизоды десатурации на фоне апноэ наблюдались на 56-е сутки. В связи с этим пациент переведен на инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) через эндотрахеальную трубку, назначена противосудорожная терапия.

С трехмесячного возраста, учитывая развившийся атопический дерматит, пациент переведен на формулы на основе глубоко гидролизованного белка коровьего молока.

Учитывая дисфагию и длительное стояние зонда, мальчику в 4,5 месяца жизни установлена чрескожная эндоскопическая низкопрофильная гастростома.

На фоне проводимой терапии состояние ребенка оставалось тяжелым за счет дыхательной недо-

статочности I–II степени на фоне аспирационной пневмонии, неврологической симптоматики: бульбарного синдрома, пароксизмальных приступов неэпилептического характера с десатурацией и вегетативными нарушениями, синдрома двигательных нарушений, вялого дистального парапареза без нарушения функций тазовых органов, гиперкинетического синдрома.

Попытки экстубации и перевода на самостоятельное дыхание безуспешны, в связи с чем в 5,5 месяцев проведена трахеостомия, продолжено аппаратное дыхание. За время наблюдения кашлевой, глотательный рефлексы отсутствовали.

В 5,5, 6,5 и 7,5 месяцев зафиксированы эпизоды желудочно-кишечного кровотечения на фоне эрозивного эзофагита, поверхностного распространенного гастрита и язвы луковицы двенадцатиперстной кишки.

Плановая смена трахеостомической канюли проведена в 6,5 месяцев, гастростомической трубки — в 8 месяцев.

Результаты изменения микробиома пациента

У пациента в условиях ОРИТ во время госпитализации периодически выполнялся забор биологического материала (моча, кал, венозная кровь, отделяемое из трахеостомы, желудочное содержимое, мазков из ротоглотки и носовой полости). В возрасте 8,5 месяцев проведено секвенирование методом 16S rRNA слюны, отделяемого гастростомы и кала. Все выделенные бактерии идентифицированы по роду и виду. Суммарно идентифицированы 20 видов микроорганизмов, которые объединены в 3 бактериальных фила, 2 класса, 4 отряда, 13 семейств и 15 родов.

При секвенировании биологических сред выявлены 3 бактериальных фила *Firmicutes* (были представлены *Clostridium* spp., *Blautia* spp., *Lactobacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Veillonella* spp. и др.), *Proteobacteria* (представленные семейством *Enterobacteriaceae*), *Bacteroidota* (представленные *Elizabethkingia meningoseptica*). Доминирующее количество микроорганизмов содержит отряд *Proteobacteria* (65%), *Firmicutes* (32%) и *Bacteroidota* (3%). Анализ секвенирования многочисленного фила *Proteobacteria* показал наличие в большом количестве *Enterobacter* (41,068607), *Enterococcus* (31,280665).

Культивирование содержимого ротовой полости показало наличие *Streptococcus viridans*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*. При этом отмечено увеличение видового разнообразия патогенной микрофлоры в ротовой полости (табл. 1).

При секвенировании образца слюны было идентифицировано 300 OTU, которые, в соответствии

Таблица 1. Суммарные данные микрофлоры ротовой полости культуральным методом и методом культивирования

Table 1. Summary of oral microflora data by culture and culturing method

Микроорганизмы / Microorganisms	Данные культивирования ротоглотки / Oropharyngeal culture data	
	7 месяцев / 7 months	8,5 месяцев / 8,5 months
<i>Streptococcus viridans</i>	2	3
<i>Serratia marcescens</i>	0	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0

с современной номенклатурой прокариот, разделены на 8 бактериальных фил (Phylum), 10 классов (Class), 18 семейств (Family), 22 рода (Genus) и 27 видов (Species) бактерий. Наиболее патогенными микроорганизмами, выделенными при секвенировании из ротовой полости, являются *Haemophilus influenzae*, что может способствовать развитию аспирационной пневмонии.

Особенности развития микробиома гастростомы

При секвенировании образца гастростомы идентифицировано 300 OTU, которые по современной номенклатуре прокариот разделены на 7 бактериальных фил (Phylum), 9 классов (Class), 25 семейств (Family), 38 родов (Genus) и 34 вида (Species) бактерий. При секвенировании отделяемого гастростомы обнаружено 6 различных фил бактерий и 1 фил не идентифицированных (табл. 2, рис. 1).

Особенности развития микробиома кишечника

Исследование кала проведено культуральным методом и методом 16S rRNA. Использование культурального метода для проведения анализа кала показало наличие 6 видов микроорганизмов: *Candida* sp., *Escherichia coli*, *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterococcus* sp. Микроорганизмы не имели выраженной закономерности появления в кале на протяжении всего пребывания пациента в ОРИТ.

При секвенировании образца каловых масс идентифицировано 274 OTU, которые по современной номенклатуре прокариот разделены на 2 бактериальных фила (Phylum), 4 класса (Class), 19 родов (Genus) и 17 видов (Species) бактерий (табл. 3). Индекс биоразнообразия — 1,3118. Бутират- и про-

Таблица 2. Типовое разнообразие микробиома гастростомы по данным секвенирования

Table 2. Type diversity of the gastrostomy microbiome according to sequencing data

Микроорганизмы / Microorganisms	Филы / Phylum	Соотношение, % / Ratio, %
<i>Proteobacteria</i>	76,88726	77
<i>Cyanobacteria</i>	21,001	21
<i>Firmicutes</i>	1,474338	1
<i>Bacteroidota</i>	0,515464	1
<i>Fusobacteriota</i>	0,077597	0
<i>Actinobacteriota</i>	0,033256	0
<i>Unclassified</i>	0,011085	0

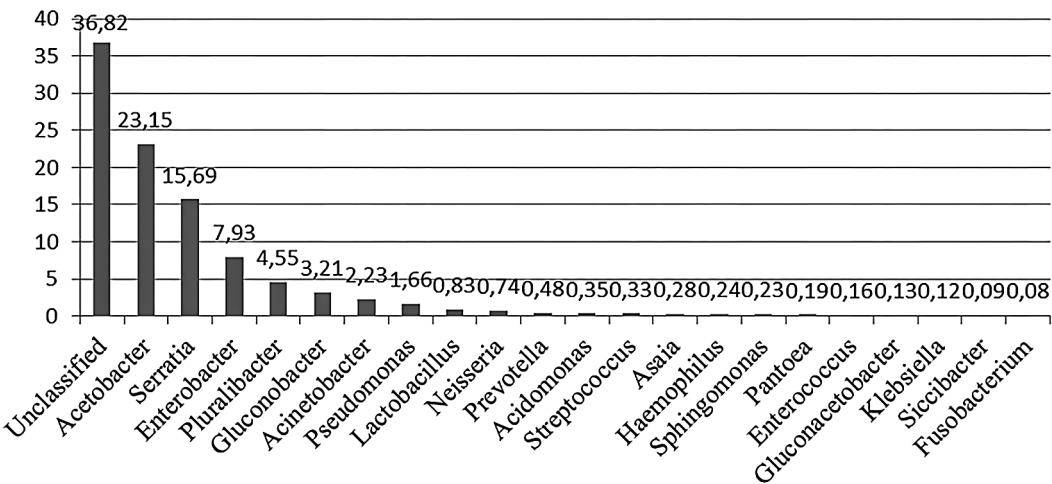


Рис. 1. Разнообразие родов микробиома гастростомы (%)
Fig. 1. Diversity of genera of the gastrostomy microbiome (%)

Таблица 3. Сравнительный состав Genus 16S rRNA из стула

Table 3. Comparative composition of Genus 16S rRNA from stools

Микроорганизмы / Microorganisms	Класс / Class	Соотношение, % / Ratio, %	Микроорганизмы / Microorganisms	Класс / Class	Соотношение, % / Ratio, %
<i>Acinetobacter</i>	0,04158		<i>Kluyvera</i>	0,00832	0
<i>Anaerococcus</i>	3,60915	4	<i>Morganella</i>	4,92308	5
<i>Atlantibacter</i>	0,01247	0	<i>Pseudocitrobacter</i>	0,02495	0
<i>Cedecea</i>	0,00832	0	<i>Raoultella</i>	0,56549	1
<i>Citrobacter</i>	2,75676	3	<i>Serratia</i>	0,59044	1
<i>Enterobacter</i>	41,0686	41	<i>Shimwellia</i>	0,19543	0
<i>Enterococcus</i>	31,2807	31	<i>Siccibacter</i>	0,00832	0
<i>Escherichia/Shigella</i>	5,40125	5	<i>Streptococcus</i>	0,01663	0
<i>Klebsiella</i>	2,17048	2	<i>Unclassified</i>	7,31809	7

пионат-продуцирующие бактерии практически отсутствуют в каловых массах ребенка.

Сравнение двух методов анализа кала показало наличие 7 идентичных родов бактерий, которые имели патологическую активность (рис. 2).

При родовом сравнении микроорганизмов, выявленных при секвенировании кала, выявлено значительное преобладание *Enterobacter* (46%) и *Enterococcus* (35%). Выявлено большое количество патогенных штаммов, ассоциированных с оказанием

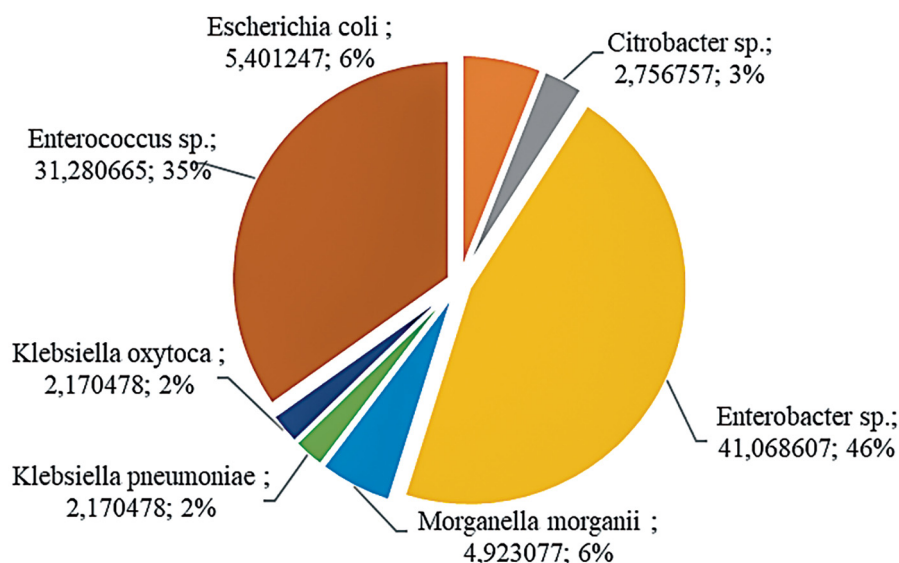


Рис. 2. Соотношение родов бактерий, представленных в каловых массах по данным 16S rRNA

Fig. 2. Ratio of bacterial genera represented in fecal matter by 16S rRNA data

Таблица 4. Сравнительный состав Phylum 16S rRNA из ротовой полости, гастростомы и стула

Table 4. Comparative composition of Phylum 16S rRNA from oral cavity, gastrostomy and stools

Филы / Phylum	Ротовая полость / Oral cavity	Содержимое гастростомы / Contents of the gastrostomy	Микробиом стула / Stool microbiome
<i>Firmicutes</i>	48,69559	1,474338	37,75468
<i>Proteobacteria</i>	40,86186	76,887263	62,24532
<i>Bacteroidota</i>	7,979071	0,515464	0
<i>Fusobacteriota</i>	2,201875	0,077597	0
<i>Patescibacteria</i>	0,181673	0	0
<i>Actinobacteriota</i>	0,029068	0,033256	0
<i>Unclassified</i>	0,029068	0,011085	0
<i>Campilobacterota</i>	0,021801	0	0
<i>Cyanobacteria</i>	0	21,000998	0

медицинской помощи: 6% — *Morganella morganii*, 3% — *Citrobacter sp.*, по 2% — *Klebsiella pneumoniae* и *Klebsiella oxytoca*. Исходя из полученных данных, можно предположить, что данные микроорганизмы способствовали развитию нозокомиальной инфекции (табл. 4).

Сравнительный анализ полученных при секвенировании биологических сред показал, что *Firmicutes* присутствуют в трех средах, однако наибольшее их количество наблюдается в содержимом гастростомы (48,69559) и образцах стула (37,75468). *Proteobacteria* встречается при исследовании трех сред, являясь самым многочисленным филумом. Наибольшее количество фил микроорганизмов выделено из ротовой полости.

Кроме 16S rRNA и культивирования проанализированы данные лабораторных исследований в дина-

мике. На протяжении всего времени лечения в ОРИТ у пациента наблюдалось снижение концентрации общего билирубина, повышенный С-реактивный белок в биохимическом анализе крови, эозинофилия и лейкоцитоз в клиническом анализе, что свидетельствовало о течении воспалительной реакции.

По динамике нарастания С-реактивного белка, положительному прокальцитонинному тесту и результатам бактериологических исследований пациенту проводилась противомикробная терапия. За 8-м месяцев проведена терапия 10 антибактериальными препаратами, подобранными по чувствительности к конкретным патогенным микроорганизмам (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования разных авторов дают представление о том, что количество *Proteobacteria* зависит от

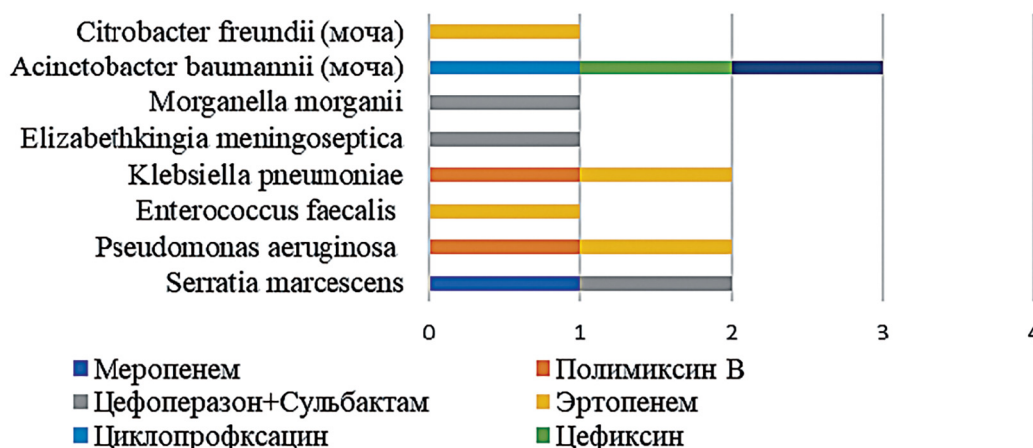


Рис. 3. Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам

Fig. 3. Sensitivity of microorganisms to antibiotics

типа питания ребенка: более высокие показатели содержания фила отмечаются у детей, находящихся на грудном вскармливании. Подчеркивается также, что в зависимости от питания наблюдается различное соотношение родов бактерий. Так, при искусственном вскармливании преобладают *Clostridium difficile*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. и *Lactobacillus* spp. [1, 3, 29].

Самым малочисленным филум, выделенным у пациента, является *Bacteroidota* (3%), представленная *Elizabethkingia meningoseptica*. Данный вид выделен при культивировании бактерий из содержимого гастростомы. Учитывая патогенные свойства микроорганизма, при его выделении лечение проводилось антибактериальными препаратами группы резерва (цефоперазон и сульбактам), на фоне чего отмечена положительная динамика.

При детальной оценке бактериальных фил (Phylum) микробиома ротовой полости выявлено 49% неклассифицированных микроорганизмов, среди классифицированных 49% относились к *Firmicutes*, 41% — к *Proteobacteria*, 8% — к *Bacteroidota* (рис. 1). Среди родов (Genus) доминирующими являлись *Streptococcus* (29,55454), *Neisseria* (19,758738) и *Haemophilus* (18,828574). При исследовании содержимого гастростомы выявлены микроорганизмы 38 родов (Genus) бактерий, преобладающими из которых явились бактерии рода *Acetobacter* (23,14599) и *Serratia* (15,69117), что свидетельствует о развитии нозокомиальной инфекции. Этот факт подтверждают и другие микроорганизмы, присутствующие в результатах секвенирования: роды *Acinetobacter* (2,228134), *Neisseria* (0,737169), *Pseudomonas* (1,657244).

В видовом составе выявлены *Lactobacillus* (0,825851) в небольшом количестве. Они оказывают иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, участвуют в метаболизме глюкозы [3]. У

детей на вскармливании грудным молоком отмечается большое количество бактерий. Пациент находился, во-первых, на искусственном вскармливании смесями на основе глубокого гидролиза белка коровьего молока, а, во-вторых, получал массивную антибактериальную терапию.

Установлено, что в кале преобладала нормальная микрофлора, представленная *Enterobacter* (41,0686), *Enterococcus* (31,2807). Однако наблюдались патогенные виды *Escherichia/Shigella* (5,40125), которых в норме у грудных детей быть не должно. На основе этого можно предположить развитие патогенетических процессов в желудочно-кишечном тракте ребенка [33].

Отмечено, что микробиота исследуемого ребенка не отличается большим разнообразием микроорганизмов, о чем свидетельствуют результаты секвенирования 16S rRNA.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Состав микробиома ребенка, длительное время госпитализированного в ОРИТ, не соответствует возрастным нормам. Длительное пребывание в ОРИТ, короткая продолжительность грудного вскармливания и переход на искусственное питание формулами на основе глубоко гидролизованного белка, привели к скудному микробиологическому разнообразию кишечной трубки. Длительная массивная антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия привела к снижению индекса биоразнообразия микроорганизмов, снижению количества колоний бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты.

Таким образом, способ рождения, тип питания, применение противомикробных препаратов оказывает значительное влияние на формирование нормальной микрофлоры ребенка.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли 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.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

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.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhuang L., Chen H., Zhang S. et al. Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2019; 17(1): 13–25. DOI: 10.1016/j.gpb.2018.10.002.
2. Collado M.C., Rautava S., Aakko J. et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 2016; 6: 23129. DOI: 10.1038/srep23129.
3. Смирнова Н.Н., Новикова В.П., Куприенко Н.Б. и др. Влияние микробиома репродуктивного тракта женщины на внутриутробное и постнатальное развитие ребенка. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022; 21(6): 107–12. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-107-112.
4. Рухляда Н.Н., Винникова С.В., Цечоева Л.Ш. и др. Влагалищная и кишечная микробиота у женщин с неразвивающейся беременностью до и после коррекции стандартной терапии. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики*. Серия: Естественные и Технические Науки. 2023; 8(2): 192–8. DOI: 10.37882/2223-2982.2023.8-2.31.
5. Koenig J.E., Spor A., Scalfone N. et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011; 108 (Suppl 1): 4578–85. DOI: 10.1073/pnas.1000081107.
6. Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(3): 13–8. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–13–18.
7. Набока Ю.Л., Рымашевский А.Н., Свирава Э.Г. и др. Становление микробиоты толстого кишечника новорожденных при различных способах родоразрешения. *Педиатр*. 2014; 5(3): 22–9. DOI: 10.17816/PED5322-29.
8. D'Agata A.L., Wu J., Welandawe M.K.V. et al. Effects of early life NICU stress on the developing gut microbiome. *Developmental psychobiology*. 2019; 61(5): 650–60. DOI: 10.1002/dev.21826.
9. 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. *Critical care medicine*. 2019; 47(9): e727–34. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003841.
10. Yang M., Du J., Yang Q. et al. Influence of Family Integrated Care on the Intestinal Microbiome of Preterm Infants With Necrotizing Enterocolitis and Enterostomy: A Preliminary Study. *Frontiers in pediatrics*. 2021; 9: 678254. DOI: 10.3389/fped.2021.678254.
11. Brooks B., Olm M.R., Firek B.A. et al. The developing premature infant gut microbiome is a major factor shaping the microbiome of neonatal intensive care unit rooms. *Microbiome*. 2018; 6(1): 112. DOI: 10.1186/s40168-018-0493-5.
12. Кузнецова Ю.В., Завьялова А.Н., Лисовский О.В. и соавт. Особенности микробного пейзажа желудка у детей, питающихся через гастростому или назогастральный зонд. *Педиатр*. 2023; 14(2): 17–27. DOI: 10.17816/PED14217-27.
13. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC gastroenterology*. 2016; 16(1): 86. DOI: 10.1186/s12876-016-0498-0.
14. Shaterian N., Abdi F., Ghavidel N., Alidost F. Role of cesarean section in the development of neonatal gut microbiota: A systematic review. *Open medicine (Warsaw, Poland)*. 2021; 16(1): 624–39. DOI: 10.1515/med-2021-0270.
15. Montoya-Williams D., Lemas D.J., Spiryda L. et al. The Neonatal Microbiome and Its Partial Role in Mediating the Association between Birth by Cesarean Section and Adverse Pediatric Outcomes. *Neonatology*. 2018; 114(2): 103–11. DOI: 10.1159/000487102.
16. Mueller N.T., Differding M.K., Ostbye T. et al. Association of birth mode of delivery with infant faecal

- microbiota, potential pathobionts, and short chain fatty acids: a longitudinal study over the first year of life. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2021; 128(8): 1293–1303. DOI: 10.1111/1471-0528.16633.
17. Kim G., Bae J., Kim M.J. et al. Delayed Establishment of Gut Microbiota in Infants Delivered by Cesarean Section. *Frontiers in microbiology*. 2020; 11: 2099. DOI: 10.3389/fmicb.2020.02099.
 18. Макарова С.Г., Броева М.И. Влияние различных факторов на ранние этапы формирования кишечной микробиоты. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13(3): 270–82. DOI: 10.15690/pf.v13i3.1577.
 19. Дедикова О.В., Захарова И.Н., Кучина А.Е. и др. Формирование микробиоты кишечника младенца в зависимости от способа родоразрешения: отдаленные последствия и варианты коррекции. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2023; 1: 25–9. DOI: 10.26442/26586630.2023.1.202092.
 20. Rautava S., Luoto R., Salminen S., Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2012; 9(10): 565–76. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.144.
 21. Tian M., Li Q., Zheng T. et al. Maternal microbe-specific modulation of the offspring microbiome and development during pregnancy and lactation. *Gut Microbes*. 2023; 15(1): 2206505. DOI: 10.1080/19490976.2023.2206505.
 22. Захарова И.Н., Кучина А.Е. Микробиота грудного молока (представление, источники, роль бактерий для ребенка и матери). *Медицинский совет*. 2022; 16(1): 27–35. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-27-35.1.
 23. Смирнова Н.Н., Хавкин А.И., Куприенко Н.Б., Новикова В.П. Бактерии и вирусы грудного молока. *Вопросы детской диетологии*. 2022; 20(2): 74–82. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-2-74-82.
 24. Kalbermatter C., Fernandez Trigo N., Christensen S., Ganai-Vonarburg S.C. Maternal Microbiota, Early Life Colonization and Breast Milk Drive Immune Development in the Newborn. *Frontiers in immunology*. 2021; 12: 683022. DOI: 10.3389/fimmu.2021.683022.
 25. Milani C., Duranti S., Bottacini F. et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and molecular biology reviews*. 2017; 81(4): e00036–17. DOI: 10.1128/MMBR.00036-17.
 26. Turrone F., Milani C., Duranti S. et al. Bifidobacteria and the infant gut: an example of co-evolution and natural selection. *Cellular and molecular life sciences. CMLS*. 2018; 75(1): 103–18. DOI: 10.1007/s00018-017-2672-0.
 27. Rutten N.B., Rijkers G.T., Meijssen C.B. et al. Intestinal microbiota composition after antibiotic treatment in early life: the INCA study. *BMC pediatrics*. 2015; 15: 204. DOI: 10.1186/s12887-015-0519-0.
 28. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. и др. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020; 65(5): 116–25. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125.
 29. Hill C.J., Lynch D.B., Murphy K. et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome*. 2017; 5(1): 4. DOI: 10.1186/s40168-016-0213-y.
 30. Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Amenyogbe N. et al. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Frontiers in immunology*. 2014; 5: 427. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00427.
 31. Sarkar A., Yoo J.Y., Valeria Ozorio Dutra S. et al. The Association between Early-Life Gut Microbiota and Long-Term Health and Diseases. *Journal of clinical medicine*. 2021; 10(3): 459. DOI: 10.3390/jcm10030459.
 32. Nagpal R., Yamashiro Y. Gut Microbiota Composition in Healthy Japanese Infants and Young Adults Born by C-Section. *Annals of nutrition & metabolism*. 2018; 73(Suppl 3): 4–11. DOI: 10.1159/000490841.
 33. Гончар Н.В., Бабаченко И.В., Гостев В.В., Ибрагимова О.М. Характеристика микробиоты кишечника детей первого года жизни по данным секвенирования гена 16S рибосомальной РНК. *Журнал инфектологии*. 2017; 9(2): 23–8. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-23-28.
 34. Захарова И.Н., Бережная И.В., Дмитриева Д.К. Нарушение формирования микробиома младенца: что важно знать педиатру. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2023; 3: 108–13. DOI: 10.26442/26586630.2023.3.202392.
 35. Nagpal R., Tsuji H., Takahashi T. et al. Gut dysbiosis following C-section instigates higher colonisation of toxigenic *Clostridium perfringens* in infants. *Beneficial microbes*. 2017; 8(3): 353–65. DOI: 10.3920/BM2016.0216.
 36. Lupu A., Jechel E., Mihai C.M. et al. The Footprint of Microbiome in Pediatric Asthma-A Complex Puzzle for a Balanced Development. *Nutrients*. 2023; 15(14): 3278. DOI: 10.3390/nu15143278.
 37. Liu R.T., Rowan-Nash A.D., Sheehan A.E. et al. Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. *Brain, behavior, and immunity*. 2020; 88: 308–24. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.026.
 38. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Намазова-Баранова Л.С. и др. Дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста как фактор

- развития атопии. Детская фармакология. 2019; 16(2): 91–6. DOI: 10.15690/pf.v16i2.2005.
39. Корниенко Е.А. Проблемы становления кишечной микробиоты как фактор риска развития иммунопатологических заболеваний и возможности их профилактики. Педиатрия. Consilium Medicum. 2022; 2: 174–9. DOI: 10.26442/26586630.2022.2.201551.
40. Дедикова О.В., Захарова И.Н., Кучина А.Е. и др. Формирование микробиоты кишечника младенца в зависимости от способа родоразрешения: отдаленные последствия и варианты коррекции. Педиатрия. Consilium Medicum. 2023; 1: 25–9. DOI: 10.26442/26586630.2023.1.202092.
41. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Митиш М.Д. и др. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16(1): 29–38. DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1692.
42. Лифшиц К., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Влияние кишечного микробиома в норме и патологии на здоровье человека. Медицинский Совет. 2017; 1: 155–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-1-155-159.
43. Schwartz D.J., Shalon N., Wardenburg K. et al. Gut pathogen colonization precedes bloodstream infection in the neonatal intensive care unit. Science translational medicine. 2023; 15(694): eadg5562. DOI: 10.1126/scitranslmed.adg5562.
44. Lee J.K., Hern Tan L.T., Ramadas A. et al. Exploring the Role of Gut Bacteria in Health and Disease in Preterm Neonates. International journal of environmental research and public health. 2020; 17(19): 6963. DOI: 10.3390/ijerph17196963.
45. Patel A.L., Mutlu E.A., Sun Y. et al. Longitudinal Survey of Microbiota in Hospitalized Preterm Very-Low-Birth-Weight Infants. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2016; 62(2): 292–303. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000913.
46. Chen Y., Lu Y., Wang T. et al. Changes in Gut Microbiota at 1–60 Days in 92 Preterm Infants in a Neonatal Intensive Care Unit Using 16S rRNA Gene Sequencing. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. 2023; 29: e941560. DOI: 10.12659/MSM.941560.
47. Rogers M.B., Firek B., Shi M. et al. Disruption of the microbiota across multiple body sites in critically ill children. Microbiome. 2016; 4(1): 66. DOI: 10.1186/s40168-016-0211-0.
48. Марковская И.Н., Завьялова А.Н., Кузнецова Ю.В. и соавт. Микробный пейзаж пациента первого года жизни с дисфагией, длительно находящегося в ОРИТ. XXX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, тез. М.; 2023: 29–31.
49. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Павловская Е.Ю. и соавт. 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.
50. Марковская И.Н., Завьялова А.Н., Кузнецова Ю.В. Особенности микробиома ребенка первого года жизни, длительно находившегося в отделении реанимации и интенсивной терапии по данным секвенирования 16S rRNA. FORCIPE. 2022; 5(53): 932–33.
51. Петренко Ю.В., Прокопьева Н.Е., Иванов Д.О. и соавт. К вопросу о фетальном программировании ожирения у детей. FORCIPE. 2022; 5(52): 399–400.

REFERENCES

1. Zhuang L., Chen H., Zhang S. et al. Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. Genomics Proteomics Bioinformatics. 2019; 17(1): 13–25. DOI: 10.1016/j.gpb.2018.10.002.
2. Collado M.C., Rautava S., Aakko J. et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. Sci Rep. 2016; 6: 23129. DOI: 10.1038/srep23129.
3. Smirnova N.N., Novikova V.P., Kuprienko N.B. i dr. Vliyanie mikrobioma reproduktivnogo trakta zhen-shhiny na vnutriutrobnoe i postnatal'noe razvitie rebenka. [Influence of female reproductive tract microbiome on prenatal and postnatal child development]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2022; 21(6): 107–12. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-107-112. (in Russian).
4. Ruhljada N.N., Vinnikova S.V., Cechoeva L.Sh. i dr. Vlagalishhnaja i kishechnaja mikrobiota u zhen-shhin s nerazvivajushhejsja beremennost'ju do i posle korrekcii standartnoj terapii. [Vaginal and intestinal microbiota in women with unintended pregnancy before and after correction with standard therapy]. Sovremennaja nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Serija: Estestvennye i Tehnicheskie Nauki. 2023; 8(2): 192–8. DOI 10.37882/2223-2982.2023.8-2.31. (in Russian).
5. Koenig J.E., Spor A., Scalfone N. et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011; 108 (Suppl 1): 4578–85. DOI: 10.1073/pnas.1000081107.
6. Nikolaeva I.V., Caregorodcev A.D., Shajhiev G.S. Formirovanie kishechnoj mikrobioty rebenka i faktory, vlijajushhie na jetot process. [Formation of the intestinal microbiota of children and the factors that influence this process]. Rossijskij vest-

- nik perinatologii i pediatrii. 2018; 63(3): 13–8. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–13–18. (In Russian).
7. Naboka Ju.L., Rymashevskij A.N., Svirava Je.G. i dr. Stanovlenie mikrobioty tolstogo kishechnika novorozhdennyh pri razlichnyh sposobah rodorazreshenija. [Establishment of neonatal large intestinal microbiota at different modes of delivery]. *Pediatr.* 2014; 5(3): 22–9. DOI: 10.17816/PED5322-29. (In Russian).
 8. D'Agata A.L., Wu J., Welandawe M.K.V. et al. Effects of early life NICU stress on the developing gut microbiome. *Developmental psychobiology.* 2019; 61(5): 650–60. DOI: 10.1002/dev.21826.
 9. 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. *Critical care medicine.* 2019; 47(9): e727–34. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003841.
 10. Yang M., Du J., Yang Q. et al. Influence of Family Integrated Care on the Intestinal Microbiome of Preterm Infants With Necrotizing Enterocolitis and Enterostomy: A Preliminary Study. *Frontiers in pediatrics.* 2021; 9: 678254. DOI:10.3389/fped.2021.678254.
 11. Brooks B., Olm M.R., Firek B.A. et al. The developing premature infant gut microbiome is a major factor shaping the microbiome of neonatal intensive care unit rooms. *Microbiome.* 2018; 6(1): 112. DOI: 10.1186/s40168-018-0493-5.
 12. Kuznecova Ju.V., Zav'jalova A.N., Lisovskij O.V. i soavt. Osobennosti mikrobnogo pejzazha zheludka u detej, pitajushhihsja cherez gastrostomu ili nazogastral'nyj zond. [Features of the microbial landscape of the stomach in children, feeding through the gastrostomy or nasogastric tube]. *Pediatr.* 2023; 14(2): 17–27. DOI: 10.17816/PED14217-27. (In Russian).
 13. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC gastroenterology.* 2016; 16(1): 86. DOI: 10.1186/s12876-016-0498-0.
 14. Shaterian N., Abdi F., Ghavidel N., Alidost F. Role of cesarean section in the development of neonatal gut microbiota: A systematic review. *Open medicine (Warsaw, Poland).* 2021; 16(1): 624–39. DOI: 10.1515/med-2021-0270.
 15. Montoya-Williams D., Lemas D.J., Spiryda L. et al. The Neonatal Microbiome and Its Partial Role in Mediating the Association between Birth by Cesarean Section and Adverse Pediatric Outcomes. *Neonatology.* 2018; 114(2): 103–11. DOI: 10.1159/000487102.
 16. Mueller N.T., Differding M.K., Ostbye T. et al. Association of birth mode of delivery with infant faecal microbiota, potential pathobionts, and short chain fatty acids: a longitudinal study over the first year of life. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2021; 128(8): 1293–1303. DOI: 10.1111/1471-0528.16633.
 17. Kim G., Bae J., Kim M.J. et al. Delayed Establishment of Gut Microbiota in Infants Delivered by Cesarean Section. *Frontiers in microbiology.* 2020; 11: 2099. DOI: 10.3389/fmicb.2020.02099.
 18. Makarova S.G., Broeva M.I. Vlijanie razlichnyh faktorov na rannie jetapy formirovanija kishechnoj mikrobioty. [Different Factors Influencing Early Stages of Intestine Microbiota Formation]. *Pediatriceskaja farmakologija.* 2016; 13(3): 270–82. DOI: 10.15690/pf.v13i3.1577. (In Russian).
 19. Dedikova O.V., Zaharova I.N., Kuchina A.E. i dr. Formirovanie mikrobioty kishechnika mladenca v zavisimosti ot sposoba rodorazreshenija: otdalennye posledstvija i varianty korrekcii. [Formation of the infant's intestinal microbiota depending on the delivery method: long-term consequences and correction options: A review]. *Pediatrija. Consilium Medicum.* 2023; 1: 25–9. DOI: 10.26442/26586630.2023.1.202092. (In Russian).
 20. Rautava S., Luoto R., Salminen S., Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology.* 2012; 9(10): 565–76. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.144.
 21. Tian M., Li Q., Zheng T. et al. Maternal microbe-specific modulation of the offspring microbiome and development during pregnancy and lactation. *Gut Microbes.* 2023; 15(1): 2206505. DOI: 10.1080/19490976.2023.2206505.
 22. Zaharova I.N., Kuchina A.E. Mikrobiota grudnogo moloka (predstavlenie, istochniki, rol' bakterij dlja rebenka i materi). [Breast milk microbiota (concept, sources, role of bacteria for a baby and mother)]. *Medicinskij sovet.* 2022; 16(1): 27–35. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-27-35.1. (In Russian).
 23. Smirnova N.N., Havkin A.I., Kuprienko N.B., Novikova V.P. Bakterii i virusy grudnogo moloka. [Bacteria and viruses in breast milk]. *Voprosy detskoj dietologii.* 2022; 20(2): 74–82. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-2-74-82. (In Russian).
 24. Kalbermatter C., Fernandez Trigo N., Christensen S., Ganai-Vonarburg S.C. Maternal Microbiota, Early Life Colonization and Breast Milk Drive Immune Development in the Newborn. *Frontiers in immunology.* 2021; 12: 683022. DOI: 10.3389/fimmu.2021.683022.
 25. Milani C., Duranti S., Bottacini F. et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and molecular biology reviews.* 2017; 81(4): e00036–17. DOI: 10.1128/MMBR.00036-17.

26. Turroni F., Milani C., Duranti S. et al. Bifidobacteria and the infant gut: an example of co-evolution and natural selection. *Cellular and molecular life sciences*. CMLS. 2018; 75(1): 103–18. DOI: 10.1007/s00018-017-2672-0.
27. Rutten N.B., Rijkers G.T., Meijssen C.B. et al. Intestinal microbiota composition after antibiotic treatment in early life: the INCA study. *BMC pediatrics*. 2015; 15: 204. DOI: 10.1186/s12887-015-0519-0.
28. Karpeeva Ju.S., Novikova V.P., Havkin A.I. i dr. Mikrobiota i bolezni cheloveka: vozmozhnosti dieticheskoy korektsii. [Microbiota and human diseases: dietary correction]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020; 65(5): 116–25. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125. (In Russian).
29. Hill C.J., Lynch D.B., Murphy K. et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome*. 2017; 5(1): 4. DOI: 10.1186/s40168-016-0213-y.
30. Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Amenyogbe N. i dr. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Frontiers in immunology*. 2014; 5: 427. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00427.
31. Sarkar A., Yoo J.Y., Valeria Ozorio Dutra S. i dr. The Association between Early-Life Gut Microbiota and Long-Term Health and Diseases. *Journal of clinical medicine*. 2021; 10(3): 459. DOI: 10.3390/jcm10030459.
32. Nagpal R., Yamashiro Y. Gut Microbiota Composition in Healthy Japanese Infants and Young Adults Born by C-Section. *Annals of nutrition & metabolism*. 2018; 73(Suppl 3): 4–11. DOI: 10.1159/000490841.
33. Gonchar N.V., Babachenko I.V., Gostev V.V., Ibragimova O.M. Harakteristika mikrobioty kishechnika detej pervogo goda zhizni po dannym sekvenirovaniya gena 16S ribosomal'noj RNK. [Characteristics of intestinal microbiota of infants according to data of sequencing of the 16s RRNA gen]. *Zhurnal infekologii*. 2017; 9(2): 23–8. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-23-28. (In Russian).
34. Zaharova I.N., Berezhnaja I.V., Dmitrieva D.K. Narushenie formirovaniya mikrobioma mladenca: chto vazhno znat' pediatriu. [Derangement of the infant microbiome development: what a pediatrician needs to know. A review]. *Pediatrija. Consilium Medicum*. 2023; 3: 108–13. DOI: 10.26442/26586630.2023.3.202392. (In Russian).
35. Nagpal R., Tsuji H., Takahashi T. et al. Gut dysbiosis following C-section instigates higher colonisation of toxigenic *Clostridium perfringens* in infants. *Beneficial microbes*. 2017; 8(3): 353–65. DOI: 10.3920/BM2016.0216.
36. Lupu A., Jechel E., Mihai C.M. et al. The Footprint of Microbiome in Pediatric Asthma-A Complex Puzzle for a Balanced Development. *Nutrients*. 2023; 15(14): 3278. DOI: 10.3390/nu15143278.
37. Liu R.T., Rowan-Nash A.D., Sheehan A.E. et al. Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. *Brain, behavior, and immunity*. 2020; 88: 308–24. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.026.
38. Beljaeva I.A., Bombardirova E.P., Namazova-Baranova L.S. i dr. Dizontogeniya mikrobioty kishechnika u detej rannego vozrasta kak faktor razvitiya atopii. [Gut microbiota dysontogeniya in infants as a factor in the development of atopy]. *Detskaja farmakologija*. 2019; 16(2): 91–6. DOI: 10.15690/pf.v16i2.2005. (In Russian).
39. Kornienko E.A. Problemy stanovleniya kishechnoj mikrobioty kak faktor riska razvitiya immunopatologicheskikh zabolevanij i vozmozhnosti ih profilaktiki. [Problems of gut microbiota formation as a risk factor for the development of immunopathological diseases and opportunities for their prevention: A review]. *Pediatrija. Consilium Medicum*. 2022; 2: 174–9. DOI: 10.26442/26586630.2022.2.201551. (In Russian).
40. Dedikova O.V., Zaharova I.N., Kuchina A.E. i dr. Formirovanie mikrobioty kishechnika mladenca v zavisimosti ot sposoba rodorazreshenija: otdalennye posledstvija i varianty korektsii. [Formation of the infant's intestinal microbiota depending on the delivery method: long-term consequences and correction options: A review]. *Pediatrija. Consilium Medicum*. 2023; 1: 25–9. DOI: 10.26442/26586630.2023.1.202092. (In Russian).
41. Beljaeva I.A., Bombardirova E.P., Mitish M.D. i dr. Ontogenez i dizontogenez mikrobioty kishechnika u detej rannego vozrasta: triggernyj mehanizm narushenij detskogo zdorov'ja. [Ontogenesis and Dysontogenesis of the Gut Microbiota in Young Children: a Trigger Mechanism of Child Health Disorders]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2017; 16(1): 29–38. DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1692. (In Russian).
42. Lifshic K., Zaharova I.N., Dmitrieva Ju.A. Vlijanie kishechnogo mikrobioma v norme i patologii na zdorov'e cheloveka. [Effect of intestinal microbiome in norm and pathology on human health]. *Meditsinskij Sovet*. 2017; 1: 155–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-1-155-159. (In Russian).
43. Schwartz D.J., Shalon N., Wardenburg K. et al. Gut pathogen colonization precedes bloodstream infection in the neonatal intensive care unit. *Science translational medicine*. 2023; 15(694): eadg5562. DOI: 10.1126/scitranslmed.adg5562.
44. Lee J.K., Hern Tan L.T., Ramadas A. et al. Exploring the Role of Gut Bacteria in Health and Disease in Preterm Neonates. *International journal of environmental research and public health*. 2020; 17(19): 6963. DOI: 10.3390/ijerph17196963.
45. Patel A.L., Mutlu E.A., Sun Y. et al. Longitudinal Survey of Microbiota in Hospitalized Preterm Very-

- Low-Birth-Weight Infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016; 62(2): 292–303. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000913.
46. Chen Y., Lu Y., Wang T. et al. Changes in Gut Microbiota at 1–60 Days in 92 Preterm Infants in a Neonatal Intensive Care Unit Using 16S rRNA Gene Sequencing. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2023; 29: e941560. DOI: 10.12659/MSM.941560.
47. Rogers M.B., Firek B., Shi M. et al. Disruption of the microbiota across multiple body sites in critically ill children. *Microbiome*. 2016; 4(1): 66. DOI: 10.1186/s40168-016-0211-0.
48. Markovskaja I.N., Zav'jalova A.N., Kuznecova Ju.V. i soavt. Mikrobnyj pejzazh pacienta pervogo goda zhizni s disfagiej, dlitel'no nahodjashhegosja v ORIT. [Microbial infection in a patient with dysphagia in the first year of life, prolonged stay in the ICU]. XXX Kongress detskih gastrojenterologov Rossii i stran SNG, tez. Moskva; 2023: 29–31. (In Russian).
49. Aleksandrovich Ju.S., Ivanov D.O., Pavlovskaja E. Ju. i soavt. Osobennosti mikrobioty u novorozhennyh v kriticheskom sostojanii pri postuplenii v ORIT specializirovannogo stacionara. [Features of Microbiota in Newborns in Critical Condition at Admission to the Intensive Care Unit of a Specialized Hospital]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2022; 19(2): 56–63. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63. (In Russian).
50. Markovskaja I.N., Zav'jalova A.N., Kuznecova Ju.V. Osobennosti mikrobioma rebenka pervogo goda zhizni, dlitel'no nahodivshegosja v otdelenii reanimacii i intensivnoj terapii po dannym sekvenirovanija 16S RRNA. [Peculiarities of the microbiome of a child of the first year of life, prolonged stay in the intensive care unit, according to 16S rRNA sequencing data]. *FORCIPE*. 2022; 5(S3): 932–33. (In Russian).
51. Petrenko Ju.V., Prokop'eva N.E., Ivanov D.O. i soavt. K voprosu o fetal'nom programmirovanii ozhirenija u detej. [Toward fetal programming of obesity in children]. *FORCIPE*. 2022; 5(S2): 399–400. (In Russian).