

Особенности микробиома кишечника при некротизирующим энтероколите у недоношенных новорожденных и доношенных новорожденных с врожденными пороками сердца по данным метагеномного секвенирования

А.В.Каплина¹, Д.В.Азаров^{1,2,3}, Н.А.Петрова¹, Т.М.Первунина¹, Д.В.Петров¹, А.А.Зверева¹, В.Г.Никифоров¹, Е.С.Вагина¹, Т.А.Федосеева¹, Н.Л.Симакова¹, А.И.Хавкин^{4,5}, С.И.Ситкин^{1,2,3}

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁴Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация;

⁵Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

Некротизирующий энтероколит (НЭК) – тяжелое заболевание, поражающее преимущественно недоношенных детей с массой тела при рождении <1500 г. Риск развития НЭК имеют также новорожденные с дуктус-зависимыми врожденными пороками сердца (ВПС), что связано с нарушением мезентериальной перфузии и гипоксемией.

Цель. Выявить особенности состава кишечного микробиома у недоношенных новорожденных, а также доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС в зависимости от развития НЭК.

Пациенты и методы. Выполнено проспективное наблюдение новорожденных и ретроспективный анализ состава кишечного микробиома в зависимости от развития НЭК по принципу «случай-контроль» в соотношении 1:1. У новорожденных с НЭК исследовались образцы, собранные при развитии НЭК (± 2 дня), у пациентов без НЭК – в сутки жизни, соответствующие срокам дебюта заболевания новорожденных с НЭК (± 3 дня) с сопоставлением по гестационному возрасту. Исследование состава микробиома выполнено у 31 недоношенного новорожденного с НЭК IB–III стадии (подгруппа N1 с ранним началом НЭК (1–7-е сутки жизни) ($n = 19$); подгруппа N2 с поздним началом НЭК (13–34-е сутки жизни) ($n = 12$)), а также у 31 недоношенного новорожденного без НЭК (подгруппа C1 новорожденных без НЭК, взятие образцов на 2–7-е сутки жизни ($n = 19$), подгруппа C2 новорожденных без НЭК, взятие образцов на 11–36-е сутки жизни ($n = 12$)). Анализ состава микробиома также был выполнен у 14 доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС, у которых развился НЭК (группа H1), и 14 доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС без НЭК (группа H2). Образцы кала собирали из памперса в стерильные пробирки и хранили при -40°C . Анализ состава кишечного микробиома проводился при помощи секвенирования участка гена 16S рРНК с помощью Illumina MiSeq.

Результаты. Стадии НЭК недоношенных новорожденных: IB – 5 детей, IIA – 19, IIB – 4, III – 3. Стадии НЭК у новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС: IB – 3 детей; IIA – 11. Статистически значимых различий по индексу альфа-разнообразия Шеннона между группами (N1 и C1, N2 и C2, H1 и H2) не выявлено. У новорожденных, получавших антибактериальную терапию (АБТ) при взятии образца, отличалось бета-разнообразие (PERMANOVA F-value: 24,534; R-squared: 0,21997; $p = 0,001$) и наблюдалось более высокое альфа-разнообразие микробиома (индекс Шеннона: 2,0 (0,8–2,8) vs. 1,2 (0,8–1,5), $p = 0,004$), в первую очередь за счет представителей условно-патогенной флоры. Анализ состава микрофлоры кишечника не выявил бактерий, наличие/отсутствие либо изменение представленности которых могло бы быть интерпретировано как универсальный маркер развития НЭК, однако выявлен ряд особенностей. Среди новорожденных из «ранних» групп (N1 и C1) в качестве доминирующих родов чаще выступали *Staphylococcus*, *Serratia*, *Corynebacterium*. При раннем начале НЭК (N1) отмечалось количественное (%) снижение представленности *Enterococcus*, *Lactocaseibacillus*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Limosilactobacillus*, *Agrococcus*, *Alkalibacterium*, *Ancrocorticia*, *Blautia*, *Brachybacillus*, *Brevibacterium*, *Carnobacterium*, *Citricoccus*, *Flaviflexus*, *Garicola*, *Lactococcus*, *Microbacterium*, *Phocaeicola*, *Propionimicrobium*, *Ruoffia*, *Stenotrophomonas* по сравнению с подгруппой C1. В образцах кала недоношен-

Для корреспонденции:

Каплина Александра Владимировна, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии, врач-неонатолог отделения физиологии новорожденных с палатой интенсивной терапии Клиники материнства и детства Перинатального центра Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2
ORCID: 0000-0001-6939-6961

Статья поступила 11.12.2023, принята к печати 25.12.2023

For correspondence:

Aleksandra V. Kaplina, Junior Researcher, Research Laboratory of Physiology and Diseases of Newborns, Neonatologist of Department of Neonatal Physiology with an ICU Ward of the Perinatal Centre of the Almazov National Medical Research Centre

Address: 2 Akkuratov str., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation
ORCID: 0000-0001-6939-6961

The article was received 11.12.2023, accepted for publication 25.12.2023

ных новорожденных с поздним началом НЭК (N2) отмечена более низкая представленность *Bifidobacterium* ($p = 0,027$) и *Streptococcus* ($p = 0,037$), чем в подгруппе сравнения (C2). При позднем начале НЭК (N2) отмечена значимо большая доля *Enterococcus*, чем при раннем начале (N1) (7,83% (0,09–46,15) vs. 0% (0–0,18) соответственно, $p = 0,0004$), между подгруппами сравнения (C2 и C1) различий не выявлено. У недоношенных новорожденных с более длительным течением НЭК ($n = 16$, энтеральная пауза 20 (16–27) суток) в сравнении с детьми с менее длительным течением (энтеральная пауза 10 (9,5–11) суток) на момент дебюта заболевания выявлен ряд патобионтов/патогенов: *Alkalibacterium*, *Brevibacterium*, *Flaviflexus* и *Ruoffia* (*Facklamia*). У доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС и НЭК (H1) отмечалась более высокая представленность *Staphylococcus* ($p = 0,029$), *Serratia* ($p = 0,011$); ОШ = 14 (ДИ 95% 1,43–137,3)), *Pelomonas* (*Roseateles*) ($p = 0,017$), *Methylobacterium* ($p = 0,017$) и *Nitrincola* ($p = 0,017$), чем у новорожденных с ВПС без НЭК (H2).

Заключение. Дисбиоз кишечника может выступать в качестве предрасполагающего фона для развития НЭК, но не его основной причины. Развитие дисбиоза на фоне АБТ не является фактором, достаточным для развития НЭК; существенную роль играют состояние здоровья матери, особенности внутриутробного развития плода и раннего постнатального периода. Ранняя коррекция дисбиоза на фоне назначения АБТ оправдана как подход к предупреждению развития НЭК. В качестве потенциальных микробиом-модулирующих агентов у новорожденных следует рассматривать пробиотики, пребиотики, метабиотики/постбиотики, живые биотерапевтические продукты и фаги.

Ключевые слова: некротизирующий энтероколит, дуктус-зависимые врожденные пороки сердца, метагеномика, секвенирование гена 16S rPHK, микробиом кишечника

Для цитирования: Каплина А.В., Азаров Д.В., Петрова Н.А., Первунина Т.М., Петров Д.В., Зверева А.А., Никифоров В.Г., Вагина Е.С., Федосеева Т.А., Симакова Н.Л., Хавкин А.И., Ситкин С.И. Особенности микробиома кишечника при некротизирующем энтероколите у недоношенных новорожденных и доношенных новорожденных с врожденными пороками сердца по данным метагеномного секвенирования. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(6): 68–83. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-6-68-83

Features of intestinal microbiome in necrotizing enterocolitis in preterm neonates and full-term neonates with congenital heart disease based on metagenomic sequencing

A.V.Kaplina¹, D.V.Azarov^{1,2,3}, N.A.Petrova¹, T.M.Pervunina¹, D.V.Petrov¹, A.A.Zvereva¹, V.G.Nikiforov¹, E.S.Vagina¹, T.A.Fedoseeva¹, N.L.Simakova¹, A.I.Khavkin^{4,5}, S.I.Sitkin^{1,2,3}

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation;

²Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation;

³I.I.Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;

⁴Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russian Federation;

⁵Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a serious disease that predominantly affects premature infants with a birth weight of less than 1500 g. Newborns with ductus-dependent congenital heart disease (CHD) are also at risk of developing NEC, which is associated with impaired mesenteric perfusion and hypoxemia.

Objective. To identify features of the intestinal microbiome composition of preterm neonates and full-term neonates with ductus-dependent CHD, depending on the development of NEC.

Patients and methods. A prospective observation of neonates and a retrospective “case-control” analysis (1:1 ratio) of the intestinal microbiome composition depending on the development of NEC were performed. In neonates with NEC, specimens were collected at the onset of NEC (± 2 days), in patients without NEC – on the day of life, corresponding to the onset of the disease in newborns with NEC (± 3 days) matched by gestational age. The intestinal composition was analyzed in 31 preterm newborns with stage IB–III NEC (subgroup N1 with early-onset NEC (days 1–7 of life) ($n = 19$); subgroup N2 with late-onset NEC (days 13–34 of life) ($n = 12$)), as well as in 31 preterm neonates without NEC (subgroup C1 of patients with specimens collected on days 2–7 of life ($n = 19$), subgroup C2 of patients with specimens collected on days 11–36 of life ($n = 12$)). Also, an analysis of the microbiome composition was performed in 14 full-term newborns with ductus-dependent CHD who developed NEC (group H1), and 14 full-term newborns with ductus-dependent CHD without NEC (group H2). Fecal specimens were collected from diapers into sterile tubes and stored at -40°C . Analysis of the intestinal microbiome was performed on Illumina MiSeq by prokaryotic 16S rRNA sequencing of amplicons with primers F515/R806 to the V4 16S rRNA variable region. A Naive Bayes classifier trained on the NCBI 16S RefSeq database was used for ASV taxonomic classification.

Results. NEC stages of preterm neonates: IB – 5 children, IIA – 19, IIB – 4, III – 3. Stages of NEC in newborns with ductus-dependent congenital heart disease: IB – 3 children; IIA – 11. There were no statistically significant differences in the Shannon alpha diversity index between groups (N1 and C1, N2 and C2, H1 and H2). Neonates with antibiotic exposure (ABT) at specimen collection had different beta diversity (PERMANOVA F-value: 24.534; R-squared: 0.21997; $p = 0.001$) and had a higher alpha diversity (Shannon index: 2.0 (0.8–2.8) vs. 1.2 (0.8–1.5), $p = 0.004$), primarily due to representatives of opportunistic flora. Analysis of the intestinal microbiome did not reveal bacteria, which could be interpreted as a universal marker for the development of NEC, but some features were identified. Among neonates from the “early” groups (N1 and C1), the dominant genera were more often *Staphylococcus*, *Serratia*, and *Corynebacterium*. Neonates with early-onset NEC (N1) had a significantly lower relative abundance of *Enterococcus*, *Lactocaseibacillus*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Limosilactobacillus*, *Agrococcus*, *Alkalibacterium*, *Ancrocorticia*, *Blautia*, *Brachybaculum*, *Brevibacterium*, *Carnobacterium*, *Citricoccus*, *Flaviflexus*, *Garicola*, *Lactococcus*, *Microbacterium*, *Phocaicola*, *Propionimicrobium*, *Ruoffia*, *Stenotrophomonas* compared to subgroup C1. Preterm neonates with late-onset NEC (N2) had a lower relative abundance of *Bifidobacterium* ($p = 0.027$) and *Streptococcus* ($p = 0.037$) than the comparison subgroup (C2) had. Neonates with late-onset NEC (N2) had a significantly higher relative abundance of *Enterococcus* than in early-onset NEC (N1) (7.83 (0.09–46.15) % vs. 0 (0–0.18) % resp., $p = 0.0004$), no differences were found between the comparison subgroups (C2 and C1). Preterm neonates with a longer NEC duration ($n = 16$, nil per os 20 (16–27) days) compared to children with a shorter duration (nil per os 10 (9.5–11) days) had several pathobionts/pathogens in fecal specimens at the NEC onset: *Alkalibacterium*, *Brevibacterium*, *Flaviflexus* and *Ruoffia*

(*Facklamia*). Full-term neonates with ductus-dependent CHD and NEC (H1) had a higher relative abundance of *Staphylococcus* ($p = 0.029$), *Serratia* ($p = 0.011$; OR = 14 (95% CI 1.43–137.3)), *Pelomonas* (*Roseateles*) ($p = 0.017$), *Methylobacterium* ($p = 0.017$), and *Nitrocola* ($p = 0.017$) than neonates with CHD without NEC (H2).

Conclusion. Intestinal dysbiosis may act as a predisposing background for the development of NEC, but not its main cause. The dysbiosis by antibiotic exposure is not a sufficient factor for NEC development; the mother's health, fetal development status, and the early postnatal period play a significant role. Early correction of antibiotic-induced dysbiosis may be a reasonable approach to preventing NEC. Probiotics, prebiotics, postbiotics/metabolites, live biotherapeutic products, and phages may be potential microbiome-modulating agents in neonates.

Key words: necrotizing enterocolitis, ductus-dependent congenital heart disease, metagenomics, 16S rRNA sequencing, intestinal microbiome

For citation: Kaplina A.V., Azarov D.V., Petrova N.A., Pervunina T.M., Petrov D.V., Zvereva A.A., Nikiforov V.G., Vagina E.S., Fedoseeva T.A., Simakova N.L., Khavkin A.I., Sitkin S.I. Features of intestinal microbiome in necrotizing enterocolitis in preterm neonates and full-term neonates with congenital heart disease based on metagenomic sequencing. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2023; 18(6): 68–83. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2023-6-68-83

Некротизирующий энтероколит (НЭК) – тяжелое заболевание, поражающее преимущественно недоношенных детей с массой тела при рождении <1500 г. Развитие НЭК у недоношенных новорожденных сопровождается высокой летальностью (27%), которая нарастает до 40% у детей, требующих оперативного лечения НЭК [1].

Риск развития НЭК у недоношенных новорожденных определяется множеством факторов, в т.ч. комплексным изменением состава и разнообразия микробиома с нарушением взаимодействия между доминирующими и второстепенными микроорганизмами, так как редко удается выявить преобладание конкретного микроорганизма [2]. Формирование кишечной микробиоты из разнообразных комменсальных видов бактерий имеет важное значение для организма-хозяина, поскольку обеспечивает конкуренцию с патогенными бактериями [3]. Так, по данным проспективного исследования K.Korpela et al. (2018), сепсис не развивался у недоношенных новорожденных, у которых в составе кишечного микробиома доминировали *Bifidobacterium* [4].

У недоношенных новорожденных состав кишечного микробиома формируется под влиянием клинических событий, происходящих во время лечения в отделении интенсивной терапии. Множество факторов влияют как на начальную колонизацию кишечника недоношенных новорожденных (проведение антибактериальной терапии (АБТ) матери во время беременности [5], родов [6], гестационный возраст [4], масса тела при рождении, задержка внутриутробного развития (ЗВУР) [7], способ родоразрешения [8, 9], незрелость кишечного барьера [10], состав кишечного микробиома матери [6]), так и на колонизацию кишечника в динамике (субстрат энтерального питания [11], применение антибактериальной терапии [8, 12], течение инфекционного процесса, пребывание в отделении реанимации новорожденных [13]).

В ряде исследований показана важная роль кишечной микробиоты в патогенезе НЭК у недоношенных новорожденных [14]. В частности, продемонстрирована роль преобладания бактерий, относящихся к классу *Gamma proteobacteria*, в развитии НЭК [2, 15–19], некоторые исследования указывают на роль бактерий класса *Clostridia* в качестве этиологического фактора [20–23]. По данным культурально-исследования кала у новорожденных с НЭК значимо чаще отмечалась ассоциация грибов *Malassezia furfur* и гра-

мотрицательных микроорганизмов [24]. В то же время, по данным S.Wandro et al. (2018), состав фекального микробиома был уникален для каждого недоношенного ребенка независимо от развития НЭК или сепсиса, а наибольшее влияние на микробиом оказывала АБТ, которая приводила к снижению видового разнообразия [8].

Нарушение мезентериальной перфузии и гипоксемия также могут являться факторами риска НЭК, в связи с чем повышенный риск НЭК имеют новорожденные с дуктус-зависимыми врожденными пороками сердца (ВПС) [25–27]. Снижение системной перфузии, гипоксемия кишечника при ВПС могут способствовать развитию дисбиоза, увеличению доли провоспалительных бактерий [28], однако роль микробной колонизации кишечника в патогенезе НЭК у новорожденных с ВПС не ясна. У новорожденных с ВПС отмечалось снижение общей бактериальной массы, повышение доли *Firmicutes* (*Bacillota*) (преимущественно энтерококков), уменьшение относительной численности *Actinobacteria* (*Actinomycetota*) (преимущественно за счет бифидобактерий), снижение численности *Bacteroidetes* (*Bacteroidota*) и *Enterobacteriaceae* [29]. У новорожденных с ВПС, перенесших кардиохирургическое лечение с применением искусственного кровообращения (ИК), наблюдалась более высокая доля протеобактерий (*Pseudomonadota*) и снижение доли *Bacteroides* [30].

Для оценки роли микробиоты в патогенезе НЭК требуются исследования в сопоставимых по клиническим характеристикам группах.

Цель исследования: выявить особенности состава кишечного микробиома у недоношенных новорожденных, а также доношенных новорожденных с критическими ВПС в зависимости от развития НЭК.

Пациенты и методы

Выполнено проспективное наблюдение недоношенных новорожденных (группа недоношенных новорожденных), а также доношенных новорожденных с критическими ВПС (группа доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС) и проведен ретроспективный анализ состава кишечного микробиома в зависимости от развития НЭК по принципу «случай-контроль». Исследование проводилось на базе Перинатального центра ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр им. В.А.Алмазова» (г. Санкт-Петербург) с марта 2020 г. по март 2023 г. Наблюдение новорожденных проводилось в период с рождения до выписки из стационара. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» (протокол №01-21).

Группа недоношенных новорожденных

В период наблюдения в Перинатальном центре родились 136 недоношенных новорожденных с массой тела при рождении <1500 г. НЭК развился у 33 новорожденных, при этом НЭК IIB–III стадии – у 8 детей. Банкирование образцов кала проводилось у 86 недоношенных новорожденных (в соответствии с критериями не включения и исключения) каждые 10–14 дней до развития НЭК или выписки из стационара (при отсутствии НЭК). Образцы для метагеномного секвенирования выбирали из пула собранных в соответствии со сроками дебюта заболевания: у пациентов основной группы исследовались образцы, собранные при развитии НЭК (± 2 дня), у пациентов группы сравнения – в сутки жизни, соответствующие срокам дебюта НЭК новорожденных основной группы. Исследование состава кишечного микробиома выполнено у 31 недоношенного новорожденного с НЭК IВ–III стадии (основная группа – группа N), а также у 31 недоношенного новорожденного без НЭК (группа сравнения – группа С). Группа сравнения сформирована по методу подобранных пар в соотношении 1:1 соответственно гестационному возрасту при рождении (± 1 нед.), а также срокам взятия образца фекалий для анализа микробиома (± 3 дня).

Для классификации и определения стадии НЭК применялись критерии M.J.Bell et al., предложенные в 1978 г. и модифицированные R.M.Kliegman и M.C.Walsh в 1987 г. [31]. Ведение новорожденных с НЭК осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями [32].

Учитывая различные сроки развития НЭК у недоношенных новорожденных, выделены подгруппы новорожденных: подгруппа N1 с ранним началом НЭК (1–7-е сутки жизни) ($n = 19$); подгруппа N2 с поздним началом НЭК (13–34-е сутки жизни) ($n = 12$). В группе сравнения также выделены подгруппы новорожденных соответственно суткам жизни на момент взятия образцов кала новорожденных основной группы: подгруппа С1 новорожденных без НЭК, у которых проводилось взятие образцов на 2–7-е сутки жизни ($n = 19$), подгруппа С2 новорожденных без НЭК, у которых проводилось взятие образцов на 11–36-е сутки жизни ($n = 12$).

Критерии включения, не включения и исключения (группа недоношенных новорожденных)

Критерии включения: масса тела при рождении ≤ 1500 г; рождение в Перинатальном центре ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова».

Критерии не включения: отказ законного представителя ребенка от участия в исследовании; наличие хромосомных аномалий; наличие ВПС; наличие врожденных пороков развития (ВПР) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); ВПР челюстно-лицевой области.

Критерии исключения: не взяты образцы кала в связи с тяжелым состоянием новорожденного; перевод ребенка в другой стационар; мекониевый илеус; летальный исход

в раннем неонатальном периоде; недостаточное количество материала для анализа кишечного микробиома.

Группа доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС

В период наблюдения в Перинатальном центре родились 196 доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС. НЭК развился у 30 детей, при этом НЭК IIB–III стадии – у 4 детей, хирургическое лечение НЭК потребовалось двум детям. Банкирование образцов кала проводилось у 70 доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС каждые 10–14 дней жизни до развития НЭК или выписки из стационара (при отсутствии НЭК). Образцы для метагеномного секвенирования выбирали из пула собранных в соответствии со сроками дебюта заболевания: у пациентов основной группы (группа N1) исследовались образцы, собранные при развитии НЭК (± 2 дня), у пациентов группы сравнения (группа N2) исследование кишечного микробиома проводилось в сутки жизни, соответствующие срокам дебюта НЭК группы N1. Исследование состава кишечного микробиома выполнено у 14 доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС и НЭК (группа N1), а также 14 новорожденных с ВПС, у которых не развился НЭК (группа N2). Группа сравнения сформирована по методу подобранных пар в соотношении 1:1, сопоставление проводилось соответственно суткам жизни взятия образца для анализа микробиома (± 3 дня), срокам оперативного лечения ВПС (до/после операции), применению ИК во время операции (для новорожденных, у которых проводилось взятие образцов после операции).

Критерии включения, не включения и исключения (группа доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС)

Критерии включения: гестационный возраст ≥ 37 нед.; подтвержденный постнатально дуктус-зависимый ВПС; рождение в Перинатальном центре ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова».

Критерии не включения: отказ законного представителя ребенка от участия в исследовании; тяжелая асфиксия при рождении; наличие хромосомных аномалий; наличие ВПР ЖКТ; наличие ВПР челюстно-лицевой области.

Критерии исключения: отсутствие возможности взятия образцов кала; летальный исход в раннем послеоперационном периоде; развитие динамической кишечной непроходимости в раннем послеоперационном периоде; недостаточное количество материала для анализа кишечного микробиома.

Анализ клинических характеристик новорожденных, а также лабораторных и инструментальных данных, полученных в рамках рутинного обследования

Проведен анализ особенностей течения раннего и позднего неонатального периода, а также анализ данных анамнеза матерей. Информация о клинических характеристиках новорожденных оценивалась по данным реанимационных карт историй болезни. Оценка соответствия массы тела при рождении гестационному возрасту проводилась по шкале Intergrowth-21. ЗВУР диагностировали при массе тела

<10-го перцентиля. Проводился анализ данных инструментальных исследований, полученных в рамках рутинного обследования: ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) и дуплексного сканирования висцеральных сосудов, обзорных рентгенограмм ОБП.

Анализ состава кишечного микробиома

Образцы кала собирали из памперса в стерильные пробирки и хранили при температуре -40°C. Анализ состава кишечного микробиома проведен при помощи секвенирования участка гена 16S рНК из образцов фекалий новорожденных. Метагеномное секвенирование ампликонов, полученных с применением праймеров F515/R806 к варибельному региону V4 16S рНК, проводилось на приборе Illumina MiSeq. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Геномные технологии, протеомика и клеточная биология» ФГБНУ ВНИИСХМ (Resource Center "Genomic Technologies, Proteomics and Cell Biology" of ARRIAM). Предобработка данных секвенирования проводилась в среде QIIME2. Контроль качества, удаление химерных последовательностей и получение уникальных вариантов последовательностей (Amplicon sequence variant/ASV) выполнены с помощью программного пакета dada2. Для таксономической классификации ASV использовалась модель наивного байесовского классификатора, обученная на базе данных NCBI 16S RefSeq [33].

Результаты секвенирования гена 16S рНК из образцов фекалий были получены после выписки новорожденных и не могли влиять на тактику ведения пациентов.

Статистический анализ клинических данных

Статистическая обработка клинических данных проводилась при помощи языков программирования Python версии 3.11.6, а также R версии 4.3.2 (R Core Team, 2023) в программной среде RStudio. Описание количественных переменных выполнено с указанием медианы (Me), 25-го (Q1) – 75-го (Q3) перцентилей. Сравнение количественных переменных между группами, в т.ч. показателей относительной представленности бактерий, проводилось при помощи критерия Манна–Уитни. Для анализа качественных показателей при

частоте ожидаемого явления <5 применялся точный критерий Фишера, при частоте ожидаемого явления от 5 до 10 применялся критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Оценка наличия/отсутствия колонизации бактериями как фактора риска осуществлялась путем расчета отношения шансов (ОШ).

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика недоношенных новорожденных

Стадии НЭК недоношенных новорожденных основной группы: IB – 5 детей, IIA – 19, IIB – 4, III – 3. Хирургическое лечение потребовалось 9 новорожденным: 7 детям с IIB–III стадиями НЭК, а также двум детям с перенесенным НЭК IIA стадии (в анамнезе) в связи с рубцовым стенозом кишки ($n = 1$), спаечной кишечной непроходимостью ($n = 1$, в анамнезе – проведение перитонеального диализа).

С учетом высокого риска раннего неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных с массой тела <1500 г [34] дети обеих подгрупп получали АБТ с 1–3-х суток жизни. Показания к проведению АБТ представлены в табл. 1. Недоношенным новорожденным, у которых развился НЭК, требовалось значительно большее число курсов АБТ в период госпитализации (2 (1–5) vs. 1 (1–3) курсов, $p = 0,040$) (табл. 2).

Недоношенные новорожденные с поздним началом НЭК (13–34-е сутки жизни, $n = 12$) получали значительно большее количество курсов АБТ к моменту дебюта заболевания (1 (1–2) vs. 0 (0–1) курсов, $p < 0,001$), в то же время им чаще требовалось усиление/смена стартовой АБТ НЭК (табл. 2).

При позднем начале НЭК у новорожденных чаще сохранялся пневматоз кишки при повторных УЗИ ОБП, требовалась значительно большая длительность энтеральной паузы, чем при раннем начале НЭК. Новорожденные с поздним началом НЭК значительно позже были выписаны из стационара (табл. 2).

При проспективном наблюдении недоношенных новорожденных отмечены особенности течения НЭК у ряда детей:

- сохранялся пневматоз кишки по данным повторных УЗИ в динамике либо прогрессирование до НЭК III стадии;

Таблица 1. Показания к назначению антибактериальной терапии в 1–3-и сутки жизни недоношенных новорожденных с массой тела при рождении <1500 г. Данные представлены в виде n (%)
 Table 1. Indications for start of antibiotic therapy on days 1–3 of life in preterm neonates with birth weight less than 1500 g. Data are presented as n (%)

Показания к назначению АБТ / Indications for start of antibiotic therapy	Новорожденные с НЭК (N) / Neonates with NEC (N) ($n = 31$)	Новорожденные без НЭК (C) / Neonates without NEC (C) ($n = 31$)	p
Хориоамнионит у матери / Chorioamnionitis	8 (25,8%)	9 (29,0%)	1,0
Нейтропения <1000 / мкл в 1-е с.ж. / Neutropenia less 1000 / mcL on DOL 1	3 (9,7%)	3 (9,7%)	1,0
Повышен уровень СРБ через 12 ч после рождения / Elevated CRP level after 12 hours of life	13 (41,9%)	11 (35,5%)	0,795
Нарастание уровня СРБ в динамике / Increase of CRP in dynamics	1 (3,2%)	3 (9,7%)	0,612
Лейкоцитоз >30·10 ⁹ /л в 1-е с.ж. / Leukocytosis >30·10 ⁹ /L on DOL 1	0	2 (6,4%)	0,492
Врожденная пневмония (при отсутствии выше указанных причин) / Congenital pneumonia (in the absence of the above reasons)	5 (16,1%)	2 (6,4%)	0,425
Раннее начало НЭК (при отсутствии выше указанных причин) / Early-onset NEC (in the absence of the above reasons)	1 (3,2%)	0	1,0
Из общего числа детей группы / Of the total number of neonates of the group:			
Врожденная пневмония / Congenital pneumonia	10 (32,3%)	8 (25,8%)	0,780

с.ж. – сутки жизни; СРБ – С-реактивный белок.
 NEC – necrotizing enterocolitis; DOL – day of life; CRP – C-reactive protein.

- требовалась смена/усиление стартовой АБТ НЭК;
- отмечалось нарушение толерантности к энтеральному питанию при возобновлении питания после НЭК либо повторный эпизод НЭК.

Новорожденные при наличии каждой из указанных особенностей выделены в подгруппу «более длительного течения НЭК» ($n = 16$, из них 8 детей с ранним и 8 детей с поздним дебютом НЭК). Длительность энтеральной паузы

новорожденных данной подгруппы – 20 (16–27) суток в сравнении с 10 (9,5–11) сутками ($p < 0,001$) у детей с менее длительным течением НЭК ($n = 15$). Новорожденные с более длительным течением НЭК имели более тяжелое течение перинатального периода, чем дети с менее длительным течением НЭК. Матерям новорожденных с более длительным течением НЭК значимо чаще проводилась АБТ в III триместре беременности (6 (37,5%) vs. 0

Таблица 2. Клинические характеристики недоношенных новорожденных с НЭК (подгруппа N1 – раннее начало НЭК (1–7-е сутки жизни), подгруппа N2 – позднее начало НЭК (13–34-е сутки жизни)) и без НЭК (подгруппы сравнения: C1 – для подгруппы N1, C2 – для подгруппы N2). Количественные данные представлены в виде медианы (25–75-го перцентилей)

Table 2. Clinical characteristics of preterm neonates with necrotizing enterocolitis (subgroup N1 – early-onset NEC (days of life 1–7), subgroup N2 – late-onset NEC (days of life 13–34)) and without necrotizing enterocolitis (comparison subgroups: C1 – for N1 subgroup, C2 – for N2 subgroup). Quantitative data are presented as median (25–75 percentiles)

Подгруппы детей / Subgroups of neonates	N1 (n = 19)	C1 (n = 19)	p	N2 (n = 12)	C2 (n = 12)	p	p N1 vs. N2
Начало НЭК, с.ж. / Onset of NEC, DOL	4 (2–6)	–	–	15 (13–20)	–	–	<0,01
Взятие образцов, с.ж. / Specimen collection age, DOL	4 (3–7)	4 (3–7)	0,727	14 (12–17)	17 (12–21)	0,111	<0,01
Проведение АБТ при взятии образца, n (%) / ABT while specimen collection, n (%)	19 (100%)	18 (94,7%)	1,0	4 (33,3%)	5 (41,7%)	1,0	<0,01
Гестационный возраст, нед. / Gestational age, weeks	29 1/7 (27 6/7–30 3/7)	29 6/7 (27 6/7–30 1/7)	0,599	29 2/7 (25 6/7–31 3/7)	28 2/7 (26 6/7–30 1/7)	0,795	0,967
Масса тела, г / Birth weight, g	990 (660–1360)	1110 (990–1330)	0,438	940 (679–1362)	1040 (915–1198)	0,624	0,598
ЭНМТ, n (%) / ELBW, n (%)	10 (52,6%)	7 (36,8%)	0,515	7 (58,3%)	6 (50,0%)	1,0	1,0
ЗВУР, n (%) / IUGR, n (%)	5 (26,3%)	7 (36,8%)	0,728	5 (41,7%)	2 (16,7%)	0,371	0,447
Мальчики, n (%) / Boys, n (%)	10 (52,6%)	13 (68,4%)	0,508	5 (41,7%)	6 (50,0%)	1,0	0,716
Кесарево сечение, n (%) / C-section, n (%)	16 (84,2%)	17 (89,5%)	1,0	12 (100%)	12 (100%)	1,0	1,0
Баллы по Апгар, 1-я минута / Apgar score, 1 minute	6 (5–7)	6 (5–7)	0,831	6 (5–7)	6 (5–7)	0,691	0,657
Баллы по Апгар, 5-я минута / Apgar score, 5 minute	7 (7–8)	7 (7–8)	0,293	7 (7–8)	7 (6–8)	0,707	0,779
Хориоамнионит, n (%) / Chorioamnionitis, n (%)	3 (15,8%)	5 (26,3%)	0,693	5 (41,7%)	4 (33,3%)	1,0	0,206
Хориодецидуит гнойный, n (%) / Deciduitis, n (%)	11 (57,9%)	8 (42,1%)	0,517	5 (41,7%)	6 (50,0%)	1,0	0,473
АБТ перед родами, n (%) / ABT prior to delivery, n (%)	2 (10,5%)	6 (31,6%)	0,232	4 (33,3%)	3 (25,0%)	1,0	0,174
Преэклампсия, n (%) / Preeclampsia, n (%)	10 (52,6%)	5 (26,3%)	0,184	4 (33,3%)	5 (41,7%)	1,0	0,461
АБТ с 1–3-х с.ж., n (%) / ABT from DOL 1–3, n (%)	19 (100%)	18 (94,7%)	1,0	12 (100%)	12 (100%)	1,0	1,0
АБТ с 1–3-х с.ж. (PEN + AMG vs. PEN), n (%) / ABT from DOL 1–3 (PEN + AMG vs. PEN), n (%)	10 (52,6%)	9 (47,4%)	1,0	4 (33,3%)	9 (75,0%)	0,099	0,461
Переливание эр. взвеси в 1–7-е с.ж., n (%) / RBC transfusion on DOL 1–7, n (%)	6 (31,6%)	6 (31,6%)	1,0	8 (66,7%)	4 (33,3%)	0,220	0,075
Инотропная терапия в 1–3-и с.ж., n (%) / Inotropic therapy on DOL 1–3, n (%)	5 (26,3%)	3 (15,8%)	0,693	3 (25,0%)	3 (25,0%)	1,0	1,0
ГЗ ОАП, n (%) / PDA, n (%)	5 (26,3%)	4 (21,1%)	1,0	0	1 (8,3%)	1,0	0,128
ИВЛ в родильном зале, n (%) / MV at birth, n (%)	8 (42,1%)	4 (21,1%)	0,295	8 (66,7%)	5 (41,7%)	0,414	1,0
Начало ЭП СГМ, n (%) / Feeding started with BM, n (%)	9 (47,4%)	7 (36,8%)	0,743	5 (41,7%)	5 (41,7%)	1,0	1,0
Оперативное лечение НЭК, n (%) / Surgical treatment of NEC, n (%)	5 (26,3%)	–	–	4 (33,3%)	–	–	0,704
Стадии НЭК, n (%) / Stages of NEC, n (%)							
IB	5	–	–	0	–	–	0,128
IIA	10	–	–	9	–	–	0,274
IIВ	1	–	–	3	–	–	0,272
III	3	–	–	0	–	–	0,265
Длительность ЭП-паузы, сутки / Nil per os, days	11 (10–15)	–	–	19 (12–30)	–	–	0,048
Сохранялся пневматоз при повторных УЗИ, n (%) / Pneumatosis persisted on repeated U/S examinations, n (%)	8 (42,1%)	–	–	10 (83,3%)	–	–	0,032
Усиление/смена стартовой АБТ НЭК, n (%) / Change/escalation of ABT of NEC, n (%)	6 (31,6%)	–	–	9 (75,0%)	–	–	0,029
Курсы АБТ (всего) до выписки, n (%) / ABT courses during hospitalization, n (%)	2 (1–3)	1 (1–3)	0,380	4 (2–6)	2 (1–4)	0,026	0,036
ПКВ при выписке, нед. / PCA at discharge, weeks	37 4/7 (37 1/7–42 4/7)	38 2/7 (37 1/7–39 1/7)	0,988	42 1/7 (39 4/7–46 4/7)	38 4/7 (37 2/7–39 3/7)	0,002	0,022
Летальный исход, n (%) / Mortality, n (%)	1 (5,3%)	0	1,0	0	0	1,0	1,0

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела при рождении; ЗВУР – задержка внутриутробного развития; АБТ – антибактериальная терапия; с.ж. – сутки жизни; эр. взвесь – эритроцитарная взвесь; PEN – пенициллины; AMG – аминогликозиды; ЭП – энтеральное питание; СГМ – сцеженное грудное молоко; ГЗ ОАП – гемодинамически значимый открытый артериальный проток; ПКВ – постконцептуальный возраст.
NEC – necrotizing enterocolitis; DOL – days of life; ELBW – extremely low birth weight; IUGR – intrauterine growth restriction; C-section – cesarean section; ABT – antibiotic therapy; PEN – penicillins; AMG – aminoglycosides; BM – breast milk; MV – mechanical ventilation; PDA – patent ductus arteriosus; U/S – ultrasound; PCA – postconceptional age.

матерей, $p = 0,018$), чаще отмечался длительный безводный период во время родов (у 4 (25%) vs. 0 матерей, $p = 0,023$). Недоношенные новорожденные с более длительным течением НЭК имели значимо меньшие гестационный возраст (27 5/7 (25 5/7–29 1/7) vs. 30 3/7 (29 2/7–31 3/7) нед., $p = 0,002$) и массу тела при рождении (812 (637–1005) vs. 1250 (990–1405) г, $p = 0,004$), более низкие баллы по шкале Апгар на 1-й (5 (4–6) vs. 6 (6–7) баллов, $p = 0,019$) и 5-й минутах жизни (7 (6–7) vs. 7 (7–8) баллов, $p = 0,004$). Детям, у которых впоследствии отмечалось более длительное течение НЭК, значимо чаще требовалось усиление или смена стартовой АБТ (начатой в 1–3-и сутки жизни), учитывая нарастание уровней воспалительных маркеров (лейкоцитов крови, С-реактивного белка) (12 (75%) vs. 2 (13,3%) детей, $p = 0,001$). У новорожденных с длительным течением НЭК отмечена тенденция к более высокой частоте врожденной пневмонии (у 9 (56,3%) vs. 3 (20%) детей, $p = 0,066$), им чаще требовалось проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с первых суток жизни (10 (62,5%) vs. 3 (20,0%) детей, $p = 0,029$), отмечена большая частота судорог новорожденных в раннем

неонатальном периоде (у 6 (37,5%) vs. 0 детей, $p = 0,018$). К моменту начала НЭК новорожденные с более длительным течением НЭК получали большее число курсов АБТ (3 (3–4) vs. 1 (1–2) курсов, $p < 0,001$)).

Проведен анализ течения раннего неонатального периода новорожденных, которым потребовалось оперативное лечение НЭК ($n = 9$), в сравнении с новорожденными НЭК IB–IIA стадий ($n = 22$), которым проводилось консервативное лечение. Новорожденные подгруппы оперативного лечения НЭК имели значимо меньшие гестационный возраст (25 6/7 (25 5/7–27 6/7) vs. 29 6/7 (28 6/7–31 2/7) нед., $p < 0,001$) и массу тела при рождении (660 (630–705 vs. 1140 (986–1387) г, $p = 0,001$)), меньшие баллы по шкале Апгар на 1-й (5 (3–5) vs. 6 (6–7) баллов, $p < 0,001$) и 5-й минутах жизни (7 (5–7) vs. 7 (7–8) баллов, $p = 0,035$). Матерям новорожденных данной подгруппы чаще требовалось проведение АБТ перед родами (4 vs. 1 матери, $p = 0,017$). Новорожденным, которым впоследствии потребовалось оперативное лечение НЭК, чаще требовалась усиление/смена стартовой АБТ, которая была начата в 1–3-и сутки жизни (8 vs. 6 детей, $p = 0,008$).

Таблица 3. Клинические характеристики доношенных новорожденных с врожденными пороками сердца в зависимости от развития (группа H1) и отсутствия НЭК (группа H2)
 Table 3. Clinical characteristics of term infants with congenital heart disease with (group H1) and without necrotizing enterocolitis (group H2)

Группы детей / Groups of patients	Группа H1 / Group H1 (n = 14)	Группа H2 / Group H2 (n = 14)	p
Начало НЭК, с.ж. / Onset of NEC, DOL	14 (11–24)	–	–
Взятие образцов, с.ж. / Specimen collection age, DOL	14 (8–24)	13 (9–22)	0,765
Проведение АБТ при взятии образца, n (%) / Antibiotic exposure while specimen collection, n (%)	8 (57,1%)	3 (25,0%)	0,419
Гестационный возраст, нед. / Gestational age, weeks	39 1/7 (38 3/7–40 1/7)	39 2/7 (38 5/7–40 1/7)	0,890
Масса тела при рождении, г / Birth weight, g	3110 (2802–3617)	3740 (3267–3812)	0,029
ЗВУР, n (%) / IUGR, n (%)	3 (21,4%)	0	0,222
Мальчики, n (%) / Boys, n (%)	7 (50%)	10 (71,4%)	0,440
Кесарево сечение, n (%) / Cesarean section, n (%)	6 (42,9%)	7 (50%)	1,0
Баллы по Апгар, 1-я минута / Apgar score, 1 minute	7 (7–7)	7 (7–7)	0,974
Баллы по Апгар, 5-я минута / Apgar score, 5 minute	8 (7–8)	8 (7–8)	0,772
Хориоамнионит, n (%) / Chorioamnionitis, n (%)	3 (42,8%)	3 (42,8%)	1,0
Гнойный хориодецидуит, n (%) / Deciduitis, n (%)	5 (35,7%)	4 (28,6%)	1,0
АБТ матери перед родами, n (%) / Mother ABT prior to delivery, n (%)	1 (7,1%)	1 (7,1%)	1,0
Презклампсия, n (%) / Preeclampsia, n (%)	2 (14,3%)	0	0,482
АБТ с 1–3-х с.ж., n (%) / ABT from DOL 1–3, n (%)	6 (42,8%)	4 (28,6%)	0,695
ИВЛ при рождении / в 1-е сутки жизни, n (%) / Mechanical ventilation at birth / DOL 1, n (%)	2 (14,3%)	1 (7,1%)	1,0
Варианты ВПС, n / Types of CHD, n:			
стеноз/атрезия ЛА (из них дети с ЕЖС) / pulmonary atresia / stenosis (of which children with SV)	5 (3)	5 (2)	1,0
КоАо/гипоплазия дуги аорты / CoA / hypoplastic aortic arch	5	5	1,0
стеноз аортального клапана / aortic stenosis	1	1	1,0
ТМА / TGA	3	3	1,0
Взятие образца после коррекции ВПС, n (%) / Specimen collection after cardiac surgery, n (%)	9 (64,3%)	9 (64,3%)	1,0
Применение ИК при коррекции ВПС у детей с взятием образцов после операции, n (%) / CPB during cardiac surgery (in infants with specimen collection after surgery), n (%)	7 из 9	7 из 9	1,0
Сроки развития НЭК, сутки после операции / Onset of NEC, postoperative days	6 (2–13)	–	–
Длительность ЭП-паузы, сутки / Nil per os, days	10 (5–12)	–	–
Сохранялся пневматоз при повторных УЗИ, n (%) / Pneumatosis intestinalis persisted on repeated U/S examinations, n (%)	5 (35,7%)	–	–
Смена/усиление стартовой АБТ НЭК, n (%) / Change/escalation of ABT of NEC, n (%)	6 (42,9%)	–	–
Курсы АБТ (всего) до выписки, n (%) / ABT courses during hospitalization, n (%)	3 (2–4)	1 (1–2)	<0,001
Выписан домой, с.ж. / Discharged home, DOL	45 (36–68)	28 (24–36)	0,002
Летальный исход, n (%) / Mortality, n (%)	1 (7,1%)	0	1,0

ЗВУР – задержка внутриутробного развития; АБТ – антибактериальная терапия; с.ж. – сутки жизни; ЛА – легочная артерия; ЕЖС – единственный желудочек сердца; КоАо – коарктация аорты; ТМА – транспозиция магистральных артерий.
 NEC – necrotizing enterocolitis; DOL – days of life; CHD – congenital heart disease; IUGR – intrauterine growth restriction; ABT – antibiotic therapy; SV – single ventricle; CoA – coarctation of the aorta; TGA – transposition of the great arteries; CPB – cardiopulmonary bypass; U/S – ultrasound.

Характеристика доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС

Стадии НЭК у новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС (группа Н1): IB – 3 детей; IIA – 11. НЭК до коррекции ВПС развился у двух новорожденных, НЭК после оперативного лечения ВПС – у 12 новорожденных, из которых у двух детей пневматоз кишечной стенки был выявлен в 1-е сутки после операции (у них проводилось исследование образцов кала, взятых перед оперативным лечением ВПС).

Новорожденные с дуктус-зависимыми ВПС, у которых развился НЭК, имели более низкую массу тела при рождении, им требовалось большее число курсов АБТ во время госпитализации, новорожденные имели также значимо большую продолжительность госпитализации (табл. 3).

Результаты анализа кишечного микробиома

Анализ данных метагеномного секвенирования выявил ряд особенностей, характеризующих состав кишечной микрофлоры новорожденных из исследуемых групп. Структура кишечного микробиома у пациентов всех групп отличалась низким разнообразием бактерий (индекс Шеннона <3). Распределение значений индексов альфа-разнообразия внутри групп имело высокую дисперсию, что свидетельствует в пользу нестабильности данного параметра у пациентов в исследуемых группах. Статистически значимых различий по индексу альфа-разнообразия Шеннона между группами (N1 и C1, N2 и C2, H1 и H2) выявлено не было. Отмечена тенденция к более низкому уровню индекса альфа-разно-

образия в образцах, взятых в более поздние сутки жизни, а также при отсутствии АБТ на момент взятия образцов (рис. 1).

Низкие показатели альфа-разнообразия связаны с преобладанием в образцах бактерий одного-двух родов, составляющих от 50 до 100% общей микробной массы. Наиболее часто встречались *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Serratia*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Haemophilus*, *Bifidobacterium*, *Lactacaseibacillus*, а также *Escherichia* и другие бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, не идентифицированные до рода (рис. 2).

У новорожденных, получавших АБТ на момент взятия образца, значимо отличалось бета-разнообразие (PERMANOVA F-value: 24,534; R-squared: 0,21997; $p = 0,001$, рис. 3) и наблюдалось более высокое альфа-разнообразие микробиома (индекс Шеннона: 2,0 (0,8–2,8) vs. 1,2 (0,8–1,5), $p = 0,004$), в первую очередь за счет представителей условно-патогенной флоры. Закономерности формирования конкретного профиля микробиоты под воздействием определенных групп антимикробных препаратов установить не удалось.

Анализ состава микрофлоры кишечника новорожденных не выявил бактерий, наличие/отсутствие либо изменение относительной численности которых могло бы быть интерпретировано как универсальный маркер развития НЭК. Однако при сравнении показателей представленности различных родов бактерий выявлен ряд особенностей (рис. 4).

Интересно, что среди новорожденных из «ранних» групп (N1 и C1) в качестве доминирующих родов чаще выступали

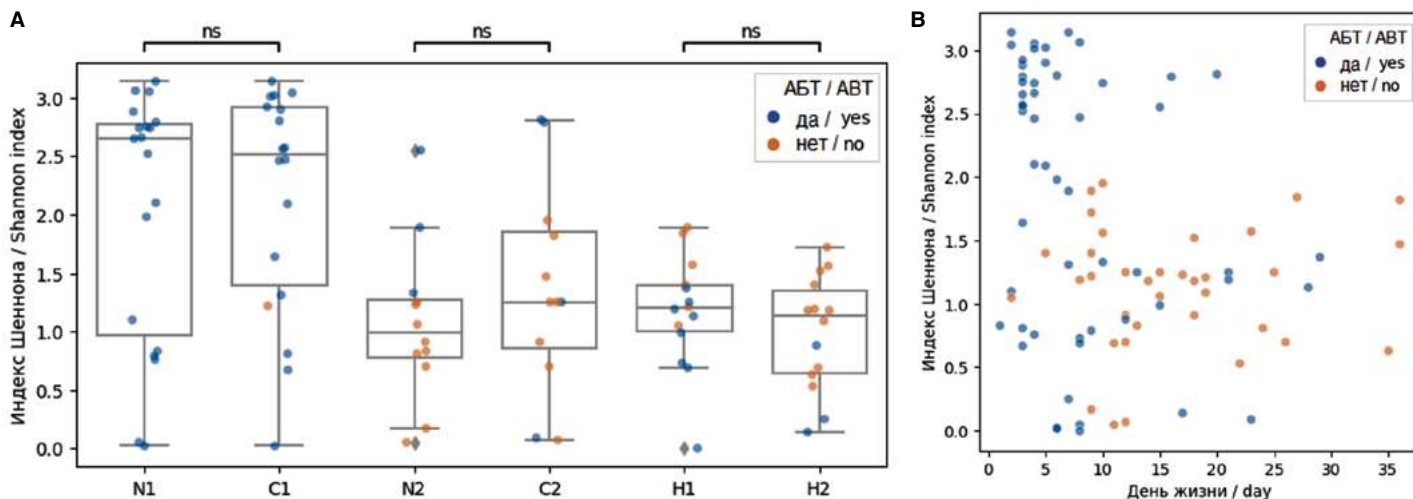


Рис. 1. А. Значения индекса Шеннона у новорожденных различных групп. N1 – подгруппа недоношенных новорожденных с ранним началом НЭК (1–7-е с.ж.); C1 – подгруппа сравнения недоношенных новорожденных без НЭК (2–7-е с.ж.); N2 – подгруппа недоношенных новорожденных с поздним началом НЭК (13–34-е с.ж.); C2 – подгруппа сравнения недоношенных новорожденных без НЭК (11–36-е с.ж.); H1 – группа доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС и НЭК; H2 – группа доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС без НЭК. Цветом обозначено проведение/отсутствие АБТ на момент взятия образца.

В. Распределение значений индекса Шеннона в зависимости от суток жизни на момент взятия образцов (новорожденные всех групп).

АБТ – антибактериальная терапия; с.ж. – сутки жизни; ns – отсутствие статистической значимости.

Fig. 1. A. Shannon index values of different groups of neonates. N1 – subgroup of preterm neonates with early-onset NEC (1–7 days of life); C1 – comparison subgroup of preterm neonates without NEC (2–7 days of life); N2 – subgroup of preterm neonates with late-onset NEC (13–34 days of life); C2 – comparison subgroup of preterm neonates without NEC (11–36 days of life); H1 – group of term neonates with ductus-dependent CHD and NEC; H2 – group of term neonates with ductus-dependent CHD without NEC). The color indicates the exposure/absence of antibiotic therapy at the time of specimen collection.

B. Scatter plot of Shannon index values by day specimen collection age (day of life) (neonates of all groups).

ABT – antibiotic therapy; NEC – necrotizing enterocolitis; CHD – congenital heart disease; ns – non-significant.

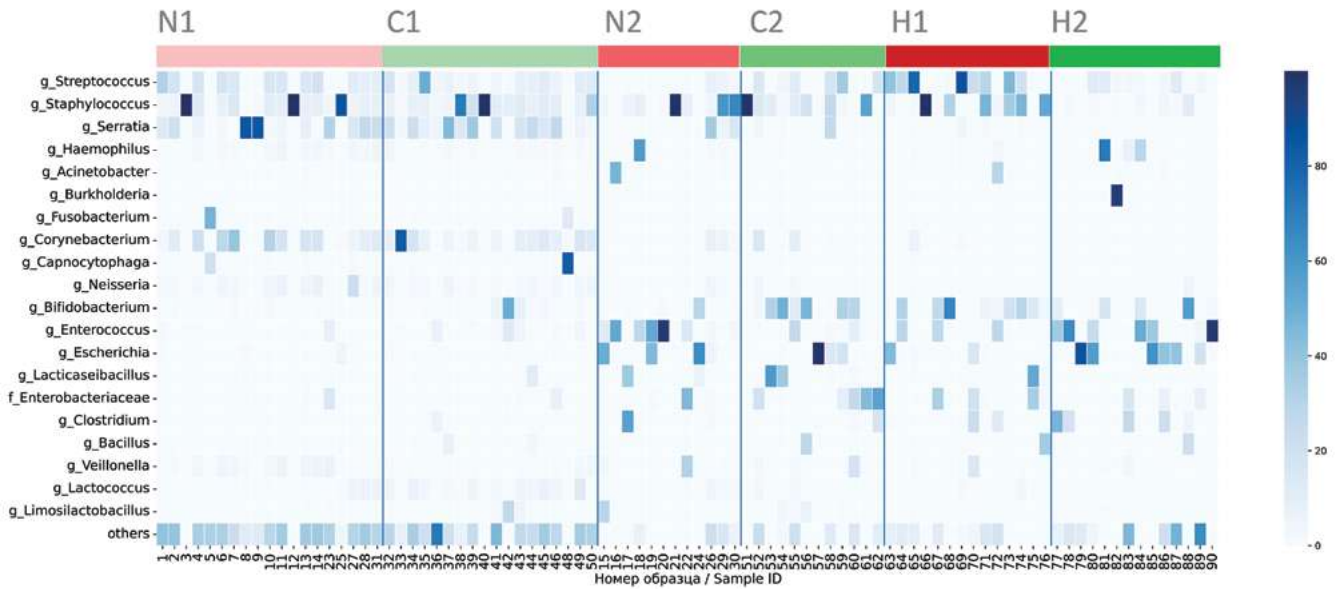


Рис. 2. Тепловая карта, показывающая представленность родов бактерий в образцах кала новорожденных различных групп. N1 – подгруппа недоношенных новорожденных с ранним началом НЭК (1–7-е с.ж.); C1 – подгруппа сравнения недоношенных новорожденных без НЭК (2–7-е с.ж.); N2 – подгруппа недоношенных новорожденных с поздним началом НЭК (13–34-е с.ж.); C2 – подгруппа сравнения недоношенных новорожденных без НЭК (11–36-е с.ж.); H1 – группа доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС и НЭК; H2 – группа доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС без НЭК.

Fig. 2. Heat map showing the relative abundance of bacterial genera in fecal specimens of neonates across different groups. N1 – subgroup of preterm neonates with early-onset NEC (1–7 days of life); C1 – comparison subgroup of preterm neonates without NEC (2–7 days of life); N2 – subgroup of preterm neonates with late-onset NEC (13–34 days of life); C2 – comparison subgroup of preterm neonates without NEC (11–36 days of life); H1 – group of term neonates with ductus-dependent CHD and NEC; H2 – group of term neonates with ductus-dependent CHD without NEC. Abbreviations: NEC – necrotizing enterocolitis, CHD – congenital heart disease.

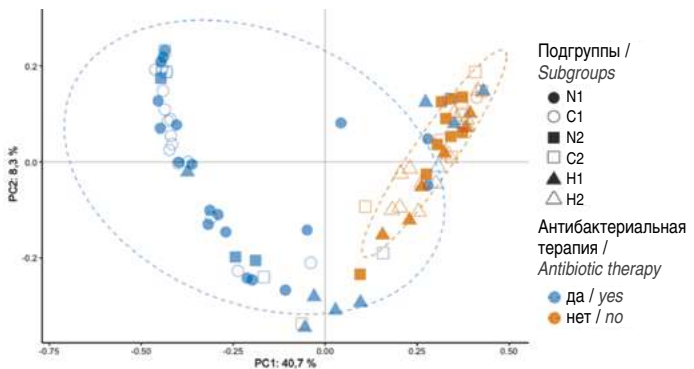


Рис. 3. Анализ главных координат по матрице расстояний невзвешенного UniFrac-анализа. Маркировка точек по подгруппам, а также по фактору «проведение АБТ на момент взятия образца». N1 – подгруппа недоношенных новорожденных с ранним началом НЭК (1–7-е с.ж.); C1 – подгруппа сравнения недоношенных новорожденных без НЭК (2–7-е с.ж.); N2 – подгруппа недоношенных новорожденных с поздним началом НЭК (13–34-е с.ж.); C2 – подгруппа сравнения недоношенных новорожденных без НЭК (11–36-е с.ж.); H1 – группа доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС и НЭК; H2 – группа доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС без НЭК.

Fig. 3. Principal coordinates analysis (PCoA) plot on the unweighted UniFrac distance matrix among neonates of different subgroups with mapping of antibiotic exposure while fecal specimen collection. N1 – subgroup of preterm neonates with early-onset NEC (1–7 days of life); C1 – comparison subgroup of preterm neonates without NEC (2–7 days of life); N2 – subgroup of preterm neonates with late-onset NEC (13–34 days of life); C2 – comparison subgroup of preterm neonates without NEC (11–36 days of life); H1 – group of term neonates with ductus-dependent CHD and NEC; H2 – group of term neonates with ductus-dependent CHD without NEC. Abbreviations: NEC – necrotizing enterocolitis, CHD – congenital heart disease.

Staphylococcus, *Serratia*, *Corynebacterium* (рис. 2). Это может быть связано с тем, что в первые дни жизни (в условиях еще не сформировавшейся критической массы представителей нормобиоты) происходит интенсивное заселение кишечника различными условно-патогенными бактериями.

В образцах недоношенных новорожденных с ранним началом НЭК (подгруппа N1) отмечалось количественное снижение представленности *Enterococcus*, *Lacticaseibacillus*, *Clostridium* (табл. 4, рис. 4), *Fusobacterium*, *Limosilactobacillus*, *Agrococcus*, *Alkalibacterium*, *Ancrocorticia*, *Blautia*, *Brachy bacterium*, *Brevibacterium*, *Carnobacterium*, *Citricoccus*, *Flaviflexus*, *Garicola*, *Lactococcus*, *Microbacterium*, *Phocaeicola*, *Propionimicrobium*, *Ruoffia*, *Stenotrophomonas* по сравнению с подгруппой C1 в соответствующие сутки жизни (табл. 4).

Микробиом кишечника недоношенных новорожденных в образцах, взятых в более поздние сроки, имел больше общих черт (присутствие *Escherichia*, большая доля *Bifidobacterium* и *Lacticaseibacillus*, а также *Enterococcus*) с микробиомом доношенных новорожденных, чем с микробиомом недоношенных в более ранние сутки жизни (рис. 2).

В образцах кала недоношенных новорожденных с поздним началом НЭК (подгруппа N2) отмечена значимо более низкая представленность *Bifidobacterium* ($p = 0,027$) и *Streptococcus* ($p = 0,037$), чем в подгруппе сравнения в соответствующие сутки жизни (подгруппа C2) (рис. 4). Статистически значимых различий по качественному составу (ОШ) не выявлено.

У недоношенных новорожденных при позднем начале НЭК (подгруппа N2) отмечена значимо большая доля

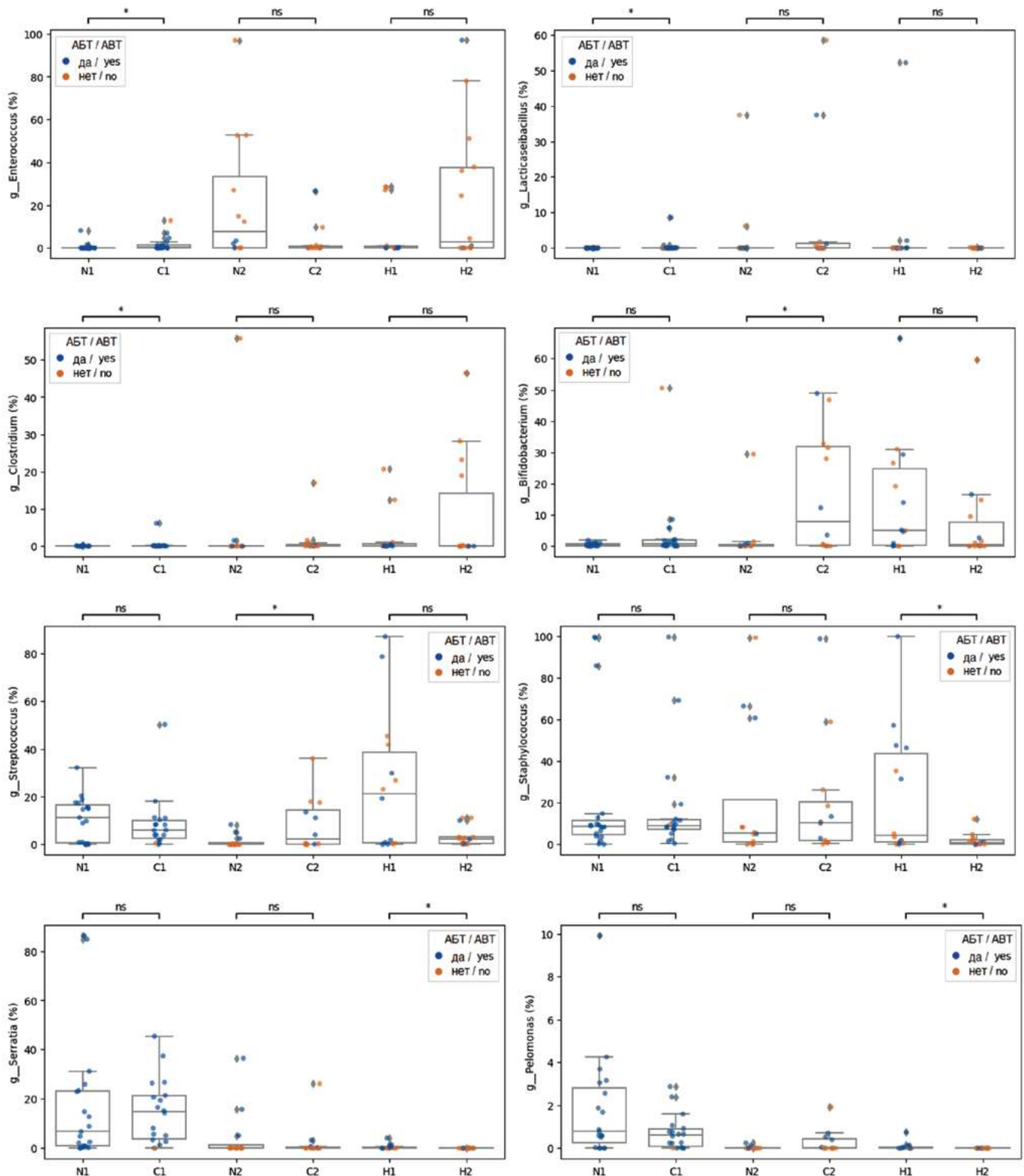


Рис. 4. Представленность родов бактерий в образцах кала новорожденных различных групп. N1 – подгруппа недоношенных новорожденных с ранним началом НЭК (1–7-е с.ж.); C1 – подгруппа сравнения недоношенных новорожденных без НЭК (2–7-е с.ж.); N2 – подгруппа недоношенных новорожденных с поздним началом НЭК (13–34-е с.ж.); C2 – подгруппа сравнения недоношенных новорожденных без НЭК (11–36-е с.ж.); H1 – группа доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС и НЭК; H2 – группа доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС без НЭК. Цветом обозначено проведение/отсутствие антибактериальной терапии (АБТ) на момент взятия образца.

Fig. 4. Abundance of bacterial genera in fecal specimens of neonates across different groups. (N1 – subgroup of preterm neonates with early-onset NEC (1–7 days of life); C1 – comparison subgroup of preterm neonates without NEC (2–7 days of life); N2 – subgroup of preterm neonates with late-onset NEC (13–34 days of life); C2 – comparison subgroup of preterm neonates without NEC (11–36 days of life); H1 – group of term neonates with ductus-dependent CHD and NEC; H2 – group of term neonates with ductus-dependent CHD without NEC). The color indicates the exposure/absence of antibiotic therapy at the time of specimen collection. NEC – necrotizing enterocolitis, CHD – congenital heart disease.

Enterococcus на момент дебюта заболевания, чем при раннем начале НЭК (подгруппа N1) (7,83% (0,09–46,15) vs. 0% (0–0,18) соответственно, $p = 0,0004$), в то время как между подгруппами сравнения недоношенных новорожденных в образцах, взятых в более поздние (подгруппа C2) и более ранние сутки жизни (подгруппа C1), различий не выявлено (0,23% (0–1,09) vs. 0,34% (0–1,91) соответственно, $p = 0,897$).

Кроме того, выявлены значимые различия в представленности некоторых бактериальных родов между недоношенными новорожденными с более длительным течением НЭК

и недоношенными новорожденными с менее длительным течением НЭК (табл. 5).

У доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС, у которых развился НЭК (группа H1), отмечалась более высокая представленность *Staphylococcus* ($p = 0,029$), *Serratia* ($p = 0,011$, ОШ = 14 (ДИ 95% 1,43–137,3)), *Pelomonas* (*Roseateles*) ($p = 0,017$) (рис. 4), *Methylobacterium* ($p = 0,017$) и *Nitrincola* ($p = 0,017$). Статистически значимых различий по качественному составу (ОШ) для *Staphylococcus*, *Pelomonas* (*Roseateles*), *Methylobacterium* и *Nitrincola* не выявлено.

Таблица 4. Различия в представленности (%) и различия по наличию/отсутствию бактерий различных родов в образцах кала у недоношенных новорожденных с ранним началом НЭК (подгруппа N1) в сравнении с недоношенными новорожденными без НЭК (подгруппа C1) в соответствующие сутки жизни. Представленность указана в виде медианы (25–75-го перцентилей)

Table 4. Differences in relative abundance (%) and presence / absence of bacterial genera in fecal specimen of preterm neonates with early-onset NEC (subgroup N1) and preterm neonates without NEC (subgroup C1) in corresponding days of life. Relative abundance is presented as median (25–75 percentiles)

Роды бактерий / Bacterial genera	Представленность (%) в подгруппе N1 / Relative abundance (%) in N1	Обнаружено у n детей N1 / Detected in n neonates of N1	Представленность (%) в подгруппе C1 / Relative abundance (%) in C1	Обнаружено у n детей C1 / Detected in n neonates of C1	Различия представленности (%), p / Differences of relative abundance (%), p	Различия по наличию/отсутствию, ОШ (95% ДИ) / Differences of presence/absence, OR (95% CI)
<i>Enterococcus</i>	0 (0–0,18)	6	0,34 (0–1,91)	12	0,025*	0,241 (0,04–1,09)
<i>Lactocaseibacillus</i>	0 (0–0)	1	0 (0–0,11)	6	0,025*	0,118 (0,01–1,15)
<i>Clostridium</i>	0 (0–0,07)	6	0,08 (0–0,15)	13	0,047*	0,187 (0,03–0,87)*
<i>Fusobacterium</i>	0 (0–0,08)	7	0,08 (0,03–0,18)	14	0,029*	0,176 (0,02–0,85)*
<i>Limosilactobacillus</i>	0 (0–0)	4	0,10 (0–0,58)	11	0,009*	0,179 (0,02–0,87)*
<i>Agrococcus</i>	0 (0–0)	3	0,10 (0–0,26)	11	0,017*	0,128 (0,01–0,68)*
<i>Alkalibacterium</i>	0 (0–0)	4	0,99 (0–1,98)	13	0,007*	0,111 (0,01–0,56)*
<i>Ancrocorticia</i>	0 (0–0)	1	0 (0–0,08)	8	0,005*	0,074 (0,01–0,68)*
<i>Blautia</i>	Не обнаружено	0	0 (0–0,005)	4	0,035*	0 (0–1,32)
<i>Brachybacterium</i>	0 (0–0,07)	6	0,81 (0–1,95)	13	0,007*	0,187 (0,03–0,87)*
<i>Brevibacterium</i>	0 (0–0,10)	5	3,42 (0,02–6,05)	14	0,003*	0,110 (0,01–0,56)*
<i>Carnobacterium</i>	0 (0–0)	4	0,38 (0–0,93)	13	0,006*	0,111 (0,01–0,56)*
<i>Citricoccus</i>	Не обнаружено	0	0 (0–0,08)	7	0,003*	0 (0–0,51)*
<i>Flaviflexus</i>	0 (0–0)	4	0,10 (0–0,27)	10	0,038*	0,223 (0,03–1,08)
<i>Garicola</i>	0 (0–0)	4	0,30 (0–0,58)	12	0,008*	0,142 (0,02–0,70)*
<i>Lactococcus</i>	0,01 (0–1,04)	10	3,01 (0,23–4,87)	15	0,009*	0,232 (0,03–1,23)
<i>Microbacterium</i>	0 (0–0,17)	7	0,21 (0,04–0,41)	15	0,008*	0,125 (0,01–0,66)*
<i>Phocaeicola</i>	0 (0–0)	1	0 (0–0,04)	8	0,009*	0,075 (0,01–0,68)*
<i>Propionimicrobium</i>	Не обнаружено	0	0 (0–0,01)	5	0,016*	0 (0–0,90)*
<i>Ruoffia</i>	0 (0–0)	4	0,21 (0–0,49)	13	0,005*	0,111 (0,01–0,56)*
<i>Stenotrophomonas</i>	0 (0–0)	2	0 (0–0,08)	7	0,029*	0,194 (0,01–1,27)

Значение p рассчитано по критерию Манна–Уитни; * $p < 0,05$; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал ОШ. p-value by Mann–Whitney U test; * $p < 0,05$; OR – odds ratio; 95% CI – 95% confidence interval for OR.

Таблица 5. Различия в представленности (%) и различия по наличию/отсутствию бактерий различных родов в образцах кала у недоношенных новорожденных с более длительным течением НЭК (n = 16) в сравнении с недоношенными новорожденными с менее длительным течением НЭК (n = 15). Представленность указана в виде медианы (25–75-го перцентилей)

Table 5. Differences in relative abundance (%) and presence / absence of bacterial genera in fecal specimen of preterm neonates with longer duration of NEC (n = 16) and preterm neonates with shorter duration of NEC (n = 15). Relative abundance is presented as median (25–75 percentiles)

Роды бактерий / Bacterial genera	Представленность (%) в подгруппе более длительного течения / Relative abundance (%) in subgroup of longer duration of NEC (n = 16)	Обнаружено у n детей / Detected in n neonates	Представленность (%) в подгруппе менее длительного течения НЭК / Abundance (%) in subgroup of shorter duration of NEC (n = 15)	Обнаружено у n детей / Detected in n neonates	Различия представленности (%), p / Differences of relative abundance (%), p	Различия по наличию/отсутствию, ОШ (95% ДИ) / Differences of presence/absence, OR (95% CI)
<i>Alkalibacterium</i>	0 (0–1,4)	6	0 (0–0)	1	0,014*	11,04 (1,06–585,40)*
<i>Brevibacterium</i>	0 (0–4,17)	6	0 (0–0)	2	0,047*	5,3 (0,72–65,60)
<i>Carnobacterium</i>	0 (0–0,48)	5	Не обнаружено	0	0,009*	inf (1,33-inf)*
<i>Flaviflexus</i>	0 (0–0,28)	6	Не обнаружено	0	0,004*	inf (1,86-inf)*
<i>Ruoffia</i>	0 (0–0,33)	6	Не обнаружено	0	0,004*	inf (1,86-inf)*
<i>Pseudoleptotrichia</i>	Не обнаружено	0	0 (0–0,08)	5	0,033*	0 (0–1,17)

Обсуждение

Более длительное течение НЭК ассоциировалось с более тяжелым соматическим статусом недоношенных новорожденных при рождении и в раннем неонатальном периоде. Необходимость проведения АБТ матери перед родами, усиления или смены стартовой АБТ в первые дни жизни, повторных курсов АБТ являлась предиктором более длительного течения НЭК у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении <1500 г. Антибиотики являются наиболее часто назначаемыми препаратами в отделениях интенсивной терапии новорожденных в связи с высоким риском инфекции, раннего неонатального сепсиса [11], что оказывает значимое влияние на формирование кишечной микробиоты младенцев. По данным нашего исследования, при раннем начале НЭК отмечена большая эффективность стартовой терапии НЭК и значимо меньшая длительность пневматоза кишечной стенки, меньшая длительность энтеральной паузы, в то время как при позднем начале НЭК значимо чаще требовалась смена или усиление стартовой АБТ, что, вероятно, связано с нарушением процесса колонизации кишечника вследствие подавления потенциально полезных бактерий и увеличения доли популяции потенциально патогенных бактерий (патобионтов), а также с ростом устойчивости бактерий к антибактериальным препаратам.

Большее разнообразие кишечной микробиоты у новорожденных, получавших АБТ, может быть следствием элиминации еще не успевшей стабилизироваться нормобиоты и занятием вакантной ниши условно-патогенными бактериями и патобионтами. Воздействие АБТ приводит к преобладанию факультативных анаэробов, таких как *Enterococcus* spp. [8, 35–37] и *Enterobacteriaceae* [38], а также к снижению доли *Bifidobacteriaceae* [4, 38] в микробиоме кишечника недоношенных новорожденных. Следует отметить, что на фоне АБТ нарушается физиологический процесс колонизации, и формирование нормальной микробиоты (ее «взросление») может сдвигаться на более поздние сроки [39, 40].

Ряд исследований продемонстрировали значимое снижение альфа-разнообразия кишечного микробиома у недоношенных новорожденных, получавших АБТ [8, 12, 37, 41]. Дисбиоз кишечника у недоношенных сохранялся вплоть до момента выписки из стационара. В то же время в некоторых исследованиях отмечено, что АБТ не оказывала длительного влияния на микробиом [4, 11]. Тем не менее проведение такой терапии ассоциировалось со значимым снижением доли бактерий, участвующих в синтезе и модификации нейроактивных метаболитов: *Veillonella* (синтез γ -аминомасляной кислоты (ГАМК)), *Bifidobacteriaceae* (деконъюгация желчных кислот – таурохолевой и гликохолевой – до холевой кислоты, участвующей в передаче сигналов ГАМК в головном мозге) [11]. K.Korpela et al. (2018) подчеркивают, что не у всех новорожденных применение АБТ оказывало влияние на состав микробиома. Так, доля *Staphylococcus* и *Enterobacter* кратковременно снижалась только у 37% младенцев в ответ на терапию аминогликозидами, а доля бифидобактерий временно снизилась у 58% детей [4].

Могут ли изменения кишечного микробиома, возникшие под влиянием АБТ, способствовать развитию НЭК? С одной

стороны, раннее начало АБТ может способствовать снижению риска НЭК, задерживая бактериальную колонизацию и позволяя незрелому кишечнику лучше адаптироваться к послеродовой среде [42]. В то же время раннее применение антибиотиков может предрасполагать к нарушению процесса колонизации кишечника вследствие подавления полезных бактерий и увеличения доли популяции потенциально патогенных бактерий, росту устойчивости бактерий к антибактериальным препаратам [42]. Еще одним фактором риска НЭК является колонизация кишечника патогенами и условно-патогенными микроорганизмами из среды отделений интенсивной терапии [42].

Длительность ранней эмпирической АБТ по-разному ассоциировалась с развитием НЭК или позднего неонатального сепсиса. Новорожденные, получавшие раннюю эмпирическую АБТ <72 ч, имели более низкий риск НЭК, чем при длительности терапии >72 ч (ОШ = 0,58 (0,35–0,96), $p = 0,03$) или же отсутствию терапии (ОШ = 0,39 (0,19–0,80); $p = 0,01$). В то же время каждый дополнительный день АБТ ассоциировался со снижением риска позднего неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных [43].

По данным ряда исследований, преобладание *Gamma-proteobacteria* в кишечном микробиоме может являться фактором риска НЭК у недоношенных новорожденных [14], однако характер микробной колонизации кишечника недоношенных может различаться в зависимости от сроков развития НЭК [44, 45]. При позднем начале НЭК в исследовании Y.Zhou et al. (2015) отмечалась тенденция к увеличению доли *Escherichia/Shigella* [44]. В более раннем исследовании A.L.Morrow et al. (2013) НЭК с более ранним началом (на 7–21-й день) характеризовался преобладанием *Bacilli*, преимущественно *Staphylococcus* spp. и *Enterococcus* spp. (взятие образцов проводилось на 4–9-й дни жизни), а НЭК с более поздним началом (на 19–39-й день) – преобладанием *Gammaproteobacteria*, преимущественно *Enterobacter* spp. и *Escherichia* spp. (взятие образцов проводилось на 10–16-й дни жизни) [45]. По данным проведенного нами исследования, в образцах кала недоношенных новорожденных, взятых в более ранние сроки (подгруппы N1, C1, 1–7-е сутки жизни) практически отсутствовали представители рода *Escherichia*, однако они были выявлены в образцах, взятых в более поздние сроки как у детей с НЭК, так и без НЭК. У доношенных новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС, у которых развился НЭК (группа H1), выявлена более высокая представленность не только *Gammaproteobacteria*, таких как *Serratia* и *Nitrocola*, но и *Alphaproteobacteria* (*Methylobacterium*) и *Betaproteobacteria* (*Pelomonas* (*Roseateles*)).

В нашем исследовании особенности микробиоты кишечника, связанные с НЭК, в большей степени были обусловлены меньшей долей потенциально полезных (пробиотических) *Bifidobacterium*, *Lactocaseibacillus* и *Limosilactobacillus* у недоношенных новорожденных с НЭК (они практически отсутствовали при раннем начале НЭК, кроме того, доля *Bifidobacterium* была значимо ниже при позднем НЭК в сравнении с группой недоношенных новорожденных без НЭК в соответствующие сутки жизни). Учитывая то, что бифидобактерии являются одними из первых микроорганизмов, колонизирующих кишечник новорожденного, активирующих защиту и участвующих

в созревании иммунной системы ребенка [46], уменьшение их численности может способствовать развитию НЭК, например за счет снижения продукции противовоспалительных метаболитов [47] или нарушения индукции негативных модуляторов Toll-подобных рецепторов 4 (TLR4), таких как SIGIRR, A20 и TOLLIP, способных подавлять воспалительную активность TLR4 [48]. Кроме того, представители родов *Bifidobacterium*, *Lactocaseibacillus* и *Limosilactobacillus* эффективно используются для создания пробиотиков с целью профилактики НЭК у недоношенных новорожденных и ускорения созревания кишечной микробиоты [49, 50].

Микробиом недоношенных новорожденных при позднем начале НЭК отличался большей долей *Enterococcus*, чем при раннем начале НЭК, при этом новорожденным чаще требовалась смена стартовой АБТ цефалоспоридами, усиление терапии ванкомицином, линезолидом. Данные об ассоциации *Enterococcus* с развитием НЭК у недоношенных новорожденных противоречивы. По данным P.Delaplain et al. (2019), различные штаммы *Enterococcus faecalis* могут как способствовать развитию НЭК, так и обладать защитными свойствами [51]. С.Tarracchini et al. (2021) выявили значимо более высокую долю *Escherichia* и *Enterococcus* в образцах кала у недоношенных новорожденных с НЭК в сравнении с недоношенными без НЭК [2]. Интересно, что в исследовании R.D.Zwittink et al. (2020) проведение АБТ способствовало увеличению относительной численности *Enterococcus* в течение первых 2 нед. жизни, что сопровождалось уменьшением доли *Bifidobacterium* и *Streptococcus* [36]. В нашем же исследовании более низкая представленность *Bifidobacterium* и *Streptococcus* наблюдалась у недоношенных новорожденных с поздним началом НЭК (подгруппа N2) на фоне в целом более высокого уровня *Enterococcus* (по сравнению с недоношенными новорожденными с ранним началом НЭК). Поскольку в подгруппе N2 новорожденным значимо реже проводилась АБТ на момент взятия образца фекалий, чем в подгруппе N1 (табл. 2), можно предположить, что конкурентное вытеснение *Bifidobacterium* и *Streptococcus* энтерококками в данном случае обусловлено другими причинами (отличными от АБТ) и является специфической особенностью микробиоты недоношенных новорожденных с поздним началом НЭК, возможно связанной с патогенезом заболевания.

Выявленные в нашем исследовании различия в представленности бактериальных родов в образцах фекалий на момент дебюта заболевания между недоношенными новорожденными с более длительным течением НЭК и недоношенными новорожденными с менее длительным течением НЭК продемонстрировали возможную связь с неблагоприятным течением заболевания ряда патобионтов/патогенов, таких как *Alkalibacterium* (ассоциирована с синдромом поликистозных яичников [52]), *Brevibacterium* (описан случай инфицирования вентрикулоперитонеального шунта у новорожденного, связанного с *Brevibacterium casei* [53]), *Flaviflexus* (*Flaviflexus massiliensis* недавно описан S.I.Traore et al. (2016) как новый вид, выделенный из образца стула девочки, страдающей квашиоркором [54]) и *Ruoffia* (*Facklamia*) (наличие бактерии в вагинальной микробиоте у беременных рассматривается как фактор риска развития раннего неонатального сепсиса [55]).

Заключение

По результатам нашего исследования и данным, полученным другими авторами, можно заключить, что дисбиоз кишечника может выступать в качестве предрасполагающего фона для развития НЭК, но не его основной причины. Развитие дисбиоза на фоне антимикробной терапии не является фактором, достаточным для развития НЭК; существенную роль играют состояние здоровья матери, особенности внутриутробного развития плода и раннего постнатального периода. Первые дни жизни сопряжены с контактом новорожденного с целым спектром условно-патогенных микроорганизмов и патобионтов. Ввиду высокого риска развития генерализованного инфекционного процесса у недоношенных и ослабленных новорожденных антибиотикопрофилактика/антибиотикотерапия на сегодняшний день является необходимой, хотя и вынужденной, мерой. Целесообразными представляются исследования, направленные на изучение клинической эффективности ранней коррекции дисбиоза на фоне назначения антибиотиков как подхода к предупреждению развития НЭК. В качестве потенциальных микробиом-модулирующих агентов для коррекции дисбиотических нарушений у новорожденных следует рассматривать пробиотики (прежде всего на основе представителей рода *Bifidobacterium* и семейства *Lactobacillaceae*) [49, 50, 56, 57], пребиотики (например, олигосахариды грудного молока, такие как 2'-фукозиллактоза) [58] и, возможно, некоторые метабиотики/постбиотики (например, на основе β-глюканов клеточной стенки *Saccharomyces cerevisiae* или индолмолочной кислоты, продуцируемой *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*) [47, 59]. Разрабатываются инновационные научно обоснованные подходы к парентеральному и энтеральному питанию недоношенных новорожденных [60]. В перспективе – профилактика НЭК с использованием мультиштаммовых живых биотерапевтических продуктов (например, STMC-106) [61] и фагов (фаговых коктейлей) [59].

Информация о финансировании

Работа была выполнена при поддержке РФФ (проект №22-25-00484).

Financial support

This work was supported by the Russian Science Foundation (Project No 22-25-00484).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declared no conflicts of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие родителей или законных представителей пациентов.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from the parents or legal representatives of the patients.

Литература / References

1. Чубарова АИ, Слабука НВ, Голоденко НВ, Эверстова ТН, Кыштымыв МВ. Некротизирующий энтероколит новорожденных с точки зрения педиатра. Часть 2. Диагностическая и прогностическая значимость клинических симптомов при некротизирующем энтероколите. Вопросы практической педиатрии. 2010;5(2):8-12. / Chubarova AI, Slabuka NV, Golodenko NV, Everstova TN, Kyshtymov MV. Necrotizing enterocolitis in the neonate from a pediatrician's point of view. Part 2. Diagnostic and prognostic significance of clinical symptoms in necrotizing enterocolitis. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2010;5(2):8-12 (In Russian).
2. Tarracchini C, Milani C, Longhi G, Fontana F, Mancabelli L, Pintus R, et al. Unraveling the Microbiome of Necrotizing Enterocolitis: Insights in Novel Microbial and Metabolomic Biomarkers. *Microbiol Spectr*. 2021 Oct 31; 9(2):e0117621. DOI: 10.1128/Spectrum.01176-21
3. Hosny M, Cassir N, La Scola B. Updating on gut microbiota and its relationship with the occurrence of necrotizing enterocolitis. *Human Microbiome Journal*. 2017;4:14-9. DOI: 0.1016/j.humic.2016.09.002
4. Korpela K, Blakstad EW, Moltu SJ, Strømme K, Nakstad B, Rønnestad AE, et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep*. 2018 Feb 6;8(1):2453. DOI: 10.1038/s41598-018-20827-x
5. Черненко ЮВ, Бочкова ЛГ, Панина ОС, Нечаев ВН. Факторы пренатального риска неонатального некротизирующего энтероколита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;6:56-60. / Chernenkov YuV, Bochkova LG, Panina OS, Nechaev VN. Prenatal risk factors for neonatal necrotizing enterocolitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;6: 56-60. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-56-60 (In Russian)
6. Hiltunen H, Collado MC, Ollila H, Kolari T, Tölkö S, Isolauri E, et al. Spontaneous preterm delivery is reflected in both early neonatal and maternal gut microbiota. *Pediatr Res*. 2022 Jun;91(7):1804-11. DOI: 10.1038/s41390-021-01663-8
7. Yang J, Hou L, Wang J, Xiao L, Zhang J, Yin N, et al. Unfavourable intrauterine environment contributes to abnormal gut microbiome and metabolome in twins. *Gut*. 2022 Dec;71(12):2451-2462. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326482
8. Wandro S, Osborne S, Enriquez C, Bixby C, Arrieta A, Whiteson K. The Microbiome and Metabolome of Preterm Infant Stool Are Personalized and Not Driven by Health Outcomes, Including Necrotizing Enterocolitis and Late-Onset Sepsis. *mSphere*. 2018 Jun 6;3(3):e00104-18. DOI: 10.1128/mSphere.00104-18
9. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. 2015 May 13;17(5):690-703. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.004
10. Lemme-Dumit JM, Song Y, Lwin HW, Hernandez-Chavez C, Sundararajan S, Viscardi RM, et al. Altered Gut Microbiome and Fecal Immune Phenotype in Early Preterm Infants With Leaky Gut. *Front Immunol*. 2022 Feb 23;13:815046. DOI: 10.3389/fimmu.2022.815046
11. Russell JT, Lauren Ruoss J, de la Cruz D, Li N, Bazacliu C, Patton L, et al. Antibiotics and the developing intestinal microbiome, metabolome and inflammatory environment in a randomized trial of preterm infants. *Sci Rep*. 2021 Jan 21; 11(1):1943. DOI: 10.1038/s41598-021-80982-6
12. Cetinbas M, Thai J, Filatava E, Gregory KE, Sadreyev RI. Long-term dysbiosis and fluctuations of gut microbiome in antibiotic treated preterm infants. *iScience*. 2023 Sep 22;26(10):107995. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107995
13. Brooks B, Olm MR, Firek BA, Baker R, Geller-McGrath D, Reimer SR, et al. The developing premature infant gut microbiome is a major factor shaping the microbiome of neonatal intensive care unit rooms. *Microbiome*. 2018 Jun 20; 6(1):112. DOI: 10.1186/s40168-018-0493-5
14. Kaplina A, Kononova S, Zaikova E, Pervunina T, Petrova N, Sitkin S. Necrotizing Enterocolitis: The Role of Hypoxia, Gut Microbiome, and Microbial Metabolites. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 27;24(3):2471. DOI: 10.3390/ijms24032471
15. He Y, Du W, Xiao S, Zeng B, She X, Liu D, et al. Colonization of fecal microbiota from patients with neonatal necrotizing enterocolitis exacerbates intestinal injury in germfree mice subjected to necrotizing enterocolitis-induction protocol via alterations in butyrate and regulatory T cells. *J Transl Med*. 2021 Dec 18;19(1):510. DOI: 10.1186/s12967-021-03109-5
16. Lindberg TP, Caimano MJ, Hagadorn JI, Bennett EM, Maas K, Brownell EA, et al. Preterm infant gut microbial patterns related to the development of necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Feb;33(3):349-358. DOI: 10.1080/14767058.2018.1490719
17. Olm MR, Bhattacharya N, Crits-Christoph A, Firek BA, Baker R, Song YS, et al. Necrotizing enterocolitis is preceded by increased gut bacterial replication, *Klebsiella*, and fimbriae-encoding bacteria. *Sci Adv*. 2019 Dec 11;5(12):eaax5727. DOI: 10.1126/sciadv.aax5727
18. Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome*. 2017 Mar 9;5(1):31. DOI: 10.1186/s40168-017-0248-8
19. Warner BB, Deych E, Zhou Y, Hall-Moore C, Weinstock GM, Sodergren E, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotizing enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. *Lancet*. 2016 May 7;387(10031):1928-36. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00081-7
20. Romano-Keeler J, Shilts MH, Tovchigrechko A, Wang C, Brucker RM, Moore DJ, et al. Distinct mucosal microbial communities in infants with surgical necrotizing enterocolitis correlate with age and antibiotic exposure. *PLoS One*. 2018 Oct 26; 13(10):e0206366. DOI: 10.1371/journal.pone.0206366
21. Rozé JC, Ancel PY, Lepage P, Martin-Marchand L, Al Nabhani Z, Delannoy J, et al. Nutritional strategies and gut microbiota composition as risk factors for necrotizing enterocolitis in very-preterm infants. *Am J Clin Nutr*. 2017 Sep; 106(3):821-830. DOI: 10.3945/ajcn.117.152967
22. Fu CY, Li LQ, Yang T, She X, Ai Q, Wang ZL. Autoinducer-2 May Be a New Biomarker for Monitoring Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Apr 9;10:140. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00140
23. Heida FH, van Zoonen AGJF, Hulscher JBF, Te Kiefte BJC, Wessels R, Kooi EMW, et al. A Necrotizing Enterocolitis-Associated Gut Microbiota Is Present in the Meconium: Results of a Prospective Study. *Clin Infect Dis*. 2016 Apr 1;62(7): 863-870. DOI: 10.1093/cid/ciw016
24. Ионов ОВ, Шарафутдинова ДР, Балашова ЕН, Киртбая АР, Костерина ЕЕ, Шакая МН, и др. Факторы, ассоциированные с развитием некротизирующего энтероколита у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении: ретроспективный анализ. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2023;11(1):28-41. / Ionov OV, Sharafutdinova DR, Balashova EN, Kirtbaya AR, Kosterina EE, Shakaya MN, et al. Necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants and associated risk factors: a retrospective analysis. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie (Neonatology: News, Opinions, Training)*. 2023;11(1):28-41. DOI: 10.33029/2308-2402-2023-11-1-28-41 (In Russian).
25. Siano E, Lauriti G, Ceccanti S, Zani A. Cardiogenic Necrotizing Enterocolitis: A Clinically Distinct Entity from Classical Necrotizing Enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg*. 2019 Feb;29(1):14-22. DOI: 10.1055/s-0038-1668144
26. Каплина АВ, Петрова НА, Никифоров ВГ, Первунина ТМ, Хавкин АИ, Маркова ЮА, и др. Некротизирующий энтероколит у новорожденных с врожденными пороками сердца: частота и факторы риска. Вопросы практической педиатрии. 2022;17(6):62-73. / Kaplina AV, Petrova NA, Nikiforov VG, Pervunina TM, Khavkin AI, Markova YuA, et al. Necrotizing enterocolitis in newborns with congenital heart defects: incidence and risk factors. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022;17(6):62-73. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-6-62-73 (In Russian).
27. Kaplina A, Zaikova E, Ivanov A, Volkova Y, Alkhova T, Nikiforov V, et al. Intestinal microbiome changes in an infant with right atrial isomerism and recurrent

- necrotizing enterocolitis: A case report and review of literature. World J Clin Cases. 2022 Oct 16;10(29):10583-99. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i29.10583
28. Feng D, Christensen JT, Yetman AT, Lindsey ML, Singh AB, Salomon JD. The microbiome's relationship with congenital heart disease: more than a gut feeling. J Congenit Heart Dis. 2021;5:5. DOI: 10.1186/s40949-021-00060-4
 29. Ellis CL, Bokulich NA, Kalanetra KM, Mirmiran M, Elumalai J, Haapanen L, et al. Probiotic administration in congenital heart disease: a pilot study. J Perinatol. 2013 Sep;33(9):691-7. DOI: 10.1038/jp.2013.41
 30. Salomon J, Ericsson A, Price A, Manithody C, Murry DJ, Chhonker YS, et al. Dysbiosis and Intestinal Barrier Dysfunction in Pediatric Congenital Heart Disease Is Exacerbated Following Cardiopulmonary Bypass. JACC Basic Transl Sci. 2021 Mar 3;6(4):311-327. DOI: 10.1016/j.jacbs.2020.12.012
 31. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathogenesis, classification, and spectrum of illness. Curr Probl Pediatr. 1987 Apr;17(4):219-88. DOI: 10.1016/0045-9380(87)90031-4
 32. Дорофеева ЕИ, Подуровская ЮЛ, Буров АА, Рюмина ИИ, Нароган МВ, Грошева ЕВ, и др. Диагностика и консервативное лечение новорожденных с некротизирующим энтероколитом (проект клинических рекомендаций). Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014;2:84-92. / Dorofeeva EI, Podurovskaya YuL, Burov AA, Ryumina II, Narogan MV, Grosheva EV, et al. Diagnostics and conservative treatment of newborns with necrotizing enterocolitis (project of clinical guidelines). Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie (Neonatology: News, Opinions, Training). 2014;2:84-92. (In Russian).
 33. 16S RefSeq records processing and curation. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/targetedloci/16S_process/
 34. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, committee on fetus and newborn, committee on infectious diseases. Management of Neonates Born at ≤ 34 6/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics. 2018 Dec;142(6):e20182896. DOI: 10.1542/peds.2018-2896
 35. Chang HY, Chiang Chiau JS, Ho YH, Chang JH, Tsai KN, Liu CY, et al. Impact of Early Empiric Antibiotic Regimens on the Gut Microbiota in Very Low Birth Weight Preterm Infants: An Observational Study. Front Pediatr. 2021 May 31;9:651713. DOI: 10.3389/fped.2021.651713
 36. Zwiittink RD, van Zoeren-Grobbe D, Renes IB, van Lingen RA, Norbruis OF, Martin R, et al. Dynamics of the bacterial gut microbiota in preterm and term infants after intravenous amoxicillin/ceftazidime treatment. BMC Pediatr. 2020 May 7;20(1):195. DOI: 10.1186/s12887-020-02067-z
 37. Lu S, Huang Q, Wei B, Chen Y. Effects of β -Lactam Antibiotics on Gut Microbiota Colonization and Metabolites in Late Preterm Infants. Curr Microbiol. 2020 Dec;77(12):3888-3896. DOI: 10.1007/s00284-020-02198-7
 38. Mulinge MM, Mwanza SS, Kabahweza HM, Wamalwa DC, Nduati RW. The impact of neonatal intensive care unit antibiotics on gut bacterial microbiota of preterm infants: a systematic review. Front Microbiomes. 2023;2:1180565. DOI: 10.3389/frmbi.2023.1180565
 39. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. Cell Host Microbe. 2015 May 13;17(5):553-64. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.006
 40. Петрова НА, Каплина АВ, Хавкин АИ, Первунина ТМ, Комличенко ЭВ, Никифоров ВГ, и др. Некротизирующий энтероколит: современные представления об этиопатогенезе с акцентом на микробиом и метаболом. Вопросы практической педиатрии. 2021;16(4):98-105. / Petrova NA, Kaplina AV, Khavkin AI, Pervunina TM, Komlichenko EV, Nikiforov VG, et al. Necrotizing enterocolitis: current concepts of etiopathogenesis with an emphasis on microbiome and metabolomics. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2021;16(4):98-105. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-4-98-105 (In Russian).
 41. Zhu WW, Li ZL. [Impact on the intestinal microbiota of early antibiotic treatment in preterm neonates]. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2018 Jul 2;56(7):505-510. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.07.007
 42. Cuna A, Morowitz MJ, Sampath V. Early antibiotics and risk for necrotizing enterocolitis in premature infants: A narrative review. Front Pediatr. 2023 Feb 14; 11:1112812. DOI: 10.3389/fped.2023.1112812
 43. Dierikx TH, Deianova N, Groen J, Vijlbrief DC, Hulzebos C, de Boode WP, et al. Association between duration of early empiric antibiotics and necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants: a multicenter cohort study. Eur J Pediatr. 2022 Oct;181(10):3715-3724. DOI: 10.1007/s00431-022-04579-5
 44. Zhou Y, Shan G, Sodergren E, Weinstock G, Walker WA, Gregory KE. Longitudinal Analysis of the Premature Infant Intestinal Microbiome Prior to Necrotizing Enterocolitis: A Case-Control Study. PLoS One. 2015 Mar 5;10(3):e0118632. DOI: 10.1371/journal.pone.0118632
 45. Morrow AL, Lagomarcino AJ, Schibler KR, Taft DH, Yu Z, Wang B, et al. Early microbial and metabolomic signatures predict later onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Microbiome. 2013 Apr 16;1(1):13. DOI: 10.1186/2049-2618-1-13
 46. Хавкин АИ, Бухарин ОВ, Перунова НБ, Иванова ЕВ, Ситкин СИ. Биологические свойства и симбиотические взаимоотношения бифидобактерий человека. Вопросы практической педиатрии. 2023;18(2):54-64. / Khavkin AI, Bukharin OV, Perunova NB, Ivanova EV, Sitkin SI. Biological properties and symbiotic relationships of human bifidobacteria. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2023;18(2):54-64. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-2-54-64 (In Russian).
 47. Meng D, Sommella E, Salviati E, Campiglia P, Ganguli K, Djebali K, et al. Indole-3-lactic acid, a metabolite of tryptophan, secreted by *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* is anti-inflammatory in the immature intestine. Pediatr Res. 2020 Aug;88(2):209-217. DOI: 10.1038/s41390-019-0740-x
 48. Sampath V, Martinez M, Caplan M, Underwood MA, Cuna A. Necrotizing enterocolitis in premature infants – A defect in the brakes? Evidence from clinical and animal studies. Mucosal Immunol. 2023 Apr;16(2):208-220. DOI: 10.1016/j.mucimm.2023.02.002
 49. Uberos J, Campos-Martinez A, Fernandez-Marín E, Millan IC, Lopez AR, Blanca-Jover E. Effectiveness of two probiotics in preventing necrotising enterocolitis in a cohort of very-low-birth-weight premature new-borns. Benef Microbes. 2022 Feb 28;13(1):25-31. DOI: 10.3920/BM2021.0088
 50. Samara J, Moossavi S, Alshaikh B, Ortega VA, Pettersen VK, Ferdous T, et al. Supplementation with a probiotic mixture accelerates gut microbiome maturation and reduces intestinal inflammation in extremely preterm infants. Cell Host Microbe. 2022 May 11;30(5):696-711.e5. DOI: 10.1016/j.chom.2022.04.005
 51. Delaplain PT, Bell BA, Wang J, Isani M, Zhang E, Gayer CP, et al. Effects of artificially introduced *Enterococcus faecalis* strains in experimental necrotizing enterocolitis. PLoS One. 2019 Nov 1;14(11):e0216762. DOI: 10.1371/journal.pone.0216762
 52. Hassan S, Kaakinen MA, Draisma H, Zudina L, Ganie MA, Rashid A, et al. *Bifidobacterium* Is Enriched in Gut Microbiome of Kashmiri Women with Polycystic Ovary Syndrome. Genes (Basel). 2022 Feb 18;13(2):379. DOI: 10.3390/genes13020379
 53. Øvsthus KK, Sjøvik K, Lier T, Klingenberg C. Antibiotic Therapy of an Infant With a *Brevibacterium casei* Ventriculoperitoneal Shunt Infection. Pediatr Infect Dis J. 2021 Dec 1;40(12):e519-e520. DOI: 10.1097/INF.0000000000003267
 54. Traore SI, Khelaiffa S, Fournier PE, Raoult D. '*Flaviflexus massiliensis*', a new bacterial species isolated from the human gut. New Microbes New Infect. 2016 Jul 29;14:8-9. DOI: 10.1016/j.nmni.2016.07.011
 55. Dos Anjos Borges LG, Pastuschek J, Heimann Y, Dawczynski K; PEONS study group; Schleußner E, Pieper DH, Zöllkau J. Vaginal and neonatal microbiota in pregnant women with preterm premature rupture of membranes and consecutive early onset neonatal sepsis. BMC Med. 2023 Mar 13;21(1):92. DOI: 10.1186/s12916-023-02805-x

56. Чубарова АИ, Шаряфетдинова ГР. Опыт применения препарата комбинации пробиотических штаммов бифидо- и лактобактерий у недоношенных новорожденных в отделениях реанимации и интенсивной терапии для новорожденных. Вопросы детской диетологии. 2017;15(4):5-13. / Chubarova AI, Sharyafetdinova GR. An experience of using a preparation containing combined probiotic strains of bifidobacteria and lactobacilli in premature newborns in neonatal resuscitation and intensive care units. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2017;15(4):5-13. DOI: 10.20953/1727-5784-2017-4-5-13 (In Russian).
57. Саркисян ЕА, Шумилов ПВ, Никогосян КВ, Хандамирова ОО, Демьянова ТГ. Современные подходы к профилактике некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных. Вопросы детской диетологии. 2022;20(3):20-29. / Sarkisyan EA, Shumilov PV, Nikoghosyan KV, Khandamirova OO, Demyanova TG. Current approaches to prevention of necrotizing enterocolitis in premature newborns. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2022;20(3):20-29. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-3-20-29 (In Russian).
58. Abbas S, Keir AK, Makrides M, Klein LD, Grzeskowiak LE, McPhee AJ, et al. Tailoring Human Milk Oligosaccharides to Prevent Necrotising Enterocolitis Among Preterm Infants. *Front Nutr*. 2021 Jul 29;8:702888. DOI: 10.3389/fnut.2021.702888
59. Wilson A, Bogie B, Chaaban H, Burge K. The Nonbacterial Microbiome: Fungal and Viral Contributions to the Preterm Infant Gut in Health and Disease. *Microorganisms*. 2023 Mar 31;11(4):909. DOI: 10.3390/microorganisms11040909
60. Саркисян ЕА, Шумилов ПВ, Никогосян КВ, Хандамирова ОО, Демьянова ТГ. Современные принципы организации питания недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Вопросы детской диетологии. 2022;20(2):58-73. / Sarkisyan EA, Shumilov PV, Nikoghosyan KV, Khandamirova OO, Demyanova TG. Current nutritional strategies for preterm infants with very low and extremely low birth weight. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2022;20(2):58-73. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-2-58-73 (In Russian).
61. Project Grant R43AI179503. Available from: <https://govtribe.com/award/federal-grant-award/project-grant-r43ai179503>

Информация о соавторах:

Азаров Даниил Валерьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИГ эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова; научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии Института экспериментальной медицины; ассистент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова
ORCID: 0000-0003-2483-5144

Петрова Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова
ORCID: 0000-0002-0479-0850

Первунина Татьяна Михайловна, доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии, заведующая кафедрой перинатологии и педиатрии Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова
ORCID: 0000-0001-9948-7303

Петров Дмитрий Владимирович, заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии для детей Клиники материнства и детства Перинатального центра Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова
ORCID: 0000-0002-9497-656X

Зверева Анна Александровна, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии для детей Клиники материнства и детства Перинатального центра Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова
ORCID: 0009-0009-3563-4824

Никифоров Владимир Гивиевич, заведующий отделением анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии для детей кардиохирургического профиля Клиники материнства и детства Перинатального центра Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова
ORCID: 0000-0002-9790-7906

Вагина Елена Сергеевна, заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей (II этап выхаживания) Клиники материнства и детства Перинатального центра Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова
ORCID: 0009-0004-2869-3475

Федосеева Татьяна Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова
ORCID: 0000-0002-2332-4150

Симакова Наталья Леонидовна, врач-неонатолог отделения физиологии новорожденных с палатой интенсивной терапии Клиники материнства и детства Перинатального центра Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова
ORCID: 0009-0008-6926-7068

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии; главный научный сотрудник отдела педиатрии Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета
ORCID: 0000-0001-7308-7280

Ситкин Станислав Игоревич, кандидат медицинских наук, заведующий НИГ эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М.Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова; ведущий научный сотрудник научной группы «Метаболомика неинфекционных заболеваний» Института экспериментальной медицины
ORCID: 0000-0003-0331-0963

Information about co-authors:

Daniil V. Azarov, MD, PhD, Scientific Researcher, Epigenetics and Metagenomics Research Group of the Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre; Scientific Researcher of the Institute of Experimental Medicine; Assistant Professor of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology of the I.I.Mechnikov North-Western State Medical University
ORCID: 0000-0003-2483-5144

Natalia A. Petrova, MD, PhD, Head of the Research Laboratory of Physiology and Pathology of Newborns, Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre
ORCID: 0000-0002-0479-0850

Tatiana M. Pervunina, MD, PhD, DSc, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre
ORCID: 0000-0001-9948-7303

Dmitry V. Petrov, MD, Head of the Neonatal Intensive Care Unit of the Almazov National Medical Research Centre
ORCID: 0000-0002-9497-656X

Anna A. Zvereva, Anesthesiologist and Intensive Care Specialist of the Neonatal Intensive Care Unit of the Almazov National Medical Research Centre
ORCID: 0009-0009-3563-4824

Vladimir G. Nikiforov, MD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care for Children in Cardiac Surgery of the Almazov National Medical Research Centre
ORCID: 0000-0002-9790-7906

Elena S. Vagina, MD, Head of Neonatal and Preterm Special Care Unit (2nd Stage Care) of the Almazov National Medical Research Centre
ORCID: 0009-0004-2869-3475

Tatyana A. Fedoseeva, MD, Senior Researcher of Research Laboratory of Physiology and Diseases of Newborns of the Almazov National Medical Research Centre
ORCID: 0000-0002-2332-4150

Natalia L. Simakova, Neonatologist of Department of Neonatal Physiology with an ICU Ward of the Almazov National Medical Research Centre
ORCID: 0009-0008-6926-7068

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow Regional Centre of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region; Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases of the Institute of Medicine of the Belgorod National Research University
ORCID: 0000-0001-7308-7280

Stanislav I. Sitkin, MD, PhD, Head of the Epigenetics and Metagenomics Research Group of the Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre; Associate Professor of the S.M.Ryssa Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics of the I.I.Mechnikov North-Western State Medical University; Leading Researcher of the Institute of Experimental Medicine
ORCID: 0000-0003-0331-0963