

Статья поступила в редакцию 18.08.2023 г.

Маханёк А.А., Чистякова Г.Н., Устюжанин А.В., Ремизова И.И.
Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества,
г. Екатеринбург, Россия

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ В СРОКЕ ОТ 28 ДО 32 НЕДЕЛЬ, КИШЕЧНИК КОТОРЫХ КОЛОНИЗИРОВАН *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* С РАЗЛИЧНЫМ НАБОРОМ ГЕНОВ

Цель исследования – оценить особенности течения неонатального периода недоношенных детей, рожденных в сроке от 28 недель до 32 недель, кишечник которых колонизирован *Klebsiella pneumoniae* с различным набором генов.

Материалы и методы. Проведено клинико-лабораторное обследование 25 новорожденных гестационного возраста 28-32 недели, кишечник которых колонизирован *Klebsiella pneumoniae* (KP). В зависимости от генотипа штаммов дети были подразделены на три группы: 1-я группа – недоношенные, колонизированные KP геном uge (n = 6), 2-я – uge + fim (n = 12), 3-я – kfu + uge + fim (n = 7).

Результаты. В статье приведены данные о течении неонатального периода у детей с KP с различным набором генов. Показано, что антропометрические данные при рождении во всех трех группах были сопоставимы, оценка по шкале Апгар была ниже у детей, колонизированных KP с генами uge + fim. Наименьшее количество клинических проявлений имели недоношенные новорожденные с KP uge+. Ведущими симптомами во 2-й и 3-й группах являлись метеоризм и срыгивания. Показано, что у наблюдаемых детей, выделяющих с калом KP с двумя и тремя генами факторов вирулентности, отмечаются более низкие показатели красной крови. У обследованных новорожденных, носителей KP с изолированным геном uge, эрадикация возбудителя происходила в условиях стационара, и они в большинстве случаев выписывались с более разнообразным микробиоценозом кишечника за счет присутствия других представителей микробиоты, в отличие от детей 2-й и 3-й групп.

Заключение. Учитывая, функциональную незрелость иммунной системы недоношенных и воздействие экзогенных факторов, в частности KP, дети, колонизированные данным штаммом с генетическим профилем uge + fim и kfu + uge + fim, составляют группу риска по реализации клебсиеллезной инфекции. Следовательно, за пациентами, которые являются бактериовыделителями, необходимо дальнейшее клиническое наблюдение.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные; *Klebsiella pneumoniae*; гены факторов вирулентности; течение неонатального периода; состояние здоровья детей

Mahanek A.A., Chistyakova G.N., Ustyuzhanin A.V., Remizova I.I.

Urals Research Institute for the Protection of Maternity and Infancy,
Yekaterinburg, Russia

FEATURES OF THE COURSE OF THE NEONATAL PERIOD OF PREMATURE INFANTS BORN AT 28 TO 32 WEEKS, WHOSE INTESTINES ARE COLONIZED BY *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* WITH DIFFERENT SETS OF GENES

The aim of the research – to evaluate the features of the neonatal period of premature infants born at 28 weeks to 32 weeks, whose intestines are colonized by *Klebsiella pneumoniae* with a different set of genes.

Materials and methods. A clinical and laboratory examination of 25 newborns of gestational age 28-32 weeks, whose intestines were colonized by KP, was carried out. Depending on the genovariant of the strains, the children were divided into three groups: group 1 – premature, colonized by the KP gene uge (n = 6), 2nd – uge + fim (n = 12), 3rd – kfu + uge + fim (n = 7).

Results. The article presents data on the course of the neonatal period in children with CD with a different set of genes. It was shown that the anthropometric data at birth in all three groups were comparable, the Apgar score was lower in children colonized by KP with uge + fim genes. Premature newborns with KP uge+ had a smaller number of clinical manifestations. The leading symptoms in groups 2 and 3 were flatulence and regurgitation. It is shown that the observed children who secrete KR – with two and three virulence factor genes with feces have lower red blood counts. In the studied newborn carriers of CD with an isolated uge gene, the pathogen eradication occurred in a hospital setting, and in most cases they were discharged with a more diverse intestinal microbiocenosis due to the presence of other representatives of the microbiota, unlike children of the 2nd and 3rd groups.

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2023-4-18-24



FQEUYU

Маханёк А.А., Чистякова Г.Н., Устюжанин А.В., Ремизова И.И. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ В СРОКЕ ОТ 28 ДО 32 НЕДЕЛЬ, КИШЕЧНИК КОТОРЫХ КОЛОНИЗИРОВАН *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* С РАЗЛИЧНЫМ НАБОРОМ ГЕНОВ // Мать и Дитя в Кузбассе. 2023. №4(95). С. 18-24.



Conclusion. Taking into account the functional immaturity of the immune system of premature infants and the impact of exogenous factors, in particular CD, children colonized by this strain with the genetic profile of *uge + fim* and *kfu + uge + fim* constitute a risk group for the implementation of klebsiella infection. Therefore, further clinical observation is necessary for patients who are bacterial isolators.

Key words: preterm infants; *Klebsiella pneumoniae*; virulence factor genes; neonatal period; state of health of children

Становление нормального микробиоценоза кишечника представляет собой сложный многоэтапный процесс. Еще несколько лет назад предполагалось, что кишечник новорожденного внутриутробно «стерильный» и его колонизация начинается сразу после родоразрешения [1-2]. Однако, благодаря внедрению в микробиологические исследования молекулярно-генетических методов, появились данные о том, что из мекония удалось выделить и секвенировать ДНК некультивируемых или трудно культивируемых на питательных средах микроорганизмов, что доказывает факт того, что заселение желудочно-кишечного тракта происходит внутриутробно [3-4]. На формирование микробиоты кишечника оказывают влияние факторы как со стороны матери (очаги хронической инфекции, нарушение микробиоценоза родовых путей, использование антибактериальных препаратов в течение беременности, родоразрешение путем операции кесарева сечения, патология беременности), так и со стороны ребенка (недоношенность, позднее прикладывание к груди матери, патология перинатального периода и использование антимикробных препаратов, инвазивные манипуляции, длительное пребывание на всех этапах выхаживания) [5-8].

В педиатрии отмечают высокую частоту распространенности нарушения микробного состава кишечника [9]. В настоящее время в неонатологии изучение процессов становления кишечного микробиоценоза является приоритетным, поскольку его формирование определяет развитие инфекционной и неинфекционной патологии в будущем [10-12].

Рост инфекционной патологии, вызванной представителями семейства *Enterobacteriaceae*, остается одним из актуальных вопросов в медицине [13-14], в том числе и в педиатрической практике. *Klebsiella pneumoniae* (КР) — грамотрицательный микроорганизм, который колонизирует дыхательные, мочевыделительные пути, а также органы желудочно-кишечного тракта.

Развитие клебсиеллезной инфекции встречается повсеместно. По данным отчета эпиднадзора Китая, в период с 2005 до 2021 гг. отмечается резкое увеличение распространенности КР (в 11 раз), причем частота выявления данного микроорганизма значительно чаще наблюдается у детей, чем у взрослых [15]. Среди новорожденных частота колонизации кишечника КР варьирует от 74 % до 85,32 %, а на долю развития инфекционно-воспалительных заболеваний приходится в педиатрических стационарах — от 24,5 % до 48 % среди других возбудителей [16-18].

Указанный вид бактерий обладает различными генами вирулентности [19]. Одним из факторов вирулентности КР является липополисахарид, уча-

ствующий в стабилизации наружной мембраны, который также выполняет защитную функцию, противодействуя компонентам иммунитета макроорганизма (система комплимента, фагоциты). Ген *uge* отвечает за участие в синтезе липополисахарида (кодирует фермент уридин-дифосфат-галактуронат-4-эмпипазу). При разрушении клеточной стенки бактерии обеспечивает выход эндотоксина в кровь и, как следствие, обуславливает развитие эндотоксического шока [19-21]. Для адгезии («прилипания») на слизистой оболочке кишечника хозяина КР необходимы фимбрии, что способствует колонизации и реализации патогенного потенциала. Выделяют 2 типа фимбрий: 1-й тип (кодируются геном *fim*) и 3-й тип (кодируется генным кластером *mrk*) [18, 20]. Следующим фактором вирулентности являются сидерофоры (энтеробактин, сальмохелин, аэробактин, иерсиниобактин). Для жизнедеятельности и активного метаболизма КР необходимо трехвалентное железо (Fe^{3+}). Сидерофоры, секретируемые бактериями, поглощают ионы железа и обладают большей способностью к его связыванию, чем собственные белки хозяина [22-23], что приводит к лишению железа клеток человека и метаболическим нарушениям, вплоть до клеточной гибели [23]. Главная роль, обеспечивающая связывание и утилизацию железа, принадлежит гену вирулентности *kfu* [24].

Изучение генетического разнообразия, связанные с вирулентностью микроорганизма, вносят вклад в патогенез клебсиеллезной инфекции и понимание процесса перехода колонизации в транслокацию в неонатальном периоде. Таким образом, в зарубежной и отечественной литературе имеются данные, касающиеся микробиологической характеристики и значения факторов патогенности КР; крайне мало работ, посвященных изучению влияния вирулентности КР на клиническую адаптацию у детей, рожденных значительно преждевременно (28-32 недель гестации, согласно рекомендациям ВОЗ), что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования — оценить особенности течения неонатального периода недоношенных детей, рожденных в сроке от 28 недель до 32 недель, кишечник которых колонизирован *Klebsiella pneumoniae* с различным набором генов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 25 недоношенных новорожденных в сроке гестации 28-32 недели, кишечник которых колонизирован КР, разделенных на группы в зависимости от геновариантов штаммов: 1-ю группу составили дети с выделенным геном *uge*

в штамме КР ($n = 6$), 2-ю – новорожденные, имеющие одновременное сочетание генов *uge + fim* ($n = 12$), 3-ю группу – дети с сочетанием трех генов *kfu + uge + fim* ($n = 7$).

Исследование включало оценку результатов клинического обследования, основных лабораторных и микробиологических данных у недоношенных детей. Клинический анализ крови определяли на гематологическом анализаторе «ABX Micros 60-OT18». Оценка биохимических показателей крови проводилась с помощью автоматического биохимического анализатора «Sapphire 400» и тест-наборов фирмы «Mindray». Для идентификации микроорганизмов использовался автоматический анализатор VITEK 2 compact. Детекция генов *uge*, *fim* и *kfu* осуществлялась путем полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием реагентов и праймеров для каждого гена.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007 для Windows, Statistica 6.0, IBM SPSS Statistics 26. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали относительную величину (проценты) и абсолютное значение. Статистическую значимость определяли с использованием точного критерия Фишера, критерия хи-квадрат (χ^2).

В случае подчинения признака закону нормального распределения данные были выражены в виде средней величины (M) и стандартного отклонения. В случае несоответствия признака закону нормального распределения данные представляли в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го перцентилей, P_{25} и P_{75}). Уровень значимости (p) был установлен как $p < 0,05$.

У всех матерей недоношенных детей было получено добровольное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных и медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ № 226 от 19.06.2003 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все женщины, родившие недоношенных детей, были сопоставимы по возрасту, акушерско-гинекологическому анамнезу, течению беременности и соматической патологии.

Родоразрешение женщин в большинстве случаев проводили путем операции кесарево сечение (в 100 % случаев 1-й и 3-й группах и в 91,7 % – во 2-й группе). Антропометрические данные в сравниваемых группах не имели статистических различий.

Согласно полученным результатам клинического состояния установлено, что наименьшие показатели шкалы Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни наблюдались у детей, колонизированных КР с комбинацией

двух генов (*uge + fim*), что отражает тяжесть перенесенной асфиксии (табл. 1).

Достоверных различий при сравнении одного и сочетании трех генов в штаммах КР у детей на 1-й и 5-й минутах жизни не выявлено.

При оказании первичной реанимационной помощи в условиях операционно-родового блока ИВЛ не проводилась у детей, колонизированных *K. pneumoniae* с геном *uge*, у новорожденных с комбинацией 2-х генов использовалась в 58,3 % случаев, 3-х генов – в 50 %. Необходимо отметить, что в большинстве наблюдений у этих детей ИВЛ проводилась через эндотрахеальную трубку. Респираторная поддержка методом ВНСРАР применялась всем обследованным детям, однако по времени (в часах) менее длительно наблюдалась у детей с КР с комбинацией трех генов – 23 (15,5-24) часа против 48 (46,5-57,75) гена *uge* ($p = 0,002$) и 47,5 (23,25-110) часов *uge + fim* против гена *uge* ($p = 0,076$).

Структура заболеваемости в раннем и позднем неонатальном периодах была сопоставима у всех недоношенных. Тем не менее, у детей со штаммами КР *uge* инфекционно-воспалительные заболевания, такие как пневмония и инфекция, специфичная для перинатального периода, не были зарегистрированы, а у новорожденных с КР геновариантами *uge + fim* или *kfu + uge + fim* пневмония встречалась в 41,67 % и в 42,86 %, ВУИ – в 41,67 % и 28,57 % случаев.

Необходимо подчеркнуть, что у 3-х новорожденных (25 %) при сочетании в штаммах КР двух генов факторов вирулентности *uge + fim* на фоне относительного благополучия в возрасте $23,66 \pm 4,04$ суток жизни была отмечена отрицательная динамика, что потребовало перевода в ОРИТН для коррекции витальных функций и лечения инфекционного процесса. Клиническая картина представляла собой наличие симптомов интоксикации (вялости, срыгивания, гипертермии, увеличение мраморности кожного покрова), апноэ с нарастанием кислородной зависимости, метеоризма. При исследовании гемокультуры у двух детей идентифицирована КР, выставлен диагноз сепсис ($p > 0,05$), который является одной из самых тяжелых форм клебсиеллезной инфекции в неонатологии. У остальных детей (75 %), кишечник которых колонизирован КР в изолированной форме или сочетании генов, генерализованное развитие процесса не наблюдалось.

В таблице 2 представлены данные клинической картины при синдроме нарушения микрофлоры кишечника у детей с КР с различными генотипами.

При сравнении клинических проявлений у детей с КР и различным набором генов в штаммах установлено, что наименьшее их количество наблюдалось с изолированным геном *uge*. Явления метеоризма, наличие двух и более признаков в большинстве случаев беспокоили детей при колонизации кишечника КР с различной комбинацией генов.

Другим симптомом, указывающим на нарушение микрофлоры кишечника, является срыгивание, которое практически в 2 раза чаще наблюдалось у

детей со штаммами uge + fim и kfu + uge + fim. Нарушение стула регистрировалось в каждой группе у недоношенных новорожденных. Наличие жидкого стула отмечалось редко. Запоры у исследованных детей встречались примерно с одинаковой частотой. Следует отметить, что проявления эксикоза не наблюдались во всех трех группах. Определение в фекалиях новорожденных условно-патогенной микрофлоры (в данном случае КР) и наличие диспепсических расстройств свидетельствует о нарушении функционального состояния кишечника.

При анализе данных общего анализа крови на момент идентификации КР в фекалиях недоношенных выявлены статистические различия показателей красной крови (уровня эритроцитов, гемоглобина и

гематокрита) между детьми с штаммами бактерий с геном uge и сочетанием генов uge + fim и kfu + uge + fim (табл. 3).

При анализе результатов гематологических показателей эритроцитов, гемоглобина и гематокрита выявлено, что их уровень был достоверно ниже при сочетании двух (uge + fim) и трех (kfu + uge + fim) генов, чем у недоношенных детей, штаммы которых содержали изолированный ген uge. Получены данные о снижении уровня гемоглобина у детей при сочетании kfu + uge + fim у КР. Возможно, это связано с патогенным потенциалом самого гена kfu, его способностью обеспечить утилизацию железа, тем самым усугубляя течение анемии недоношенных.

Таблица 1
Оценка по шкале Апгар у недоношенных детей с различным набором генов, Me (P25–P75)

Table 1
Apgar score in premature infants with different sets of genes, Me (P25–P75)

Оценка по шкале Апгар	1-я группа, uge (n = 6)	2-я группа, uge + fim (n = 12)	p	1-я группа, uge (n = 6)	3-я группа, kfu + uge + fim (n = 7)	p
1-я минута	6 (5,25-6)	4 (4-6)	0,028	6 (5,25-6)	6 (5,5-6)	0,876
5-я минута	7 (7-7)	6 (6-7)	0,007	7 (7-7)	7 (6,5-7)	0,321

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами.

Note: p – level of statistical significance between groups.

Таблица 2
Клиническая картина у детей с КР с различными генотипами при синдроме нарушения микрофлоры кишечника

Table 2
Clinical picture in children with CD with different genotypes with intestinal microflora disorder syndrome

Показатели	uge (n = 6)		uge + fim (n = 12)		p	uge (n = 6)		kfu + uge + fim (n = 7)		p
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
	Срыгивание	1	16,7	7		58,3	0,152	1	16,7	
Трудности с расширением энтерального объема	0	0	5	41,7	0,114	0	0	2	28,6	0,462
Метеоризм	3	50,0	12	100,0	0,025	3	50,0	6	85,7	0,266
Запоры	3	50,0	8	66,7	0,627	3	50,0	3	42,9	1,000
Жидкий стул	1	16,7	4	33,3	0,615	1	16,7	2	28,6	1,000
Два и более клинических проявлений	2	33,3	12	100,0	0,005	2	33,3	5	71,4	0,286

Примечание: Общее количество наблюдений не соответствует 100% вследствие выявления нескольких патологических признаков у одного и того же ребенка; p – уровень статистической значимости различий между группами детей с различными генотипами (точный критерий Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йетса).

Note: The total number of observations does not correspond to 100% due to the detection of several pathological signs in the same child; p – level of statistical significance of differences between groups of children with different genotypes (Fisher's exact test and χ^2 test with Yates' correction).

Таблица 3
Уровень показателей красной крови у недоношенных детей с различными генами в штаммах КР, M ± m

Table 3
Level of red blood parameters in premature infants with different genes in KP strains, M ± m

Показатели	uge (n = 6)	uge + fim (n = 12)	p	uge (n = 6)	kfu + uge + fim (n = 7)	p
Hb, г/л	165,33 ± 7,09	118,25 ± 5,09	0,0001	165,33 ± 7,09	131,33 ± 3,99	0,0002
Er, 1012/л	4,63 ± 0,51	3,42 ± 0,14	0,0001	4,63 ± 0,51	3,82 ± 0,20	0,007
Ht, %	48,46 ± 2,31	34,38 ± 1,43	0,0001	48,46 ± 2,31	38,55 ± 1,03	0,0004

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами детей с различными генотипами.

Note: p – level of statistical significance of differences between groups of children with different genotypes.

В биохимическом анализе крови значимых отличий у наблюдаемых недоношенных не выявлено.

Средние показатели прибавки массы тела в течение неонатального периода и перед выпиской у всех исследуемых детей с КР с различным набором генов были сопоставимы ($p > 0,05$).

Нами была оценена длительность колонизации кишечника КР на момент нахождения в условиях стационара на всех этапах выхаживания. Колонизация кишечника КР у детей с геном *uge* была значительно короче, чем при комбинации генов, которые в своей совокупности имели ген *fim* – 10,0 (8,5-12) против 22 (15,25-26,75) суток ($p = 0,026$). Наличие у ребенка КР с *uge + fim* коррелировало с нарушением микрофлоры кишечника ($r = 0,31$, $p = 0,036$).

Перед выпиской у недоношенных новорожденных проводилось бактериологическое исследование фекалий с целью динамической оценки состояния микробиоты кишечника и возможной эрадикации КР. Из стационара чаще выписывались дети с КР, имеющие два гена *uge* и *fim* (75 %), чем с одним геном *uge* (0 %, $p < 0,05$). Аналогичная ситуация с сохранением КР в кишечнике наблюдалась у детей с тремя генами (85,71 %, $p < 0,05$). Следует отметить, что у детей с геном *uge* в 66,7 % случаев наблюдалась элиминация данного микроорганизма путем вытеснения другим штаммом семейства энтеробактерий (66,7 % против 0 % и 14,28 % в группах с комбинацией двух и трех генов соответственно, $p < 0,05$ в обоих случаях). В результате те дети, у которых был идентифицирован штамм КР с наличием гена *fim*, в 75-85 % случаев выписывались домой как бактериовыделители. Данный факт можно объяснить свойством фактора вирулентности гена *fim* – осуществлять адгезию к слизистой оболочке кишечника за счет формирования фимбрий, обуславливая длительную персистенцию.

Продолжительное использование антибактериальных препаратов у детей с КР с различным генетическим профилем статистических различий не имела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недоношенные дети, в силу своей морфофункциональной незрелости органов и систем, сниженного врожденного и адаптивного иммунитета, составляют группу риска по реализации инфекционного процесса. Несмотря на прогресс в развитии микробиологии и внедрение в практику методов ПЦР-диагностики, возможности проведения детекции генетических детерминант вирулентности, в литературе недостаточно данных о влиянии штаммов КР с различным патогенным потенциалом на течение неонатального периода.

Результаты нашего исследования показывают, что у недоношенных детей в гестационном возрасте 28-32 недели выявлены особенности периода адаптации в зависимости от набора генов КР (*uge*, *uge + fim*, *kfu + uge + fim*). При рождении у детей с КР с двумя и тремя генами вирулентности отмечаются более низкие показатели уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита. У новорожденных с генотипом *uge* реже встречаются симптомы нарушения микрофлоры кишечника. При клиническом наблюдении у детей, кишечник которых колонизирован КР с генами *uge + fim* и *kfu + uge + fim* чаще наблюдаются явления метеоризма. Сепсис в неонатальном периоде развился только у детей с КР при сочетании двух генов патогенности (*uge + fim*).

Следует отметить, что домой с КР чаще выписывались дети, у которых был идентифицирован ген *fim* в сочетании с другими генами, что связано с патогенетическими свойствами самого микроорганизма. Следовательно, эта когорта пациентов требует дальнейшего наблюдения в условиях амбулаторного звена.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Nikolaeva IV, Tsaregorodtsev AD, Shaikhieva GS. Formation of intestinal microbiota and factors influencing this process. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018; 63(3): 13-18. Russian (Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты и факторы, влияющие на этот процесс //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, № 3. С. 13-18.) DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18
2. Pakhomovskaya NL, Venediktova MM. The influence of the microbiota of a child of the first year of life on its development. *Medical Council*. 2018; 2: 200-205. Russian (Пахомовская Н.Л., Венедиктова М.М. Влияние микробиоты ребенка первого года жизни на его развитие //Медицинский совет. 2018. № 2. С. 200-205.) DOI: 10.21518/2079-701X-2018-2-200-205
3. Kornienko NA. Problems of the formation of the intestinal microbiota as a risk factor for the development of immunopathological diseases and the possibility of their prevention. *Pediatrics. Appendix to the journal Consilium Medicum*. 2022; 2: 174-179. Russian (Корниенко Н.А. Проблемы становления кишечной микробиоты как фактор риска развития иммунопатологических заболеваний и возможности их профилактики //Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2022. № 2. С. 174-179.)
4. Zakharova IN, Dmitrieva YA. The Effectiveness of Probiotics in Pediatrics: The Potential of Functional Complementary Foods. *Difficult patient*. 2021; 3: 15-19. Russian (Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Эффективность пробиотиков в педиатрии:

- потенциал функциональных продуктов прикорма //Трудный пациент. 2021. № 3. С. 15-19.) DOI: 10.224412/2074-1005-2021-3-15-19
5. Pechkurov DV, Turti TV, Belyaeva IA, Tyazheva AA. Gut microbiota in children: from prevention of developmental disorders to prevention of non-communicable diseases. *Pediatric pharmacology*. 2016; 4: 377-383. Russian (Печкуров Д.В., Турти Т.В., Беляева И.А., Тяжева А.А. Микробиота кишечника у детей: от профилактики нарушений становления к предупреждению неинфекционных заболеваний //Педиатрическая фармакология. 2016. № 4.С. 377-383.) DOI: 10.15690/pf.v13i4.1611
 6. Romano-Keeler J, Weitkamp JH. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr Res*. 2015; 77(1-2): 189-195. DOI: 10.1038/pr.2014.163
 7. Kharitonova LA, Grigoriev KI, Borzakova SN. Human microbiota: how a new scientific paradigm is changing medical practice. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019; 161(1): 55-63. Russian (Харитоновна Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. Т. 161, № 1. С. 55-63.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63
 8. Zakharova IN, Berezhnaya IV, Simakova MA. Intestinal microbiota and obesity. Can probiotics help? *Pediatrics. Consilium medicum*. 2021; 4: 330-334. Russian (Захарова И.Н., Бережная И.В., Симакова М.А. Микробиота кишечника и ожирение. Могут ли помочь пробиотики? //Педиатрия. Consilium medicum. 2021. № 4. С. 330-334.) DOI: 10.26442/26586630.2021.4.201341
 9. Sheveleva SA, Kuvaeva IB, Efimochkina NR, Markova YuM, Prosyannikov MYu. Intestinal microbiome: from the standard norm to pathology. *Nutrition issues*. 2021; 89(4): 35-51. Russian (Шевелева С.А., Куваева И.Б., Ефимочкина Н.Р., Маркова Ю.М., Просьянников М.Ю. Микробиом кишечника: от эталона нормы к патологии //Вопросы питания. 2021. Т. 89, № 4. С. 35-51.) DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10040
 10. Zavgorodnaya EF, Stashkevich LA, Bitus EA. Characteristics of intestinal microbiocenoses in children with dysbiotic disorders. *Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2010; 17: 148-152. Russian (Завгородняя Е.Ф., Сташкевич Л.А., Битус Е.А. Характеристика кишечных микробиоценозов у детей с дисбиотическими нарушениями //Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2010. № 17. С. 148-152.)
 11. Grinevich VB, Radchenko VG. Intestinal microbiota and metabolic syndrome. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2020; № 11(183): 11-19. Russian (Гриневич В.Б., Радченко В.Г. Микробиота кишечника и метаболический синдром //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. № 11(183). С. 11-19.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-11-19
 12. Zwitter RD, Renes IB, van Lingen RA, van Zoeren-Grobbe D, Konstanti P, Norbruis OF, et al. Association between duration of intravenous antibiotic administration and early-life microbiota development in late-preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; 37(3): 475-483. DOI: 10.1007/s10096-018-3193-y
 13. Sukhorukova MV, Eidelstein MV, Ivanchik NV, Skleenova EYu, Shaidullina ER, Azizov IS, et al. Antibiotic resistance of nosocomial strains of Enterobacterales in Russian hospitals: results of a multicenter epidemiological study marathon 2015-2016. *КМАН*. 2019; 21(2): 147-159. Russian (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р., Азизов И.С., и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования марафон 2015-2016 //КМАН. 2019. Т. 21, № 2. С. 147-159.) DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.147-159
 14. Belova IV, Tochilina AG, Solovieva IV, Kovalishena OV, Shirokova IYu, Poslova LYu, et al. Characteristics of hospital strains of Klebsiella pneumoniae circulating in a pediatric hospital *Public Health and Life Environment*. 2019; 8(317): 25-29. Russian (Белова И.В., Точилина А.Г., Соловьева И.В., Ковалишена О.В., Широкова И.Ю., Послова Л.Ю., и др. Характеристика госпитальных штаммов Klebsiella pneumoniae, циркулирующих в педиатрическом стационаре // Здоровье населения и среда обитания. 2019. № 8(317). С. 25-29.) DOI: 10.35627/2219-5238/2019-317-8-25-29
 15. Wang J, Ma R, Pan F, Wu Y, Pan Y, Liu Y, et al. The Molecular Epidemiology of Prevalent Klebsiella pneumoniae Strains and Humoral Antibody Responses against Carbapenem-Resistant K. pneumoniae Infections among Pediatric Patients in Shanghai. *mSphere*. 2022; 7(5). e0027122. DOI: 10.1097/MD.00000000000027186
 16. Nikolaeva IV, Anokhin VA, Khaertynov HS, Semenova DR, Shaikheva GS, Skvortsova NN. Nosocomial klebsiella infection in newborn children. *Practical medicine*. 2016; 8(100): 23-28. Russian (Николаева И.В., Анохин В.А., Хаертынов Х.С., Семенова Д.Р., Шайхиева Г.С., Скворцова Н.Н. Нозокомиальная клебсиеллезная инфекция у новорожденных детей //Практическая медицина. 2016. № 8(100). С. 23-28.)
 17. Kuzmenko SA, Shmakova MA, Brusina EB. Risk factors of infection with Klebsiella pneumoniae in patients of children's medical organizations. *Epidemiology and vaccination*. 2020; 19(2): 40-47. Russian (Кузьменко С.А., Шмакова М.А., Брусина Е.Б. Факторы риска инфицирования Klebsiella pneumoniae пациентов детских медицинских организаций // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020. Том 19, № 2. С. 40-47.) DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-40-47
 18. Ustyuzhanin AV, Chistyakova GN, Remzova II. Phylogenetic analysis of the relationship of Klebsiella pneumoniae strains by uge and fim genes. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2020; 97(6): 556-563. Russian (Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Ремзова И.И. Филогенетический анализ родства штаммов Klebsiella pneumoniae по генам uge и fim //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020. Т. 97, № 6. С. 556-563.) DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-6-6

19. Ustyuzhanin AV, Chistyakova GN, Remizova II. Phylogenetic analysis of nucleotide sequences of the *uge* gene detected in *K. pneumoniae* strains. *Epidemiology and vaccination*. 2020; 19(3): 28-32. Russian (Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей гена *uge*, детектированного в штаммах *K. pneumoniae* //Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020. Т. 19, № 3. С. 28-32.) DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-3-28-32
20. Lev AI. Molecular genetic characteristics of clinical strains of *Klebsiella pneumoniae*: virulence and resistance to antimicrobial drugs: Abstr. dis. ... cand. biol. sci. Obolensk, 2018. 24 p. Russian (Лев А.И. Молекулярно-генетическая характеристика клинических штаммов *Klebsiella pneumoniae*: вирулентность и устойчивость к антимикробным препаратам: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Оболенск, 2018. 24 с.)
21. Gómez M, Valverde A, Del Campo R, Rodríguez JM, Maldonado-Barragán A. Phenotypic and Molecular Characterization of Commensal, Community-Acquired and Nosocomial *Klebsiella* spp. *Microorganisms*. 2021; 9(11): 2344. DOI: 10.3390/microorganisms9112344
22. Shamina OV, SamoiloVA EA, Novikova IE, Lazareva AV. *Klebsiella pneumoniae*: microbiological characteristics, antibiotic resistance and virulence. *Russian Pediatric Journal*. 2020; 3: 191-197. Russian (Шамина О.В., Самойлова Е.А., Новикова И.Е., Лазарева А.В. *Klebsiella pneumoniae*: микробиологическая характеристика, антибиотикорезистентность и вирулентность //Российский педиатрический журнал. 2020, № 3. С. 191-197.) DOI: 10.18821/1560-9561-2020-23-3-191-197
23. Chebotar IV, Bocharova YuA, Podoprigrora IV, Shagin DA. Why *Klebsiella pneumoniae* becomes a leading opportunistic pathogen. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2020; 22(1): 4-19. Russian (Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопригора И.В., Шагин Д.А. Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020. Т. 22, № 1. С. 4-19.) DOI: 10.36488/смас.2020.1.4-19
24. Kraeva LA, Kunilova ES, Burgasova OA, Khamdulaeva GN, Danilova EM, Bepalova GI. The significance of pathogenicity factors of some types of streptococci and *klebsiella* in determining their etiological role in the development of inflammatory processes of the respiratory tract. *Infection and immunity*. 2020; 1: 121-128. Russian (Краева Л.А., Кунилова Е.С., Бургасова О.А., Хамдулаева Г.Н., Данилова Е.М., Беспалова Г.И. Значение факторов патогенности некоторых видов стрептококков и клебсиелл при определении их этиологической роли в развитии воспалительных процессов респираторного тракта //Инфекция и иммунитет. 2020. № 1. С. 121-128.) DOI: 10.15789/2220-7619-tio-1339

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

МАХАНЁК Анна Алексеевна,

620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России

E-mail: makhanechek@bk.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

МАХАНЁК Анна Алексеевна, заочный аспирант, мл. науч. сотрудник, врач-неонатолог 2 блока отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия
E-mail: makhanechek@bk.ru ORCID 0000-0002-2834-6754

ЧИСТЯКОВА Гузель Нуховна, доктор мед. наук, профессор, руководитель научного отдела микробиологии, иммунологии, патоморфологии и цитодиагностики, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия
E-mail: chistyakovagn@niiom.ru ORCID 0000-0002-0852-6766

УСТЮЖАНИН Александр Владимирович, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, и.о. зав. лабораторией иммунологии и клинической микробиологии, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия
E-mail: ust103@yandex.ru ORCID 0000-0001-8521-7652

РЕМИЗОВА Ирина Ивановна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории иммунологии и клинической микробиологии, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия
E-mail: Remizovall@yandex.ru ORCID 0000-0002-4238-4642

MAKHANYOK Anna Alekseevna, correspondence graduate student, junior researcher, neonatologist, block 2 of the intensive care unit, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia. E-mail: makhanechek@bk.ru ORCID 0000-0002-2834-6754

CHISTYAKOVA Guzel Nukhovna, doctor of medical sciences, professor, head of the scientific department of microbiology, immunology, pathomorphology and cytodiagnostics, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia
E-mail: chistyakovagn@niiom.ru ORCID 0000-0002-0852-6766

USTYUZHANIN Alexander Vladimirovich, candidate of medical sciences, leading researcher, acting head of the laboratory of immunology and clinical microbiology, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia
E-mail: ust103@yandex.ru ORCID 0000-0001-8521-7652

REMIZOVA Irina Ivanovna, candidate of biological sciences, senior researcher at the laboratory of immunology and clinical microbiology, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia
E-mail: Remizovall@yandex.ru ORCID 0000-0002-4238-4642