

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**МАХАНЁК АННА АЛЕКСЕЕВНА**

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, КИШЕЧНИК  
КОТОРЫХ КОЛОНИЗИРОВАН *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* С РАЗЛИЧНЫМ  
ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПРОФИЛЕМ

3.1.21. - педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Чистякова Гузель Нуховна  
д.м.н., профессор,  
заслуженный деятель науки  
Российской Федерации

Екатеринбург - 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
<b>ОГЛАВЛЕНИЕ</b> .....	2
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФОРМИРОВАНИИ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> .....	13
1.1. Клинические аспекты перинатальных осложнений и постнатальной заболеваемости новорожденных с нарушением микробиоты кишечника .....	13
1.2. Особенности формирования желудочно-кишечного тракта недоношенного новорожденного .....	15
1.3. Иммунный ответ и микробиоценоз кишечника у недоношенных детей .....	19
1.4. Патогенные свойства <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	21
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	30
2.1. Дизайн исследования .....	30
2.2. Методы исследования .....	31
2.3. Клинико – анамнестическая характеристика матерей, родивших недоношенных детей.....	35
<b>Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА, ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ В ГЕСТАЦИОННОМ ВОЗРАСТЕ 28-36 НЕДЕЛЬ И 6 ДНЕЙ, КИШЕЧНИК КОТОРЫХ КОЛОНИЗИРОВАН <i>K. PNEUMONIAE</i></b> .....	38
3.1. Микробиологический пейзаж в отделении реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России в период 2020-2022г.....	38
3.2. Клиническая характеристика недоношенных детей, становление микробиоты кишечника в динамике периода наблюдения.....	39
3.3. Фенотипический состав моноцитов крови и уровень sIgA в копрофильтратах недоношенных детей, кишечник которых колонизирован <i>K. pneumoniae</i> .....	77
3.4. Способ прогнозирования риска колонизации кишечника <i>K. pneumoniae</i> у недоношенных детей в неонатальном периоде.....	82
3.5. Алгоритм обследования детей, родившихся в сроке от 28 до 36 недель 6 дней.....	85
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	87
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	100
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	101
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	102

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ..... 105**

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность научного исследования

Изучение формирования микробиоты кишечника у недоношенных новорожденных является важным направлением в современной медицине, поскольку она влияет на физиологические процессы и поддержание гомеостаза организма [15,59,70,79,141]. В настоящее время доказано, что колонизация микроорганизмами органов ЖКТ плода происходит на протяжении всего внутриутробного развития, продолжается во время родов и в периоде грудного вскармливания [6,59,65]. Первичное заселение кишечника бактериями оказывает значимое влияние на становление микробиоценоза ЖКТ в младенческом возрасте и последующей жизни ребенка [141]. К отдаленным патологиям у новорожденных относится развитие атопических состояний, метаболического синдрома, ожирения, поражение кишечника (воспалительные и невоспалительные заболевания) и другие [90,129,138,141].

Желудочно-кишечный тракт содержит в своем составе большой спектр микроорганизмов, представляющий собой сложную микробную экологическую систему [146]. *K. pneumoniae* относится к семейству энтеробактерий, который входит в состав факультативной микрофлоры кишечника. У детей в периоде грудного возраста частота колонизации органов ЖКТ *K.pneumoniae* составляет около 74%, при этом на долю развития инфекционной патологии в стационарах России приходится от 24,5% до 48% среди других возбудителей [23,58,83]. В медицинских учреждениях развитых и развивающихся стран распространенность *K. pneumoniae* у детей несколько выше: в Китае составляет 70,9%, в Индии – до 50%, в Южной Африке – 66,2% [103,125,151]. Частота встречаемости инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, у детей зависит от множества факторов, включая недоношенность, дистресс плода, хроническая внутриматочная инфекция (ХВМИ), длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ),

использование нескольких курсов антибактериальных препаратов, зондирование желудка, парентеральное питание [58,122,151].

*K. pneumoniae* часто колонизирует кишечник новорожденных без клинических и лабораторных (в клиническом и биохимическом анализах крови) признаков воспаления, в тоже время *KP* может быть оппортунистическим этиологическим агентом пневмонии, неонатального сепсиса, НЭК, инфекции мочевыводительных путей, менингита [77,151]. Глобальное распространение в госпитальной среде *K. pneumoniae*, формирование резистентности к воздействию сразу нескольких антибактериальных препаратов за счет реализации одного или нескольких механизмов устойчивости (полиморфизма мутации генов, встраивание новых генетических детерминант, работы эффлюксных насосов, снижение проницаемости клеточной стенки, изменение мишени действия антибиотика), высокие адаптивные свойства, способность формировать гипервирулентные клоны определяет безусловную актуальность изучения указанного микроорганизма [75,96,112].

В развитии инфекции, вызванной *K. pneumoniae*, важную роль играют различные генетически детерминированные факторы вирулентности, к которым относятся адгезины (фибрии 1 и 3 порядков), капсульный антиген (К-антиген), сидерофоры, гладкий липополисахарид (О-антиген) [105, 114]. В настоящее время большое внимание уделяется изучению влияния антибиотикорезистентности изолятов *K. pneumoniae*, однако, немногочисленны работы, посвященные изучению колонизации кишечника *K. pneumoniae* с различным генетическим профилем на течение неонатального периода у недоношенных детей, а так же ее роли в развитии инфекционных осложнений у данной когорты пациентов [4,60,97,118,151].

В последние годы активно обсуждается вопрос о тактике ведения детей, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae*, в условиях стационара [60,6,98,99,127]. Согласно литературным данным одни авторы считают, что при наличии *K. pneumoniae* в кишечном локусе у

новорожденных детей, необходимо назначение антибактериальных препаратов или бактериофагов [60,99]. Ряд других авторов описывают, что ректальное носительство у недоношенных детей, получавших с рождения эмпирическую антибактериальную терапию, в 30% случаев приводит к развитию системных воспалительных заболеваний (сепсис, венитрикулит, пневмония, инфекция мочевыделительной системы). Эти же данные подтверждает пятилетнее наблюдение Nordberg V. et al. (2018) за недоношенными детьми, показавшее, что у 60,5% новорожденных при выписке не наступает эрадикация *K. pneumoniae* и носительство данного микроорганизма сохраняется в течение 1,5-5 лет, без развития инфекционного процесса [69,99,127].

Таким образом, колонизация кишечника *K. pneumoniae* может протекать без клинических проявлений. Вопрос влияния *K. pneumoniae* с разным генетическим профилем на течение неонатального периода у недоношенных детей остается открытым, что и определило цель нашего исследования.

**Цель исследования:** определить наиболее информативные клинические и лабораторные показатели риска колонизации кишечника *Klebsiella pneumoniae* у недоношенных детей.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клинические особенности у недоношенных детей, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae* с различными вариантами генов в неонатальном периоде и по достижению постконцептуального возраста (37-40 недель).
2. Исследовать структуру микробиоценоза кишечника у недоношенных детей, колонизированных *K. pneumoniae* с генами *uge*, *fim* и *kfu*.
3. Определить фенотипический состав моноцитов крови и уровень секреторного IgA в копрофильтратах у недоношенных детей, кишечник

которых колонизирован *K. pneumoniae* при рождении и по достижению постконцептуального возраста 37-40 недель.

4. Выявить наиболее информативные показатели риска колонизации кишечника *K. pneumoniae* у недоношенных детей и разработать алгоритм обследования новорожденных в неонатальном периоде.

#### **Научная новизна**

Впервые установлено, что частота выявления неонатальной желтухи и анемии, функциональных нарушений желудочно – кишечного тракта (метеоризм, срыгивания), низкая оценка по шкале Апгар, продолжительность нахождения на ВНСРАР, снижение уровней гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, глюкозы, повышение общего и непрямого  $B_i$ , концентрации мочевины, связано у недоношенных детей с *KP* с геновариантом *uge+fim*.

Установлено распространение штаммов *K. pneumoniae* с генами *uge*, *fim* и *kfu*, выделенных от недоношенных новорожденных (*uge* – 21,8%, *uge + fim* – 50,9%, *kfu + uge + fim* – 27,27%). Продемонстрировано, что наличие гена *fim* в комбинации с другими генами (*uge+fim* и *kfu+uge+fim*) приводит к сохранению колонизации *KP* в ПКВ 37-40 недель у недоношенных детей.

Выявлено снижение продукции *sIgA* в копрофильтратах, абсолютного количества лейкоцитов, уровня экспрессии активированных моноцитов *CD14+CD282+*, *CD14+CD284+*, *CD14+CD11b+*, *CD14+HLA-DR+* в плазме крови при рождении и в ПКВ 37-40 недель у недоношенных детей с *K. pneumoniae*.

На основании дискриминантного анализа выявлены наиболее информативные иммунологические показатели (абсолютное количество лейкоцитов, относительное число *CD14+HLA-DR+* и *CD14+CD11b+* моноцитов), позволяющие прогнозировать риск колонизации кишечника *K. pneumoniae* у недоношенных детей в неонатальном периоде.

## Практическая значимость

Разработан алгоритм обследования недоношенных новорожденных в течение неонатального периода на основании иммунологических, бактериологических, молекулярно-генетических исследований, позволяющий выделять группу риска по развитию клебсиеллезной инфекции.

Предложен способ прогнозирования риска колонизации кишечника *K. pneumoniae* у недоношенных детей в неонатальном периоде (Патент на изобретение № 2793050 (Опубликован 28.03.2023 Бюл. 10)).

## Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы базировалась на основах доказательной медицины и комплексном подходе. Дизайн исследования включал проспективный сравнительный анализ, в котором приняли участие 90 недоношенных новорожденных, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae* с различными генами вирулентности (uge, uge+fim, kfu+uge+fim).

Для решения поставленных в работе цели и задач использовался комплексный подход, включающий клинико-anamнестические, гематологические, биохимические, иммунологические, молекулярно-генетические, рентгенологические, ультразвуковые, доплерометрические, бактериологические и статистические методы исследования. С использованием метода дискриминантного анализа были выявлены наиболее информативные показатели и разработано математическое правило прогноза вероятности колонизации кишечника *K. pneumoniae* в течение неонатального периода.

Диссертационная работа одобрена этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 18.11.2020 (протокол № 15). У всех матерей было получено добровольное информированное согласие на обработку персональных данных, обследование и лечение



ребенка, сбора биологических материалов, необходимых для изучения.

Методы исследования, которые были выбраны, базировались на рекомендациях по лабораторным исследованиям, отраслевых стандартах обследования в педиатрии и неонатологии. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 2007 для Windows, Statistica 6.0, IBM SPSS Statistics 26.

### **Критерии включения**

Недоношенные дети, родившиеся в сроке гестации 28 - 36 недель 6 дней включительно, которые были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТ).

### **Критерии невключения**

1. Дети с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта;
2. Дети с наследственными и генетическими заболеваниями.

### **Критерии исключения**

1. Дети, умершие в неонатальном периоде;
2. Дети, чьи матери отказались от дальнейшего участия в исследовании на любом этапе.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Особенности течения неонатального периода недоношенных новорожденных, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae* с вариантами генов *uge + fim* и *kfu + uge + fim*, являются: неонатальная желтуха, функциональные нарушения желудочно – кишечного тракта, низкая оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, неонатальная анемия.
2. Наличие в штаммах *Klebsiella pneumoniae* гена *fim* в комбинации с другими генами (*uge* и *kfu*) приводит к сохранению колонизации *KP* в постконцептуальном возрасте (ПКВ) 37-40 недель.

3. Определение абсолютного количества лейкоцитов, относительного числа CD14+HLA-DR+ и CD14+CD11b+ моноцитов в пуповинной крови у недоношенных детей позволяет выделить группы риска колонизации кишечника *K. pneumoniae* в неонатальном периоде.

### **Личный вклад автора**

Результаты и данные, представленные в настоящем исследовании, получены автором самостоятельно. Совместно с научным руководителем д.м.н., профессором, заслуженным деятелем науки Российской Федерации Г.Н. Чистяковой автор разработал план, сформулировал цель и задачи исследования. Проводил сбор анамнеза и разрабатывал статистические карты. В операционно-родовом блоке самостоятельно осуществлял забор пуповинной крови для определения показателей иммунитета, оказывал первичную реанимационную помощь недоношенным детям различного гестационного возраста. Автор самостоятельно проводил осмотр новорожденных, организовал сбор биологического материала и провел обработку медицинской информации, выполнил математико-статистическую обработку и анализ полученных результатов, занимался написанием и оформлением рукописи диссертации и автореферата.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседаниях Ученого Совета и проблемной комиссии (18.11.2020, протокол № 15) Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, VII конгрессе акушеров-гинекологов УФО в дистанционном режиме «Женское здоровье: от рождения до менопаузы» (Екатеринбург, 2020 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности» (Уфа, 2021

г.), IV-ой Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы болезней, общих для человека и животных» (Москва, 2021 г.), 5-ой традиционной научно-практической конференции специалистов Уральского федерального округа «Современная лабораторная медицина для клинических решений. Уральский форум 2021» (Екатеринбург, 2021 г.), VII научно-практической конференции акушеров - гинекологов УФО Малышевские чтения: охрана материнства и младенчества в реалиях XXI века. (Екатеринбург, 2021 г.), VIII конгрессе акушеров-гинекологов, неонатологов, реаниматологов-анестезиологов УФО «Современные перинатальные и репродуктивные технологии в охране здоровья семьи» (Екатеринбург, 2021 г.), I-ой интернет-конференции "Покровские чтения" (2021г.), 9 - ом конгрессе с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2021)» (Москва, 2021 г.), VI научно-практической интернет-конференции с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка. Уроки пандемии COVID 19» (Иваново, 2022 г.), Всероссийской конференции акушеров-гинекологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов «145 лет лидерства в перинатальной медицине», посвященной 145-летию ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России (Екатеринбург, 2022 г.), XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «мать и дитя – 2022» (Красногорск, 2022), IX Общероссийской конференц-марафоне «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2023 г.), XXIV конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» к 150-ю Г.Н. Сперанского (Москва, 2023 г.), XI научно-практической конференции акушеров - гинекологов, анестезиологов - реаниматологов и неонатологов УФО Малышевские чтения: Репродуктивное здоровье семьи - сила и безопасность страны (Екатеринбург, 2024 г.), II форуме микробиологов Уральского Федерального округа МедМикро УРАЛ (Екатеринбург, 2024 г.).

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего 162 источников, в том числе 66 иностранных. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 9 рисунками.

## **Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФОРМИРОВАНИИ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

### **1.1. Клинические аспекты перинатальных осложнений и постнатальной заболеваемости новорожденных с нарушением микробиоты кишечника**

Состояние здоровья недоношенных новорожденных является предметом пристального внимания в педиатрической практике, поскольку оказывает влияние на течение адаптационного периода, перинатальную и постнатальную заболеваемость [101]. Патологические состояния у детей, рожденных раньше срока, возникают вследствие анатомической и функциональной незрелости органов и систем. В структуре неонатальной заболеваемости у недоношенных детей преобладает сочетанная патология, среди которой ведущее место занимают поражения дыхательной системы (синдром дыхательных расстройств, формирование бронхолегочной дисплазии с развитием рецидивирующего и хронического бронхита, облитерирующего бронхиолита, локального пневмосклероза), ЦНС (гипоксически-ишемическая энцефалопатия, формирование ВЖК различной степени тяжести, постгеморрагической гидроцефалии, перивентрикулярных лейкомаляций), органов чувств (ретинопатия, глухота). К неблагоприятным исходам недоношенности относят задержку роста и развития плода, инфекционно-воспалительные заболевания и функциональные нарушения ЖКТ (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, метеоризм, диспепсия и др.), атопические состояния и ожирение [29,61,131].

В литературе имеются данные о влиянии состава микробиоценоза кишечника на регуляцию физиологических процессов организма [119]. При снижении в микробиоте кишечника лакто- и бифидобактерий, увеличении условно-патогенных микроорганизмов, *S. aureus* и грибов рода *Candida* происходит активация Th17, способствующая формированию аллергических

заболеваний (бронхиальная астма, атопический дерматит), что приводит к нарушению качества жизни [23, 104].

При избыточном бактериальном росте, сопровождающимся нарушением барьерной функции желудочно-кишечного тракта, снижением врожденного иммунитета у новорожденных формируются условия для бактериальной транслокации и септических осложнений. Следствием воздействия микробных метаболитов (короткоцепочечных жирных кислот, вторичных желчных кислот, сероводорода, производных триптофана - индола, серотонина) является запуск механизмов приводящих к развитию ожирения, сахарного диабета 2 типа, сердечно - сосудистых заболеваний (атеросклероз сосудов, гипертензивные расстройства в более зрелом возрасте), воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) [8,20,40,56,82,128]. Микроорганизмы, колонизирующие кишечник, способны расщеплять сложные углеводы до муцина, короткоцепочечных жирных кислот и пищевых волокон. В результате метаболизма углеводов, жиров и липидов бактерии принимают участие в системном воспалении и формировании метаболического синдрома [26,64].

Микробиота кишечника представляет собой разнообразие бактериальных сообществ, которые вносят свой вклад в процессы гомеостаза макроорганизма. *K. pneumoniae* является типичным грамотрицательным факультативным анаэробным представителем, входящим в состав микробиоценоза кишечника. О роли биологических свойств клебсиеллы в формировании нарушений микробиоценоза кишечника свидетельствуют исследования Л.А. Леванова и соавт. (2016) [51]. *K. pneumoniae* имеет несколько субстанций, обеспечивающих персистенцию в организме. К ним относятся фактор инактивирующий лизоцим хозяина и антиинтерфероновый белок, который снижает активность бактерицидного компонента лейкоцитарного интерферона макроорганизма. По наблюдениям авторов наличие высокой степени антилизоцимной и антиинтерфероновой активности у штаммов *K. pneumoniae* свидетельствует о выраженности

дисбиотических нарушений. Длительная персистенция *K. pneumoniae* с антилизосимной активностью приводит к снижению лизоцима, аккумулярованию гистамина в тканях, сенсбилазации организма и как следствие развитию аллергических реакций. Наличие у штаммов *K. pneumoniae* антиинтерферонового фактора способствует ослаблению иммунитета и увеличению восприимчивости к инфекционно-воспалительным заболеваниям [51].

## **1.2. Особенности формирования желудочно-кишечного тракта недоношенного новорожденного**

Развитие желудочно-кишечного тракта у плода – это длительный многоэтапный процесс. К 4 неделе гестации формируется первичная кишка, происходит закладка паренхиматозного органа (печень) и поджелудочной железы. Активный рост кишечной трубки происходит на 7 неделе гестации. Между 10-22 неделями внутриутробной жизни формируются кишечные ворсины (появляется большое количество ферментов, необходимых для мембранного пищеварения, но активация их происходит только к 38-40 недели гестации). Для следующих этапов развития характерно усиление роста слизистой оболочки, что со временем приводит к растяжению и сглаживанию ворсинок. В период с 16 по 20 неделю начинает функционировать система как пищеварительная (выражен глотательный рефлекс, кишечный сок содержит трипсиноген). К моменту рождения у доношенного ребенка ворсинки в кишечнике исчезают. Мышечный слой у недоношенных детей в сравнении с доношенными новорожденными развит слабо, перистальтика замедленная [30,53,87].

Особое значение в регуляции функции желудочно-кишечного тракта (моторной функции) уделяется нервной и эндокринной системам. Стимуляция афферентных нейронов в кишечнике происходит при растяжении гладких мышц, которые в дальнейшем передают нервный импульс к промежуточным нейронам вегетативной нервной системы (ВНС),

участвующим в регуляции моторики и секреции. У детей, рожденных менее 32 недель гестации, происходит неравномерное распределение нейронов вдоль окружности кишки. Созревание нервной системы кишечника начинается внутриутробно и продолжается до 12-18 - месячного возраста ребенка.

В 2016 году Dasgupta S. и соавторы выделили 5 этапов в развитии и созревания желудочно-кишечного тракта: эмбриональный; фаза формирования рудиментарной примитивной кишечной трубки, входного и выходного отверстий ЖКТ; позднего срока беременности; неонатальную и отлучения от грудного вскармливания [106,109,113]. Микроорганизмы, заселяющие органы ЖКТ, оказывают влияние на развитие его структур через энтероциты, иммунные клетки и нервные волокна [17,107].

Нормальная микрофлора кишечника – это симбионт, который выполняет ряд функций: защитную, иммунную, детоксикационную, метаболическую, пищеварительную, генетическую и координирующую [27, 43,60,65].

Нормальный микробиоценоз определяется качественным и количественным соотношением различных микроорганизмов, которые располагаются в отдельных органах и системах, и способствуют поддержанию как биохимического, метаболического, так и иммунного равновесия макроорганизма [161].

Микробиота кишечника представлена облигатными (входят в состав микрофлоры постоянно) и транзиторными (часто встречаются у здоровых, состав непостоянный, поступают из внешней среды) микроорганизмами [39]. В состав облигатной микробиоты входят бифидо- и лактобактерии, кишечная палочка, энтерококки, пропионобактерии, пептострептококки [65]. У новорожденных детей кишечный биотоп характеризуется низким разнообразием микроорганизмов, который подвергается постоянным изменениям [146].



Выделяют несколько факторов риска, которые способны привести к отклонениям в формировании нормального микробиоценоза кишечника:

- со стороны матери – наличие очагов хронической инфекции, нарушение микробиоценоза родовых путей, антибактериальная терапия во время беременности, патология беременности (угроза прерывания, раннее излитие околоплодных вод), роды путем операции кесарево сечения;
- стороны ребенка – позднее прикладывание к груди, недоношенность, патология перинатального периода (внутриутробные инфекции, респираторный дистресс-синдром новорожденного и др.), длительное лечение в отделении реанимации новорожденных и/или второго этапа выхаживания, применение антибактериальных препаратов, искусственное вскармливание и другие [24,67,90].

Новорожденным детям вне зависимости от срока гестации при наличии показаний (клинических данных, указывающих на развитие инфекционного процесса и лабораторных изменений – лейкопения, лейкоцитоз, соотношение незрелых форм к общему количеству нейтрофилов  $> 0,2$ , повышение СРБ, стойкая/персистирующая гипер- и гипогликемия) назначают стартовые антибиотики и антибиотики резерва, которые нарушают состав микрофлоры кишечника [55,135].

В неонатологии большое внимание уделяется процессу формирования микробиоценоза кишечника, согласно теории Анри Тиссье (1900г.), которая была общепризнанной, кишечник новорожденного до родов является «стерильным» и процесс колонизации начинается после рождения [144]. В последнее десятилетие, благодаря молекулярно-генетическим методам, в меконии удалось обнаружить ДНК микроорганизмов, некультивируемых или трудно культивируемых на питательных средах и не идентифицированных ранее, что свидетельствует о том, что заселение желудочно-кишечного тракта происходит внутриутробно [6,59,65].

Согласно литературным данным в настоящее время считается доказанным факт внутриутробного контакта микробиоты матери и плода в

результате трансплацентраной передачи микроорганизмов. Так, *Lactobacillus spp.* обнаруживаются в плаценте, пуповине, амниотической жидкости [145,158]. При развитии хориоамнионита, этиологическим агентом которого является *K. pneumoniae*, происходит внутриутробная передача данного микроорганизма от матери к плоду с развитием клебсиеллезной инфекции [102,133,145].

Микробиоценоз кишечника у недоношенных новорожденных значительно отличается от доношенных детей [66,141]. У детей, рожденных преждевременно, в связи с проведением реанимационных мероприятий в родильном зале, большим количеством манипуляций (в том числе и инвазивных), массивным применением антибактериальных препаратов, длительным пребыванием в условиях стационара происходит запаздывание физиологического заселения индигенной микрофлорой кишечника и возникают условия для развития инфекционных заболеваний, возбудители которых представлены факультативной и транзиторной микрофлорой (в том числе и *K. pneumoniae*) [41,54,100,156]. По данным ряда авторов на состав микрофлоры кишечника влияет гестационный возраст при рождении, в структуре которого в первые 3 месяца жизни преобладают факультативные анаэробные условно-патогенные микроорганизмы (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*), *Enterococcus* и отсроченная микробная сукцессия облигатными анаэробами [59,66,141,162].

При доминировании условно-патогенных энтеробактерий, нарушается процесс нормального пищеварения, наблюдаются такие симптомы, как запор, метеоризм, диарея, кишечные колики и др., и, как следствие, замедляются восстановительные и адаптационные механизмы у ребенка в перинатальном периоде [14].

Становление микробиоценоза кишечника у недоношенных новорожденных это длительный и индивидуальный процесс, который является важным аспектом их выхаживания. Дисбаланс в составе микробиоты может привести к серьезным осложнениям, таким как

воспалительные и невоспалительные заболевания кишечника. На всех этапах выхаживания необходимо применять стратегии, направленные на поддержание микрофлоры кишечника, включая раннее начало грудного вскармливания, уменьшение проведения сроков антибиотикотерапии, использование метода «Кенгуру» и улучшение и санитарно-гигиенических мероприятий.

### **1.3. Иммунный ответ и микробиоценоз кишечника у недоношенных детей**

Недоношенные дети, особенно с экстремально (менее 1000 г.), очень низкой (менее 1500 г.), низкой массой тела (менее 2500 г.) – это особая категория больных.

Перспективы восстановления детей с ЭНМТ, ОНМТ, НМТ определяются иммунологическими механизмами (врожденным и адаптивным иммунитетом) [11]. Так, в раннем неонатальном периоде на фоне увеличения антигенной нагрузки сниженная функциональная активность иммунокомпетентных клеток адаптивного иммунитета предотвращает гиперреагирование, а показатели системы врожденного иммунитета обеспечивают предотвращение формирования инфекционной патологии на ранних этапах в виду быстрой элиминации патогенов [10].

Клетками врожденного иммунитета являются дендритные клетки, нейтрофилы, моноциты, Toll-like-рецепторы (TLR), материнские IgG. По данным различных авторов, у недоношенных детей отмечается снижение функциональной активности нейтрофилов и моноцитов (хемотаксис), дефицит компонентов системы комплемента. До 32 недель гестации ребенок не способен вырабатывать механизмы защиты к чужеродным антигенам (IgG трансплацентарно передаются позднее), наблюдается сниженная активность Т-клеток, происходит снижение продукции цитокинов и уменьшение взаимодействия между Т- и В- клетками, что ведет к повышению риска в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний [30,53,87,124].

Немаловажное значение для становления иммунитета новорожденных играет формирование микробиоты кишечника. Исследования авторов показывают, что для формирования иммунного ответа требуется воздействие антигенов микробиоценоза ЖКТ, которые стимулируют местный иммунитет кишечника и иммунную систему всего организма в целом [62,93,139]. Бактериальная колонизация кишечника играет решающую роль в поддержании баланса между Th1 и Th2 клетками хелперов, в то время как дисрегуляция Th1 и Th2 путей способствует возникновению аллергических реакций и воспалительных заболеваний [44].

При избыточном бактериальном росте, повышении проницаемости слизистой оболочки кишечника, снижении иммунитета макроорганизма развиваются условия для бактериальной транслокации, бактериемии и сепсиса. С угнетением индигенных анаэробных бактерий антибиотиками и активизацией условно-патогенных микроорганизмов (*C. difficile*, *S. aureus*, *C. albicans*, *K. oxytoca*) связано развитие инфекционной антибиотико-ассоциированной диареи у детей [59].

Устьянцевой Л.С. и соавт. (2020) установлено, что у новорожденных с ЭНМТ, сформировавших в неонатальном периоде БЛД, в структуре биотопа кишечника преобладают факультативные анаэробы [85]. В динамике периода наблюдения структура кишечного микробиоценоза характеризовалась уменьшением количества грамположительных бактерий и увеличение энтеробактерий. У недоношенных с БЛД заселение кишечного микробиоценоза энтеробактериями и неферментирующими грамотрицательными микроорганизмами превышало показатели детей без БЛД в 1,6 раз [85].

Продемонстрировано, что колонизация кишечника детей с БЛД условно-патогенными микроорганизмами в постнатальном периоде является триггером развития гуморальных реакций иммунитета на локальном уровне (усиление продукции IFN- $\gamma$ , IL-4, секреторного IgA и снижение IL-6, IL-8 [85]. Патогенные микроорганизмы активируют рецепторы, расположенные

на поверхности моноцитов. Это, в свою очередь, инициирует сигнальные каскады, которые способствуют транслокации ядерного фактора «каппа-би» (NF- $\kappa$ B). Активация NF- $\kappa$ B стимулирует передачу как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов [121]. Результаты исследований ряда авторов свидетельствуют о том, что рецепторы моноцитов активно экспрессируются в кишечнике плода на высоком уровне. Высокий уровень экспрессии сохраняется и после рождения, что связано с заселением кишечника условно-патогенными микроорганизмами. В результате наблюдается дополнительная активация моноцитарного звена иммунной системы. Морфофункциональная незрелость кишечника, дефицит бифидобактерий и активация патогенной микрофлоры IL-8 способствует развитию НЭК и возникновению бактериальной транслокации [150,152,155].

Бактерии, колонизирующие толстую кишку, участвуют в реализации иммунных защитных механизмов. При токсическом или антигенном воздействии энтероциты стимулируют экспрессию генов, которые отвечают за транскрипцию и трансляцию молекул цитокинов. Реализация иммуномодулирующего эффекта кишечного микробиоценоза связана с влиянием на дифференцировку Т-лимфоцитов в пейеровых бляшках. Сам процесс разделения зависит от антигенпрезентирующей системы (HLA), структуры антигена, времени экспозиции, микроокружения и определяет в дальнейшем характер иммунного ответа [19,89,139].

#### **1.4. Патогенные свойства *Klebsiella pneumoniae***

С начала 21 века доминирующее положение в структуре возбудителей ИСМП заняли представители семейства *Enterobacteriaceae* [48]. В него входит род *Klebsiella*. *K. pneumoniae* впервые была описана немецким микробиологом Карлом Фридендером в 1882 году. Является грамотрицательным факультативно-анаэробным условно-патогенным микроорганизмом, часто колонизирует слизистые оболочки желудочно-

кишечного тракта и ротоглотки, при попадании в кровоток становится этиологическим агентом генерализованной инфекции в макроорганизме [86].

*K. pneumoniae* обладает различными генетически детерминированными факторами вирулентности, такими как адгезины, (фимбрии 1 и 3 порядков), капсульный антиген (К-антиген), сидерофоры, гладкий липополисахарид (О-антиген), знания о которых позволяют углубить представления о механизмах развития генерализованной инфекции [21,92,117]. Под воздействием лизиса (разрушения) бактериальной клетки происходит выход эндотоксина, который попадает в кровоток и приводит к развитию инфекционно-токсического шока, и как следствие, вызывает летальный исход у большого числа пациентов [32, 123].

В настоящее время описывают два типа *K. pneumoniae* - классический и гипервирулентный (hv-KP). Представители классического типа чаще являются возбудителями внутрибольничной инфекции, которые выделяются из биологического материала от людей с ослабленным иммунитетом и клинически проявляются в виде инфекции кожи, мочевыделительной системы, пневмонии и др. Гипервирулентный тип – является возбудителем внебольничных инфекций, развивающихся у здоровых людей, характеризуется инвазивными инфекционными процессами: абсцесс печени, септический эндофтальмит, пневмония, менингит и др.), способен к метастатическому пути распространению [1,2,50,130,137].

Одним из значимых факторов вирулентности является полисахаридная капсула, которая прикрепляется к наружной мембране и массивным слоем покрывает бактериальную клетку. Капсула защищает микроорганизм от воздействия лизосомальных ферментов клеток моноцитарно-фагоцитарного ряда и обеспечивает уклонение от воздействия клеток иммунной системы. У гипервирулентного типа капсула толще и обеспечивает гипермукоидный фенотип, имеет меньшее разнообразие капсульных серотипов, чем у классического типа [50,88]. Гипермукоидный фенотип ассоциирован с наличием гена *gmpA*. Его способность к продукции избыточного количества

слизи обеспечивает *K. pneumoniae* устойчивость к фагоцитозу [115,147]. В литературе описаны данные о связи между наличием гипермукоидного фенотипа и развитием тяжелых инвазивных инфекционно-воспалительных форм клебсиеллезной этиологии, в том числе и у детей [88,134,159].

Кроме этого фактором вирулентности является липополисахарид – структурный компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, который участвует в стабилизации наружной мембраны, защищает микроорганизм от воздействия иммунитета (система комплемента, фагоцитов), а при разрушении мембраны оказывает токсическое воздействие на клетки макроорганизма (высвобождение эндотоксина). В реализации вирулентных свойств липополисахарида участвуют два гена — ген *wabG* (кодирует фермент глюкозилтрансферазу) и ген *uge* (кодирует фермент уридин-дифосфат-галактуронат-4-эмпиразу). Ген *uge* участвует в синтезе липополисахарида [16,50,111]. Для развития инфекционного процесса *K. pneumoniae* необходимы ионы железа, с целью поглощения которых микроорганизм вырабатывает сидерофоры, обладающие большей способностью к связыванию железа, чем собственные белки хозяина. Выделяют несколько типов сидерофоров: энтеробактин (Ent), сальмохелин (Sal), аэробактин (Aer) иерсиниобактин (Ybt). У классического типа разнообразие типов сидерофоров меньше, чем у гипервирулентного, при этом аэробактина синтезируется больше [50,116,153].

Органеллами прикрепления к субстрату бактериальных клеток являются фимбрии. Они бывают двух типов: 1 типа (кодируются геном *fim*) и 3 типа (кодируется генным кластером *mrk*) [50,138,149].

J.M. Vargas и соавторы в своем исследовании описывают 16 генов факторов вирулентности (*magA*, *k2A*, *rmpA*, *wabG*, *uge*, *allS*, *entB*, *ycfM*, *kpn*, *wcaG*, *fimH*, *mrkD*, *iutA*, *iroN*, *hly*, *cnf-1*), каждый из которых вносит свой вклад в патогенные свойства возбудителя [91,148,154].

В 2009 году Американское общество инфекционных болезней (*Industrial Designers Society of America*) объединили «проблемные» бактерии в

группу, обозначив её «ESKAPE», куда входило 6 возбудителей: E - *Enterococcus faecium* – обладает устойчивостью к ванкомицину, S - *Staphylococcus aureus* – метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA), устойчив к ванкомицину, K - *Klebsiella pneumoniae* - продуцирующая бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), A - *Acinetobacter baumannii* - устойчив к карбапенемам, P - *Pseudomonas aeruginosa* - устойчив к карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам, E - *Enterobacter spp.* - БЛРС [22,60,80].

Микроорганизмы, входящие в группу «ESKAPE», способны образовывать биопленки, которые увеличивают устойчивость к воздействию иммунокомпетентных клеток, удлиняя тем самым сроки течения инфекционного процесса [95,117,126].

Лекарственная устойчивость в группе «ESKAPE» постоянно растет, поэтому изучение генетического детерминант антибиотикорезистентности в частности у *K. pneumoniae*, выделенных у детей позволит выявить основные механизмы резистентности этого возбудителя, а также сформулировать рекомендации по рациональному использованию антибактериальных препаратов [47,81].

Колонизация кожи, слизистой дыхательных путей, кишечника у недоношенных детей начинается в условиях стационара, причем на долю представителей семейства энтеробактерий с БЛРС-продуцирующими штаммами приходится до 77% [124].

Колонизация кишечника недоношенных детей может происходить как во время родов, так и после рождения. Во время родов передаются штаммы *K. pneumoniae*, находящиеся в родовых путях матери. Rakotondrasoa A. et al. (2020) в своем исследовании показали, что способ родоразрешения влияет на колонизацию кишечника детей. Недоношенные, рожденные через естественные родовые пути, в большей степени подвергаются передаче *K. pneumoniae* от матери, но только в единичных случаях происходит реализация клебсиеллезной инфекции [133]. В литературе имеются данные о



развитии раннего сепсиса у новорожденных вследствие заглатывания околоплодных вод плодом матерей с хориоамнионитом клебсиеллезной этиологии. В 2005 году Sheikh S.S. et al. описали клинический случай хориоамнионита клебсиеллезной этиологии у 40-летней повторнобеременной женщины в сроке беременности 18 недель, который закончился внутриутробной гибелью плода. В 2008 году появилась статья Torabi R. et al., в которой описывается случай женщины на 20 неделе беременности с течением хориоамнионита с ПРПП и антенатальной гибелью плода. Этиологическим возбудителем явилась *K. pneumoniae*, которая была выделена при бактериологическом исследовании крови и легких плода [124, 142,145]. Кроме того, к источникам колонизации кишечника и дальнейшего инфицирования можно отнести контаминацию через руки матери при уходе за недоношенным новорожденным или передачу через грудное молоко [108,124].

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные *K. pneumoniae*, проявляются как генерализованной, так и локализованными (пиодермией, омфалитом, гнойным конъюнктивитом, поражением желудочно-кишечного тракта, пневмонией) формами.

Энтероколиты – являются одной из клинических форм проявления клебсиеллезной инфекции. По данным авторов Пронько Н.В., Красько Е.П. (2019) инфекция, вызванная *K. pneumoniae* в большинстве случаев начиналась остро - с проявления энтеральной недостаточности и симптомов интоксикации (гипертермия, синдрома срыгивания, вялости, метеоризма, изменения характера и кратности стула, мраморность кожного покрова). По клинико-лабораторным данным у 85,7% обнаружен лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, а у 76,8% изменения в копрограмме – нейтральный жир, слизь, лейкоциты, зерна крахмала [71].

Еще одной клинической формой инфекции, вызванной *K. pneumoniae*, является пневмония, которая поражает респираторные отделы легких с накоплением воспалительного экссудата внутри альвеол [34]. Из литературы

известно, что у большинства новорожденных с пневмонией были обнаружены грамотрицательные микроорганизмы (92%), на долю которых приходилось 79% представителей семейства энтеробактерий. Среди энтеробактерий чаще всего регистрировались *K.pneumoniae* (33%), *E.coli* (24%) и *P.aeruginosa* (22%). При затяжном течении пневмоний у новорожденных основным возбудителем является *S. maltophilia*.

Некротизирующий энтероколит новорожденных, вызванный *K. pneumoniae*, является одной из форм воспалительных заболеваний кишечника, который возникает на фоне незрелости механизмов защиты и ишемически-гипоксического повреждения отделов кишечника. Состояние недоношенного ребенка резко ухудшается. Возникают гастроинтестинальные симптомы - срыгивание, трудности опорожнения кишечника или появление зловонного стула с примесью крови, метеоризм. Появляются симптомы общей интоксикации, к которым относятся обезвоживание организма, снижение температуры тела, сонливость, мраморность кожного покрова. При прогрессировании заболевания возникает дыхательная недостаточность, приступы апноэ, сердечно-сосудистая недостаточность, появляется болезненность передней брюшной стенки и, как следствие, происходит генерализация инфекционного процесса [31,49].

Одним из жизнеугрожающих состояний является развитие неонатального клебсиеллезного сепсиса. Особое внимание стоит уделять детям, у которых генерализация процесса вызвана БЛРС-продуцирующими штаммами [58,88,91,118,136,151]. У новорожденных сепсис, этиологическим агентом которого выступает не только *K. pneumoniae*, но и другие микроорганизмы, протекает одинаково по клинической картине и лабораторным данным.

Неонатальный сепсис вызывает осложнения, такие как септический шок, гнойный менингит, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В своем исследовании You T. et al. (2020) показали, что развитие бронхолегочной дисплазии и внутрижелудочковых кровоизлияний

различной степени тяжести наблюдались у недоношенных новорожденных, которые перенесли поздний неонатальный сепсис, вызванный *K. pneumoniae* [157].

В настоящее время в научной литературе различными авторами активно обсуждается вопрос о тактике ведения детей, в условиях стационара, в структуре микробиоценоза кишечника которых обнаруживается *K. pneumoniae*. С одной стороны, колонизация кишечника данным видом микроорганизма может быть первым этапом патогенеза гастроэнтерита или генерализованной инфекции при транслокации через стенку кишки, либо выступать в качестве доноров генов резистентности к антибактериальным препаратам для других бактерий при реализации генетических рекомбинаций [78]. Источниками штаммов *K. pneumoniae* с лекарственной устойчивостью могут быть сотрудники лечебного учреждения или родственники ребенка, задействованные в уходе за ним [46,92]. К факторам передачи относят предметы медицинского назначения, средства личной гигиены, посуду, вспомогательное оборудование [46]. Носительство *K. pneumoniae* с БЛРС-продуцирующими штаммами усугубляет межвидовое распространение генов антибиотикорезистентности за счет горизонтального переноса генетических детерминант, способствующая появлению возбудителей инфекционных заболеваний с новыми свойствами, затрудняющими их эрадикацию [84,99]. И.В. Николаева и соавт. (2020) в своем исследовании акцентируют внимание на том, что в случае развития клебсиеллезной инфекции необходимо применение антибактериальных препаратов группы карбапенемов, а для эрадикации кишечных полирезистентных штаммов следует использовать в лечении курс фаготерапии [60].

С другой стороны выделение *K. pneumoniae* из кишечника без реализации инфекционно-воспалительного заболевания не требует медикаментозных назначений [28]. А. Zakir et al. (2021) отмечают, что длительное носительство *K. pneumoniae* у недоношенных детей определяется не только инвазивными манипуляциями и пребыванием в ОРИТ в течение 2-

3-х недель, но и лечением антибиотиками пенициллинового ряда в комбинации с аминогликозидами [160]. В тоже время по данным V. Nordberg et al. (2018) у 17,9% у недоношенных, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae*, во время пребывания в ОРИТ развились тяжелые инфекции вызванные в виде клинических проявлений НЭК и сепсиса, закончившиеся летальным исходом. При этом 79% детей, которые были носителями *K. pneumoniae* в толстой кишке, получали стартовую антибактериальную терапию с рождения. Недоношенные дети в 60,5% выписались домой с положительным результатом высева из фекалий *K. pneumoniae* и сохраняли носительство в течение 1,5 - 5 лет, без реализации инфекционного процесса [127]. По данным Д.А. Попова и соавт. (2022), частота развития инфекционной патологии у детей с врожденными пороками развития была сопоставима и не имела статистически значимых отличий у колонизированных и неcolonизированных микроорганизмами пациентов (в том числе и *K. pneumoniae*) и составляла в среднем 29,7% [69]. В 2016 году в своем исследовании Akturk H. et al. продемонстрировали, что лишь у 18,1% новорожденных, колонизированных карбапенемрезистентной *K. pneumoniae*, течение неонатального периода осложнилось развитием сепсиса, пневмонии, вентикулита, инфекции мочевыделительной системы [98].

Таким образом, *K. pneumoniae* – является оппортунистическим патогеном, способна вызывать инфекционные заболевания различные степени тяжести, такие как неонатальный сепсис, НЭК, пневмония. В то же время, колонизация кишечника *K. pneumoniae* может протекать без клинических проявлений и лабораторных изменений. Многочисленные исследования показывают, что штаммы *K. pneumoniae* обладает лекарственной устойчивостью ко многим группам антибактериальным препаратов, что значительно затрудняет лечение детей, рожденных преждевременно. *K. pneumoniae* обладает широким спектром факторов вирулентности, вносящих различный вклад в реализацию патогенного потенциала. Также недостаточно данных у недоношенных новорожденных о

влиянии *K. pneumoniae* с генами вирулентности на течение неонатального периода. Оценка вирулентных свойств генов *KP* в неонатальной практике необходима для оптимизации диагностики, своевременного лечения инфекций, вызванных *K. pneumoniae*.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Настоящее исследование проводилось с 2020 по 2024 гг. в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Лабораторные исследования выполнялись на базе клинико-диагностического отделения (заведующая отделением – к.б.н. Пестряева Л.А.). Бактериологические и иммунологические исследования, молекулярно-генетическая диагностика проводились на базе отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики (руководитель – профессор, д.м.н., з.д.н. РФ Чистякова Г.Н.). Недоношенные новорожденные, рожденные в сроке гестации 28 - 36 недель 6 дней включительно выхаживались в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (заведующая ОРИТ – к.м.н. Шакирова К.П.), отделении патологии новорожденных и недоношенных детей №1 (заведующая ОПННД №1 – к.м.н. Ширяева Е.К.), отделении новорожденных и недоношенных детей №2 (заведующая ОПННД №2 – к.м.н. Ярыгина И.В.).

Для достижения поставленной цели и решения задач проведено проспективное сравнительное обследование 90 детей. Сформированы группы в зависимости от колонизации кишечника *K. pneumoniae* при бактериологическом исследовании кала:

Основная группа - дети, родившиеся в ГВ 28-36 недель 6 дней, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae* ( $n=55$ ), которые были подразделены на группы в зависимости от срока рождения (ВОЗ), согласно критериям преждевременно родившихся детей [33]:

1 группа – дети ГВ от 28 до 31 недели 6 дней ( $n=25$ );

2 группа - дети ГВ от 32 до 36 недель 6 дней ( $n=30$ ).

Группа сравнения - дети того же гестационного возраста, в кишечнике которых не обнаружена *K. pneumoniae* ( $n=35$ ):

3 группа – дети ГВ от 28 до 31 недели 6 дней (n=16);

4 группа - дети ГВ от 32 до 36 недель 6 дней (n=19).

В соответствии с поставленной задачей были детектированы гены вирулентности *K. pneumoniae* и выделены:

1. Дети, родившиеся в сроке гестации от 28 до 31 недели 6 дней, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae* (n=25):
  - дети с *K. pneumoniae* геном *uge* (n=6);
  - дети с *K. pneumoniae* генами *uge+fim* (n=12);
  - дети с *K. pneumoniae* генами *kfu+uge+fim* (n=7).
2. Дети, родившиеся в сроке гестации от 32 до 36 недель 6 дней, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae* (n=30):
  - дети с *K. pneumoniae* геном *uge* (n=6);
  - дети с *K. pneumoniae* генами *uge+fim* (n=16);
  - дети с *K. pneumoniae* генами *kfu+uge+fim* (n=8).

Критерии включения: недоношенные дети, родившиеся в сроке гестации 28 - 36 недель 6 дней включительно, которые были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТ).

Критерии невключения:

1. Дети с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта;
2. Дети с наследственными и генетическими заболеваниями.

Критерии исключения:

3. Дети, умершие в неонатальном периоде;
4. Дети, чьи матери отказались от дальнейшего участия в исследовании на любом этапе.

## 2.2. Методы исследования

1. Проведен анализ медицинской документации: обменные (форма 113/у-20) / индивидуальные (форма 111/у-20) карты, медицинские карты беременных, роженицы и родильницы, получавших медицинскую помощь в

стационарных условиях (форма 096/1у-20); истории развития новорожденных (форма 097/у).

2. Клиническое состояние недоношенных новорожденных при рождении оценивали по шкале Сильвермана, Апгар на 1-й и 5-й минутах, оценки физической и нервно-мышечной зрелости ребенка проводилась по шкале Ballard (1979 г.), анализ антропометрических данных недоношенных детей по шкале Fenton для мальчиков и девочек (2013 г.) согласно приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Минздрава России) № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (от 10 мая 2017 г.).

3. Объем оказания и необходимость проведения первичной реанимационной помощи в условиях родильного зала в соответствии с методическим письмом «Реанимация и стабилизация новорожденных детей в родильном зале» (2020 г.)

4. Лабораторные и инструментальные методы исследования проводились в соответствии с приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Минздрава России) № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (от 10 мая 2017 г.).

Гематологические. Клинический анализ крови с подсчетом нейтрофильного индекса выполнен на гематологическом анализаторе «ABX Micros 60-OT18» (Франция).

Биохимические. Оценка уровня общего белка, мочевины, креатинина, общего билирубина и его фракций (прямого и непрямого), глюкозы, печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), С-реактивного протеина проводились с помощью автоматического биохимического анализатора «Sapphire 400» (Япония) и тест-наборов фирмы «Mindray» (Китай).

Определение показателей кислотно-основного состояния, уровня электролитов, парциального напряжения газов крови осуществляли помощью автоматического анализатора газов крови, электролитов и метаболитов «GemPremier 3100» производства фирмы «InstrumentationLaboratoryCo»



(США) и реактивов того же производителя.

Бактериологические. Для идентификации микроорганизмов и определения чувствительности возбудителя к антибиотикам и другим лекарственным препаратам использовался культуральный метод исследования в соответствии с приказом № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» (от 22 апреля 1985 года). Бактериологическое исследование различных локусов проводилось согласно локальному приказу «О порядке микробиологического мониторинга» от 2016 года № 263-п, разработанного в соответствии с требованиями СанПиНа 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность», МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортировка биоматериалов в микробиологические лаборатории».

Биологический материал, используемый для исследования: кровь, фекалии, содержимое трахеобронхиального дерева (ТБД), цервикального канала, последа. Забор биологического материала осуществлялся в соответствии с правилами асептики. Взятие крови проводили иглой-катетером «бабочка» с последующим посевом на стерильность (объем вносимой крови составлял до 4 мл включительно) во флаконы для малых объемов (педиатрический) VacT/ALERT<sup>®</sup> PF Plus (Biomérieux, США) со средой и адсорбентом для выделения микроорганизмов. Идентификацию микроорганизмов и определение их чувствительности к антимикробным препаратам проводили с помощью автоматического анализатора VITEK 2 compact (Biomérieux, Франция).

Молекулярно-генетические. Проводилась детекция генов *uge*, *fim* и *kfu* путем полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием реагентов и праймеров для каждого гена (ООО «Синтол»). Визуализация фрагментов нуклеиновой кислоты осуществляли с помощью

интеркалирующего красителя SYBR Green I на амплификаторе ДТ-48 (ДНК-технология, Россия).

**Иммунологические.** Методом проточной цитометрии определяли абсолютное число лейкоцитов, относительное и абсолютное количество моноцитов с оценкой уровня экспрессии рецепторов активации CD14+CD282+, CD14+CD284+, CD14+HLA-DR+, CD14+CD11b+. Иммунофенотипирование моноцитов проводили на проточном цитометре «FACS Calibur» фирмы «Becton Dickinson» (США) с использованием наборов того же производителя. Количественное определение sIgA в копрофильтратах оценивали методом иммуноферментного анализа при использовании тест-систем «Immundiagnostik» (Германия) на плащечном лабораторном фотометре «ИммуноChem-2100».

**Инструментальные.** Для исследования органов грудной клетки использовались рентгеновский аппарат ТМХR+ (США) и цифровой передвижной диагностический аппарат Samsung GM85 с принадлежностями (Корея).

**Ультразвуковые.** Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и эхокардиография проводились с помощью аппарата LOGIQ e (GE Medical Systems (China) Co., LTD). НСГ с цветовой и импульсной доплерографией сосудов головного мозга выполнялась на аппарате LOGIQe (GEMedicalSystems (China) Co., LTD).

**Статистические.** Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007 для Windows, Statistica 6.0, IBM SPSS Statistics 26.

В случае подчинения признака закону нормального распределения данные представляли в виде средней величины (M) и стандартное отклонение. В случае несоответствия признака закону нормального распределения данные представляли в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го перцентилей, P25 и P75). Для проверки множественных сравнений, трех и более независимых групп использовался

непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal — Wallis test) и далее проводили, апостериорные сравнения с помощью критерия Манна-Уитни (Mann–Whitney U test). Уровень значимости (p) с учетом поправки по методу Бонферрони принимался равным или менее 0,017.

При сравнении средних значений по Т-тесту использовалась оценка равенства дисперсий по F-критерию при использовании пакета программы IBM SPSS Statistics 26.

Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали относительную величину и абсолютное значение в процентах с использованием точного критерия Фишера, критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ).

### **2.3. Клинико – анамнестическая характеристика матерей, родивших недоношенных детей**

В результате проведенных исследований установлено, что возраст женщин, родивших детей основных групп не отличался и составил  $31,04 \pm 5,59$  и  $31,03 \pm 6,52$  года. В зарегистрированном браке состояли, в среднем, 55,3% женщин ( $p > 0,05$  во всех случаях). Более 80% женщин проживали в сельской местности. Официально трудоустроены – 77,9%, никотинозависимость наблюдалась в 10,5% случаев.

Досрочное родоразрешение женщин, родивших детей основных групп и групп сравнения, в большинстве случаев (100% и 94,7%, 96% и 76,7%,  $p_{1-3} = 0,418$  и  $p_{2-4} = 0,095$ ) проводили путем операции кесарева сечения.

Практически все недоношенные были рождены от повторных беременностей: у женщин, родивших детей 1-й группы в среднем количество настоящей беременности составляло  $3,36 \pm 2,95$ , у женщин детей 2-й группы –  $2,76 \pm 2,19$ , у 3-й и 4-й групп -  $4,75 \pm 4,71$  и  $3,26 \pm 2,28$  соответственно.

Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период (МКБ-10 O10.0), сахарный диабет (СД) 1 и 2 типов (МКБ-10 O24.0 и МКБ-10 O24.1) статистически не различались у матерей, родивших недоношенных детей.

Акушерско - гинекологический анамнез был отягощен медицинскими

абортами у каждой третьей женщины, родивших детей основных групп и групп сравнения. Наличие регрессирующей беременности наблюдалось в 16% и 6,3% случаев у женщин детей 1-й и 3-й групп ( $p_{1-3}=0,632$ ), 6,7% и 26,3% случаев у женщин детей во 2-й и 4-й группах ( $p_{2-4}=0,093$ ).

Беременность наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий у каждой пятой женщины, родивших детей, кишечник которых колонизирован *K.pneumoniae*, в остальных случаях беременность наступала естественным путем.

Хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) (субкомпенсированная форма) (МКБ-10 O43.8) в 2,2 раза чаще регистрировалась у женщин, родивших детей 1-й группы ( $p_{1-3}=0,028$ ). Длительный безводный промежуток был диагностирован в 8,0% и 20,0%, 31,3% и 0% случаев ( $p_{1-3}=0,089$ ,  $p_{2-4}=0,069$ ).

Течение настоящей беременности у женщин, родивших недоношенных детей, осложнялось наличием умеренной (МКБ-10 O14.0) и тяжелой преэклампсии (МКБ-10 O14.1) (20,0% против 0%, 13,3% против 0% случаев,  $p_{1-3}=0,137$ ,  $p_{2-4}=0,148$  и 16,0% против 12,5%, 10,0% против 5,3% случаев,  $p_{1-3, 2-4} > 0,05$ ). Гестационный сахарный диабет (МКБ-10 O24.4) отмечался у всех женщин, родивших детей основных групп и групп сравнения ( $p_{1-3}=0,814$ ,  $p_{2-4}=0,205$ ).

У всех женщин, родивших недоношенных детей, в структуре инфекционно-воспалительных заболеваний ведущее место занимала хроническая внутриматочная инфекция (ХВМИ) (68,0% против 50,0%, 40,0% против 21,1% случаев,  $p_{1-3}=0,410$ ,  $p_{2-4}=0,161$ ). У матерей детей 1-й и 2-й групп этиологическими агентами в развитии ХВМИ выступали грибы рода *Candida* (28% и 16,7%) и *E. coli* (28% и 10,0%), а также *K. pneumoniae* (12,0% и 3,3%), соответственно. У женщин, родивших детей 2-й группы, в 13,3% случаев выделялся *E. faecalis* (13,3%).

ОРВИ во 2-м триместре беременности перенесли 32,0% и 25,0% обследованных женщин детей 1-й и 3-й группах, 26,7% и 5,3% во 2-й и 4-й.

Частота встречаемости перенесенной новой коронавирусной инфекции во время беременности во всех группах не превышала 24% случаев. У 8% женщин, родивших детей в сроке гестации 28-31 недели 6 дней, кишечник которых колонизирован *K.pneumoniae*, зарегистрирована TORCH – инфекция, которая была вызвана одновременно вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом (ЦМВ).

### Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА, ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ В ГЕСТАЦИОННОМ ВОЗРАСТЕ 28-36 НЕДЕЛЬ И 6 ДНЕЙ, КИШЕЧНИК КОТОРЫХ КОЛОНИЗИРОВАН *K. PNEUMONIAE*

#### 3.1. Микробиологический пейзаж в отделении реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России в период 2020-2022г.

Проведен анализ результатов биоматериала на микроорганизмы, выделенные из различных локусов (ТБД, кал, кровь) 444 новорожденных в 2020 г. (дети основных групп составили 10 человек, групп сравнения – 13 человек), 474 в 2021 г. (дети основных групп – 38 человек, групп сравнения – 19 человек) и 452 детей в 2022 г. (дети основных групп – 7 человек, групп сравнения – 3 человека) (рис 1.), выделено 722 штамма: в 2020 г. – 297, в 2021г. – 243, в 2022 г. – 182.

**Динамика изменений спектра микроорганизмов в ОРИТН в 2020, 2021, 2022 г.**

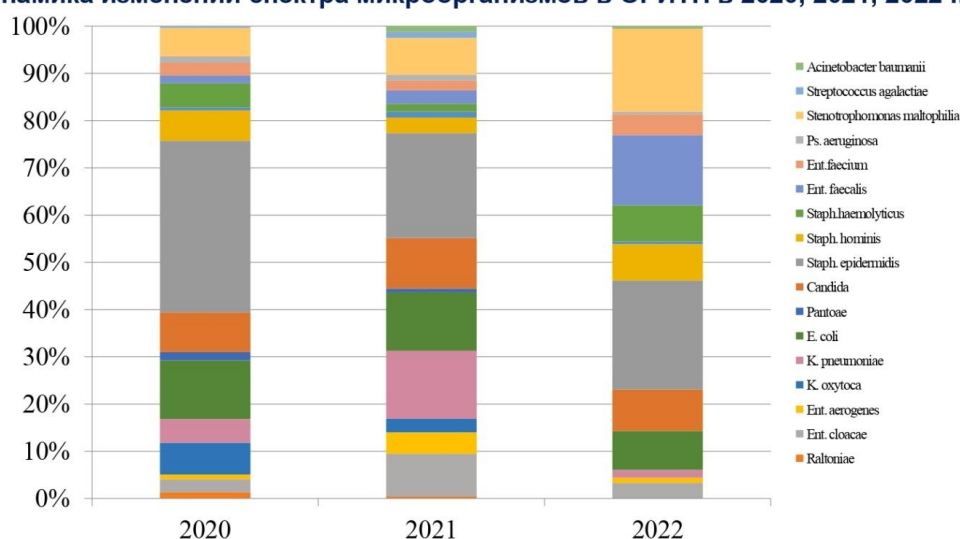


Рисунок 1 – Динамика изменений спектра микроорганизмов в ОРИТ в 2020 – 2022 г.

По результатам исследования 2020 – 2022 г. спектр микроорганизмов, выделяемый у госпитализированных новорожденных ( доношенных и недоношенных) в ОРИТ, был представлен грамположительными аэробными

кокками (энтерококками, стафилококками), условно – патогенными энтеробактериями и неферментирующими микроорганизмами, грибами рода *Candida*.

В ОРИТ в 2020 г., в структуре полученных положительных результатов, основными представителями являлись в 36,4% *S. epidermidis* (в диагностическом титре более  $10^4$  КОЕ/г), в 12,5% *E. coli* (более  $10^5$  КОЕ/г) и в 6,7% *K. oxytoca* (более  $10^5$  КОЕ/г). На долю *K. pneumoniae* (более  $10^5$  КОЕ/г) приходилось 5,05%.

В 2021 году в спектре бактерий, выделенных из различных локусов новорожденных, выделение *S. epidermidis* (более  $10^4$  КОЕ/г) составило 22,2%. На долю микроорганизмов *E. coli* (более  $10^5$  КОЕ/г) и *K. pneumoniae* (более  $10^5$  КОЕ/г) приходилось 12,3% и 14,4% соответственно.

В 2022 г., аналогично 2020 и 2021 гг., на долю *S. epidermidis* (более  $10^4$  КОЕ/г) приходилось 23% от выделенных штаммов микроорганизмов. *Stenotrophomonas maltophilia* ( $10^6$  КОЕ/г) обнаруживалась в 17,5% случаев, *E. faecalis* (более  $10^4$  КОЕ/г) – в 14,8%. *K. pneumoniae* (более  $10^5$  КОЕ/г) культивировалась в 1,6% случаев.

На основании проведенного анализа микробиологического пейзажа у новорожденных в период 2020-2022 г. среди всех микроорганизмов выявлена *K. pneumoniae* 5,05%, 14,4% и 1,6%.

### **3.2. Клиническая характеристика недоношенных детей, становление микробиоты кишечника в динамике периода наблюдения**

По гендерной принадлежности новорожденные основных групп и групп сравнения были сопоставимы. Доля девочек составила 56,0% и 46,7%, 68,8% и 47,4%, мальчиков – 44,0% и 53,3%, 31,2% и 52,6% в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группе соответственно ( $p_{1-3}=0,625$ ,  $p_{2-4}=0,962$ ).

Все исследуемые недоношенные дети при рождении согласно шкале Фентона соответствовали гестационному возрасту 28-31 неделя 6 дней и 32-36 недель 6 дней (табл. 1) [110].

**Таблица 1 - Антропометрические показатели, возраст у новорожденных детей (M ±SD)**

Показатель	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с КР, n=25)	2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с КР, n=30)	3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без КР, n=16)	4 группа (ГВ 32-36 нед.6 дней без КР, n=19)	p
ГВ, недель	30,6±1,12	34,06±1,54	30,31±1,33	34,26±1,29	p <sub>1-3</sub> =0,459 p <sub>2-4</sub> =0,647
Масса, г	1352±232,07	2085,5±586,57	1380,62±232,01	2063,42±590,64	p <sub>1-3</sub> =0,702 p <sub>2-4</sub> =0,898
Длина, см	38,44±3,05	43,75±3,92	38,5±2,68	44,05±2,77	p <sub>1-3</sub> =0,949 p <sub>2-4</sub> =0,783
Окружность головы, см	29,12±1,76	31,73±1,83	26,93±6,63	31,36±1,73	p <sub>1-3</sub> =0,124 p <sub>2-4</sub> =0,492
Окружность груди, см	26,8±3,46	30,73±2,31	27,25 ±2,72	30,05±2,17	p <sub>1-3</sub> =0,662 p <sub>2-4</sub> =0,310

Примечание: p-уровень статистической значимости, ГВ – гестационный возраст.

По результатам исследования было установлено, что 88% и 86,7% детей 1-й и 2-й групп, 81,3% и 94,8% недоношенных групп сравнения имели признаки средней и умеренной асфиксии при рождении (4-7 баллов по шкале Апгар в конце 1-й минуты жизни) согласно МКБ-10 P21.1 (p<sub>1-3, 2-4</sub>>0,05). (табл.2). Асфиксия тяжелой степени (1-3 балла по шкале Апгар в конце 1-й минуты жизни) (МКБ-10 P21.0) регистрировалась у 12% и 13,3% детей основных групп, у 18,7% и 5,2% новорожденных 3-й и 4-й групп (p<sub>1-3, 2-4</sub>>0,05).

**Таблица 2 - Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни (M ±SD)**

Показатель	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с КР, n=25)	2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с КР, n=30)	3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без КР, n=16)	4 группа (ГВ 32-36 нед.6 дней без КР, n=19)	p
1-я минута	4,92±1,22	5,53±1,19	4,87±1,20	5,63±0,76	p <sub>1-3</sub> =0,908 p <sub>2-4</sub> =0,751
5-я минута	6,56±0,58	6,83±0,83	6,43±0,72	6,89±0,45	p <sub>1-3</sub> =0,554 p <sub>2-4</sub> =0,770

Примечание: p- уровень статистической значимости, ГВ – гестационный возраст.

У новорожденных ГВ 28-31 неделя 6 дней, кишечник которых колонизирован штаммами *K. pneumoniae* с генами *uge+fim*, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни была статистически ниже по сравнению с



детьми с *KP* геном *uge* (4[4;6] против 6[5,25;6] баллов ( $p=0,028$ ) и 6 [6;7] против 7 [7;7], ( $p=0,007$ )) (табл. 3).

**Таблица 3 - Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни у детей 1-й группы с *KP* с различным набором генов, Me (P25-P75)**

Показатели	<i>KP uge</i> (n=6)	<i>KP uge + fim</i> (n=12)	<i>KP kfu + uge + fim</i> (n=7)	p
1-я минута	6 [5,25;6]	4 [4;6]	6 [5,5;6]	$P_{(uge)-(uge+fim)}=0,028$ $P_{(uge)-(kfu+uge+fim)}=0,402$ $P_{(uge+fim)-(kfu+uge+fim)}=0,034$
5-я минута	7 [7;7]	6 [6;7]	7 [6,5;7]	$P_{(uge)-(uge+fim)}=0,007$ $P_{(uge)-(kfu+uge+fim)}=0,106$ $P_{(uge+fim)-(kfu+uge+fim)}=0,304$

Примечание: p- уровень статистической значимости, ГВ – гестационный возраст.

При анализе показателей электролитного и кислотно-основного состояния, взятых из капиллярной крови в первые 2 часа жизни, у детей ГВ 28-31 неделя 6 дней, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae*, было выявлено достоверное повышение ионов калия и снижение натрия, у 2-й группы недоношенных детей в сравнении с 4-й группой отмечалось статистически более высокие показатели ионов калия (табл. 4). У детей меньшего ГВ, кишечник которых колонизирован *KP*, выявлено статистически значимое повышение рН, снижение парциального напряжения углекислого газа и дефицита оснований по сравнению с новорожденными 3-й группы. У недоношенных детей 2-й группы выявлено статистически значимое снижение рН, повышение  $pCO_2$ , ВЕ в сравнении с детьми того же ГВ без *KP*.

**Таблица 4 - Показатели электролитного и кислотно-основного состояния у недоношенных новорожденных в первые 2 часа жизни (M ±SD)**

Показатель	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с КР, n=25)	2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с КР, n=30)	3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без КР, n=16)	4 группа (ГВ 32-36 нед.6 дней без КР, n=19)	p
pH	7,33±0,07	7,24±0,08	7,25±0,10	7,29±0,06	<b>p<sub>1-3</sub>=0,010</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,038</b>
pCO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	41,38±9,46	52,34±11,41	50,08±17,45	46,33±7,62	<b>p<sub>1-3</sub>=0,045</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,048</b>
cHCO <sub>3</sub> , ммоль/л	21,52±5,05	21,37±2,93	21,05±6,09	20,63±1,90	p <sub>1-3</sub> =0,789 p <sub>2-4</sub> =0,359
BE, ммоль/л	-4,71±2,57	-5,74±2,86	-6,71±3,36	-4,26±1,55	<b>p<sub>1-3</sub>=0,035</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,045</b>
Лактат, ммоль/л	3,38±1,67	2,86±1,48	2,83±1,7	3,04±1,71	p <sub>1-3</sub> =0,311 p <sub>2-4</sub> =0,698
cK <sup>+</sup> , ммоль/л	6,10±1,00	5,85±0,78	5,36±0,85	5,05±1,04	<b>p<sub>1-3</sub>=0,020</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,003</b>
cNa <sup>+</sup> , ммоль/л	133,32±4,12	135,63±2,74	136,40±3,15	136,97±2,32	<b>p<sub>1-3</sub>=0,015</b> p <sub>2-4</sub> =0,084
cCa <sup>+</sup> , ммоль/л	1,24±0,08	1,31±0,19	1,24±0,11	1,27±0,09	p <sub>1-3</sub> =0,876 p <sub>2-4</sub> =0,407
cCl <sup>-</sup> , ммоль/л	103,5±2,10	103,76±6,70	104,75±3,27	104,25±2,43	p <sub>1-3</sub> =0,149 p <sub>2-4</sub> =0,782

Примечание: p-уровень статистической значимости, ГВ – гестационный возраст.

Респираторный ацидоз у детей 1-й и 3-й групп регистрировался в 36% и 37,5% случаев ( $p_{1-3} > 0,05$ ), у детей 2-й и 4-й групп – 43,33% и 68,4% ( $p_{2-4} > 0,05$ ). На долю смешанного ацидоза приходилось у недоношенных меньшего ГВ 8% и 25% ( $p_{1-3} > 0,05$ ), у новорожденных большего ГВ -33,33% и 5,2% ( $p_{2-4} = 0,033$ ). Частота встречаемости метаболического ацидоза между детьми основных групп и группами сравнения составляла 12% и 25% ( $p_{1-3} > 0,05$ ), 13,33% и 5,2% ( $p_{2-4} > 0,05$ ) случаев. В остальных случаях КОС соответствовали нормальным показателям (40% и 6,25% у детей в ГВ 28-31 неделя и 6 дней,  $p_{1-3} = 0,028$ , 10% и 31,6% у новорожденных ГВ 32-36 недель 6 дней,  $p_{2-4} = 0,058$ ), респираторному алкалозу (4% и 6,25% случаев в 1-й и 3-й группах соответственно,  $p_{1-3} > 0,05$ ).

Оказание медицинской помощи на этапе родильного зала проводилась согласно методическому письму «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» (2020). Тяжесть состояния у всех новорожденных детей обусловлена наличием синдрома дыхательных расстройств, неврологической симптоматикой на фоне перенесенной асфиксии тяжелой и средней степени, морфофункциональной незрелости, недоношенности, внутриутробного инфекционного процесса. Все недоношенные дети после рождения для оказания первичной реанимационной помощи были помещены в условия открытой реанимационной системы (ОРС). Проведение масочной ИВЛ потребовалось 28% и 50,0% детей ГВ 28-31 неделя 6 дней, 23,3% и 21% недоношенным новорожденным во 2-й и 4-й группах. У новорожденных ГВ 28-31 неделя 6 дней с *KP* с генами *uge+fim* и *kfu+uge+fim* частота использования масочной ИВЛ составила 41,6% и 28,5% против 0,0% *KP* с геном *uge* у которых в условиях операционно-родового блока данная респираторная поддержка не проводилась.

Стартовую неинвазивную респираторную поддержку методом СРАР (Continuous Positive Airway Pressure) получили более 72%, 50%, 76,6%, 78,9% детей в 1-й, 3-й, 2-й и 4-й группах соответственно. В связи с нарастанием степени дыхательных нарушений в соответствии с диагностическими критериями шкалы Сильвермана-Андерсена  $\geq 4$  балла (движения грудной клетки, втяжение межреберных промежутков и мечевидного отростка грудины на вдохе, положение нижней челюсти, звучность выдоха) [35,145], интубация трахеи и проведение ИВЛ требовались в 16,0% и 3,3% детей основных групп.

Во всех обследуемых группах детей доминировал синдром дыхательных расстройств (МКБ-10 P22.0) (100% и 100%,  $p_{1-3} = 0,962$ , 86,7% и 78,9%,  $p_{2-4} = 0,694$ ), который характеризовался дыхательными нарушениями различной степени тяжести на фоне дефицита сурфактанта, незрелости легких, перинатальной инфекции [35].

По данным рентгенологического исследования на 1-е сутки жизни у детей основных групп выявлены изменения характерные для РДС в 68% против 31,25% ( $p_{1-3}=0,007$ ) и 20% против 26,3% случаев ( $p_{2-4}=0,869$ ). Рентгенологически диагностированные признаки пневмопатии и незавершенной резорбции фетальной жидкости наблюдались у каждого четвертого ребенка во всех исследуемых группах детей.

Введение препаратов сурфактанта (порактант альфа 200 мг/кг) с заместительной целью проводилось недоношенным новорожденным при наличии синдрома дыхательных расстройств. Сурфактантная терапия в родильном зале проводилась 96% и 87,5% новорожденным 1-й и 3-й групп. В группах детей в ГВ 32-36 недель 6 дней частота использования экзогенного сурфактанта не превышала 13,35% и 10,5%. Повторную сурфактантную терапию потребовали 44% и 37,5% детей меньшего ГВ, во 2-й и 4-й группах повторное введение сурфактанта не проводилось.

По данным нейросонографии при рождении, 84% детей от ранних преждевременных родов (28-31 неделя 6 дней), имели ультразвуковые признаки субкортикальной ишемии, у новорожденных 2-й группы в 60% регистрировалась перивентрикулярная ишемия. Внутрижелудочковые кровоизлияния 1 степени регистрировались у детей меньшего ГВ в 12% и 3,3% соответственно.

При исследовании гематологических показателей периферической крови в первые сутки жизни установлено, что уровень гемоглобина, гематокрита и эритроцитов у детей 1-й группы, статистически значимо превышали параметры новорожденных 3-й группы ( $p_{1-3}<0,05$ ) (табл. 5). У новорожденных в ГВ 32-36 недель 6 дней с *KP* статистически значимых не выявлено ( $p_{2-4}>0,05$ ).

**Таблица 5 - Показатели гемограммы у новорожденных детей в 1-е сутки жизни (M ±SD)**

Показатель	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с КР, n=25)	2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с КР, n=30)	3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без КР, n=16)	4 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней без КР, n=19)	p
Нв, г/л	172,8±22,23	171,7±26,83	156,37±15,06	162,73±26,43	<b>p<sub>1-3</sub>=0,013</b> p <sub>2-4</sub> =0,257
Ег, 10 <sup>12</sup> /л	4,16±0,62	4,92±0,57	3,79±0,39	4,16±0,66	<b>p<sub>1-3</sub>=0,042</b> p <sub>2-4</sub> =0,391
Нт, %	48,13±7,09	49,41±13,56	43,66±5,01	45,04±7,71	<b>p<sub>1-3</sub>=0,040</b> p <sub>2-4</sub> =0,447

Примечание: p-уровень статистической значимости, ГВ – гестационный возраст.

По результатам биохимического анализа крови у недоношенных детей 1-й и 3-й групп при рождении было зарегистрировано снижение уровня глюкозы (концентрации в крови менее 2,6 ммоль/л в соответствии с клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение гипогликемии новорожденных», 2015 г. [38]) в 92,0% и 87,5% случаев соответственно. У детей 32-36 недель 6 дней гестации гипогликемия выявлялась в 57,9% и 53,3% случаев. Статистически значимых различий в изучаемых показателях биохимического анализа крови (общего белка, альбумина, АЛТ, АСТ, билирубина, СРБ, мочевины, креатинина, щелочной фосфатазы) не выявлено (p<sub>1-3, 2-4</sub>>0,05 во всех случаях).

Всем детям при поступлении в ОРИТ проводилось микробиологическое (культуральное) исследование из стерильных и нестерильных локусов (на основании локального микробиологического мониторинга).

По данным бактериологических исследований фекалий в 1-е сутки жизни у всех обследуемых новорожденных установлено отсутствие индигенной, условно-патогенной микробиоты кишечника. У недоношенных детей 1-й, 3-й и 4-й групп к возрасту 4-5 суток жизни (табл. 6) в фекалиях были выделены энтерококки, коагулазонегативные и коагулазоположительные стафилококки, грамотрицательные неферментирующие бактерии и грибы рода *Candida*, а также их ассоциации.

**Таблица 6 — Колонизация кишечника условно-патогенными микроорганизмами у недоношенных детей в возрасте 4-5 суток жизни**

Микроорганизмы	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с КР, n=25)		2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с КР, n=30)		3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без КР, n=16)		4 группа (ГВ 32-36 нед.6 дней без КР, n=19)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Энтерококки	1	4	0	0	5	18,8	1	5,3	<b>p<sub>1-3</sub>=0,017</b>
Коагулазонегативные стафилококки	0	0	3	10,0	1	6,25	1	5,26	p <sub>1-3</sub> =0,550 p <sub>2-4</sub> >0,05
Энтеробактерии	7	28	11	36,7	0	0	6	31,6	<b>p<sub>1-3</sub>=0,031</b> p <sub>2-4</sub> =0,715
Грамотрицательные неферментирующие бактерии	0	0	3	10,0	0	0	0	0	p <sub>2-4</sub> =0,273
Грибы рода <i>Candida</i>	0	0	0	0	2	12,5	1	5,3	p <sub>1-3</sub> =0,146 p <sub>2-4</sub> =0,388
Ассоциации микроорганизмов	2	8	2	6,7	1	6,3	1	5,3	p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> >0,05

Примечание: p-уровень статистической значимости, ГВ – гестационный возраст.

Энтеробактерии (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. coli*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, в диагностическом титре более  $10^5$  КОЕ/г) выделены у каждого третьего и четвертого ребенка 1-й и 2-й групп. Частота встречаемости *K. pneumoniae* в возрасте 4-5 суток у детей основных групп составляла 20% и 33,3%, из них БЛРС-продуцирующий штамм был выделен у 3,3% недоношенных детей 2-й группы. У детей основных групп практически отсутствует колонизация кишечника грамположительными микроорганизмами (1,8% против 17,14% в группах сравнения), которые проявляют антагонистическую активность в отношении других патогенных и условно-патогенных бактерий [5,63].

В связи с уменьшением степени дыхательных нарушений по шкале Silverman (менее 3 баллов) [140], стабильной гемодинамикой, увеличением толерантности к энтеральному питанию, на второй этап выхаживания были переведены 84% и 100% детей основных групп в возрасте  $5,43 \pm 3,20$  и  $3,9 \pm 2,04$  суток жизни, 81,2% и 100% недоношенных в группах сравнения на  $6 \pm 3,55$  и  $4,21 \pm 2,12$  сутки жизни. Дети 1-й и 3-й групп в 16% и 18,8% случаев

продолжали лечение в ОРИТ до  $36,5 \pm 9,19$  и  $24,66 \pm 4,16$  суток, вследствие синдрома дыхательных расстройств (МКБ-10 P22.0), внутриутробной инфекции неуточненной и врожденной пневмонии.

К 10-14 суткам жизни респираторную поддержку продолжали получать дети в 1-й и 3-й группах (ИВЛ в 12,0% и 18,8% случаев, СРАР 4,0% против 0% случаев).

Врожденная пневмония (МКБ-10 P23), диагностированная на основании клинической картины, лабораторных и рентгенологических данных, результатов культурального исследования ТБД, у детей меньшего срока гестации регистрировалась в 36% и 31,5% случаев ( $p_{1-3} > 0,05$ ). У одного ребенка ГВ 28-31 неделя 6 дней, кишечник которого колонизирован *KP* с *uge+ fim*, выявлена внутриутробная пневмония, вызванная *KP*. У детей 2-й и 4-й групп, частота врожденной пневмонии составила 13,3% и 10,5% ( $p_{2-4} > 0,05$ ). Инфекция, специфичная для перинатального периода (МКБ-10 P39.9) диагностирована у 16% и 18,75% детей в 1-й и 3-й группах, у недоношенных ГВ 32-36 недель 6 дней встречалась статистически значимо чаще (56,6% против 21%,  $p_{2-4} = 0,031$ ).

При проведении НСГ частота выявления ВЖК на 10-14 сутки увеличилась в 3,6 и 2,3 раза у детей основных групп, в сравнении с полученными данными при рождении (табл. 7).

**Таблица 7 – Частота развития внутрижелудочковых кровоизлияний на 10-14 сутки**

Нозологическая форма	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с <i>KP</i> , n=25)		2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с <i>KP</i> , n=30)		3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без <i>KP</i> , n=16)		4 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней без <i>KP</i> , n=19)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ВЖК 1 ст.	9	36	7	23,3	2	12,5	1	5,2	$p_{1-3} = 0,102$ $p_{2-4} = 0,09$
ВЖК 2 ст.	2	8	0	0	1	6,25	0	0	$p_{1-3} = 0,838$

Примечание: p-уровень статистической значимости, ГВ – гестационный возраст.

Сумарно ВЖК 1 и 2 степени достоверно чаще наблюдалось у

новорожденных ГВ 28-31 неделя 6 дней ( $p_{1-3}=0,035$ ). Ультразвуковые признаки ВЖК 1 степени регистрировалось в 4,5 раза чаще у новорожденных 1-й группы. У недоношенных новорожденных старшего ГВ, кишечник которых колонизирован *KP*, частота встречаемости ВЖК 1 степени к 10-14 суткам жизни составляла 23,3%.

В соответствии с приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Минздрава России) № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» при проведении эхокардиографии (Эхо-КГ) и электрокардиографии (ЭКГ) у обследованных новорожденных диагностированы нарушения ритма, малые аномалия развития сердечной мышцы, врожденные пороки сердца (ВПС). При анализе ЭКГ наибольший удельный вес в структуре нарушений ритма сердца и проводимости составила синусовая тахикардия (более 160 ударов в минуту) у детей меньшего гестационного возраста (76% против 62,5% 1-й и 3-й в группах), у недоношенных, рожденных 32 – 36 недель 6 дней ГВ тахиаритмии не превышали 27% (26,7% против 21,1% во 2-й и 4-й группах). Были выявлены ВПС (12%, 12,5%, 6,7% и 0% в 1-й, 3-й, 2-й и 4-й группах соответственно) и дополнительные хорды левого желудочка (16%, 37,5%, 43,8% и 31,3% в 1-й, 3-й, 2-й и 4-й группах соответственно), которые аускультативно проявлялись легким систолическим шумом в сердце.

Бактериальный сепсис (МКБ-10 P36) [36], этиологическим агентом которого явилась *K. pneumoniae*, был диагностирован у трех человек в группе ГВ 28-31 неделя 6 дней с *KP* с генами *uge+fim* (25%) на  $23,66 \pm 4,04$  сутки жизни и у трех новорожденных в 32-36 недель 6 дней гестации с *KP kfu + uge + fim* (37,5%) на  $14 \pm 6,13$  сутки жизни. Сепсис характеризовался поражением со стороны сердечно-сосудистой (брадикардия) и дыхательной систем (неоднократные эпизоды задержки дыхания), нарастанием симптомов интоксикации (вялости, срыгивания, повышенной температуры тела до  $37,5^{\circ}\text{C}$ , мраморности), сероватым колоритом кожного покрова, метеоризмом. Все дети в ГВ 28-31 неделя 6 дней и 32-36 недель 6 дней, развившие поздний



бактериальный сепсис, вызванный *KP*, переведены в ОРИТ. У двух детей меньшего ГВ с *KP* с генами *uge + fim* и у одного новорожденного большего срока гестации с *KP kfu + uge + fim* наблюдался лейкоцитоз ( $>18 \times 10^9/\text{л}$ ), у других детей с сепсисом, этиологическим агентом которого явилась *KP*, выявлена лейкопения ( $<5,0 \times 10^9/\text{л}$ ). У всех детей с сепсисом в 1-й и 2-й группе регистрировались палочкоядерный сдвиг, повышение нейтрофильного индекса ( $>0,2$ ). Тромбоцитопения ( $<150 \times 10^9/\text{л}$ ) диагностирована у 8,3% и 6,25% детей в 1-й и 2-й группах. У обследуемых детей в биохимическом анализе крови отмечается повышение С-реактивного протеина ( $> 10 \text{ мг/л}$ ). Показатели кислотно-основного состояния крови соответствовали смешанному ацидозу у детей 1-й группы и респираторному ацидозу – у 2-й группы. Недоношенным детям назначена антибиотикотерапия ванкомицином (группа гликопептидов) и имипенемом+циластатином (группа карбапенемов), средняя продолжительность приема  $9 \pm 2$  и  $10,66 \pm 2,51$  дней в наблюдаемых группах соответственно.

При рождении у одного новорожденного в 4-й группе из крови выделен *Staphylococcus epidermidis*, выставлен диагноз сепсис, который был подтвержден лабораторными данными (высоким уровнем С-реактивного белка, лейкоцитозом, палочкоядерным сдвигом, наличие возбудителя в гемокультуре). Сепсис, вызванный другими этиологическими микроорганизмами (*S. epidermidis*, *E. faecium*), на 10-14 сутки жизни регистрировался в 3-й (6,3%) и 4-й (5,3%) группах.

У 12% детей 28-31 неделя 6 дней ГВ с *KP* с генами *uge+fim* и у 10% новорожденных ГВ 32-36 недель 6 дней с *KP kfu+uge+fim* и *uge+fim* в возрасте  $19,43 \pm 3,02$  и  $11,13 \pm 4,10$  суток жизни диагностирован некротизирующий энтероколит (НЭК), который согласно классификации Bell et al. (1978), в модификации Walsh and Kliegman (1987), соответствовал I стадии (без прогрессирования заболевания) [37]. У недоношенных, развивших НЭК, наблюдалась энтеральная недостаточность – застойное содержимое в желудке, срыгивание, метеоризм, зеленый стул с примесью

слизи, вялая перистальтика. При проведении рентгенологического обследования – петли кишечника слегка расширены, по данным УЗИ органов брюшной полости – перистальтика слабая, стенка кишечника не изменена, заполнена каловыми массами и воздухом. В ОАК лейкопения ( $<5,0 \times 10^9/\text{л}$ ), палочкоядерный сдвиг, увеличение нейтрофильного индекса ( $>0,2$ ). В биохимическом анализе крови увеличение С-реактивного протеина ( $>10\text{мг/л}$ ).

У одного новорожденного из 1-й группы, была диагностирована хирургическая стадия НЭК, потребовавшая экстренного оперативного вмешательства. В связи с переводом ребенка в хирургический стационар его дальнейшее обследование не проводилось.

**Клинический пример 1.** Девочка Ц. вторая из двойни от 1 беременности (беременность наступила в результате ВРТ: ЭКО которая протекала на фоне истмико-цервикальной недостаточности, кольпита, ОАА - бесплодие 1); первых преждевременных родов путем операции кесарева сечения на 29-30 недели гестации. Антенатальная профилактика РДС не осуществлялась.

Масса тела при рождении 1170 г., длина 38 см, оценка по шкале Апгар 4/6/7 баллов. Объем помощи в условиях родильного зала: ИВЛ через лицевую маску, интубация трахеи на 3-й минуте жизни, ИВЛ через эндотрахеальную трубку, введение препаратов сурфактанта на 15 минуте жизни.

В ОРИТ продолжена ИВЛ, установлен венозный доступ (глубокая венозная линия), начата эмпирическая антибактериальная терапия (амоксциллин/клавулановая кислота и амикацин), коррекция гемодинамических нарушений (4% допамином), антигеморрагическая терапия, парентеральное и энтеральное питание.

В ОАК при рождении отмечалась тромбоцитопения  $145,0 \times 10^9/\text{л}$ . В биохимическом анализе крови – гипопроteinемия (общий белок 38 г/л), СРБ – 7,2 мг/л. В возрасте 4-х суток жизни отрицательная динамика в виде

ухудшения респираторного статуса, снижения толерантности к энтеральному питанию (большой остаточный объем в желудке (более 50%) зеленого цвета, вздутие живота, контурирование петель кишечника, пальпация живота болезненная. Энтеральное питание отменено, ребенку назначено полное парентеральное питание, произведена ротация антибактериальной терапии на комбинацию ванкомицина из группы гликопептидов и имипенема/циластатина (тиенам) из группы карбапенемов. По данным газов крови и КОС – метаболический ацидоз, в ОАК – лейкопения ( $2,2 \times 10^9/\text{л}$ ), в биохимическом анализе крови нарастание С-реактивного протеина – 22,2 мг/л, по результатам коагулограммы - удлинение времени формирования фибрина, дефицит плазменных факторов внутреннего пути коагуляции и протромбинового комплекса. Выполнена рентгенография органов брюшной полости (ОБП) - желудок и петли толстой кишки раздуты газом, газ в воротной вене, свободного воздуха в брюшной полости нет. По данным проведенного ультразвукового обследования органов брюшной полости диагностирован некротизирующий энтероколит. Через 3 часа при проведении повторной рентгенографии ОБП - признаки перфорации кишечника. Проведено оперативное вмешательство (лапароцентез, дренирование брюшной полости). После стабилизации состояния, на 5-е сутки жизни, ребенок был переведен в детскую больницу для продолжения лечения в хирургическом отделении с диагнозом некротизирующий энтероколит у плода и новорожденного (МКБ -10 P77), перфорация кишечника.

При проведении бактериологического посева кала (3 сутки жизни), отделяемого брюшной полости, полученного при проведении лапароцентеза (4 сутки), ТБД (5 сутки) выявлена *K. pneumoniae* БЛРС+ в диагностически значимом титре, детектированы гены - *uge* + *fim*.

Таким образом, у недоношенного ребенка развился некротизирующий энтероколит IIIб стадии, вызванный *KP* (по классификации Bell et al.(1978), в модификации Walsh and Kliegman (1987)). Из локусов (ТБД, содержимого брюшной полости, кала) была выделена *K. pneumoniae* БЛРС+ с генами *uge* +

fim, резистентная к защищенным пенициллинам, аминогликозидам и цефалоспорином 3 поколения.

При исследовании электролитного и кислотно-основного состояния, взятых из капиллярной крови, в возрасте 10-14 суток обнаружено достоверное повышение уровня  $K^+$  у детей 1-й группы ( $5,81 \pm 0,75$  и  $4,66 \pm 0,94$ ,  $p_{1-3}=0,007$ ).

В ОАК из венозной крови выявлены статистически значимые изменения уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита у детей в сроке гестации 28-31 неделя 6 дней и 32-36 недель 6 дней, колонизированные *K. pneumoniae* с разными геновариантами. У новорожденных в ГВ 28-31 неделя 6 дней с *KP uge+fim* и *KP kfu+uge+fim*, выявлено статистически значимое снижение уровней гемоглобина, гематокрита и эритроцитов, в сравнении с детьми, штамм *K. pneumoniae*, которых содержал ген *uge* (табл. 8).

**Таблица 8 - Показатели гемограммы у недоношенных детей 28-31 неделя 6 дней ГВ с *K. pneumoniae* с генами *uge*, *fim* и *kfu*,  $M \pm m$**

Показатели	<i>KP uge</i> (n=6)	<i>KP uge + fim</i> (n=12)	<i>KP kfu + uge + fim</i> (n=7)	p
Нб, г/л	165,33±6,34	120,83±18,45	116,00±15,25	$P_{(uge)-(uge+fim)}=0,0001$ $P_{(uge)-(kfu+uge+fim)}=0,0001$ $P_{(uge+fim)-(kfu+uge+fim)}=0,567$
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,63±0,46	3,50±0,60	3,14±0,78	$P_{(uge)-(uge+fim)}=0,001$ $P_{(uge)-(kfu+uge+fim)}=0,002$ $P_{(uge+fim)-(kfu+uge+fim)}=0,276$
Нт, %	48,46±2,06	35,20±5,29	34,14±3,96	$P_{(uge)-(uge+fim)}=0,0001$ $P_{(uge)-(kfu+uge+fim)}=0,0001$ $P_{(uge+fim)-(kfu+uge+fim)}=0,654$

Примечание: p- уровень значимости различий между группами детей с различными геновариантами.

У детей ГВ 32-36 недель 6 дней, кишечник которых колонизирован *KP* с генами *kfu+uge+fim*, отмечаются достоверное снижение показателей красной крови в сравнении с детьми с *KP uge+fim* и *KP uge* (табл. 9).

**Таблица 9 - Показатели гемограммы у недоношенных детей 32-36 недель 6 дней ГВ с *K. pneumoniae* с генами *uge*, *fim* и *kfu*,  $M \pm m$**

Показатели	<i>KP uge</i> (n=6)	<i>KP uge + fim</i> (n=12)	<i>KP kfu + uge + fim</i> (n=7)	p
Нб, г/л	147,33±6,62	138,43±10,44	113,37±14,82	$P(uge)-(uge+fim)=0,068$ $P(uge)-(kfu+uge+fim)=0,0001$ $P(uge+fim)-(kfu+uge+fim)=0,0001$
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,90±0,24	3,85±0,49	3,20±0,49	$P(uge)-(uge+fim)=0,827$ $P(uge)-(kfu+uge+fim)=0,008$ $P(uge+fim)-(kfu+uge+fim)=0,006$
Нт, %	42,8±2,27	41,02±3,57	33,73±4,56	$P(uge)-(uge+fim)=0,276$ $P(uge)-(kfu+uge+fim)=0,001$ $P(uge+fim)-(kfu+uge+fim)=0,0001$

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами детей с различными генами *K. pneumoniae*.

При исследовании биохимических показателей крови у новорожденных на 10-14 сутки установлено, что значения концентрации АЛТ статистически значимо ниже в группах детей, кишечник которых колонизирован *KP* (10,6±5,09 против 14,9±7,11 МЕ/л,  $p_{1-3}=0,045$ , 14,56±6,84 против 29±37,87 МЕ/л,  $p_{2-4}=0,045$ ). В основных группах регистрировалось значимое повышение уровня общего билирубина за счет непрямой фракции (146,64±69,54 и 101,13±62,75 мкмоль/л,  $p_{1-3}=0,04$ , 190,49 ±58,23 и 155,24±52,08 мкмоль/л,  $p_{2-4}=0,03$ ) (рис.2).

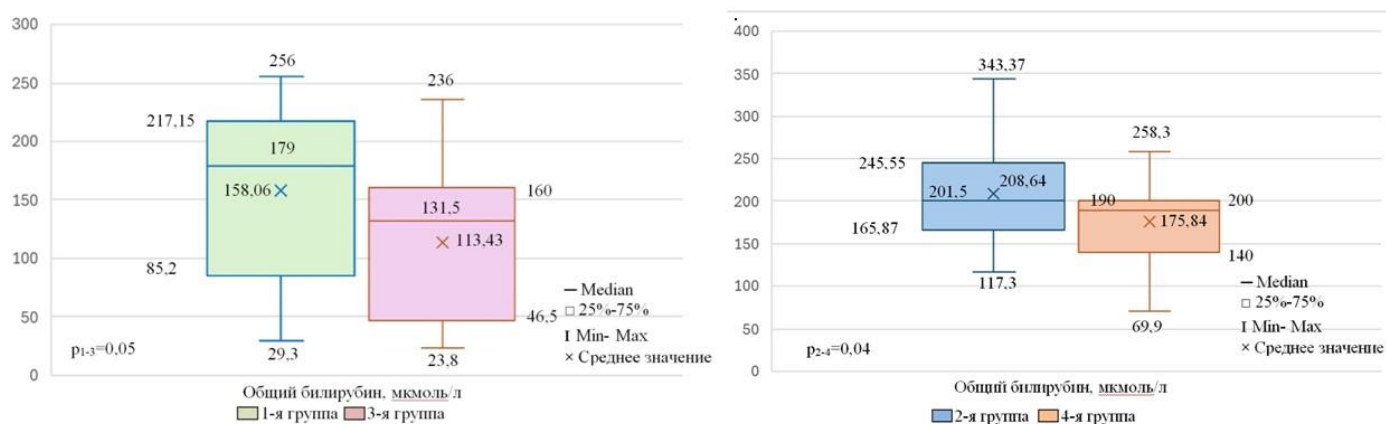


Рис. 2 – общий билирубин в крови в исследуемых группах.

Уровень общего и непрямого  $V_i$  у новорожденных ГВ 28-31 неделя 6 дней с *KP* с геном *uge+ fim* был выше чем у детей с *KP uge* ( $125,17 \pm 20,8$  против  $82,42 \pm 11,67$  мкмоль/л,  $p=0,03$  и  $112,97 \pm 19,98$  и  $68,73 \pm 19,98$  мкмоль/л,  $p=0,028$ ). Во 2-й группе недоношенных уровень общего и непрямого билирубина был выше у детей в с *K. pneumoniae uge + fim* ( $163,3 \pm 52,22$  мкмоль/л и  $152,6 \pm 51,79$  мкмоль/л) в сравнении с *KP uge* ( $94,9 \pm 18,8$  мкмоль/л и  $82,33 \pm 19,22$ ) ( $p_{V_i \text{ общий}} = 0,006$ ,  $p_{V_i \text{ непрямой}} = 0,005$ ). При проведении корреляционного анализа обнаружена положительная связь между уровнем общего билирубина и наличием у детей в ГВ 32-36 недель и 6 дней *K. pneumoniae* с генами *uge + fim* ( $r=0,36$ ,  $p=0,005$ ).

В связи с высоким уровнем билирубина и развитием неонатальной желтухи, связанной с преждевременным родоразрешением, (МКБ-10 P59.0) у 14 (56%) и 3 (18,8%) новорожденных ГВ 28-31 неделя 6 дней ( $p_{1-3} = 0,023$ ), у 19 (63,3%) и 11 (57,9%) детей ГВ 32-36 недель 6 дней ( $p_{2-4} = 0,937$ ) была назначена фототерапия. Продолжительность фототерапии у недоношенных 1-й и 3-й групп составила  $10,5 [7;13,50]$  и  $8 [6,5;11,75]$  ( $p_{1-3} = 0,791$ ) дней, у 2-й и 4-й групп –  $8 [7;12]$  и  $7 [7;11]$  дней ( $p_{2-4} = 0,940$ ).

Показатели мочевины в биохимическом анализе крови у детей в ГВ 32-36 недель 6 дней, колонизированных *K. pneumoniae* с геном *uge* ( $1,72 \pm 0,91$  ммоль/л), были достоверно ниже, чем при *KP uge + fim* ( $2,82 \pm 7,75$  ммоль/л,  $p_{(uge)+(uge+fim)} = 0,015$ ) и *kfu + uge + fim* ( $2,21 \pm 1,54$  ммоль/л,  $p_{(uge)+(uge+fim)} = 0,03$ ). Концентрация глюкозы в группе детей 32-36 недель 6 дней ГВ с *K. pneumoniae uge+fim* была ниже, чем с *KP uge* ( $3,96 \pm 0,8$  против  $5,52 \pm 1,35$ ,  $p=0,009$ ).

При оценке КОС и электролитов, взятых из капиллярной крови на 10-14 сутки, отмечается достоверное повышение ионов калия у недоношенных 1-й группы в сравнении с детьми 3-й группы ( $5,81 \pm 0,75$  против  $4,66 \pm 0,94$  ммоль/л,  $p_{1-3} = 0,007$ ). Уровень ионов натрия между основными группами и группами сравнения был сопоставим.

Микробная колонизация кишечника в возрасте 14-17, 21-24, 28-31 суток жизни у недоношенных детей представлена в таблице 10.

**Таблица 10 — Колонизация кишечника у недоношенных детей в возрасте 14-17, 21-24, 28-31 суток жизни**

Микроорганизмы	Сутки	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с <i>KP</i> , n=25)		2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с <i>KP</i> , n=30)		3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без <i>KP</i> , n=16)		4 группа (ГВ 32-36 нед.6 дней без <i>KP</i> , n=19)		p
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Энтерококки	14-17	1	4	0	0	5	31,3	5	27,8	<b>p<sub>1-3</sub>=0,017</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,048</b>
	21-24	1	4,3	4	19,0 5	5	38,5	2	22,2	<b>p<sub>1-3</sub>=0,047</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,517</b>
	28-31	0	0	1	11,1	4	36,4	1	25,0	<b>p<sub>2-4</sub>&gt;0,05</b>
Коагулазонегативные стафилококки	14-17	1	4	4	13,3	3	18,75	2	10,5	p <sub>1-3</sub> =0,547 p <sub>2-4</sub> >0,05
	21-24	0	0	1	4,76	2	15,4	3	33,3	p <sub>2-4</sub> =0,300
	28-31	0	0	1	11,1	3	27,3	1	25	p <sub>1-3</sub> =0,379
Энтеробактерии	14-17	15	62,5	20	71,4	2	13,3	7	41,2	<b>p<sub>1-3</sub>=0,003</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,045</b>
	21-24	13	56,5	13	61,9	3	23,1	3	33,3	p <sub>1-3</sub> =0,083 p <sub>2-4</sub> =0,236
	28-31	12	66,7	6	66,7	4	36,4	0	0	p <sub>1-3</sub> =0,143 p <sub>2-4</sub> =0,070
Грам-отрицательные неферментирующие бактерии	14-17	0	0	2	7,1	2	13,3	1	5,9	p <sub>1-3</sub> =0,142 p <sub>2-4</sub> >0,05
	21-24	3	13,0	1	4,8	0	0	0	0	p <sub>1-3</sub> =0,288 p <sub>2-4</sub> >0,05
	28-31	1	5,6	0	0	1	9,1	1	25,0	p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> =0,308
Грибы рода <i>Candida</i>	14-17	0	0	0	0	1	6,7	0	0	p <sub>1-3</sub> =0,385
	21-24	0	0	0	0	0	0	0	0	
	28-31	1	5,6	0	0	0	0	0	0	p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> =0,308
Ассоциации микроорганизмов	14-17	6	25,0	3	10,7	1	6,7	5	29,4	p <sub>1-3</sub> =0,216 p <sub>2-4</sub> =0,226
	21-24	5	21,7	6	28,6	3	23,1	4	44,4	p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> =0,431
	28-31	4	22,1	2	22,2	3	27,3	2	50,0	p <sub>1-3</sub> =0,339 p <sub>2-4</sub> =0,759
	21-24	5	21,7	6	28,6	3	23,1	4	44,4	p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> =0,431
	28-31	4	22,1	2	22,2	3	27,3	2	50,0	p <sub>1-3</sub> =0,339 p <sub>2-4</sub> =0,759

Примечание: p - уровень статистической значимости, ГВ – гестационный возраст.

В динамике периода обследования, представители рода энтерококков и стафилококков идентифицированы в единичных случаях у детей 1-й и 2-й групп. Частота колонизации кишечника энтерококками у детей групп сравнения на 10-14 сутки в 5 раз превышала показатели новорожденных основных групп.

К возрасту двух недель жизни количество штаммов энтеробактерий, выявленных у основных групп детей с *KP* увеличивалось в 2,2-1,8 раз

соответственно ( $p_{1-3, 2-4} < 0,05$ ). К 21-24 суткам жизни в микробиоте толстой кишки грибы рода *Candida* определялись у одного ребенка 1-й группы.

В основных группах и группах сравнения среди разнообразия микроорганизмов доминировал рост *E. cloacae* и *E. coli* (более  $10^5$  КОЕ/г). Неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы культивировались изолировано в фекалиях у детей 1-й и 2-й групп, в группах сравнения выявлялись в ассоциации с другими микроорганизмами ( $p > 0,05$  во всех случаях).

В структуре грамотрицательных микроорганизмов наибольшая частота встречаемости отмечалась у представителей семейства энтеробактерий, среди которых по распространенности в 1-й и 2-й группах занимала *K.pneumoniae* (более  $10^5$  КОЕ/г), в том числе, продуцирующая БЛРС. Наибольшая частота колонизации кишечника *KP* у детей 1-й и 2-й групп, регистрировалась на 14-17 и 28-31 сутки жизни (табл. 11).

**Таблица 11 – Частота выделения *K.pneumoniae* из кишечника у детей в возрасте 14-17, 21-24, 28-31 суток жизни**

Микроорганизмы	Сутки	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с <i>KP</i> , n=25)		2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с <i>KP</i> , n=30)	
		абс.	%	абс.	%
<i>K. pneumoniae</i>	14-17	12	52,2	17	82,95
	21-24	10	43,5	10	47,6
	28-31	12	66,7	5	55,6
Из них, <i>K. pneumoniae</i> БЛРС	14-17	0	0	3	6,7
	21-24	1	4,3	1	4,8
	28-31	3	16,7	1	11,1

Примечание: ГВ – гестационный возраст.

У всех наблюдаемых детей на 14-17, 21-24, 28-31 сутки жизни отсутствовали *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, что обусловлено проведением антибактериальной терапии у недоношенных новорожденных.

К ПКВ 37-40 недель бронхолегочная дисплазия сформировалась в группах детей меньшего гестационного возраста (20% и 31,1%), статистически значимых различий между группами не выявлено.



Статистически значимо чаще у новорожденных 2-й группы использовалась ИВЛ в сравнении с недоношенными 4-й группы ( $p_{2-4}=0,01$ ). Общая продолжительность респираторной поддержки у всех наблюдаемых детей была сопоставима (табл. 12).

**Таблица 12 — Продолжительность респираторной поддержки в ОРИТ, Ме (P25-P75)**

Вид респираторной поддержки	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с КР, n=25)	2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с КР, n=30)	3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без КР, n=16)	4 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней без КР, n=19)	p
Общая продолжительность респираторной поддержки	3 [1,95;7,04]	2 [1;3,66]	5,81 [1,75;10,6]	1 [0,75;2,5]	$p_{1-3}=0,847$ $p_{2-4}=0,178$
ИВЛ, сутки	5,95 [4,97;10,18]	2,93 [1,95;4,11]	8,58 [6,27;14,95]	3,10 [2,55;3,65]	$p_{1-3}=0,727$ $p_{2-4}=0,978$
СРАР, сутки	1 [0,91;2,54]	1,08 [0,08;2]	2 [1,18;2,96]	0,89 [0,75;1,5]	$p_{1-3}=0,813$ $p_{2-4}=0,977$
ВПК, сутки	0,91 [0,73;3,25]	0,45 [0,25;0,54]	3 [1,67;4,09]	0,29 [0,22;0,77]	$p_{1-3}=0,818$ $p_{2-4}=0,794$

Примечание: p – уровень статистической значимости

Длительность респираторной поддержки методом ВНСРАР у детей меньшего ГВ, колонизированных КР с генами kfu+uge+fim составляла 23 [15,5;24] часов, у КР uge – 48[46,5;57,75] и у КР uge+fim – 47,5[23,25;110] часов ( $p_{uge-kfu+uge+fim}=p=0,002$ ,  $p_{uge+fim}=0,076$ ).

По достижению ПКВ 37-40 недель практически у всех недоношенных детей сформировались поражения ЦНС ишемически-гипоксического и ишемически-геморрагического генеза различной степени тяжести (табл.13). В большинстве случаев дети 28-31 недели 6 дней ГВ имели ишемически-гипоксическое поражение головного мозга средней и тяжелой степени. У детей 2-й и 4-й групп выявлялись ишемически-гипоксические нарушения легкой и средней степени тяжести ( $p_{2-4}>0,05$ ).

**Таблица 13 – Перинатальные поражения ЦНС у недоношенных детей по достижению ПКВ 37-40 недель**

Нозологическая форма	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с КР, n=25)		2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с КР, n=30)		3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без КР, n=16)		4 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней без КР, n=19)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Ишемия мозга (P91.0) легкой степени	2	8	9	30	0	0	7	36,8	p <sub>1-3</sub> =0,256 p <sub>2-4</sub> =0,627
Ишемия мозга (P91.0) средней степени	13	52	19	63,3	8	50	12	63,1	p <sub>1-3</sub> =0,903 p <sub>2-4</sub> =0,990
Ишемия мозга (P91.0) тяжелой степени	10	40	2	6,6	8	50	1	5,2	p <sub>1-3</sub> =0,504 p <sub>2-4</sub> =0,845
ВЖК 1 ст.	9	36	7	23,3	2	12,5	2	10,4	p <sub>1-3</sub> =0,102 p <sub>2-4</sub> =0,268
ВЖК 2 ст.	2	8	0	0	1	6,25	0	0	p <sub>1-3</sub> =0,838

Примечание: p – уровень статистической значимости, ГВ – гестационный возраст. Общее количество наблюдений не соответствует 100% вследствие выявления нескольких патологических признаков у одного и того же ребенка.

Выявлены статистически значимые различия в частоте встречаемости к ПКВ 37-40 недель неонатальной желтухи, у детей ГВ 32-36 недель 6 дней с *K. pneumoniae* с генами *uge* и с *KP uge + fim* – 0% случаев против 75% (p=0,002), между *KP uge* и *KP kfu + uge + fim* (0% против 62,5%, p=0,016).

Анемия недоношенных различной степени тяжести в ПКВ 37-40 недель диагностирована у 68% и 68,8% детей 1-й и 3-й группы, во 2-й и 4-й группе частота встречаемости – 46,6% и 36,8% соответственно. У 32% и 25% детей в ГВ 28-31 неделя 6 дней отмечалось развитие тяжелой формы анемии (p<sub>1-2</sub>>0,05), во 2-й и 4-й группах практически не встречалась (10% и 5,2%). В остальных случаях у недоношенных основных групп регистрировалась анемия легкой степени.

У 83,3% недоношенных ГВ 28-31 неделя 6 дней колонизированных *K. pneumoniae* с генами *uge + fim* диагностирована анемия в сравнении с 42,9%

детей с  $KP$  kfu + uge + fim и 0% с  $KP$  uge ( $p_{uge+fim-uge} < 0,001$ ). Частота встречаемости анемии в ГВ 32-36 недель 6 дней с  $KP$  с разными генами составила 50%, 31,25%, 50% соответственно ( $p_{uge-uge+fim, uge-kfu+uge+fim} > 0,05$ ,  $p_{uge+fim - kfu+uge+fim} < 0,05$ ).

Проведение гемотрансфузии в 1-й группе потребовалось 32% недоношенным, в 3-й — 25% ( $p_{1-3} > 0,05$ ), а во 2-й и 4-й группах - 10% и 5,2% случаев ( $p_{2-4} > 0,05$ ).

Скрининговый осмотр врачом-офтальмологом происходил в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей согласно регламенту клинического протокола «Ретинопатия недоношенных, активная фаза» (2017 год). Количество осмотров за время госпитализации составляло  $3,76 \pm 1,76$ ,  $4,5 \pm 2,09$ ,  $1,56 \pm 0,65$ ,  $1,57 \pm 1,27$  раз в 1-й и 3-й, 2-й и 4-й групп соответственно ( $p > 0,05$  во всех случаях). Известно, что тяжесть течения ретинопатии обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении [18]. У детей меньшего срока гестации диагноз «Другая пролиферативная ретинопатия» (МКБ-10 H35.2) первой стадии диагностирована в 24% и 12,5% случаев ( $p_{1-3} > 0,05$ ). Ретинопатия второй и третьей стадии у недоношенных в сроке ГВ 28-31 неделя 6 дней регистрировались в 68% и 56,2% ( $p_{1-3} > 0,05$ ), в 0% и 6,3% случаев ( $p_{1-3} > 0,05$ ). В остальных случаях недоношенные ГВ 28-31 неделя 6 дней составляли группу риска по развитию ретинопатии. Во 2-й и 4-й группах частота выявления ретинопатии 1 стадии составляла 10% и 10,5% в каждой группе ( $p_{2-4} > 0,05$ ). Витреоретинальное хирургическое вмешательство в основных группах и группах сравнения не проводилось.

Нарушения функционального состояния кишечника диагностированы у 84% и 70% новорожденных 1-й и 2-й групп ( $p_{1-3} = 0,053$ ,  $p_{2-4} = 0,102$ ). В таблице 14 представлены признаки нарушения функционального состояния кишечника у недоношенных детей.

Таблица 14 – Нарушения функционального состояния кишечника

Симптом	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с <i>KP</i> , n=25)		2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с <i>KP</i> , n=30)		3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без <i>KP</i> , n=16)		4 группа (ГВ 32-36 нед.6 дней без <i>KP</i> , n=19)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Срыгивание	11	44,0	8	26,7	2	12,5	0	0	<b>p<sub>1-3</sub>=0,045</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,016</b>
Трудности с расширением энтерального объема	7	28,0	5	16,7	2	12,5	1	5,3	p <sub>1-3</sub> =0,440 p <sub>2-4</sub> =0,383
Метеоризм	21	84,0	21	70,0	6	37,5	6	31,6	<b>p<sub>1-3</sub>=0,006</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,019</b>
Запоры	14	56,0	16	53,3	7	43,8	1	5,3	p <sub>1-3</sub> =0,656 <b>p<sub>2-4</sub> &lt;0,001</b>
Жидкий стул	7	28,0	1	3,3	1	6,3	3	15,8	p <sub>1-3</sub> =0,120 p <sub>2-4</sub> =0,285

Примечание: p - уровень статистической значимости, ГВ – гестационный возраст. Общее количество наблюдений не соответствует 100% вследствие выявления нескольких патологических признаков у одного и того же ребенка.

В основных группах детей с *KP* достоверно чаще наблюдались нарушения моторики ЖКТ и висцеральной чувствительности (срыгивания, метеоризм и запоры). Трудности с расширением энтерального кормления (замедление эвакуации желудочного содержимого, невозможность увеличения энтерального объема) не различались между основными группами и группами сравнения. Метеоризм статистически значимо чаще регистрировался у всех детей с *K. pneumoniae*. Нарушение опорожнения кишечника регистрировалось в 10 раз чаще у детей ГВ 32-36 недель 6 дней с *KP*, в сравнении с 4-й группой (p<sub>2-4</sub> <0,001).

На рисунках 3 и 4 представлены признаки нарушения функционального состояния кишечника у недоношенных детей 1-й и 2-й групп с *K. pneumoniae* с разными геновариантами.

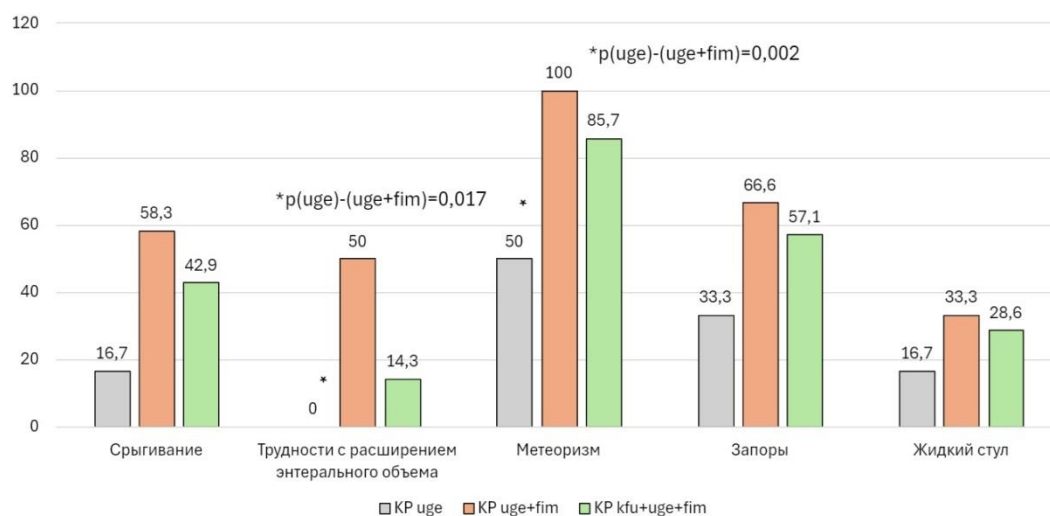


Рис. 3. - Функциональные нарушения ЖКТ у детей ГВ 28-31 неделя 6 дней, колонизированных *KP* с разными геновариантами

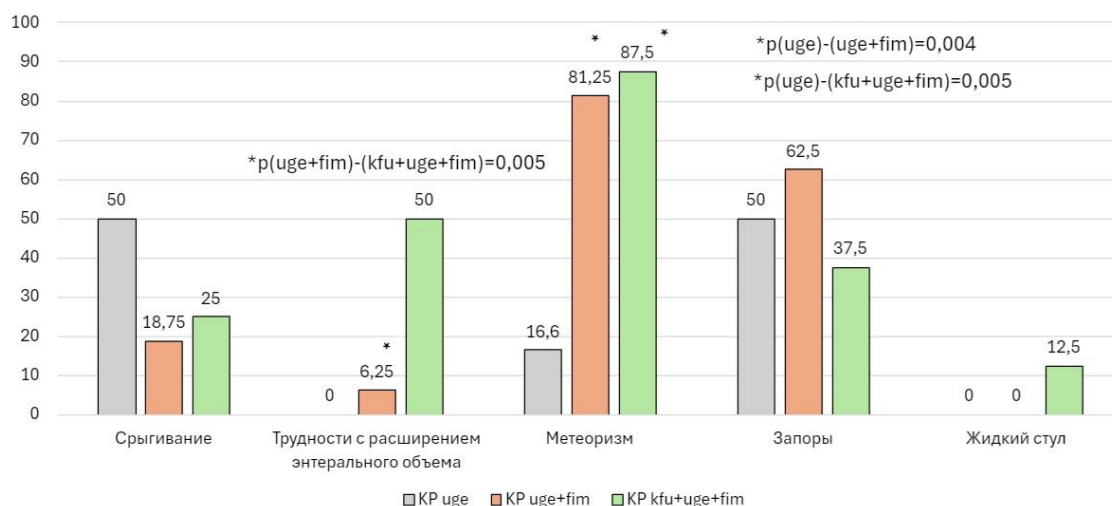


Рис. 4. - Функциональные нарушения ЖКТ у детей ГВ 32-36 недель 6 дней, колонизированных *KP* с разными геновариантами

Проведенные исследования показали, у новорожденных ГВ 28-31 неделя 6 дней с *KP uge+fim* статистически значимо чаще встречались трудности с расширением энтерального кормления, метеоризм. У детей в ГВ 32-36 недель 6 дней с *KP* геном *kfu+uge+fim* преобладали трудности с расширением энтерального кормления и метеоризм, с *KP* с генами *uge+fim* – метеоризм. Средняя продолжительность функциональных нарушений ЖКТ у

детей 1 группы с *KP* *uge* составила  $16 \pm 8,74$ , *uge+fim* –  $29,08 \pm 14,68$ , *kfu+uge+fim* –  $19,85 \pm 17,06$  суток жизни ( $p_{uge-uge+fim}$ ,  $p_{uge-kfu+uge+fim}$ ,  $p_{uge+fim-kfu+uge+fim} > 0,017$ ), у недоношенных большего ГВ с *KP* *uge* –  $6,33 \pm 3,88$ , *uge+fim* –  $12,25 \pm 10,09$ , *kfu+uge+fim* –  $9,37 \pm 6,78$  суток жизни ( $p_{uge-uge+fim}$ ,  $p_{uge-kfu+uge+fim}$ ,  $p_{uge+fim-kfu+uge+fim} > 0,017$ ).

В 100% случаев в возрасте  $17,28 \pm 14,58$ ,  $20,12 \pm 12,86$ ,  $10,23 \pm 4,32$ ,  $8,89 \pm 5,0$  ( $p > 0,05$  во всех случаях) суток жизни применялись пробиотические препараты в основных группах и группах сравнения. Частота использования пробиотиков на фоне антибактериальной терапии составляла 68%, 43,7%, 56,6% и 52,6% у недоношенных в 1-й, 3-й, 2-й и 4-й группах. У 68%, 43,7%, 56,6% и 52,6% недоношенных. У детей 2-й группы реже использовался препарат линекс (23,3% против 57,9%,  $p_{2-4} = 0,033$ ), который в своем составе содержит более разнообразный состав молочнокислых бактерий (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*).

Для обеспечения адекватного парентерального питания всем новорожденным была установлена глубокая венозная линия (ГВЛ). Для сбалансированного и правильно организованного питания одновременно с парентеральным питанием дети получали энтеральное зондовое кормление. Длительности функционирования венозного доступа и зондового катетера среди исследуемых групп была сопоставима ( $p_{1-3, 2-4} > 0,05$ , во всех случаях).

Энтеральное питание недоношенных детей — неотъемлемая часть в выхаживании данных пациентов. Использование грудного молока в неонатальном периоде приводит к снижению развития инфекционных процессов, увеличивает темпы физического развития, а по некоторым данным снижает сроки пребывания в условиях стационара (в гестационном возрасте 28-33 недели) [7,52].

Практически все новорожденные 28-31 неделя 6 дней ГВ вследствие морфофункциональной незрелости (затруднения координации в движении губ и языка, неритмичного глотания и перебоев в акте дыхания, тонуса мышц и иннервации лицевой мускулатуры), и как следствие снижения

физиологических рефлексов (отсутствия сосательного рефлекса или неэффективного сосания, отсутствия регулирования между сосанием и глотанием), получали энтеральное питание через постоянный желудочный зонд, в возрасте 4-5-х суток жизни (табл.15). У детей групп сравнения в среднем в 51,3% случаев преобладало кормление из соски через бутылочку. Кормление из бутылочки и грудью матери получали по одному ребенку во 2-й и 4-й группах.

Становление сосательного рефлекса наблюдалось на  $24,24 \pm 13,35$ ,  $29,43 \pm 16,01$  ( $p=0,267$ ) сутки жизни у детей меньшего ГВ, у детей ГВ 32-36 недель 6 дней – на  $7,63 \pm 7,09$  и  $5,10 \pm 5,91$  сутки ( $p=0,202$ ).

В возрасте 21-24 суток более половины детей 1-й группы ( $p_{1-3}=0,005$ ), по одному ребенку из 3-й и 4-й групп, а также двое детей 2-й группы были переведены на чередование кормлений через гастральный зонд и соску. По мере усиления и становления глотательных движений дети совершали все кормления через соску и прикладывались к груди матери.

**Таблица 15 - Способы вскармливания недоношенных детей в динамике периода наблюдения**

Способ вскармливания	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с КР, n=25)		2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с КР, n=30)		3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без КР, n=16)		4 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней без КР, n=19)		p
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
1 сутки									
Желудочный зонд	25	100	30	100	16	100	19	100	
4-5 сутки									
Желудочный зонд	24	96,0	8	26,7	14	87,5	4	21,1	$p_{1-3}=0,308$ $p_{2-4}=0,659$
Желудочный зонд + соска	1	4,0	6	20,0	2	12,5	4	21,1	$p_{1-3}=0,550$ $p_{2-4}=0,929$
Соска	0	0	15	50,0	0	0	10	52,6	$p_{2-4}=0,858$
Соска + грудь матери	0	0	1	3,3	0	0	1	5,3	$p_{2-4}=1,000$
14-17 сутки									
Желудочный зонд	16	64,0	1	3,4	10	62,5	2	10,5	$p_{1-3}=0,923$ $p_{2-4}=0,554$
Желудочный зонд + соска	7	28,0	8	27,6	6	37,5	5	26,3	$p_{1-3}=0,769$ $p_{2-4}=1,000$
Соска	2	8,0	13	41,4	0	0	5	26,3	$p_{1-3}=0,512$ $p_{2-4}=0,229$
Соска + грудь матери	0	0	8	27,6	0	0	6	31,6	$p_{2-4}=1,000$

Продолжение таблицы 15

Способ вскармливания	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с КР, n=25)		2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с КР, n=30)		3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без КР, n=16)		4 группа (ГВ 32-36 нед.6 дней без КР, n=19)		p
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
21-24 сутки									
Желудочный зонд	7	29,2	0	0	10	66,7	1	7,7	$p_{1-3}=0,049$ $p_{2-4}=0,382$
Желудочный зонд + соска	13	54,2	2	9,5	1	6,7	1	7,7	<b><math>p_{1-3}=0,005</math></b> $1_{2-4}=1,000$
Соска	4	16,7	17	81,0	4	26,7	6	46,2	$p_{1-3}=0,686$ $p_{2-4}=0,084$
Соска + грудь матери	0	0	2	9,5	0	0	3	23,1	$p_{2-4}=0,348$
Грудь матери	0	0	0	0	0	0	2	15,4	$p_{2-4}=0,139$
28-31 сутки									
Желудочный зонд	5	21,7	0	0	8	53,3	0	0	$p_{1-3}=0,098$
Желудочный зонд + соска	7	30,4	0	0	2	14,3	0	0	$p_{1-3}=0,434$
Соска	11	47,8	10	77,2	3	21,4	6	100,0	$p_{1-3}=0,166$ $p_{2-4}=0,545$
Соска + грудь матери	0	0	3	22,8	1	7,1	0	0	$p_{1-3}=0,378$ $p_{2-4}=0,517$
ПКВ 37-40 недель									
Соска	22	88,0	21	70,0	13	81,3	7	36,8	$p_{1-3}=0,886$ <b><math>p_{2-4}=0,047</math></b>
Соска + грудь матери	2	8,0	7	23,3	3	18,8	10	52,6	$p_{1-3}=0,362$ $p_{2-4}=0,073$
Грудь матери	1	4,0	2	6,7	0	0	2	10,5	$p_{1-3}=1,000$ $p_{2-4}=0,636$

Примечание: p-уровень статистической значимости, ГВ – гестационный возраст. Общее количество наблюдений не соответствует 100% вследствие выявления нескольких патологических признаков у одного и того же ребенка.

К ПКВ 37-40 недель во всех четырех группах отсутствовало зондовое кормление. Большинство новорожденных основных групп получали вскармливание через соску. В группе сравнения дети 32-36 недель 6 дней ГВ в 2 раза реже получали кормление через соску ( $p_{2-4}=0,047$ ), чаще доминировала чередование соски и груди матери.

Характер вскармливания во многом зависел от состояния матери: особенностей течения послеродового периода, наличия некоторых инфекционных болезней (ВИЧ-инфекции, герпесвирусной инфекции, проявляющейся везикулярными высыпаниями на молочной железе и др.), гипогалактии, психо-эмоционального настроения, желания женщины кормить



ребенка грудным молоком. В таблице 16 представлены данные о виде вскармливания на протяжении всего периода выхаживания недоношенных детей.

На 4-5 сутки жизни у новорожденных 1-й группы преобладало грудное вскармливание ( $p_{1-3}=0,058$ ). На искусственном вскармливании в возрасте 14-17 суток жизни реже находились дети в гестационном возрасте 28-31 неделя 6 дней, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae* ( $p_{1-3}=0,017$ ). У детей большего гестационного возраста (32-36 недель 6 дней), искусственное вскармливание чаще наблюдалось у детей с *K. pneumoniae* ( $p_{2-4}=0,012$ ).

В возрасте 2-х недель жизни естественное вскармливание в 1-й группе снизилось в 1,7 раз, в других группах детей, практически не изменялось.

В ПКВ 37-40 недель грудное вскармливание в среднем сохранялось у 23,2% детей с *K. pneumoniae* и у 26,2% детей групп сравнения. Наиболее часто дети групп сравнения находились на искусственном вскармливании от 36% до 50% случаев. Смешанный вид вскармливания в 2,2 раза чаще регистрировался у детей с *K. pneumoniae* 28-31 неделя 6 дней ГВ в сравнении с 3-й группой.

В возрасте 2-х недель жизни естественное вскармливание в 1-й группе снизилось в 1,7 раз, в других группах детей, практически не изменялось.

**Таблица 16 - Характер вскармливания недоношенных детей в динамике периода наблюдения**

Вид вскармливания	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с КР, n=25)		2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с КР, n=30)		3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без КР, n=16)		4 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней без КР, n=19)		p
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
1 сутки									
Искусственное	25	100	30	100	16	100	19	100	
4-5 сутки									
Грудное	12	48,0	7	23,3	3	18,8	9	47,4	$p_{1-3}=0,058$ $p_{2-4}=0,080$
Искусственное	5	20,0	14	46,7	9	56,3	2	10,5	<b><math>p_{1-3}=0,017</math></b> <b><math>p_{2-4}=0,012</math></b>
Смешанное	8	32,0	9	30,0	4	25,0	8	42,1	$p_{1-3}=0,631$ $p_{2-4}=0,386$

Продолжение таблицы 16

Вид вскармливания	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с КР, n=25)		2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с КР, n=30)		3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без КР, n=16)		4 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней без КР, n=19)		p
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
14-17 сутки									
Грудное	7	28,0	11	36,7	4	25,0	6	31,6	p <sub>1-3</sub> =1,000 p <sub>2-4</sub> =0,534
Искусственное	7	28,0	9	30,0	9	56,3	4	21,1	p <sub>1-3</sub> =0,139 p <sub>2-4</sub> =0,522
Смешанное	11	44,0	10	33,3	3	18,8	8	47,3	p <sub>1-3</sub> =0,185 p <sub>2-4</sub> =0,645
21-24 сутки									
Грудное	7	29,2	4	18,2	4	26,7	4	30,8	p <sub>1-3</sub> =1,000 p <sub>2-4</sub> =0,433
Искусственное	8	33,3	9	40,9	9	60,0	4	30,8	p <sub>1-3</sub> =0,193 p <sub>2-4</sub> =0,721
Смешанное	9	37,5	8	36,4	2	13,3	5	38,5	p <sub>1-3</sub> =0,150 p <sub>2-4</sub> =1,000
28-31 сутки									
Грудное	5	21,7	3	22,8	4	28,6	1	16,7	p <sub>1-3</sub> =0,705 p <sub>2-4</sub> =1,000
Искусственное	8	33,3	4	30,4	9	64,3	1	16,7	p <sub>1-3</sub> =0,160 p <sub>2-4</sub> =1,000
Смешанное	10	43,5	6	46,8	1	7,1	4	50,0	<b>p<sub>1-3</sub>=0,027</b> p <sub>2-4</sub> =1,000
ПКВ 37-40 недель									
Грудное	5	20,0	8	26,4	5	31,2	4	21,1	p <sub>1-3</sub> =0,656 p <sub>2-4</sub> =0,743
Искусственное	10	40,0	12	40,0	8	50,0	7	36,8	p <sub>1-3</sub> =0,759 p <sub>2-4</sub> =1,000
Смешанное	10	40,0	10	33,3	3	18,8	8	42,1	p <sub>1-3</sub> =0,187 p <sub>2-4</sub> =0,752

Примечание: p-уровень статистической значимости, ГВ – гестационный возраст. Общее количество наблюдений не соответствует 100% вследствие выявления нескольких патологических признаков у одного и того же ребенка.

В ПКВ 37-40 недель грудное вскармливание в среднем сохранялось у 23,2% детей с *K. pneumoniae* и у 26,2% детей групп сравнения. Наиболее часто дети групп сравнения находились на искусственном вскармливании от 36% до 50% случаев. Смешанный вид вскармливания в 2,2 раза чаще регистрировался у детей с *K. pneumoniae* 28-31 неделя 6 дней ГВ в сравнении с 3-й группой.

Одним из значимых транзиторных состояний, который характеризует

период ранней адаптации, является потеря первоначальной массы тела у новорожденного. Полученные результаты представлены в таблице 17.

**Таблица 17 - Показатели максимальной убыли массы тела и сроки ее восстановления у недоношенных детей (M ±SD)**

Показатель	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с <i>KP</i> , n=25)	2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с <i>KP</i> , n=30)	3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без <i>KP</i> , n=16)	4 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней без <i>KP</i> , n=19)	p
Максимальная убыль массы тела, граммы	98,7±43,16	137,5±61,12	112,37±59,5	105,57±59,31	p <sub>1-3</sub> =0,399 p <sub>2-4</sub> =0,078
Максимальная убыль массы тела, %	7,35±2,91	6,58±2,46	8,23±3,91	5,54±2,97	p <sub>1-3</sub> =0,413 p <sub>2-4</sub> =0,188
Сутки максимальной убыли массы тела	4,08±1,38	5,16±1,89	5,12±1,45	4,47±1,95	<b>p<sub>1-3</sub>=0,026</b> p <sub>2-4</sub> =0,223
Сутки восстановления массы тела	10,24±2,45	11,83±3,31	12,56±4,87	12,1±3,29	<b>p<sub>1-3</sub>=0,044</b> p <sub>2-4</sub> =0,780

Примечание: p-уровень статистической значимости, ГВ – гестационный возраст.

У детей в ГВ 28-31 неделя 6 дней, кишечник которых колонизирован *KP*, максимальная убыль массы тела приходилась на 4,08±1,38 сутки жизни, у новорожденных 3-й группы - на 5,12±1,45 (p<sub>1-3</sub>=0,026). У детей меньшего гестационного возраста, кишечник которых колонизирован *KP*, регистрировался более быстрый темп прироста массы тела.

Дети меньшего гестационного возраста вне зависимости от наличия или отсутствия колонизации кишечника *K. pneumoniae* имели значимую прибавку в массе тела на протяжении всего периода выхаживания.

Средние показатели прибавки массы тела у всех детей ГВ 28-31 неделя 6 дней с *K. pneumoniae* с разными геновариантами были сопоставимы (988,66±346,38, 1172±1217,15, 802,42±310,20 г.).

Дети ГВ 32-36 недель 6 дней с *K. pneumoniae* с геном *uge* имели более высокую прибавку массы тела на момент выписки в сравнении с геновариантом *uge+fim* (836,33±361,13 против 382,56±208,69 грамм, **p=0,001**).

У детей ГВ 32-36 недель 6 дней с *K. pneumoniae* с генами kfu + uge + fim в ПКВ 37-40 недель в клиническом анализе крови отмечалось статистически значимое снижение уровня гемоглобина в сравнении с *KP* uge+fim (табл. 18).

**Таблица 18 - Показатели гемограммы у недоношенных детей 32-36 недель и 6 дней ГВ с *K. pneumoniae* с различными генами,  $M \pm SD$**

Показатели	uge (n=6)	uge + fim (n=12)	kfu + uge + fim (n=7)	p
Нб, г/л	119,67±14,56	129,38±14,28	108,63±7,17	$P_{(uge)-(uge+fim)}=0,145$ $P_{(uge)-(kfu+uge+fim)}=0,122$ $P_{(uge+fim)-(kfu+uge+fim)}=0,0004$
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,42±0,30	3,67±0,54	3,24±0,27	$P_{(uge)-(uge+fim)}=0,145$ $P_{(uge)-(kfu+uge+fim)}=0,122$ $P_{(uge+fim)-(kfu+uge+fim)}=0,020$
Нт, %	32,0±4,13	41,02±3,57	32,0±2,06	$P_{(uge)-(uge+fim)}=0,257$ $P_{(uge)-(kfu+uge+fim)}=0,017$ $P_{(uge+fim)-(kfu+uge+fim)}=0,19$

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами детей с различными генами *K. pneumoniae*.

В биохимическом анализе крови к ПКВ 37-40 недель наблюдались повышенные уровни общего и непрямого билирубина у детей ГВ 32-36 недель 6 дней с *KP* с генами uge+fim и *KP* kfu + uge + fim в сравнении с *KP* геном uge (125,4 [100,3;152,3] и 123,65 [66,82;144,5] мкмоль/л, а также 111,95 [87,85;140,72] и 113,25 [56,85;134,35] против 49,95 [27,1;79,9] и 41,15 [15,1;73,95] мкмоль/л,  $p > 0,017$  во всех случаях).

Уровень креатинина ( $40,5 \pm 10,84$  мкмоль/л против  $27,5 \pm 12,36$  мкмоль/л в группе сравнения,  $p_{2-4} = 0,040$ ) был выше у новорожденных в ГВ 32-36 недель 6 дней, кишечник которых колонизирован *KP*.

Структура микробиоценоза кишечника в ПКВ 37-40 недель представлена в таблице 19.

**Таблица 19 — Колонизация кишечника условно-патогенными микроорганизмами у недоношенных детей в ПКВ 37-40 недель**

Микроорганизмы	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с КР, n=25)		2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с КР, n=30)		3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без КР, n=16)		4 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней без КР, n=19)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Энтерококки	2	8,0	3	10	9	56,25	7	36,8	<b>p<sub>1-3</sub>=0,002</b> p <sub>2-4</sub> =0,363
Коагулазонегативные стафилококки	0	0	2	6,7	3	18,8	3	15,8	p <sub>1-3</sub> =0,146 p <sub>2-4</sub> =0,145
Энтеробактерии	20	80,0	23	76,7	4	25,0	8	42,1	<b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,032</b>
Грамотрицательные неферментирующие бактерии	2	8,0	1	3,3	0	0	0	0	p <sub>1-3</sub> =0,512 p <sub>2-4</sub> =1,000
Ассоциации микроорганизмов	3	12,0	5	16,7	3	18,8	6	31,6	p <sub>1-3</sub> =1,000 p <sub>2-4</sub> =0,555

Примечание: p-уровень статистической значимости, ГВ – гестационный возраст.

К моменту достижения ПКВ 37-40 недель частота выявляемых грамположительных кокков у детей основных групп, снижалось до 8,0% и 8,4%, соответственно, в группах сравнения до 56,25% и 36,8%. Количество энтеробактерий в 1-й и 2-й группах увеличилось в среднем до 78% в сравнении с 33% у детей без КР. Колонизация кишечника КР у детей основных групп составляла 64% и 93,3%.

В ПКВ 37-40 недель достоверных различий в содержании *Bifidobacterium spp.* между основными группами и группами сравнения не выявлено. Колонизация кишечника бифидобактериями отмечалась в единичных случаях (16,7%, 0%, 3,3% и 15,4 % в 1-й, 3-й, 2-й и 4-й группах соответственно), что обусловлено проведением длительной антибактериальной терапии, а так же назначением нескольких курсов антибиотикотерапии. Лактобактерии в ПКВ 37-40 недель при обследовании толстой кишки у всех недоношенных не обнаруживались.

В таблице 20 приведены основные группы антибактериальных препаратов, которые применялись в лечении у недоношенных новорожденных на основании «Протокола антибактериальной терапии в неонатальных отделениях ФГБУ НИИ ОММ» (2015 г.).

Таблица 20 - Антибактериальная терапия у недоношенных детей

Группа препаратов	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с КР, n=25)		2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с КР, n=30)		3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без КР, n=16)		4 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней без КР, n=19)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Ингибитор - защищенные пенициллины	25	100	28	93,3	16	100	14	73,7	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}=0,056$
Аминогликозиды	16	64	18	60	9	56,3	5	26,3	$p_{1-3}=0,620$ <b><math>p_{2-4}=0,021</math></b>
Карбапенемы	9	36	6	20	8	50	1	5,2	$p_{1-3}=0,375$ $p_{2-4}=0,223$
Гликопептиды	9	36	10	33,3	10	62,5	4	21	$p_{1-3}=0,097$ $p_{2-4}=0,354$
Цефалоспорины III поколения	2	8	6	20	2	12,5	0	0	$p_{1-3}=0,636$ $p_{2-4}=0,145$

Примечание: p-уровень статистической значимости, ГВ – гестационный возраст.

Согласно внутреннему протоколу ФГБУ НИИ ОММ» (2015г.). по рациональному использованию антимикробных препаратов, всем недоношенным новорожденным в ГВ 28-31 неделя 6 дней была начата антибактериальная терапия с первых суток жизни, во 2-й и 4-й группах - в 93,3% и 73,7% случаев. Защищенные пенициллины во всех группах детей применялись в 91,8% случаев. Аминогликозиды у всех наблюдаемых детей применялись реже, чем ингибиторозащищенные пенициллины – у детей ГВ 28-31 неделя 6 дней частота использования была сопоставима, у новорожденных основной группы ГВ 32-36 недель 6 дней данная группа препаратов использовалась статистически значимо чаще. Карбапенемы и гликопептиды в 1-й и 2-й группах использовались в 36,0% и 36,0% , 20,0% и 33,3% случаев.

У детей в ГВ 28-31 неделя 6 дней количество курсов проведения антибиотикотерапии составляло  $1,96\pm 0,97$  и  $2,33\pm 0,88$  ( $p_{1-3}=0,271$ ), у детей ГВ 32-36 недель и 6 дней –  $1,51\pm 0,57$  и  $1,31\pm 0,47$  ( $p_{2-4}=0,232$ ). В ходе терапии использовались следующие комбинации антибактериальных препаратов: ампициллин/сульбактам, амикацин, ванкомицин, амоксициллин/клавуланат +

амикацин, ванкомицин + имипенем /циластатин, цефтазидим. Антибиотики резерва назначались 52% и 46,6% недоношенным основных группы и 62,5% и 31,5% детям групп сравнения ( $p_{1-3, 2-4} > 0,05$ ).

В таблице 21 представлены группы антибактериальных препаратов, которые применялись в лечении недоношенных детей 1-й группы с разными генами.

**Таблица 21 - Антибактериальная терапия у недоношенных детей в ГВ 28-31 неделя 6 дней, колонизированных *KP* с разными генами**

Показатели	<i>KP uge</i> (n=6)		<i>KP uge + fim</i> (n=12)		<i>KP kfu + uge + fim</i> (n=7)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Ингибитор - защищенные пенициллины	6	100	12	100	7	100	
Аминогликозиды	2	33,3	10	83,3	4	57,1	$P_{(uge)-(uge+fim)}=0,039$ $P_{(uge)-(kfu+uge+fim)}=0,383$ $P_{(uge+fim)-(kfu+uge+fim)}=0,237$
Карбапенемы	0	0	8	66,7	1	14,3	<b><math>P_{(uge)-(uge+fim)}=0,013</math></b> $P_{(uge)-(kfu+uge+fim)}=0,538$ $P_{(uge+fim)-(kfu+uge+fim)}=0,032$
Гликопептиды	0	0	8	66,7	1	14,3	<b><math>P_{(uge)-(uge+fim)}=0,013</math></b> $P_{(uge)-(kfu+uge+fim)}=0,538$ $P_{(uge+fim)-(kfu+uge+fim)}=0,032$
Цефалоспорины III поколения	0	0	1	8,3	1	14,3	$P_{(uge)-(uge+fim)} > 0,017$ , $P_{(uge)-(kfu+uge+fim)}=0,538$ $P_{(uge+fim)-(kfu+uge+fim)}=0,614$

Примечание: p-уровень статистической значимости

Проведенные исследования показали, что у детей в ГВ 28-31 неделя 6 дней с *KP* с генами *uge + fim*, на протяжении всех этапов лечения и выхаживания статистически значимо чаще применялись карбапенемы и гликопептиды ( $p=0,013$  в обоих случаях).

У детей ГВ 32-36 недель 6 дней достоверных различий в антибактериальной терапии между штамми *KP* с разными геновариантами не обнаружено.

В таблице 22 представлены данные о длительности проведения антибиотикотерапии в исследуемых группах.

**Таблица 22 — Длительность проведения антибактериальной терапии у недоношенных детей (M ±SD)**

Длительность антибактериальной терапии (дни)	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с <i>KP</i> , n=25)	2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с <i>KP</i> , n=30)	3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без <i>KP</i> , n=16)	4 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней без <i>KP</i> , n=19)	p
Защищенные пенициллины	14,16±6,54	10,78±2,78	12,12±5,05	9,6±2,26	p <sub>1-3</sub> =0,295 p <sub>2-4</sub> =0,165
Аминогликозиды	8,47±2,26	8,11±2,96	7,77±2,81	8±2,76	p <sub>1-3</sub> =0,501 p <sub>2-4</sub> =0,940
Карбапенемы	15,77±7,94	9,5±2,73	21,62±10,67	10,5±4,94	p <sub>1-3</sub> =0,216 p <sub>2-4</sub> =0,716
Гликопептиды	19,55±19,96	5,25±3,30	19,3±15,21	9±2,58	p <sub>1-3</sub> =0,975 p <sub>2-4</sub> =0,123
Цефалоспорины III поколения	6,5±4,94	5,8±1,3	5,55±0,7		p <sub>1-3</sub> =0,803
Общая продолжительность антибактериальной терапии	23,36±17,74	14,62±5,91	28,5±19,4	12,37±5,90	p <sub>1-3</sub> =0,388 p <sub>2-4</sub> =0,229

Примечание: p-уровень статистической значимости, ГВ – гестационный возраст.

Длительность проведения антибиотикотерапии была сопоставима между основными группами и группами сравнения.

У новорожденных 1-й группы, колонизированных *KP* с геном *uge*, курс группы аминогликозидов составил 2,33±3,61 дней в сравнении с детьми с *KP uge+fim* 8,0±4,11 дней ( $p_{(uge)-(uge+fim)} = \mathbf{0,011}$ ). В группе недоношенных ГВ 32-36 недель 6 дней, кишечник которых колонизирован *KP* с геном *uge*, антибактериальная терапия препаратами пенициллинового ряда и группой аминогликозидов проводилась в течение 12,16±2,13 и 9,33±1,86 дней, в сравнении с детьми с *KP uge+fim* - 8,56±3,25 и 2,68±3,80 дней ( $p_{(uge)-(uge+fim)} = \mathbf{0,009}$  и  $p_{(uge)-(uge+fim)} = \mathbf{0,001}$ ). У детей в старшего ГВ с *KP kfu+uge+fim* общая продолжительность антимикробной терапии была длительнее, чем у недоношенных того же ГВ с *KP* с генами *uge+fim* (19,0±5,60 дней против 11,5±5,53 дней,  $p_{(uge+fim)-(kfu+uge+fim)} = \mathbf{0,005}$ ).

Отрицательная корреляционная взаимосвязь обнаружена у детей ГВ 32-36 недель 6 дней между *K. pneumoniae uge + fim* и длительностью проведения антибактериальной терапии с целью лечения инфекционного



процесса ( $r=-0,35$ ,  $p=0,009$ ), в отличие от положительной корреляции с генами  $kfu + uge + fim$  ( $r=0,48$ ,  $p=0,008$ ) (рис. 5).

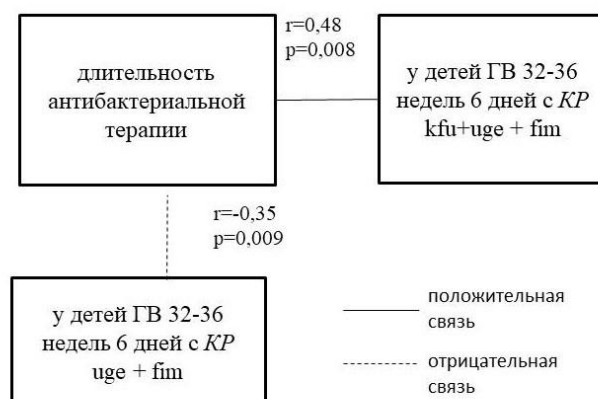


Рисунок 5 – Корреляционные взаимосвязи между длительностью проведения антибактериальной терапии и наличием *K. pneumoniae* с разными генами.

По результатам проведенного исследования у детей 1-й и 2-й группы штаммы *K. pneumoniae* с разным генетическим профилем были в 100% случаях резистентны к ампициллину. Природная резистентность к данному антибактериальному препарату, обусловленная геном  $bla_{SHV}$ , описана в методических рекомендациях «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (2024 г.) [74]. На рисунке 6 представлена чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *K. pneumoniae* с различным генетическим профилем у недоношенных детей в ГВ 28-31 неделя 6 дней.

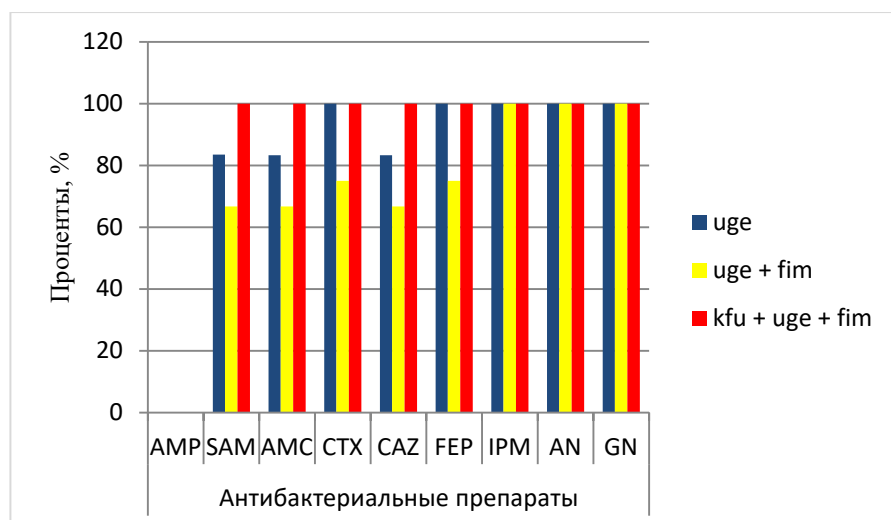


Рисунок 6 – Доля чувствительных к антибактериальным препаратам штаммов *K. pneumoniae* с различным генетическим профилем, выделенных в группе детей с ГВ от 28 до 31 недели 6 дней

Примечание:  $p > 0,017$  во всех случаях, AMP - ампициллин, SAM - ампициллин /сульбактам, AMC - амоксициллин/ клавуланат, CTX - цефотаксим, CAZ - цефтазидим, FEP - цефепим, IPM - имипенем, AN - амикацин, GN - гентамицин.

Штаммы *KP* с генами *kfu + uge + fim*, выделенные из фекалий у детей с ГВ 28-31 неделя 6 дней, были чувствительны ко всем тестируемым антибактериальным препаратам. Недоношенные с *K. pneumoniae* с геном *uge*, были резистентны в 16,7% случаев к ампициллин/сульбактаму, амоксициллин/клавуланату и цефтазидиму.

У штаммов *K. pneumoniae uge + fim*, выделенных из фекалий детей с ГВ 28-31 неделя 6 дней, была зарегистрирована устойчивость к антибиотикам: ампициллин/сульбактаму и амоксициллин/клавуланату у 4 (33,3%) штаммов, цефотаксиму и цефепиму - 3 (25,0%), цефтазидиму - 4 (33,3%) случаев. Штаммы *K. pneumoniae* с генами *uge + fim*, были чувствительны к аминогликозидам и карбапенемам. Следует отметить, что в одном случае (6,5%) у *K. pneumoniae* с геновариантом *uge + fim* отмечалась чувствительность к цефтазидиму при увеличенной экспозиции антибактериального препарата, которая может быть достигнута путем изменения дозировки или увеличения его концентрации в очаге инфекции. *K. pneumoniae* с генами *uge + fim* в 34% случаев проявляли резистентность к

антибиотикам пенициллинового ряда широкого спектра действия с ингибиторами бета-лактамаз и цефалоспорином 3 и 4 поколения.

По результатам исследования у детей старшего ГВ с *K. pneumoniae* kfu + uge + fim чувствительность ко всем антимикробным препаратам была в 100% случаях. Штаммы *KP* с геном uge и *KP* uge + fim проявляют резистентность к следующим препаратам: к ампициллин/сульбактаму и амоксициллин/клавуланату в 4 (66,6%), и 4 (25%) случаях, к цефотаксиму, цефтазидим и цефепиму в 3 (50%) и 3 (18,8%) случаев соответственно (рис.7).

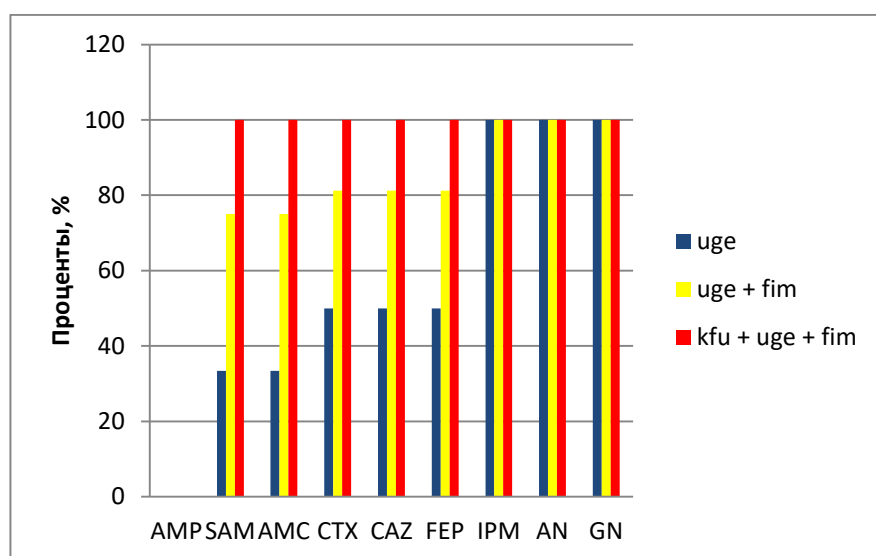


Рисунок 7 – Доля чувствительных к антибактериальным препаратам штаммов *K. pneumoniae* с различным генетическим профилем, выделенных от детей в ГВ 32-36 недель 6 дней

Примечание:  $p > 0,017$  во всех случаях, AMP - ампициллин, SAM - ампициллин /сульбактам, AMC - амоксициллин/ клавуланат, CTX - цефотаксим, CAZ - цефтазидим, FEP - цефепим, IPM - имипенем, AN - амикацин, GN - гентамицин.

В группе детей с ГВ 32-36 недель 6 дней, у которых была выделена *K. pneumoniae* с генами uge и *KP* uge+fim, выявлена антибиотикорезистентность к препаратам группы пенициллинов и цефалоспорином 3 и 4 поколения. Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследований Н.С. Козловой и соавт. (2018) [30].

Длительность колонизации кишечника у детей в ГВ 28-31 неделя 6 дней с *K. pneumoniae* с uge составляла 10,0 [8,5;12] против 22 [15,25;26,75]

суток ( $p=0,026$ ), у детей с *KP uge + fim*. У новорожденных ГВ 28-31 неделя 6 дней с *K. pneumoniae uge + fim* количество (КОЕ/г) коррелировало с функциональными нарушениями ЖКТ ( $r=0,31$ ,  $p=0,036$ ).

Дети 1-й группы чаще выписывались домой с колонизацией кишечника *K. pneumoniae*, если ее генетический профиль был представлен генами *uge + fim* (75%) в сравнении с *KP uge* (0,0%,  $p<0,017$ ). Элиминация *K. pneumoniae* с *uge* статистически значимо чаще происходила путем вытеснения другим видом семейства энтеробактерий, например, *E. coli*, *Enterobacter spp.* в сравнении с группами детей с генами *uge+fim* и *kfu+uge+fim* (66,7% против 0% и в 14,28%, соответственно,  $p<0,017$  в обоих случаях). Дети с *K. pneumoniae* с генами *kfu+uge+fim* также чаще выписывалась, в сравнении с *KP* геном *uge* (85,71% против 0%). Те дети, в генотипе *K. pneumoniae* у которых присутствовал ген *fim* в комбинации с другими генами, чаще выписались домой, как бессимптомные бактериовыделители. Это обусловлено тем, что ген *fim* за счет формирования фимбрий обеспечивает способность бактериальных клеток к адгезии к клеткам слизистой оболочки кишечника.

Дети 2-й группы, колонизированные *K. pneumoniae* с генами *uge+fim*, в сравнении с геном *uge*, были в 100% выписаны домой с *K. pneumoniae* (100% против 20%,  $p=0,002$ ). У детей с *K. pneumoniae* с геном *uge* эрадикация *KP* из кишечника происходила при наличии в кишечном локусе других микроорганизмов (представителей семейства энтеробактерий - *E.coli*, *K. oxytoca*, *E.cloacae*) (у *KP uge* 80% против *KP kfu+uge+fim* 0%,  $p=0,010$ , *KP uge* 80% против *KP uge+fim* 0%,  $p=0,002$ ).

Недоношенные в ГВ 32-36 недель 6 дней, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae* с геном *uge* в сравнении с *KP uge+fim* дольше находились в условиях ОРИТ ( $6,4\pm 0,54$  против  $2,93\pm 1,7$  дней,  $p=0,0001$ ). Продолжительность колонизации кишечника у детей *K. pneumoniae* на момент нахождения в условиях стационара была сопоставима во всех вариантах генов ( $p>0,017$  во всех случаях).

Общая продолжительность госпитализации у детей в ГВ 28-31 неделя 6 дней составляла  $52,08 \pm 13,26$  и  $61,52 \pm 18,09$  дней ( $p_{1-3}=0,06$ ), из них в ОРИТ  $9,84 \pm 11,02$  и  $11,5 \pm 8,71$  суток ( $p_{1-3}=0,613$ ). У детей старшего ГВ длительность госпитализации на всех этапах выхаживания составляла  $30,73 \pm 10,07$  ( $p_{2-4}=0,785$ ) дней, в ОРИТ –  $3,9 \pm 2,09$  и  $5,42 \pm 4,36$  суток ( $p_{2-4}=0,785$ ).

Общая длительность нахождения детей ГВ 28-31 неделя 6 дней с КР uge составляла  $43,33 \pm 2,06$  суток в сравнении с  $55,16 \pm 10,96$  и  $54,28 \pm 19,47$  дней с генами uge+fim и kfu+uge+fim ( $p_{uge-uge+fim}=0,02$ ,  $p_{uge-kfu+uge+fim}=0,200$ ,  $p_{uge+fim-kfu+uge+fim}=0,900$ ), из них в ОРИТ  $4,05 \pm 1,04$ ,  $12,83 \pm 12,69$ ,  $9,28 \pm 11,95$  суток ( $p > 0,017$  во всех случаях). У недоношенных ГВ 32-36 недель 6 дней с КР uge длительность пребывания на первом и втором этапах выхаживания составляла  $30,73 \pm 10,07$  суток в сравнении с  $29,84 \pm 12,58$  и  $36 \pm 10,32$  суток с генами uge+fim и kfu+uge+fim ( $p_{uge-uge+fim}=0,013$ ,  $p_{uge-kfu+uge+fim}=0,890$ ,  $p_{uge+fim-kfu+uge+fim}=0,021$ ), из них в ОРИТ -  $4 \pm 1,89$ ,  $3 \pm 1,54$ ,  $5,62 \pm 2,26$  дней ( $p_{uge-uge+fim}=0,218$ ,  $p_{uge-kfu+uge+fim}=0,181$ ,  $p_{uge+fim-kfu+uge+fim}=0,002$ ).

По достижению критериев качества специализированной медицинской помощи (в соответствии с приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Минздрава России) № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи») дети были выписаны домой под наблюдение участкового педиатра.

### **3.3. Фенотипический состав моноцитов крови и уровень sIgA в копрофильтратах недоношенных детей, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae*.**

Вследствие морфофункциональной незрелости и снижение адаптивных реакций у недоношенного ребенка, основополагающим фактором защиты от присоединения бактериальных осложнений в периоде новорожденности является врожденный иммунитет. Фенотипический состав моноцитов представлен в таблице 23.

При обследовании пуповинной крови у всех недоношенных детей, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae*, регистрировалось снижение абсолютного количества лейкоцитов.

**Таблица 23 - Уровень экспрессии маркеров активации моноцитов в пуповинной крови новорожденных, Ме (P25-P75)**

Показатель	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с <i>KP</i> , n=25)	2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с <i>KP</i> , n=30)	3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без <i>KP</i> , n=16)	4 группа (ГВ 32-36 нед.6 дней без <i>KP</i> , n=19)	p
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,5 (4,65-6,0)	5,6 (3,4-10,5)	6,77 (5,0-10,15)	7,53 (6,28-11,45)	<b>p<sub>1-3</sub>=0,046</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,007</b>
Моноциты, %	12,0(11,6- 15,0)	12,0 (11,6-15,0)	11,5,0 (9,3-12,8)	11,5 (9,25-12,75)	p <sub>1-3</sub> =0,332 p <sub>2-4</sub> =0,327
CD14+CD282+, %	58,0 (41,0-70,0)	61,0 (54,0-70,0)	64,5 (53,3-75,3)	75,5 (64,3-83,0)	<b>p<sub>1-3</sub>=0,010</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,004</b>
CD14+CD284+, %	45,0 (33,0-55,0)	36,0 (34,0-44,0)	52,0 (50,0-76,0)	48,0 (40,0-65,0)	<b>p<sub>1-3</sub>=0,003</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,006</b>
CD14+CD11b+, %	57,0 (34,0- 63,0)	61,0 (21,0-62,0)	56,0 (44,0-76,0)	68,0 (51,8-73,0)	<b>p<sub>1-3</sub>=0,018</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,005</b>
CD14+HLA- DR+, %	58,0 (46,0- 62,0)	51,0 (45,0-65,0)	66,0 (58,0-70,0)	65,0 (57,0-79,0)	<b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,004</b>

Примечание: p-уровень статистической значимости, ГВ – гестационный возраст.

Установлено статистически значимое уменьшение уровня экспрессии активированных моноцитов CD14+CD282+ и CD14+CD284+ у детей, колонизированных *K. pneumoniae*, что свидетельствует о нарушении механизмов распознавания инфекционных патогенов. Снизилось относительное содержание клеток, несущих молекулы адгезии CD14+CD11b+, что отражает сниженную готовность эффекторных клеток к участию в процессах межклеточного взаимодействия и их способности к опсонизации микроорганизмов.

Полученные результаты по оценке уровня CD14+HLA-DR+ клеток, свидетельствуют об уменьшении количества активированных моноцитов пуповинной крови у детей с *K. pneumoniae*, и об их неполноценной антигенпрезентирующей функции.

По достижению постконцептуального возраста 37-40 недель у новорожденных 1-й группы с *K. pneumoniae* в сравнении с показателями

детей без *K. pneumoniae* выявлено статистически значимое снижение относительного числа моноцитов (табл. 24).

**Таблица 24 - Уровень экспрессии маркеров активации моноцитов в периферической крови новорожденных по достижению ПКВ 37-40 недель**

Показатель	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с <i>KP</i> , n=25)	2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с <i>KP</i> , n=30)	3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без <i>KP</i> , n=16)	4 группа (ГВ 32-36 нед.6 дней без <i>KP</i> , n=19)	p
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,4 (4,93-6,6)	7,88 (7,86-7,9)	7,0 (5,09-7,63)	7,2 (6,0-10,0)	p <sub>1-3</sub> =0,097 p <sub>2-4</sub> =0,493
Моноциты, %	9,0 (7,0-10,0)	11,0 (7,0-15,0)	11,5 (8,0-14,0)	10,0 (9,0-12,0)	<b>p<sub>1-3</sub>=0,047</b> p <sub>2-4</sub> =0,416
CD14+CD282+, %	63,0 (33,0-78,0)	69,0 (63,0-73,0)	78,0 (69,0-86,0)	79,0 (73,0-85,0)	<b>p<sub>1-3</sub>=0,004</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,017</b>
CD14+CD284+, %	40,0 (27,0-45,0)	45,0 (41,0-52,0)	51,5 (40,5-62,0)	62,0 (59,0-82,0)	<b>p<sub>1-3</sub>=0,012</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,010</b>
CD14+CD11b+, %	66,0 (62,0-80,0)	71,0 (60,0-72,0)	77,0 (71,0-83,0)	79,0 (78,0-87,0)	<b>p<sub>1-3</sub>=0,012</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,001</b>
CD14+HLA- DR+, %	65,0 (63,0-78,0)	64,0 (65,0-74,0)	83,0 (74,5-86,5)	78,0 (76,0-85,0)	<b>p<sub>1-3</sub>=0,004</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,014</b>

Примечание: p-уровень статистической значимости, ГВ – гестационный возраст.

Относительное содержание CD14+CD282+ и CD14+CD284+ клеток в основных группах детей сохранялось на низком уровне. Регистрировалось статистически значимое снижение доли активированных моноцитов CD14+CD11b+ и CD14+HLA-DR+ в сравнении с параметрами детей без *K. pneumoniae*.

Полученные данные указывают на недостаточность моноцитарно-макрофагального звена, как при рождении, так и по достижению ПКВ 37-40 недели у недоношенных детей, кишечник которых в неонатальном периоде был колонизирован *K. pneumoniae*.

Выявлена корреляционная зависимость между относительным числом CD14+CD11b+ и CD14+CD282+ клеток с развитием БЛД в неонатальном периоде у детей меньшего ГВ (r =0,31, p=0,039 и r=0,36, p=0,033) (рис. 8).

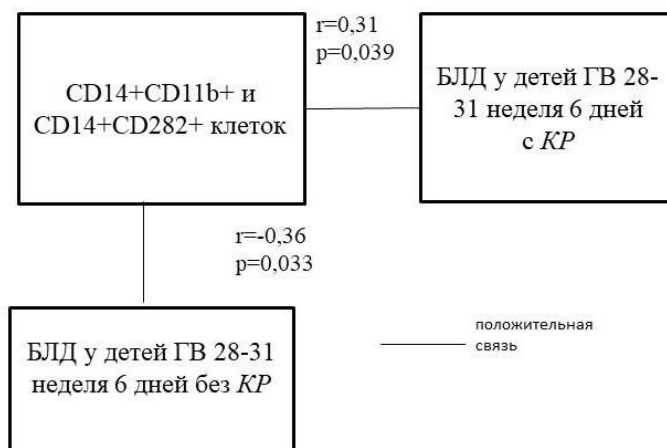


Рисунок 8 – Корреляционные взаимосвязи между уровнем CD14+CD11b+ и CD14+CD282+ клеток и развитием БЛД у детей ГВ 28-31 неделя 6 дней.

Степень защиты от бактериальных и вирусных инфекций желудочно-кишечного тракта зависит от содержания sIgA, основная функция которого заключается в нейтрализации токсинов и вирусов, а повышенная или сниженная продукция указывает на развитие инфекционного процесса [85].

Проведенные исследования показали, что уровень sIgA при рождении у всех детей основной группы был статистически значимо снижен (табл. 25).

В динамике периода адаптации у новорожденных, кишечник которых колонизирован *K.pneumoniae* вне зависимости от ГВ, концентрация sIgA к 14-17 суткам достоверно возросла, но оставалась статистически значимо ниже аналогичных показателей группы сравнения, что может обуславливать повышенную восприимчивость новорожденных к инфекционным патогенам.



**Таблица 25 – Содержание sIgA в копрофильтах у детей с *K. pneumoniae* в динамике периода исследования**

Сутки жизни	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с <i>KP</i> , n=25)	2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с <i>KP</i> , n=30)	3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без <i>KP</i> , n=16)	4 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней без <i>KP</i> , n=19)	p
	sIgA, г/л				
1	0,95(0,89-1,72)	1,02(0,29-1,87)	3,49(2,36-4,66)	3,47(1,61-5,73)	p <sub>1-3</sub> = <b>0,007</b> p <sub>2-4</sub> = <b>0,019</b>
14-17	7,35(2,75-9,3)	9,13 (2,86-12,13)	9,12(2,86-12,12)	15,58(8,20-20,26)	p <sub>1-3</sub> = <b>0,0003</b> p <sub>2-4</sub> = <b>0,035</b>
21-24	9,75(8,6-17,50)	15,33 (8,59-19,64)	13,3(9,63-18,7)	19,49(14,38-20,25)	p <sub>1-3</sub> =0,35 p <sub>2-4</sub> =0,212

Примечание: p-уровень статистической значимости, ГВ – гестационный возраст.

К завершению неонатального периода уровень sIgA в копрофильтратах во всех группах детей был сопоставим. Увеличение концентрации секреторного иммуноглобулина А обусловлено использованием в энтеральном питании грудного молока, содержащий олигосахариды, а также назначение пробиотических препаратов, влияющих на состав микробиоценоза.

При проведении корреляционного анализа установлены статистически значимые взаимосвязи между концентрацией sIgA, клиническими симптомами, первичной колонизацией и количеством *K. pneumoniae*, грудным вскармливанием (табл. 26).

**Таблица 26 – Характеристика корреляционных связей sIgA в копрофильтах у детей 28-31 неделя 6 дней с *K. pneumoniae* в динамике периода исследования**

Показатели	1-я группа		
		г	р
sIgA, г/л 1 сутки	Застой	0,30	0,044
sIgA, г/л 14-17 сутки	Срыгивания при <i>K. pneumoniae</i>	-0,54	0,0003
	Застой	-0,36	0,017
	Жидкий стул	-0,30	0,044
	Первичная колонизация на 14-17 сутки	0,37	0,017
	<i>K. pneumoniae</i> , 10 <sup>n</sup> КОЕ/г при первом обнаружении	-0,34	0,023
sIgA, г/л ПКВ 37-40 недель	<i>K. pneumoniae</i> , обнаружение на 28-31 сутки	0,55	0,006

У детей 1-й группы низкий уровень sIgA в копрофильтатах на 1-е и 14-17-е сутки жизни коррелировал с клиническими симптомами нарушения функционального состояния кишечника. Необходимо отметить, что к завершению раннего неонатального периода выявлены корреляции sIgA, как со сроками колонизации кишечника *K. pneumoniae*, так и с количеством данного микроорганизма.

В группе новорожденных старшего гестационного возраста с *KP* sIgA на 1-е сутки жизни отрицательно коррелировал с первичной колонизацией кишечника, что подтверждается высокой частотой обнаружения *K. pneumoniae* на 4-5 сутки жизни ( $r=-0,30$ ,  $p=0,019$ ). У недоношенных ГВ 32-36 недель 6 дней низкий уровень sIgA в копрофильтатах на 1-е отрицательно коррелировал с наличием такого симптома, как метеоризм ( $r=-0,26$ ,  $p=0,039$ ).

#### **3.4. Способ прогнозирования риска колонизации кишечника *K. pneumoniae* у недоношенных детей в неонатальном периоде.**

Для оценки доклинического прогнозирования колонизации кишечника *K. pneumoniae* у недоношенных детей, методом пошагового дискриминантного анализа из пуповинной крови в первые сутки жизни были определены наиболее значимые иммунологические параметры (CD14+CD11b+%, CD14+HA-DR%, лейкоциты, 10<sup>9</sup>/л), определяющие

функциональную активность моноцитарно-макрофагального звена врожденного иммунитета.

С помощью, выявленных показателей была разработана математическая модель прогнозирования риска колонизации кишечника *K. pneumoniae* в неонатальном периоде, заключающаяся в определении прогностического индекса (PI) по формуле:

$$PI = 9,78 - X_1 \times 0,054 - X_2 \times 0,056 - X_3 \times 0,10,$$

где:

9,78 – константа,

$X_1$  – абсолютное количество лейкоцитов,  $10^9$ /л;

$X_2$  – относительное число CD14+HLA-DR+ моноцитов, %;

$X_3$  – относительное число CD14+CD11b+ моноцитов, %;

При PI более 0 прогнозируют высокий риск колонизации кишечника *K. pneumoniae* в неонатальном периоде, а при PI менее 0 делают заключение о низком риске колонизации данным микроорганизмом кишечника недоношенных детей.

Чувствительность предлагаемого способа составляет 76,93%, специфичность – 89,47%. Эффективность способа – 84,38%.

### **Клинические примеры.**

**Пример 2.** Новорожденная девочка В., родилась у 27-летней первородящей женщины, беременность протекала на фоне маловодия, истмико-цервикальной недостаточности, хронической внутриматочной инфекции (в соскобе цервикального канала обнаружены *Enterobacter spp.*). Длительный безводный период, преждевременные оперативные роды в сроке гестации 29 недель. Масса тела при рождении составила 1060 г, длина 35 см, оценка по шкале Апгар 5/7/7 баллов. Диагноз при рождении: респираторный дистресс-синдром, инфекция специфичная для перинатального периода, неуточненная (МКБ-10 код 39.9.). Показатели пуповинной крови при рождении: лейкоциты –  $3,65 \cdot 10^9$ /л, CD14+HLA-DR+ моноциты – 46,0%, CD14+CD11b+ моноциты – 34,0%.

По формуле определили значение прогностического индекса:

$PI = 9,78 - 3,65 \times 0,054 - 46,0 \times 0,056 - 34 \times 0,10 = 3,607$ , что больше 0 и свидетельствует о высоком риске колонизации кишечника *K. pneumoniae* в неонатальном периоде.

При бактериологическом исследовании кала *K. pneumoniae* в количестве  $10^7$  КОЕ/г была обнаружена на 30 сутки жизни.

**Пример 3.** Новорожденная девочка М., родилась у 37-летней повторнородящей женщины, беременность протекала на фоне субкомпенсированной плацентарной недостаточности, артериальной гипертензии 3 степени, гестационного сахарного диабета. При бактериологическом исследовании цервикального канала микрофлора не обнаружена. Преждевременные оперативные роды в сроке гестации 32 недель. Масса тела при рождении составила 870 г, длина 34 см, оценка по шкале Апгар 5/7/7 баллов. Диагноз при рождении: РДС, субкортикальная ишемия, недоношенность. Показатели пуповинной крови при рождении: лейкоциты –  $3,4 \cdot 10^9$ /л, CD14+HLA-DR+ моноциты – 51,0%, CD14+CD11b+ моноциты – 62,0%.

По формуле определили значение прогностического индекса:

$PI = 9,78 - 3,4 \times 0,054 - 51,0 \times 0,056 - 62 \times 0,10 = 0,504$ , что больше 0 и свидетельствует о высоком риске колонизации кишечника *K. pneumoniae* в неонатальном периоде.

При бактериологическом исследовании фекалий *K. pneumoniae*  $10^7$  КОЕ/г была обнаружена на 5-7 сутки жизни.

**Пример 4.** Новорожденный мальчик С., родился у 29 летней повторнородящей женщины, соматически отягощенной пиелонефритом. Беременность протекала на фоне преэклампсии, истмико-цервикальной недостаточности, маловодия. При посеве из цервикального канала, микрофлора не выявлена. Преждевременные оперативные роды в сроке гестации 35 недель. Масса тела при рождении составила 2300 г, длина 44 см, оценка по шкале Апгар 6/7/8 баллов. Диагноз при рождении:

недоношенность, перивентрикулярная ишемия. Показатели пуповинной крови при рождении: лейкоциты –  $6,2 \times 10^9/\text{л}$ , CD14+HLA-DR+ моноциты – 57%, CD14+CD11b+ моноциты – 71%.

По формуле определили значение прогностического индекса:

$PI = 9,78 - 6,2 \times 0,054 - 57,0 \times 0,056 - 71,0 \times 0,10 = -0,847$ , что менее 0 и свидетельствует о низком риске колонизации кишечника *K. pneumoniae* в неонатальном периоде.

При бактериологическом исследовании фекалий на 5-7 и 30 сутки жизни выявлена *Enterobacter aerogenes*  $10^7$  КОЕ/г, *K. pneumoniae* не обнаружена.

### **3.5. Алгоритм обследования детей, родившихся в сроке от 28 до 36 недель 6 дней**

В процессе исследования выявлены наиболее информативные показатели врожденного иммунитета для прогнозирования колонизации *K. pneumoniae* в неонатальном периоде, что позволяет включить в дополнение к стандартным протоколам обследования недоношенных новорожденных (рисунок 9).

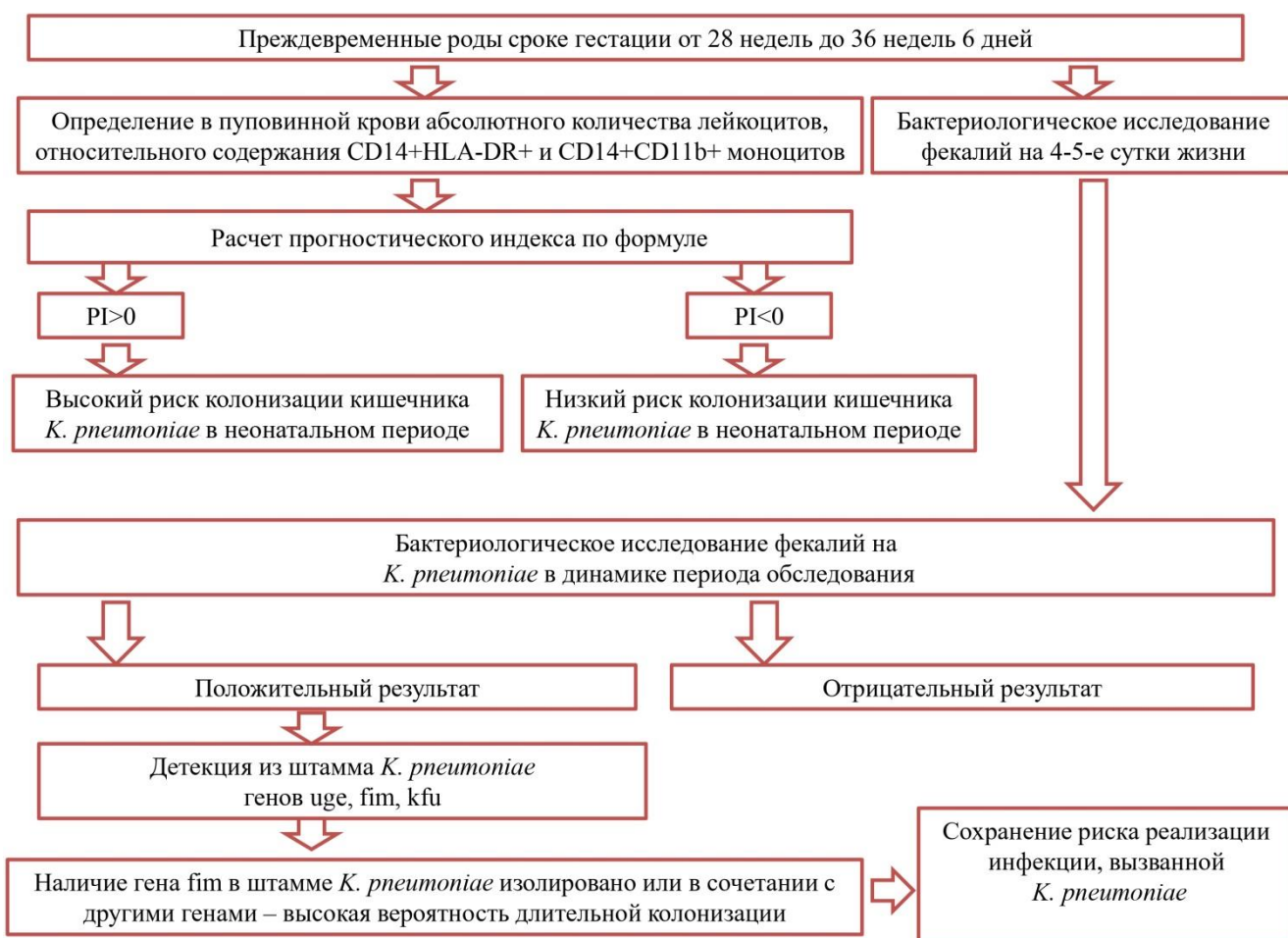


Рисунок 9 – Алгоритм обследования детей, родившихся в сроке 28-36 недель 6 дней для прогнозирования колонизации *K. pneumoniae* в неонатальном периоде

Разработанный алгоритм обследования позволяет с момента рождения недоношенного ребенка объективно оценить риск колонизации кишечника *K. pneumoniae* в неонатальном периоде, своевременно скорректировать схему наблюдения, при развитии инфекционного процесса выбрать рациональную антибиотикотерапию в соответствии с чувствительностью микроорганизма.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Становление микробиоценоза кишечника у детей, рожденных недоношенными, имеет ряд особенностей: уменьшение разнообразия микроорганизмов, колонизирующих желудочно-кишечный тракт, снижение лакто- и бифидобактерий, увеличение условно-патогенных бактерий, что приводит к развитию энтеральной недостаточности, иммунологическому дисбалансу и повышенному риску развития инфекционно-воспалительных заболеваний [12,132].

Представителем грамотрицательных бактерий, который является частью нормального микробиоценоза кишечника, и в то же время потенциально опасным в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний, является *K. pneumoniae*. Некоторые штаммы *KP* могут вызывать тяжелые инфекционные процессы, такие как пневмония, инфекции мочевыводящих путей, сепсис.

Развитие инфекционного процесса и тяжесть течения у пациентов во многом зависят от патогенности изолятов клебсиелл, наиболее значимыми из которых являются: капсула, липополисахарид, фимбрии, белки наружной мембраны [92]. На сегодняшний день имеется ограниченная информация, касающаяся факторов, предрасполагающих к инфекции у недоношенных новорожденных, влияния геномных и фенотипических особенностей *KP* на состояние здоровья и клиническую адаптацию новорожденных, что и определило цель настоящего исследования – изучить клиническую характеристику недоношенных детей, кишечник которых колонизирован *Klebsiella pneumoniae* с различной комбинацией генов факторов вирулентности *uge*, *fim* и *kfu*.

Для выполнения поставленных задач, проведен анализ клинического, лабораторного и функционального обследования 90 недоношенных детей, которые в зависимости от гестационного возраста (ГВ) и колонизации кишечника *K. pneumoniae* были подразделены на группы. В основные группы включены дети, рожденные в сроке гестации от 28 до 31 недели 6 дней (1-я

группа,  $n=25$ ) и от 32 до 36 недель 6 дней (2-я группа,  $n=30$ ). Группы сравнения составили новорожденные, того же гестационного возраста без *K. pneumoniae*: 3-я и 4-я группы 28-31 неделя 6 дней ( $n=16$ ) и 32-36 недель 6 дней ГВ ( $n=19$ ). В ходе исследования, в зависимости от детектируемых в штаммах *KP* генов ассоциированных с вирулентностью микроорганизма дети различного гестационного возраста были разделены по геновариантам у *KP*: *uge*, *uge + fim*, *kfu + uge + fim*.

Матери, родившие недоношенных детей, были сопоставимы по социально-демографическому статусу, паритету беременности и родов.

Аntenатальный период у обследованных недоношенных новорожденных протекал на фоне гестационного сахарного диабета, преэклампсии умеренной степени тяжести, истмико-цервикальной недостаточности, нарушений маточно-плацентарного кровотока, хронической внутриматочной инфекции, без достоверных различий. Хроническая плацентарная недостаточность, субкомпенсированной формы, статистически значимо чаще наблюдалась у женщин, родивших детей ГВ 28-31 неделя 6 дней с *KP* ( $p<0,05$ ).

Дети, основных и групп сравнения, включенные в исследование, не отличались по гендерной принадлежности, антропометрическим показателям. При оценке по шкале Апгар на 1-й минуте жизни у недоношенных детей установлено, что признакам средней и умеренной асфиксии соответствовали 88% и 86,7% детей основных групп, тяжелой асфиксии – 12% и 13,3%. Результаты исследования на 1-й и 5-й минутах у детей ГВ 28-31 неделя 6 дней по геновариантам штаммов *KP* с генами *uge + fim* были достоверно ниже, чем у новорожденных с *KP uge* ( $p=0,027$  и  $p=0,007$ , соответственно).

Анализ кислотно-основного состояния показал, что смешанный ацидоз, достоверно чаще регистрировался у детей ГВ 32-36 недель 6 дней с *KP* ( $p_{2-4}<0,05$ ). В показателях КОС у недоношенных новорожденных основных групп и групп сравнения выявлены статистически значимые различия в



электролитном составе крови, рН, парциального напряжения углекислого газа и дефицита оснований. У детей ГВ 28-31 неделя 6 дней, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae*, достоверно чаще диагностировалась гипонатриемия ( $p_{1-3} < 0,01$ ) и гиперкалиемии ( $p_{1-3} < 0,05$ ), у новорожденных 2-й группы - гиперкалиемия. Гипонатриемия у новорожденных детей связана с повышением секреции антидиуретического гормона (АДГ), которая возникает вследствие реакции на родовой стресс, перенесенную асфиксию. Причиной гиперкалиемии у недоношенных детей, служит незрелость дистальных почечных канальцев, а также нарушения в работе  $Na^+ / K^+$  насоса [96,147].

В общем анализе крови на 1-е сутки жизни у детей ГВ 28-31 неделя 6 дней с *KP* выявлено статистически значимое увеличение уровней гемоглобина, эритроцитов и гематокрита ( $p_{1-3} < 0,05$ ), что обусловлено компенсаторным механизмом повышения фетального гемоглобина (HbF) в ответ на хроническую внутриутробную гипоксию [45]. Повышение гемоглобина, гематокрита и эритроцитов может происходить вследствие ХФПН субкомпенсированной формы, которая у матерей недоношенных детей 1-й группы встречалась в 2,2 раза чаще, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

В биохимических показателях крови (билирубин, АСТ, АЛТ, глюкоза, альбумин, креатинин, общий белок) в первые сутки жизни значимых различий между группами новорожденных не выявлено. Гипогликемия при рождении регистрировалась у детей ГВ 28-31 неделя 6 дней в среднем в 89,8% наблюдений, у новорожденных 32-36 недель 6 дней гестации – в 55,6% случаев.

В связи с развитием дыхательных нарушений применение масочной ИВЛ у детей с *KP* меньшего гестационного возраста (28-31 неделя 6 дней), регистрировалось в 28% случаев. У детей с *K. pneumoniae* с геном *uge* респираторная поддержка методом ИВЛ в родзале не проводилась. ИВЛ

через ЭТТ отмечалась в 4 раза чаще у детей 2-й основной группы с *K. pneumoniae*, чем в группе сравнения ( $p=0,01$ ).

Продолжительность применения метода ВНСРАР (в часах) детям ГВ 28-31 неделя 6 дней с колонизацией кишечника *KP uge* была в 2 раза меньше, чем *KP kfu + uge + fim* ( $p=0,002$ ) и *KP* с генами *uge + fim* ( $p=0,076$ ). У новорожденных 1-й основной группы с *KP* с генами *uge+fim* наиболее часто отмечалось прогрессирование дыхательных нарушений в соответствии с диагностическими критериями шкалы Сильвермана, потребностью в дополнительной дотации кислорода ( $FiO_2 > 40\%$ ), интубация трахеи и проведение ИВЛ.

Структура пери- и неонатальной патологии у недоношенных новорожденных колонизированных и не колонизированных *K. pneumoniae* статистически значимо не отличалась на протяжении всего периода обследования. Инфекция специфичная для перинатального периода регистрировалась статистически чаще у детей 2-й группы.

У новорожденных ГВ 28-31 неделя 6 дней с *KP* – в 12,0% и у детей 32-36 недель 6 дней в 10% случаев был зарегистрирован поздний клебсиллезный сепсис, который у детей 1-й группы в 100% случаев был вызван *K. pneumoniae* с двумя генами патогенности *uge + fim*, у всех детей 32-36 недель 6 дней ГВ – *KP* с тремя генами (*kfu + uge + fim*).

Анемия недоношенных различной степени тяжести при переводе в ОПННД на 6[4;11], 3[2;6], 6,5[4;15,5], 3[3;5] сутки жизни (у 1-й, 2-й, 3-й, 4-й группах соответственно) отмечалась во всех группах исследования достигая 68%. При этом у детей ГВ 28-31 неделя 6 дней колонизированных *K. pneumoniae* с генами *uge + fim* анемия выявлялась в 83,3% против 0% у новорожденных с *KP uge*,  $p_{uge+fim-uge} < 0,001$ ) и 42,9% у детей с *KP kfu + uge + fim* ( $p > 0,05$ ). В группах детей ГВ 32-36 недель 6 дней, колонизированных *KP* с генами *uge + fim* анемия составляла 31,25% против 50% *KP uge* и 50% *KP kfu + uge + fim* ( $p < 0,017$ ).

На 10-14 сутки жизни по показателям красной крови относительно геновариантов *KP* в ГВ 28-31 неделя 6 дней, обнаружено, снижение концентрации гемоглобина, эритроцитов и гематокрита у новорожденных с *KP uge + fim* (120,83±17,61 г/л, 3,50±0,60×10<sup>12</sup>/л, 35,20±5,29% или *KP kfu + uge + fim* (116,00±15,25 г/л, 3,14±0,78×10<sup>12</sup>/л, 34,14±3,96%), в сравнении с детьми *KP uge* 165,33±6,34 г/л, 4,63±0,46×10<sup>12</sup>/л, 48,46±2,06 (p<sub>(uge)-(uge+fim)</sub>, (kfu+uge+fim) < 0,010). У детей старшего ГВ с *KP* с генами kfu+uge+fim (гемоглобин – 113,37±14,82 г/л, эритроциты – 3,20±0,49×10<sup>12</sup>/л, гематокрит – 33,73±4,56 %), отмечаются достоверное снижение показателей красной крови в сравнении с детьми с *KP uge+fim* (гемоглобин – 138,43±10,44 г/л, эритроциты – 3,85±0,49×10<sup>12</sup>/л, гематокрит – 41,02±3,57 %) и *KP uge* (гемоглобин – 147,33±6,62 г/л, эритроциты – 3,90±0,24×10<sup>12</sup>/л, гематокрит – 42,8±2,27 %) (p<sub>(uge)-(kfu+uge+fim)</sub>, (uge+fim), (kfu+uge+fim) < 0,016).

У детей более старшего гестационного возраста (32-36 недель 6 дней) в ПКВ 37-40 недель определено снижение уровней гемоглобина, эритроцитов и гематокрита при колонизации штаммами *KP* с генами kfu+uge+fim против *KP uge* и *KP uge+fim*.

Снижение уровня гемоглобина, у детей с *K. pneumoniae* в сочетании генов которого входит kfu, возможно, связано с его патогенным потенциалом – способностью утилизировать железо, тем самым усугубляя анемию недоношенных.

По данным КОС и электролитного состава капиллярной крови в возрасте 10-14 суток жизни регистрировалось достоверное повышение уровня К<sup>+</sup> у детей 1-й группы (p<sub>1-3</sub>=0,007).

К завершению второй недели жизни регистрировалось статистически значимое снижение уровня мочевины у новорожденных ГВ 32-36 недель 6 дней с *KP* с геном uge в сравнении с новорожденными с *KP uge+fim* (p=0,015) и сочетании генов kfu+uge+fim (p=0,03), что может быть связано с катаболизмом белка на фоне течения инфекционного процесса [68]. У детей с *KP uge + fim* на 10-14 сутки выявлено сниженное содержание глюкозы по

сравнению с генами *KP uge* ( $p=0,009$ ), что может быть обусловлено патологией матери (артериальная гипертензия, сахарный диабет, преэклампсия), а также факторами со стороны новорожденного (недоношенность, асфиксия, дыхательные нарушения, течения инфекционных заболеваний, отсутствие раннего начала грудного вскармливания).

Бактериологическое исследование кала у новорожденных показало, что первичная колонизация кишечника условно-патогенной микрофлорой у всех недоношенных детей наблюдалась с 4-х суток жизни в течение 1,5 – 2 недель после рождения. Вне зависимости от гестационного возраста у детей с *K. pneumoniae* на протяжении всего периода обследования регистрировалось уменьшение грамположительной микрофлоры у детей 1-й и 2-й групп до 12% и 10,0% (к ПКВ 37-40 недель) с преобладанием грамотрицательных микроорганизмов (до 88,0% и 80,0%, соответственно), доминирующими среди которых являлись энтеробактерии.

Первичное заселение *K. pneumoniae* у новорожденных основных групп преимущественно наблюдалось на 14-17 сутки жизни на фоне применения антибактериальной терапии.

При проведении корреляционного анализа у новорожденных 1-й группы обнаружены статистически значимые положительные взаимосвязи между уровнем sIgA и признаками функционального нарушения кишечника (застой,  $r=0,30$ ,  $p=0,044$ ), отрицательные корреляции со срыгиванием ( $r= -0,54$ ,  $p=0,0003$ ) и сроком колонизации данным микроорганизмом (sIgA – колонизация на 28-31 сутки,  $p=0,006$ ).

При выписке из стационара *K. pneumoniae* регистрировалась в 72% и 80% случаев у детей 1-й и 2-й групп, с длительностью сохранения колонизации патогена 22 [16,25;29,25] и 10,5 [7;15] суток, соответственно.

Эрадикация *KP* у детей 1-й и 2-й групп отмечалась на 11,0 [8,5;19] и 10,5 [7;14] сутки, соответственно. В 12% и 3,3% случаев эрадикация происходила за счет применения антибиотиков, в 16% и 16,7% – при

вытеснении другой микрофлорой. У детей 1-й и 2-й групп *KP* с геном *uge* статистически значимо чаще эрадикация происходила за счет вытеснения другими энтеробактериями (в 1-й группе – 66,7% *KP uge* против 0% *KP uge+fim* и 14,28% *KP kfu+uge+fim*, соответственно,  $p < 0,017$  в обоих случаях; во 2-й группе – *KP uge* 80,0% против 0,0% *KP uge+fim* и 0,0% *KP kfu+uge+fim*).

Анализируя результаты исследования относительно длительности колонизации *K. pneumoniae* в зависимости от генотипа микроорганизма было установлено, что наличие в генетическом профиле гена *fim*, вне зависимости от гестационного возраста ребенка более, чем в 90% случаев обуславливает отсутствие эрадикации данного патогена из кишечника при выписке детей из стационара, вследствие адгезии штаммов к стенке кишечника, что свидетельствует о персистенции и возможности длительной колонизации данным микроорганизмом. Необходимо отметить, что продолжительность колонизации *KP* с геном *uge* у детей 28-31 неделя 6 дней ГВ была в 2 раза меньше, чем *KP uge + fim* (10,0 [8,5;12] против 22 [15,25;26,75] суток ( $p=0,026$ )), а у детей 32-36 недель 6 дней статистически значимо не отличалась и составляла 10,5 [7;14] и 10,5 [7;15] суток.

Антибиотикотерапия, проводимая всем недоношенным новорожденным с первых суток жизни, включала в себя назначение группы защищенных пенициллинов. Статистически значимых различий в использовании данных препаратов у детей ГВ 28-31 неделя 6 дней 1-й и 3-й групп, не выявлено. В группе детей гестационного возраста 32-36 недель 6 дней с *K. pneumoniae*, в 4 раза чаще назначали аминогликозиды, чем новорожденным группы сравнения ( $p_{2-4} < 0,003$ ). У детей ГВ 28-31 неделя 6 дней с *KP uge+fim* не использовались антибиотики резерва (гликопептиды и карбапенемы). Отмечалась устойчивость к амоксицилину + клавулановой кислоте и цефалоспорином 3 и 4 поколения, что свидетельствует о наличии *KP* с продукцией бета – лактамаз расширенного спектра (БЛРС) действия.

Длительность проведения антибактериальной терапии между основными группами и группами сравнения не отличалась.

У недоношенных детей ГВ 28-31 неделя 6 дней с *KP* с геном *uge* в сравнении с *uge+fim* курс группы аминогликозидов был короче ( $p_{(uge)-(uge+fim)}=0,011$ ). У детей 2-й группы с *KP* с геном *uge* в сравнении с *uge+fim* антибактериальная терапия препаратами пенициллинового ряда и группой аминогликозидов была статистически более длительнее ( $p_{(uge)-(uge+fim)}=0,009$  и  $p_{(uge)-(uge+fim)}=0,001$ ). У детей ГВ 32-36 недель 6 дней с *KP* с генами *kfu+uge+fim* общая продолжительность антимикробной терапии была длительнее, чем с генами *uge+fim* ( $p_{(uge+fim)-(kfu+uge+fim)}=0,005$ ).

Все штаммы *K. pneumoniae* вне зависимости от срока гестации и геновариантов были нечувствительны к группе незащищенных пенициллинов, что определено видовой устойчивостью. По результатам проведенного бактериологического исследования фекалий у *K. pneumoniae* с генами *uge + fim*, выделенной у недоношенных детей, отсутствует чувствительность в 33,3% к ампициллин/сульбактаму и амоксициллин/клавуланату (группа защищенные пенициллины) и в 25-33,3% цефотаксиму, цефепиму и цефтазидиму (группа цефалоспоринов). У новорожденных в ГВ 32-36 недель 6 дней антибиотикограмма штаммов *K. pneumoniae* с генами *uge* и *uge + fim* показала, что наблюдается адаптивная резистентность в 60% и 40% случаев к защищенным пенициллинам и цефалоспорином. В работе Wei X. с соавторами (2024) были получены аналогичные результаты антибиотикорезистентности штаммов *K. pneumoniae* у недоношенных детей. У детей колонизированных *KP* отмечалась высокая резистентность к защищенным пенициллинами и цефалоспорином 3 поколения (более 50%) [151]. Наличие резистентности к защищенным пенициллинам и цефалоспорином, может свидетельствовать об изменении в структуре пенициллинсвязывающих белков, активацией эффлюкс-насосов, способности микроорганизма к формированию биопленки [92]. По данным зарубежных авторов, при использовании антибактериальных препаратов

(ампициллин, цефотаксим) усиливается формирование биопленок *K. pneumoniae*, что значительно утяжеляет в критических ситуациях этапы лечения [117].

Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением, наблюдалась практически у каждого второго ребенка 1-й, 2-й и 4-й групп (56,0%, 63,3% и 57,9%, соответственно) и каждого пятого в 3-й группе (18,8%). У детей ГВ 32-36 недель 6 дней, кишечник которых колонизирован *KP* с генами *uge + fim* и *KP kfu + uge + fim* неонатальная желтуха диагностировалась достоверно чаще, чем у детей с *KP* геном *uge* (75,0% и 62,5% против 0%,  $p=0,002$  и  $p=0,016$ ).

По данным М. Malaki (2015) [120] у 86% новорожденных, кишечник которых колонизированных *K. pneumoniae* в раннем неонатальном периоде регистрировалась гипербилирубинемия. По результатам настоящего исследования, уровень общего и непрямого  $V_i$  у новорожденных ГВ 28-31 неделя 6 дней с *KP* с геном *uge* был ниже чем у детей *KP uge + fim* ( $82,42 \pm 11,67$  против  $125,17 \pm 20,8$  мкмоль/л,  $p=0,03$  и  $68,73 \pm 19,98$  против  $112,97 \pm 19,98$  мкмоль/л,  $p=0,03$ ,  $p=0,028$ ). Во 2-й группе недоношенных уровень общего и непрямого билирубина был выше у детей с *K. pneumoniae uge + fim* ( $163,3 \pm 52,22$  и  $152,6 \pm 51,79$  мкмоль/л) в сравнении с *KP uge* ( $94,9 \pm 18,8$  и  $82,33 \pm 19,22$  мкмоль/л) ( $p_{V_i \text{ общий}} = 0,006$ ,  $p_{V_i \text{ не прямой}} = 0,005$ ), что косвенно подтверждалось наличием положительной связи между уровнем  $V_i$  и *K. pneumoniae* с генами *uge + fim* ( $r=0,36$ ,  $p=0,005$ ). Можно предположить, что более высокий уровень билирубина связан с более длительным течением неонатальной желтухи на фоне не только смешанного генеза (морфофункциональной незрелости недоношенного ребенка), но и при наличии инфекционного фактора [9], а также развития нарушения микробиоценоза кишечника.

Повышение уровня креатинина ( $p=0,04$ ) у детей основной группы ГВ 32-36 недель 6 дней по достижению ПКВ 37-40 недель может быть

обусловлено гипоксическим повреждением почек связанного с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС [13].

Нарушения функционального состояния кишечника [73] выявлялось у детей 28-31 неделя 6 дней ГВ основной группы практически в 1,5 раза чаще (84% против 56,2%), чем в группе сравнения ( $p_{1-3}=0,053$ ). У детей, более старшего гестационного возраста (2-й и 4-й групп), частота выявления была сопоставима и не превышала 57% случаев. Синдром срыгивания и метеоризм статистически значимо чаще наблюдались в обеих основных группах детей с *KP*, чем в группе сравнения ( $p<0,05$ ). Задержка опорожнения кишечника достоверно чаще регистрировалась у детей ГВ 32-36 недель 6 дней с *KP*, в сравнении с 4-й группой ( $p_{2-4}<0,001$ ). У детей 1-й группы *KP* с комбинацией *uge + fim* в сравнении с новорожденными колонизированными *KP* с геном *uge* значительно чаще наблюдались трудности с расширением энтерального кормления ( $p=0,017$ ) и метеоризм ( $p=0,002$ ). В группе детей старшего ГВ с *KP* с генами *uge + fim* преобладали признаки метеоризма ( $p=0,004$ ), с *KP kfu+ uge + fim* - трудности с расширением энтерального кормления ( $p=0,005$ ) и метеоризм ( $p=0,005$ ). Значимых различий в частоте признаков нарушения функциональных расстройств кишечника между группами недоношенных ГВ 32-36 недель 6 дней детей с различным набором генов *K. pneumoniae* не выявлено.

У всех недоношенных новорожденных вследствие перенесенной гипоксии в клинической картине наблюдалось развитие неврологических нарушений: у большинства – ишемия мозга средней степени (более 80% случаев), легкая степень регистрировалась только у детей 32-36 недель 6 дней ГВ без *K. pneumoniae*, статистически значимых различий между группами детей не выявлено. Данные НСГ у новорожденных всех групп были сопоставимы, с преобладанием субкортикальной ишемии у детей 28-31 неделя 6 дней основной и группы сравнения (68,0% и 81,3%). Внутривентрикулярные кровоизлияния I и II степени статистически значимо чаще отмечались у детей 1-й основной группы ( $p_{1-3}=0,035$ ).



В связи с длительным нахождением на ИВЛ, среднем, у 20% недоношенных детей ГВ 28-31 неделя 6 дней к ПКВ 37-40 недель сформировалась БЛД различной степени тяжести, значимых различий в группах без и с *K. pneumoniae* не выявлено.

Характер вскармливания у всех недоношенных детей от рождения до момента ПКВ 37-40 недель не отличался, за исключением 4-5 суток жизни, где у детей ГВ 28-31 неделя 6 дней без *KP* преобладало грудное вскармливание ( $p_{1-3}=0,017$ ), а у детей ГВ 32-36 недель 6 дней с *KP* в 5,4 раза чаще – искусственное ( $p_{2-4}=0,012$ ).

Грудное молоко обладает бактерицидным действием в отношении спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов за счет присутствия специфических белков (секреторного иммуноглобулина А, лизоцима, лактоферрина), олигосахаридов, нейтрофилов и макрофагов, полиненасыщенных жирных кислот [25,42,72].

Анализируя результаты исследования показателей врожденного иммунитета при рождении и по достижению постконцептуального возраста 37-40 недель, и локального гуморального ответа кишечника (определение sIgA в меконии и копрофильтратах) было установлено, что у всех недоношенных детей, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae*, отмечалась недостаточность функциональной активности моноцитарно-макрофагального звена, которая выражалась в снижении уровня CD14+CD282+, CD14+CD284+, CD14+HLA-DR+, CD14+CD11b+, вне зависимости от гестационного возраста ребенка, как при рождении ( $p_{1-2}<0,010$ ), так и по достижению ПКВ 37-40 недель ( $p_{1-2}<0,010$ ). В динамике периода адаптации, иммунный ответ характеризовался снижением процессов распознавания (TLR-2, TLR-4), адгезии (CD14+CD11b) и представлении патогена (CD14+HLA-DR+) клеткам адаптивного иммунитета. Аналогичные данные о снижении активности врожденного иммунитета были получены А.И. Алиевой и соавт. (2014) при обследовании детей с пневмонией и наличием *K. pneumoniae*. Авторами установлено, что у детей с диагнозом

вентилятор-ассоциированная пневмония в подгруппе с *Klebsiella pneumoniae* экспрессия гена TLR2 (CD14+CD282+) снижалась в 6,2 раза и в 2 и более раз при смешанной инфекции [3].

В ходе проведения иммунологических исследований были определены наиболее информативные показатели врожденного иммунитета (лейкоциты,  $10^9/л$ ; CD14+HLA-DR+, % и CD14+CD11b+, % моноциты) и разработан способ, позволяющий прогнозировать риск колонизации *K. pneumoniae* у недоношенных детей в неонатальном периоде.

У новорожденных основных групп установлена наименьшая концентрация sIgA на 1-е сутки жизни относительно показателей детей без *K. pneumoniae*, вне зависимости от гестационного возраста ( $p_{1-3, 2-4} \leq 0,019$ ). В динамике периода адаптации (до 14-17 суток) уровень sIgA в копрофильтратах новорожденных обеих основных групп с *KP* снижался ( $p < 0,04$ ). Уменьшение концентрации sIgA у детей усиливает бактериальную адгезию, увеличивает интерстициальную проницаемость и бактериальную транслокацию через кишечную стенку [57]. К завершению неонатального периода (21-24 сутки) уровень данного иммуноглобулина повышался и не отличался от таковых групп сравнения ( $p > 0,05$ ).

Следовательно, снижение мукозального иммунитета и функциональной активности врожденного являются факторами, предрасполагающими к развитию инфекционных осложнений у недоношенных новорожденных.

Механизмы реализации инфекционного процесса в неонатальном периоде имеют ряд специфических особенностей. Недоношенные новорождённые обладают сниженной иммунологической реактивностью. Это обстоятельство, а также наличие множества факторов риска, таких как длительное пребывание на инвазивной респираторной поддержке, продолжительная антибактериальная терапия и её многократная ротация, особенности госпитальной флоры и инвазивные манипуляции, вносят существенный вклад в развитие инфекционной патологии у детей, родившихся преждевременно.

Изучение генов факторов вирулентности, таких как *uge*, *fim* и *kfu* у *K. pneumoniae*, приобретает в настоящее время особую актуальность. Наличие у штаммов *KP* нескольких генов, свидетельствует об увеличении вирулентных свойств микроорганизма, экспрессия которых может привести к высокой заболеваемости и летальному исходу. Итогом проведенного исследования явился алгоритм обследования недоношенных новорожденных, который позволяет прогнозировать колонизацию кишечника *KP* в неонатальном периоде и выделить группу риска по реализации клебсиеллезной инфекции в постнатальном периоде.

## ВЫВОДЫ

1. Клиническими особенностями течения неонатального периода у новорожденных с *KP* с генами *uge+fim* являются функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (100% и 81,25%). У недоношенных детей ГВ 28-31 неделя 6 дней с *KP* с генами *uge+fim* – анемия (83,3%), у детей ГВ 32-36 недель 6 дней с *KP* с генами *uge+fim* – неонатальная желтуха (75%), повышенное содержание мочевины и снижение концентрации глюкозы. У всех недоношенных детей с *KP* с генами *kfu+uge+fim* регистрируется снижение уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита.

2. В структуре микробиоценоза кишечника у недоношенных детей, колонизированных *K. pneumoniae* преобладают микроорганизмы семейства энтеробактерий (*K. oxytoca*, *E. coli*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, в диагностическом титре более  $10^5$  КОЕ/г). Наличие в штаммах *KP* гена *fim* в комбинации с другими генами (*uge* и *kfu*) обеспечивает отсутствие эрадикации *K. pneumoniae* до ПКВ 37-40 недель.

3. У всех недоношенных детей, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae*, регистрируется снижение концентрации *sIgA* в копрофильтратах и функциональной активности моноцитов крови (*CD14+CD282+*, *CD14+CD284+*, *CD14+CD11b+*, *CD14+HLA-DR+*), при рождении и по достижению постконцептуального возраста 37-40 недель.

4. Наиболее информативными предикторами колонизации кишечника *K. pneumoniae* у недоношенных детей в неонатальном периоде являются абсолютное количество лейкоцитов, относительное число *CD14+HLA-DR+* и *CD14+CD11b+* моноцитов пуповинной крови. Разработанный алгоритм обследования позволяет выделять группы риска по развитию клебсиллезной инфекции.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При преждевременных родах в сроке гестации 28 - 36 недель 6 дней для оценки риска колонизации кишечника *K. pneumoniae* в неонатальном периоде у детей в ГВ 28 - 36 недель 6 дней рекомендуется определение в пуповинной крови концентрации абсолютного количества лейкоцитов, относительного числа CD14+HLA-DR+ и CD14+CD11b+ моноцитов, с дальнейшим расчетом прогностического индекса по предложенной формуле.

2. В случае выявления недостаточности врожденного иммунитета провести дополнительно к существующей схеме бактериологического исследования, детекцию генов вирулентности *uge*, *fim* и *kfu* в штаммах *K. pneumoniae*.

3. При определении гена *fim* в штаммах *K. pneumoniae* изолировано, или в сочетании с другими генами выделять детей в группу риска по реализации клебсиеллезной инфекции в последующие периоды жизни.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>АЛТ</b>	аланинаминотрансфераза
<b>АСТ</b>	аспартатаминотрансфераза
<b>БЛД</b>	бронхолегочная дисплазия
<b>БЛРС</b>	бета-лактамазы расширенного спектра действия
<b>ВИЧ</b>	вирус иммунодефицита человека
<b>ВОЗ</b>	Всемирная организация здравоохранения
<b>ВЖК</b>	внутрижелудочковые кровоизлияния
<b>ВНС</b>	вегетативная нервная система
<b>ВРТ</b>	вспомогательные репродуктивные технологии
<b>ГВ</b>	гестационный возраст
<b>ГВЛ</b>	глубокая венозная линия
<b>ЖКТ</b>	желудочно-кишечный тракт
<b>ИВЛ</b>	искусственная вентиляция легких
<b>ИЦН</b>	истмико-цервикальная недостаточность
<b>ИСМП</b>	инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
<b>КОС</b>	кислото-основное состояние
<b>МО</b>	микроорганизмы
<b>НГБ</b>	неферментирующие грамотрицательные бактерии
<b>НСГ</b>	нейросонография
<b>НЭК</b>	некротизирующий энтероколит
<b>ОАК</b>	общий анализ крови
<b>ОРВИ</b>	острая респираторная вирусная инфекция
<b>ОПННД</b>	отделение патологии новорожденных и недоношенных детей
<b>ОРИТ</b>	отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
<b>ПКВ</b>	постконцептуальный возраст
<b>ПРПП</b>	преждевременный разрыв плодного пузыря
<b>СРБ</b>	С-реактивный белок
<b>ТБД</b>	трахеобронхиальное <i>дерево</i>

<b>ХВМИ</b>	хроническая внутриматочная инфекция
<b>ХФПН</b>	хроническая фетоплацентарная недостаточность
<b>ЦНС</b>	центральная нервная система
<b>ЭТТ</b>	эндотрахеальная трубка
<b>Aer</b>	аэробактин
<b><i>A. baumannii</i></b>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<b>BE</b>	буферные основания во внеклеточной жидкости
<b>Ca</b>	кальций
<b><i>C. albicans</i></b>	<i>Candida albicans</i>
<b><i>C. difficile</i></b>	<i>Clostridium difficile</i>
<b>CD14+</b>	Рецептор, экспрессирующийся на моноцитах и макрофагах. Компонент рецепторного комплекса CD14/TLR4/MD2, распознающего липополисахарид
<b>CD282+ (TLR2)</b>	Толл-подобный рецептор 2, распознающий пептидогликан грамположительных бактерий
<b>CD284+ (TLR4)</b>	Толл-подобный рецептор 4, распознающий липополисахарид грамотрицательных бактерий
<b>HLA-DR+</b>	Молекула главного комплекса гистосовместимости II класса, ответственный за представление антигена лимфоцитам
<b>CD11b+</b>	Субъединица рецептора CR3 для компонента комплемента iC3b, интегрин. Обеспечивает адгезию нейтрофильных лейкоцитов между собой и к поверхности эндотелия, а также фагоцитоз частиц, опсонизированных iC3b.
<b>CoNS</b>	коагулазонегативные стафилококки
<b>CPAP</b>	Constant positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях)
<b>Ent</b>	энтеробактин
<b><i>E. faecalis</i></b>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<b><i>E. faecium</i></b>	<i>Enterococcus faecium</i>
<b>ESKAPE</b>	E - <i>Enterococcus faecium</i> , S - <i>Staphylococcus aureus</i> , K - <i>Klebsiella pneumoniae</i> , A - <i>Acinetobacter baumannii</i> , P - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , E - <i>Enterobacter spp</i>
<b><i>E. coli</i></b>	<i>Escherichia coli</i>
<b><i>E. aerogenes</i></b>	<i>Enterobacter aerogenes</i>
<b><i>E. cloacae</i></b>	<i>Enterobacter cloacae</i>
<b>Hb</b>	гемоглобин
<b>Hct</b>	гематокрит

<b>HCO<sub>3</sub></b>	стандартный бикарбонат
<b>HLA</b>	human leucocyte antigens (система тканевой совместимости)
<b>Ig</b>	иммуноглобулин
<b>IFN-γ</b>	интерферон - гамма
<b>IL</b>	интерлейкин
<b>K</b>	калий
<b><i>K. oxytoca</i></b>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<b><i>K. pneumoniae</i></b>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<b>kfu</b>	ген, обеспечивающий связывание и утилизацию железа
<b>Na</b>	натрий
<b>NF-κB</b>	ядерный фактор «каппа-би»
<b>pCO<sub>2</sub></b>	парциального напряжения углекислоты
<b>pH</b>	кислотность крови
<b><i>P. aeruginosa</i></b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b><i>R. mannitolilytica</i></b>	<i>Ralstonia mannitolilytica</i>
<b>Sal</b>	сальмохелин
<b><i>S. aureus</i></b>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<b><i>S. haemolyticus</i></b>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<b><i>S. hominis</i></b>	<i>Staphylococcus hominis</i>
<b><i>S. warneri</i></b>	<i>Staphylococcus warneri</i>
<b><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></b>	<i>S. maltophilia</i>
<b>TORCH</b>	T - токсоплазмоз, O - другие инфекции (в том числе сифилис, гепатит В, вирус ветряной оспы), R - краснуха, C - цитомегаловирус, H - герпес
<b>TLR</b>	Toll-like-рецепторы
<b>fim</b>	ген, отвечающий за способность микробной адгезии
<b>uge</b>	ген, отвечающий за синтез липополисахарида
<b>Ybt</b>	ерсиниобактин



## Список литературы:

1. Агеевец В.А. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae* / В.А. Агеевец, И.В. Агеевец, С.В. Сидоренко // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 450-460.
2. Алексеева А.Е. Молекулярно-генетическая характеристика карбапенем-устойчивого штамма *Klebsiella pneumoniae* как представителя эволюционной ветки высоковирулентных штаммов / А.Е. Алексеева, Н.Ф. Бруснигина, Н.А. Гординская // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 506-516.
3. Алиева А.И. Пневмонии новорожденных: особенности этиологии, диагностики и лечения / А.И. Алиева, А.М. Касумова, Д.У. Абсерханова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, №5(4). – С. 1427-1429.
4. Антонова Е.Г. Анализ антибиотикорезистентности изолятов *K. pneumoniae*, выделенных в многопрофильном стационаре / Е.Г. Антонова, И.В. Жильцов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 19, №1. – С. 31-35.
5. Афанасова Е.Н.. Энтерококки: современное значение для медицинской практики / Е.Н. Афанасова, Е.Н. Бочанова, О.В. Гордина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 2. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31555>.
6. Беляева И.А. Кишечная микробиота у недоношенных детей - современное состояние проблемы (обзор литературы) / И.А. Беляева, Е.П. Бомбардинова, Т.В. Турти [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 296-303.
7. Беляева И.А. Организация грудного вскармливания в отделениях реанимации и интенсивной терапии недоношенных детей: дискуссионные вопросы / И.А. Беляева, Л.С. Намазова — Баранова,

- Н.Н. Володин [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2019. – Т.16, №3. – С. 152-158.
8. Беляева И.А. Таргетное формирование микробиоты младенцев на искусственном вскармливании: современные возможности / И.А. Беляева, Л.С. Намазова-Баранова, Е.П. Бомбардирова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 484-491.
9. Боконбаева С.Д., Зейвальд С.В., Афанасенко Г.П. Клинико-лабораторные особенности затяжных неонатальных желтух // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2021. – № 6. – С. 34-40.
10. Володин Н.Н. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева, А.С. Симбирцева [и др.] // International Journal on Immunorehabilitation. – 2000. – Vol. 2, № 1. – С. 175-185.
11. Воробьев А.А. Иммунология и аллергология / под ред. А.А. Воробьев, А.С. Быков, А.В. Караулов. – М.: Практическая медицина, 2006. – 287 с.
12. Ворошилина Е.С. Фундаментальные основы современных подходов к оценке микробиоты кишечника детей / Е.С. Ворошилина, М.В. Москвина, М.Ю. Кириллов [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 47-59.
13. Галянт О.И., Полиорганные нарушения у новорожденных детей с гипоксически-ишемическими поражениями мозга / О.И. Галянт, О.А. Сенькевич, Л.В. Сацко [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – №3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/poliorgannye-narusheniya-u-novorozhdennyh-detey-s-gipoksicheskiishemicheskimi-porazheniyami-mozga>.
14. Голубцова Ю.М. Оценка биоценоза кишечника у новорожденных с помощью классических и молекулярно-генетических методов

- исследования: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 10.10.13 // Голубцова Юлия Марковна. – М., 2013. – 30с.
15. Грибакин С.Г. Формирование и роль кишечной микробиоты у доношенных и недоношенных новорожденных. Акцент на грудное вскармливание / С.Г. Грибакин, С.В. Орлова, И.В. Подопригора // Медицинский алфавит. – 2022. – №16. – С. 44-50.
16. Григорьева Е.В. Детекция генетических детерминант патогенности у штаммов *Klebsiella spp.*, выделенных из кишечного биотопа детей с функциональными гастроинтестинальными расстройствами / Е.В. Григорьева, Л.В. Рычкова, Е.А. Иванова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т. 5, № 3 – С. 60-65.
17. Гриневич В.Б. Эволюция понятия микробно-тканевого комплекса кишечника / В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук, Е.И. Сас // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № Т. 183, № 11. – С. 4-10.
18. Деев Л.А. Частота встречаемости тяжелых стадий ретинопатии недоношенных в зависимости от показателей гестационного возраста и массы тела при рождении в Смоленской области / Л.А. Деев, Е.С. Соловьева // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, №3. – С. 100-105.
19. Девликамов Р.К. Взаимосвязь кишечного микробиома человека и активности иммунной системы / Р.К. Девликамов, С.О. Дурнев, Ю.В. Жернов // Смоленский медицинский альманах. – 2019. – №1. – С. 92-94.
20. Демидова Т.Ю. Влияние кишечной микробиоты на развитие инсулинорезистентности // Т.Ю. Демидова, К.Г. Лобанова, Н.С. Шевцова [и др.] // Медицинский Совет. – 2022. – №10. – С.84-95.
21. Евсеева М.А. Молекулярно-генетические особенности *Klebsiella pneumoniae* и продукция микроцинов / М.А. Евсеева, В.А. Авдеева, И.А. Ларионова [и др.] // Бактериология. – 2024. – Т. 9, №2. – С. 58–66.

- 22.Ефименко Т.А. Современное состояние антибиотикорезистентности патогенных бактерий / Т.А. Ефименко, Л.П. Терехова, О.В. Ефременкова // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т.5, №64. – С. 64-68.
- 23.Жестков А.В. Влияние состава микробиоты кишечника на иммунопатогенез атопического дерматита у детей / А.В. Жестков, О.О. Побежимова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2021. – Т.4, № 67. – С. 4-11.
- 24.Захарова И.Н. Микробиота кишечника и ожирение. Могут ли помочь пробиотики? / И.Н. Захарова, И.В. Бережная, М.А. Симакова // Педиатрия. Consilium medicum. – 2021. – №4. – С. 330-334.
- 25.Захарова И.Н. Микробиота грудного молока (представление, источники, роль бактерий для ребенка и матери) / И.Н. Захарова, А.Е. Кучина // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, №1. – С. 27–35.
- 26.Иванов Д.О. Микробиота, интеллект человека и метаболический синдром: патогенетические параллели / Д.О. Иванов, Ю.П. Успенский, М.М. Гурова [и др.] // Университетский терапевтический вестник. – 2021. – Т.2, № 1. – С. 6-16.
- 27.Ивашкин, В.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты / В.Т. Ивашкин, О.Ю. Зольникова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, №1. – С.84–92.
- 28.Ивжиц М.А. Использование антибактериальных препаратов у недоношенных новорождённых: опыт создания формуляра / М.А. Ивжиц, С.К. Зырянов, Е.А. Ушкалова [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2016. – № 3. – С. 56-65.
- 29.Каравасева А.Л. Поздние недоношенные в зоне повышенного внимания. Обзор литературы. Часть 2. Особенности заболеваемости поздних недоношенных новорожденных / А.Л. Каравасева, Л.А. Тимофеева, Т.К.

- Щечоева [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 65-75.
30. Касохов Т.Б. Особенности показателей иммунного статуса у новорожденных недоношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями / Т.Б. Касохов, А.Н. Шляйхер, З.С. Мерденова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – № 3. – С. 98-100.
31. Катько В.А. Некротизирующий энтероколит (НЭК) новорожденных / В.А. Катько, Е.В. Уварова // Медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 11-18.
32. Керимова Н.Т. Клиническое значение эндотоксина, цитокинов у доношенных и недоношенных детей с диагнозом сепсиса / Н.Т. Керимова // Медицинские новости. – 2022. – Т. 332, № 5. – С. 67-69.
33. Клинические рекомендации. Преждевременные роды. / Под редакцией ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ) и 123 ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов (АААР). – 2020. – 42 с.
34. Клинические рекомендации. Врожденная пневмония. / Под редакцией Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСПМ), Российского общества неонатологов. – 2017. – 40 с.
35. Клинические рекомендации. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. / Под редакцией академика РАН Н.Н. Володина. – 2016. – 48 с.
36. Клинические рекомендации. Сепсис новорожденных. / Под редакцией Общероссийской общественной организации содействия развития неонатологов «Российское общество неонатологов» (РОН), ассоциации детских анестезиологов-реаниматологов России. – 91 с.
37. Клинические рекомендации (проект). Диагностика и консервативное лечение новорожденных с некротизирующим энтероколитом. / Под

- редакцией Е.И. Дорофеева, Ю.Л. Подуровской, А.А. Булова [и др.]. – 14 с.
38. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение гипогликемии новорожденных / Под редакцией Союза педиатров России. – 2015. – 58 с.
39. Кожевников А.А. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования / А.А. Кожевников, К.В. Раскина, Е.Ю. Мартынова [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 17. – С. 1244-1247.
40. Колесова Е.П. Роль кишечной микробиоты в развитии сердечно-сосудистой патологии: фокус на метаболиты и маркеры повышенной кишечной проницаемости и воспаления кишечной стенки / Е.П. Колесова, М.А. Бояринова, А.Л. Маслянский [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, №5. – С. 442–455.
41. Кондратенко Т.А. Мониторинг микробиоценоза у новорожденных в период пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии / Т.А. Кондратенко Т.А, А.В. Шеожева // Профилактическая и клиническая медицина. – 2018. – Т.67, № 2. – С. 31-34.
42. Корнева Ю. С. Грудное вскармливание: первая ступень на пути к формированию сбалансированного состава кишечной микробиоты как один из способов профилактики некоторых социально значимых заболеваний / Ю. С. Корнева, М. Б. Борисенко // Медицина. – 2023. – Т. 11, №2. – С. 66-76.
43. Корниенко Е.А. Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. Возможности пробиотиков / Е.А. Корниенко // Медицинский совет. – 2020. – Т. 10. – С. 92-100.
44. Копанев, Ю.А. Дисбактериоз кишечника: микробиологические, иммунологические и клинические аспекты микрoэкологических

- нарушений у детей / Ю.А. Копанев, А.Л. Соколов.- М.: Изд-во Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, 2002. – 148 с.
- 45.Кривенцев М.Ю. Антенатальные гемоглобины, как маркеры внутриутробной гипоксии новорожденных детей / М.Ю. Кривенцев, Ю.А. Кривенцев, Л.А. Бахмутова // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – №3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33457>.
- 46.Кузьменко С. А. Факторы риска инфицирования *Klebsiella pneumoniae* пациентовдетских медицинских организаций / С. А. Кузьменко, М. А. Шмакова, Е. Б. Брусина // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 40–47.
- 47.Купцов Н.С. Эффективность препаратов бактериофагов против патогенов группы SKAPE / Н.С. Купцов , М.А. Корниенко, Р.Б. Городничев // Вестник РГМУ. – 2020. - № 3. – С. 21-27.
- 48.Лазарева А.В. Микробиологическая характеристика, механизмы устойчивости к антибиотикам и молекулярная эпидемиология резистентных форм респираторных патогенов и госпитальных грамотрицательных бактерий: автореферат дис. ... д-ра мед. наук : 03.02.03 // Лазарева Анна Валерьевна. – М., 2019. – 48с.
- 49.Лахова С.А. Некротизирующий энтероколит у недоношенного ребенка с полиэтилогичным генезом заболевания / С.А. Лахова, А.И. Аминова, Т.Ю. Ерюшова // Вопросы практической педиатрии. – 2018. - Т. 13, № 5. – С. 52-57.
- 50.Лев А.И. Молекулярно-генетическая характеристика клинических штаммов *Klebsiella pneumoniae*: вирулентность и устойчивость к антимикробным препаратам: дис. ...канд. биол. наук: 03.02.03 // Лев Анастасия Игоревна. – О., 2018. – 182 с.
- 51.Леванова Л. А. Значение биологических свойств клебсиелл в формировании нарушений микробиоценоза кишечника / Л.А.

- Леванова, Ю. В. Захарова // *Фундаментальная и клиническая медицина.* – 2016. – Т.1, № 1. – С.46-50.
- 52.Ли Ю.В. Влияние грудного вскармливания по сравнению с искусственным вскармливанием на недоношенных детей в отделении интенсивной терапии новорожденных / Ю.В. Ли, С. Ян, Л.Ян [и др.] // *Китайский журнал современной педиатрии.* – 2017. – Т.19, № 5. – С. 572-575.
- 53.Лифшиц К. Влияние кишечного микробиома в норме и в патологии / К. Лифшиц, И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева // *Медицинский совет.* – 2017. – № 1. – С. 155-159.
- 54.Ло Скиаво Л.А. Пробиотики в питании недоношенных детей / Л.А. Ло Скиаво, Н.В. Гончар, А.Н. Суворов // *Вопросы практической педиатрии.* – 2014. – Т. 9, № 6. – С. 32-36.
- 55.Малыгина О.Г. Особенности формирования микробиоты недоношенных детей при длительном выхаживании в стационаре: дис. ... кан. мед. наук: 03.02.03// Малыгина Ольга Геннадьевна. – А., 2019. – 170 с.
- 56.Матвеева Л.В. Микробные метаболиты кишечника: спектр и эффекты действия. / Л.В. Матвеева, Л.М. Мосина, О.А. Киловатая [и др.] // *Современные проблемы науки и образования.* – 2024. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33664>.
- 57.Митрофанов В.С. Внекишечные проявления кандидоза кишечника / В.С. Митрофанов // Тезисы «СПб-Гастро 2005». – URL: <https://www.rusmedserv.com/mycology/html/kandidoz16.htm?ysclid=majni ajb3y860665020>.
- 58.Николаева И.В. Нозокомиальная клебсиеллезная инфекция у новорожденных детей / И.В. Николаева, В.А. Анохин, Х.С. Хаертынов [и др.] // *Практическая медицина.* – 2016. – Т.8, № 100. – С. 23-28.
- 59.Николаева И.В. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс / И.В. Николаева, А.Д.



- Царегородцев, Г.С. Шайхиева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 3, № 63. – С. 13-18.
60. Николаева И. В. Антибиотикорезистентность кишечных штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных у новорожденных в родильном доме / И.В. Николаева, Г.С. Шайхиева, Т.В. Григорьева [и др.] // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18, №6. – С. 128–132.
61. Новик Г.А. Бронхиальная астма и ожирение у детей: что мы знаем? Г.А. Новик, Е.Г. Халаева, С.Г. Макарова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 183–191.
62. Оганезова И.А. Кишечная микробиота и иммунитет: иммуномодулирующие эффекты *Lactobacillus rhamnosus GG* / И.А. Оганезова // РМЖ. – 2018. – №9. – С. 39-44.
63. Отдушкина Л.Ю. Биологические свойства энтерококков в кишечном микробиоме пациентов с туберкулезом легких: дис...канд. мед. наук: 1.5.11 // Отдушкина Лариса Юрьевна. – О., 2025. – 127 с.
64. Патракеева В.П. Роль питания и состояния микрофлоры кишечника в формировании метаболического синдрома / В.П. Патракеева, В.А. Штаборов // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т.19, №3. – С. 292-299.
65. Пахомовская Н.Л. Здоровая колонизация кишечника у ребенка - крепкий иммунитет / Н.Л. Пахомовская, М.М. Венедиктова // Аллергология и иммунология. - 2018. - № 17. - С. 199-205.
66. Петрова О.А. Формирование микробиоты доношенных и недоношенных детей при самопроизвольных родах и оценка метаболической активности кишечных лактобацилл / О.А. Петрова, В.М. Червинец, Ю.В. Червинец [и др.] // Современная наука. – 2020. – №12. – С.41-49.
67. Печкуров Д.В. Микробиота кишечника у детей: от профилактики нарушений становления к предупреждению неинфекционных заболеваний/ Д.В. Печкуров, Т.В. Турти, И.А. Беляева И.А. [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2016. – № 4. – С. 377-383.

68. Плюскирева А.А. Диетотерапия при инфекционных заболеваниях у детей / А.А. Плюскирева // Лечащий врач. – 2021. – Т.6, №24. – С. 14-17.
69. Попов Д.А. Колонизация слизистых оболочек «проблемной» микрофлорой и этиология послеоперационных инфекционных осложнений у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца / Д.А. Попов, Т.Ю. Восрикова, Т.В. Рогова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т.24, № 2. – С.139-146.
70. Припутневич Т.В. Становление микробиоты кишечника доношенных и поздних недоношенных детей, рожденных самопроизвольно и путем операции кесарева сечения / Т.В. Припутневич, Е.Л. Исаева, В.В. Муравьева [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 42-56.
71. Пронько Н.В. Клинико-эпидемиологические особенности клебсиеллезной инфекции у детей на современном этапе / Н.В. Пронько, Е.П. Красько // Актуальная инфектология. – 2019. – Т.7, № 3. – С. 155-159.
72. Пустотина О.А. Влияние микробиома грудного молока на здоровье матери и новорожденного / О.А. Пустотина, А.А. Селиверстов // Медицинский совет. – 2019. – № 13. – С. 36-40.
73. Рекомендации. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей / Под редакцией общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. – 2020. – 64 с.
74. Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2024-02. / МАКМАХ, СГМУ: Смоленск, 2024. — 192 с.
75. Руденкова Т. В. Генетические факторы антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae* / Т. В. Руденкова, С. А. Костюк, Ю. Л. Горбич // Педиатрия. Восточная Европа. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 387-399.

76. Самсыгина Г.А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, №3. – С. 32-37.
77. Семенова Д.Р. Частота колонизации «гипервирулентными» штаммами *Klebsiella pneumoniae* новорожденных и грудных детей с внебольничной и нозокомиальной клебсиеллезной инфекцией // Д.Р. Семенова Д.Р., И.В. Николаева, С.В. Фиалкина С.В. [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, №5. – С. 158–163.
78. Смольянинова Д.С. Структура антибиотикорезистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae* у пациентов с мочекаменной болезнью / Д.С. Смольянинова, Г.А. Батищева, Н. В. Габбасова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № S2. – С. 109-109.
79. Самоукина А.М. Особенности микробиоты недоношенных новорожденных с дефицитом массы тела / А.М. Самоукина, Ю.А. Алексеева, С.С. Страхова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №4. – С. 78-86.
80. Скачкова Т.С. Обзор молекулярно-биологических методов для выявления ESKAPE – патогенов / Т.С. Скачкова, О.Ю. Шипулина // Клиническая патофизиология. – 2018. - № 1. – С. 25-28.
81. Сухорукова М.В. и соавторы. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacterales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 147-159.
82. Творогова Т.М. Микронутритивный дефицит и кишечная микробиота как факторы, влияющие на иммунный ответ, роль микробиоты и ее метаболитов / Т.М. Творогова, Е.А. Корниенко // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, №10. – С. 6-11.

83. Устюжанин А.В. Филогенетический анализ родства штаммов *Klebsiella pneumoniae* по генам *uce* и *fim* / А.В. Устюжанин, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – Т. 97, № 6. – С. 556-563.
84. Устюжанин А.В. Генетический профиль антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий, выделенных от пациентов акушерско-гинекологического и педиатрического профилей / А.В. Устюжанин, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова // Вестник охраны материнства и младенчества. – 2024. – Т.1, №3. – С.72-79.
85. Устьянцева Л.С. Становление микробиоценоза и локального иммунитета кишечника детей с экстремально низкой массой тела, сформировавших бронхолегочную дисплазию / Л.С. Устьянцева, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова [и др.] // Тенденции развития науки и образования. – 2020 г. – № 67 – С.121-126.
86. Фесенко О.В. Пневмонии, вызванные *Klebsiella pneumoniae* (фридлендеровские пневмонии) / О.В. Фесенко, С.Н. Швайко // Практическая пульмонология. – 2019. – № 1. – С 22-31.
87. Хаертынов Х.С. Особенности иммунитета у новорожденных детей с локализованными и генерализованными формами бактериальных инфекций / Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин, И.Г. Мустафин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 5. – С. 168-173.
88. Хаертынов Х.С. Вирулентность и антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae* у новорожденных с локализованными и генерализованными формами клебсиеллезной инфекции / Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин, А.А. Ризванов А.А // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 139-146.
89. Хавкин, А. И. Микрофлора и развитие иммунной системы / А.И. Хавкин // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т.11, №5. – С. 86-89.

90. Харитонов Л.А. Микробиота и здоровье ребенка: задачи медицинской практики/ Л.А. Харитонов, К.И. Григорьев, О.В. Папышева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2022. - Т. 67, № 1. - С. 5–13.
91. Царегородцев А.Д. Клебсиеллезный неонатальный сепсис / А.Д. Царегородцев, Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 4. – С. 49-54.
92. Чеботарь И.В. Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном / И.В. Чеботарь, Ю.А. Бочарова, И.В. Подопригора [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 4-19.
93. Чеботарева Т.А. Кишечная микробиота и иммунитет. Возможности мультиштаммовых пробиотиков в коррекции иммунного статуса у детей / Т.А. Чеботарева // Медицинский совет. – 2021. – №11. – С. 156–164.
94. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие / Н.П. Шабалов - Москва: 2016. – Т.1. – 608 с.
95. Ярец Ю.И. Патогенный потенциал бактерий группы ESKAPE, выделенных из ран: характеристика фено- и генотипических маркеров и возможность их практического применения / Ю.И. Ярец // Журнал гродненского государственного медицинского университета. – 2022. – 20 (4). – С. 400-413.
96. Яхьяева С.А. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза и факторы риска преждевременных родов / С.А. Яхьяева, З.А. Абусуева, М.И. Омарпашаева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 132-135.
97. Ain N.U. Exploring New Delhi Metallo Beta Lactamases in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: genotypic vs. phenotypic insights / N.U. Ain, L. Elton, Z. Sadouki [et al.] // Ann Clin Microbiol Antimicrob. – 2025. – Vol. 24, № 12. – P. 1-12.

98. Akturk H. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in pediatric and neonatal intensive care units: risk factors for progression to infection. / H Akturk, M. Sutcu, A. Somer [et al.] // *Braz J Infect Dis.* – 2016. – Vol. 20 – № 2. – P. 134-140.
99. Amare A. High prevalence of fecal carriage of Extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae among food handlers at the University of Gondar, Northwest Ethiopia / A. Amare, S. Eshetie, D. Kasew [et al.] // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17. – №3:e0264818.
100. Arboleya S. Gueimonde M. Impact of Prematurity and Perinatal Antibiotics on the Developing Intestinal Microbiota: A Functional Inference Study / S. Arboleya, B. Sánchez, G. Solís [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17, № 5. – P. 1-14.
101. Ashorn P. Small vulnerable newborns-big potential for impact / P. Ashorn, P. Muthiani, S. Aboubaker [et al.] // *Lancet.* – 2023. – Vol. 401, № 10389. – P. 1636-1638.
102. Ballén V. First report of a *Klebsiella pneumoniae* ST466 strain causing neonatal sepsis harbouring the blaCTX-M-15 gene in Rabat, Morocco / V. Ballén, E. Sáez, R. Benmessaoud [et al.] // *FEMS Microbiology Letters.* – 2015. – Vol 362, № 1. – P. 1–4.
103. Ballot D.E. A review of multidrug-resistant Enterobacteriaceae in a neonatal unit in Johannesburg, South Africa / D.E. Ballot, R. Bandini, T. Nana [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2019. – Vol. 19, №1:320. doi.org/10.1186/s12887-019-1709-y.
104. Baranowski J.R. Necrotizing Enterocolitis and the Preterm Infant Microbiome / J.R. Baranowski, E.C. Claud // *Adv Exp Med Biol.* – 2019. – P. 1125:25-36. doi: 10.1007/5584\_2018\_313.
105. Dai P. The making of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* / P. Dai, D.J. Hu // *Clin Lab Anal.* – 2022. – Vol. 36. – №12: e24743. doi: 10.1002/jcla.24743.

106. Dasgupta S. Amniotic fluid: Source of trophic factors for the developing intestine / S. Dasgupta, S. Arya, S. Choudhary [et al.] // World J Gastrointest Pathophysiol. – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 38-47.
107. Di Mauro A. Gastrointestinal function development and microbiota / A. Di Mauro, J. Neu, G. Riezzo [et al.] // Ital J Pediatr. – 2013. – Vol. 39, № 15. – P. 1-7.
108. Dorota P. Klebsiella pneumoniae in Breast Milk—A Cause of Sepsis in Neonate / P. Dorota, A. Chmielarczyk, L. Katarzyna // Archives of medicine. – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 1-4.
109. Dotinga B.M. Maturation of Intestinal Oxygenation: A Review of Mechanisms and Clinical Implications for Preterm Neonates / B.M. Dotinga, J.P. Mintzer, E. Moore James [et al.] // Front Pediatr. – 2020. – vol. 8. – P. 1-15.
110. Fenton T. R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants / T. R. Fenton, J. H. Kim // BMC Pediatr. – 2013. doi: 10.1186/1471-2431-13-59.
111. Fursova N.K. Multidrug-Resistant Klebsiella pneumoniae Causing Severe Infections in the Neuro-ICU / N.K. Fursova., E.I. Astashkin, O.N. Ershova [et al.] // Antibiotics (Basel). – 2021. – Vol. 10, № 8. – P. 2-17.
112. Gomez-Simmonds A. Clinical Implications of Genomic Adaptation and Evolution of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumonia / A. Gomez-Simmonds, A.C. Uhlemann // The Journal of Infectious Diseases. – 2017. – № 215. – P. 18–27.
113. Groer M. Predicted metabolic pathway distributions in stool bacteria in very-low-birth-weight infants: potential relationships with NICU faltered growth/ M. Groer, E.M. Miller, A. Sarkar [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, № 5. – P. 1-14.
114. Guerra M. *Klebsiella pneumoniae* Biofilms and Their Role in Disease Pathogenesis / M. Guerra, G. Destro, B. Vieira [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2022. – №12:877995. doi: 10.3389/fcimb.2022.877995.

115. Hentzien M. Seven hypervirulent ST380 *Klebsiella pneumoniae* septic localizations/ M.Hentzien, J. Rosman, D. Decre [et al.] // *Med Mal Infect.* – 2017. – Vol. 47, № 2. – P. 171-173.
116. Kamau E. Clinical and genomic characterization of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKp) infections via passive surveillance in Southern California, 2020-2022 / E.Kamau, E.L. Ranson, A.T. Tsan [et al.] // *Front Microbiol.* – 2022. doi: 10.3389/fmicb.2022.1001169.
117. Li L. Relationship between biofilm formation and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* and updates on antibiofilm therapeutic strategies / L. Li, X. Gao, M. Li [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* –2024. – 14:1324895. doi: 10.3389/fcimb.2024.1324895.
118. Ma H. Relevance and antimicrobial resistance profile of *Klebsiella pneumoniae* in neonatal sepsis / H. Ma, J. Xu, Y. Zhang [et al.] // *Matern Fetal Neonatal Med.* – 2024. – Vol.37, № 1. – P. 1-7.
119. Maciel-Fiuza M.F. Role of gut microbiota in infectious and inflammatory diseases/ M.F. Maciel-Fiuza, G.C. Muller, D.M.S Campos [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2023. - 14:1098386. doi: 10.3389/fmicb.2023.1098386.
120. Malaki M. *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia Presenting on a Neonatal Intensive Care Unit during the First Week of Life / M. Malaki// *J Pediatr Infect Dis.* – 2015. – V.10. – P. 12-15.
121. Managlia E. Blocking NF- $\kappa$ B Activation in Ly6c (+) Monocytes Attenuates Necrotizing Enterocolitis / E. Managlia, S.X.L. Liu, X. Yan [et al.] // *Am J. Pathol.* – 2019. – Vol. 189, № 3. - P. 604-618.
122. Mashau R.C. Culture-confirmed neonatal bloodstream infections and meningitis in South Africa, 2014-19: a cross-sectional study / R.C. Mashau, S.T. Meiring, A. Dramowski, [et al.] // *Lancet Global Health.* – 2022. – Vol.10, №8:e1170–8. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00246-7.



123. Minasyan H. Sepsis: mechanisms of bacterial injury to the patient/ H. Minasyan // Scand J Trauma Resusc Emerg Med. – 2019. – Vol. 27, № 19. – P. 1-22.
124. Milic M. Colonization with Multidrug-Resistant Bacteria in the First Week of Life among Hospitalized Preterm Neonates in Serbia: Risk Factors and Outcomes/ M. Milic, M.Siljic, V.Cirkovic [et al.] // Microorganisms. 2021. – Vol. 9, № 12. – P. 1-10.
125. Mukherjee M. Covid-period-associated changes in organism profile of neonatal sepsis in a tertiary center from East India / M. Mukherjee, S. Poddar, A. Mukherjee [et al.] // J Trop Pediatr. – 2022. – Vol. 69, № 1:fmac106. doi: 10.1093/tropej/fmac106.
126. Nakonieczna J. Photoinactivation of ESKAPE pathogens: overview of novel therapeutic strategy / J.Nakonieczna, A.Wozniak, M.Pieranski [et al.] // Future medicinal chemistry. – 2019. – Vol. 11, № 5. – P. 443-461.
127. Nordberg V. Neonatal intestinal colonization with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae-a 5-year follow-up study / V. Nordberg, K. Jonsson, C.G. Giske [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2018. – Vol. 24, №9. – P. 1004-1009.
128. Panida S. Microbial metabolites determine host health and the status of some diseases / S. Panida, S. Jae-won, K. L. Yun // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – V. 20, № 5296. – P. 2-26.
129. Panigrahi P. The neonatal gut microbiome and global health / P. Panigrahi // Gut Microbes. – 2024. – Vol.1, №1. – P. 1-19.
130. Piperaki E.V. Klebsiella pneumoniae: Virulence, Biofilm and Antimicrobial Resistance / E.V. Piperaki, G.A. Syrogiannopoulos, L.S. Tzouveleki [et al.] // Pediatr Infect Dis J. – 2017. – Vol. 36, № 10. – P. 1002-1005.
131. Pravia C.I. Long-term consequences of prematurity / C.I. Pravia, M. Benny // Cleve Clin J Med. – 2020. – Vol. 87, № 12. – P. 759-767.

132. Rabe H. Neonatal gut colonization by *Bifidobacterium* is associated with higher childhood cytokine responses / H. Rabe, A.C.Lundell, F.Sjöberg [et al.] // Gut Microbes. – 2020. – Vol. 1, №12. – P. 1-14.
133. Rakotondrasoa A. Characterization of *Klebsiella pneumoniae* isolates from a mother–child cohort in Madagascar / A. Rakotondrasoa, V. Passet, P. Herindrainy [et al.] // J Antimicrob Chemother. – 2020. – Vol. 75, №7. – P. 1736–1746.
134. Rebekah M. M. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumonia* / M. M. Rebekah, A. B. Michael. // Front Cell Infect Microbiol. – 2018. doi: 10.3389/fcimb.2018.00004.
135. Ruiz J. Influence of antibiotic pressure on multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* colonisation in critically ill patients / J. Ruiz, M. Gordon, E.Villareal [et al.] // Antimicrob Resist Infect Control. – 2019. – Vol., № 38. – P. 2-7.
136. Russell N.J. Patterns of antibiotic use, pathogens, and prediction of mortality in hospitalized neonates and young infants with sepsis: A global neonatal sepsis observational cohort study (NeoOBS) / N.J. Russell, W. Stöhr, N. Plakkal [et al.] // PLoS Med. –2023. – Vol. 20, № 6. – P. 1-34.
137. Russo T.A. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*/ T.A. Russo , C.M. Marr // Clin Microbiol Rev. – 2019. – Vol. 32, № 3:e00001-19. doi: 10.1128/CMR.00001-19.
138. Saeed N.K. Gut microbiota in various childhood disorders: Implication and indications / N.K. Saeed, M. Al-Beltagi, A.S. Bediwy [et al.] // World J Gastroenterol. – 2022. v Vol. 18., № 28. – P. 1875-1901.
139. Shi N. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system/ N. Shi, N.Li, X. Duan [et al.] // Military Med Res. – 2017. – Vol. 4, №14. – P.1-7.
140. Silverman W.A. A controlled clinical trial of the effects of watermist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings

- among premature infants / W.A. Silverman, D.H. Andersen // *Pediatrics*.- 1956. – Vol.17, №1. – P.1–10.
141. Sim, K. Development of the gut microbiota during early life in premature and term infants / K.Sim, E. Powell, E. Cornwell [et al.] // *Gut Pathog.* – 2023. – Vol. 15, № 3. – P. 1-16.
142. Sheikh S.S. Acute placental infection due to *Klebsiella pneumoniae*: report of a unique case/ S.S. Sheikh, S.S. Amr, J.M. Lage // *Infect Dis Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol.13, №1. – P. 49-52.
143. Tanaka K. Early-onset neonatal hyperkalemia associated with maternal hypermagnesemia: a case report / K. Tanaka, H.Mori, R.Sakamoto [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2018. – Vol. 18, № 55. doi.org/10.1186/s12887-018-1048-4.
144. Tissier H. Recherches sur la Flore Intestinale des Nourrissons (e'tat Normal et Pathologique) / H. Tissier // Paris : G. Carre and C. Naud. – 1900.
145. Torabi R. Intrauterine Infection with *Klebsiella Pneumoniae*: Report of a Case and Literature Review / R. Torabi, S.Charnova, R.G. Abellar [et al.] // *Pediatric and Developmental Pathology.* – 2008. –Vol. 11, № 2. – P. 152-155.
146. Turrone F. The infant gut microbiome as a microbial organ influencing host well-being / F. Turrone, C. Milani, S.Duranti [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2020. – Vol. 46, № 16. – P. 1-13.
147. Tutelyan A.V. Molecular Epidemiology of Hypervirulent *K. pneumoniae* and Problems of Health-Care Associated Infections / A.V. Tutelyan, D.S. Shlykova, Sh. L. Voskanyan [et al.] // *Bull Exp Biol Med.* – 2022. – Vol. 172, №5. – P. 507-522.
148. Vargas J.M. Virulence factors and clinical patterns of multiple-clone hypermucoviscous KPC-2 producing *K. Pneumoniae* / J.M.Vargas, M.P. Moreno Mochi, J. M. Nuñez [et al.] // *Heliyon.* – 2019. – Vol. 5, № 6. – P. 1-6.

149. Wang G. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*/ G .Wang, G. Zhao, X.Chao [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2020. – № 17. – P. 1-17.
150. Warner B.B. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study / B.B. Warner, E. Deych, Y. Zhou [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – P. 1928-1936.
151. Wei X. Clinical features and risk factors of *Klebsiella pneumoniae* infection in premature infants: a retrospective cohort study/ X. Wei, J. Liang, H.Zhang [et al.] // BMC Infect. – 2024. – Vol. 24, № 1311. – P. 1-10.
152. Wisgrill L. Human lactoferrin attenuates the proinflammatory response of neonatal monocyte-derived macrophages / L.Wisgrill, A. Wessely, A.Spittler [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2018. –Vol. 192, №3. – P. 315-324.
153. Wyres K. L. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae* / K. L. Wyres, M. M. C. Lam, K. E. Holt [et al.] // Nat Rev Microbiol. – 2020. – Vol. 6, № 18. – P. 344-359.
154. Xingbing W. Clinical and Bacterial Characteristics of *Klebsiella pneumoniae* Affecting 30-Day Mortality in Patients With Bloodstream Infection / W.Xingbing, S.Qingyi, S.Shimo [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2021. – №16 – P. 1-11.
155. Yang I. The infant microbiome: Implications for infant health and neurocognitive development / I.Yang, E.J. Corwin, P.A. Brennan [et al.] // Nursing Research. – 2016. – Vol. 65, № 1. – P. 76-88.
156. Yao Y. The Role of Microbiota in Infant Health: From Early Life to Adulthood / Y. Yao., X. Cai., Y.Ye [et al.] // Front Immunol. – 2021. – Vol. 7, № 12. – P. 1-21.
157. You T. Differences in clinical characteristics of early- and late-onset neonatal sepsis caused by *Klebsiella pneumoniae* / T.You, H.Zhang, L.Guo

- [et al.] // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. – 2020. – P. 1-10. doi: 10.1177/2058738420950586.
158. Younge N. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice / N. Younge, J.R. McCann, J. Ballard [et al.] // JCI Insight. – 2019. – Vol. 4, № 19. – P. 1-15.
159. Yu W. L. Chuang Y.-C. Association between rmpA and magA genes and clinical syndromes caused by *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan / W.L.Yu, W.C. Ko, K.C. Cheng [et al.] // Clin Infect Dis. – 2006. – Vol. 42, № 10. – P. 1351-1358.
160. Zakir A. Investigation of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase and Carbapenemase Producing Gram-Negative Bacilli in Rectal Swabs Collected from Neonates and Their Associated Factors in Neonatal Intensive Care Units of Southern Ethiopia / A. Zakir, B.Regasa Dadi, A.Aklilu [et al.] // Infect Drug Resist. – 2021. – №14. – P. 3907-3917.
161. Zhang C.X. Interactions between Intestinal Microflora/Probiotics and the Immune System / C.X. Zhang, H.U. Wang, T.X. Chen // Biomed Res Int. – 2019. doi: 10.1155/2019/6764919.
162. Zwitterink R.D. Association between duration of intravenous antibiotic administration and early-life microbiota development in late-preterm infants / R.D. Zwitterink, I.B. Renes, R.A. van Lingen [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 37, № 3. – P. 475-483.