

## РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕПСИСА

Р. Э. Якубцевич, А. В. Лемеш

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

*Введение.* Сепсис является глобальной проблемой общественного здравоохранения и связан с высокими показателями смертности во всех странах. Согласно последним представлениям, сепсис определяется как опасная для жизни дисфункция органов, вызванная нерегулируемой реакцией хозяина на инфекцию.

*Цель исследования* – провести анализ результатов научных исследований, подтверждающих ключевую роль дисбактериоза кишечника в патофизиологии сепсиса.

*Материал и методы.* Проведен качественный анализ 34 русскоязычных и англоязычных источников, затрагивающих роль кишечной микробиоты в возникновении сепсиса.

*Результаты.* Установлено, что кишечная микробиота играет важную роль в этиологии, патогенезе и лечении сепсиса и ее дисбаланс может стать триггерным моментом в развитии сепсиса разной этиологии, преимущественно грамотрицательного.

*Выводы.* Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что бактериальная транслокация может быть естественным состоянием в том случае, когда иммунная система функционирует нормально. Кишечная микробиота играет одну из ведущих ролей в развитии сепсиса. Применение пробиотиков и трансплантация кишечной микробиоты вносят большой вклад в лечение и профилактику сепсиса у пациентов ОИТ.

**Ключевые слова.** Сепсис, кишечная микробиота, микробная транслокация, пробиотик.

## THE ROLE OF INTESTINAL MICROBIOTA IN THE PATHOGENESIS OF SEPSIS PROGRESSION

R. E. Yakubtsevich, A. V. Lemesh

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

*Background.* Sepsis is a global public health problem and is associated with high mortality rates in all countries. According to recent views, sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by an unregulated response of the host to infection.

*Objective.* To analyze the results of scientific studies confirming the key role of intestinal dysbiosis in the pathophysiology of sepsis.

*Material and methods.* A qualitative analysis of 34 Russian-language and English-language sources concerning the role of the intestinal microbiota in the onset of sepsis was carried out.

*Results.* It has been established that intestinal microbiota plays an important role in the etiology, pathogenesis and treatment of sepsis and its disbalance can trigger the development of sepsis of various etiologies, mainly gram-negative.

*Conclusions.* The analysis of the literature indicates that bacterial translocation can be natural provided that the immune system functions properly. Intestinal microbiota plays one of the leading roles in the development of sepsis. The use of probiotics and transplantation of intestinal microbiota contribute greatly to the treatment and prevention of sepsis in ICU patients.

**Keywords:** Sepsis, intestinal microbiota, microbial translocation, probiotic.

### Автор, ответственный за переписку

Якубцевич Руслан Эдвардович; д-р мед. наук, доцент;  
Гродненский государственный медицинский университет;  
e-mail: jackruslan@tut.by

### Corresponding author:

Yakubtsevich Ruslan; PhD, MD (Medicine), Associate  
Professor; Grodno State Medical University;  
e-mail: jackruslan@tut.by

### Для цитирования:

Якубцевич, Р. Э. Роль кишечной микробиоты в патогенезе прогрессирования сепсиса / Р. Э. Якубцевич, А. В. Лемеш // Гепатология и гастроэнтерология. 2020. Т. 4, № 2. С. 155-159. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-2-155-159>.

### For citation:

Yakubtsevich RE, Lemesh AV. The role of intestinal microbiota in the pathogenesis of sepsis progression. *Hepatology and Gastroenterology*. 2020;4(2):155-163. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-2-155-159>.

Сепсис является глобальной проблемой общественного здравоохранения и связан с высокими показателями смертности во всех странах. Глобальное эпидемиологическое бремя сепсиса не поддается точной оценке. По данным литературы, число случаев сепсиса и септического

шока в мире может составлять до 31 и 24 миллионов, соответственно. При этом из-за клинических состояний, приводящих к сепсису, умирают примерно 6 млн человек. В 2008 г. в США с сепсисом были госпитализированы 1,1 млн пациентов, что соответствует частоте 32,7 случая

на 10 000 пациентов – на 70% больше, чем в 2000 г. В 2004–2009 гг. летальность при сепсисе в США составляла от 14,7 до 29,9% [1]. За период с 1979 по 2015 г. госпитальная смертность в высокоразвитых странах составила 17% для сепсиса и 26% – для тяжелого сепсиса в этот период [2]. Распространенность сепсиса в Польше в 2012 и 2013 гг. составила 24 905 пациентов в год, а частота тяжелого сепсиса составляла 65 на 100 000 случаев в год, т. е. тяжелый сепсис наблюдался у четверти пациентов, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии (ОИТ) в Польше [3]. В 2017 г. во всем мире было зарегистрировано 48,9 млн случаев сепсиса и 11 млн смертей, связанных с сепсисом. Сообщалось, что это составляет 19,7% от всех смертей в мире. Стандартизированная по возрасту заболеваемость сепсисом снизилась на 37,0%, смертность уменьшилась на 52,8% с 1990 по 2017 г. [4].

Согласно последним представлениям, сепсис определяется как опасная для жизни дисфункция органов, вызванная нерегулируемой реакцией хозяина на инфекцию [1]. На протяжении десятилетий кишечник считался важнейшим органом в развитии сепсиса и синдрома полиорганной дисфункции. Существует множество потенциальных патогенных микроорганизмов, которые могут вызывать сепсис, и, что более важно, не существует специального лекарства или терапевтического подхода, который бы эффективно лечил данную патологию [5]. В здоровой кишечной микробиоте доминируют бактерии двух типов – Firmicutes и Bacteroidetes. Оставшуюся нишу занимают Actinobacter and Verrucomicrobia. Хотя это соотношение остается практически постоянным, кишечная микробиота имеет различия в зависимости от отдела желудочно-кишечного тракта, возраста и многих других факторов. По мере перемещения из пищевода дистально в прямую кишку разнообразие и количество бактерий заметно меняется и варьирует от  $10^1$  г содержимого в пищеводе и желудке до  $10^{12}$  г содержимого в толстой кишке [6]. 70% всех микробов, обнаруженных в организме, соответствует флоре толстой кишки (особенно той, которая получена из метагеномных данных кала). Традиционно соотношение Firmicutes и Bacteroidetes влияет на предрасположенность к заболеваниям [7]. Помимо представителей Firmicutes и Bacteroidetes, толстый кишечник человека может содержать первичные патогены, например, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., *Vibrio cholera*, *Escherichia coli* и *Bacteroides fragilis* [8]. Кроме этой продольной разницы, существует также осевая разница от просвета до поверхности слизистой оболочки кишечника [9].

Кишечная микрофлора играет большую роль в организме человека: активирует развитие и дифференцировку кишечного эпителия, напря-

мую участвует в поддержании целостности энтероцитов, в процессе пищеварения и усвоения питательных веществ, а также поддерживает иммунологически сбалансированный воспалительный ответ путем модуляции метаболических и иммунологических процессов от колонизации инвазивными патогенами [10].

Селективные кишечные симбиотические грамотрицательные бактерии способны стимулировать продукцию иммуноглобулинов класса G (IgG), которые в первую очередь нацелены на антигены грамотрицательных бактерий и обеспечивают защиту от системных инфекций, вызываемых кишечной палочкой и сальмонеллами путем непосредственного покрытия бактерий, чтобы способствовать стимуляции фагоцитоза. Т-лимфоциты и Toll-подобные рецепторы 4 на В-лимфоцитах важны для генерации микробиот-специфического IgG [11]. Короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA) являются конечными продуктами ферментации, продуцируемыми кишечной микробиотой, обладают противовоспалительными и гистондеацетилаз-ингибирующими свойствами, могут быть использованы для повышения активации иммунитета у пациентов, подверженных дисбактериозу и последующему сепсису [12]. В критическом состоянии кишечная микробиота изменяет свой состав. В результате некоторых видов терапии микробная композиция может быть нарушена. Кишечная микробиота у пациентов в тяжелом состоянии менее разнообразна и содержит больше патогенных микроорганизмов, чем полезных и комменсальных бактерий. В целом микробиота кишечника пациентов в критическом состоянии, поступивших в ОИТ с сепсисом, характеризуется меньшим разнообразием, меньшим количеством основных комменсальных родов (таких как *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Ruminococcus*), а в некоторых случаях чрезмерным ростом (более 50% относительно содержания) одного рода, такого, например, как *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterococcus*, *C. difficile* или *S. aureus* [13, 14].

Изучение микробиологического пейзажа более чем у тысячи пациентов с сепсисом показало, что в 21% случаев имели место положительные посевы, выделенные у 337 пациентов. Среди микроорганизмов лидировал коагулазо-негативный стафилококк (15,9%), *E. coli* (13,0%), *S. aureus* (11,7%), *K. pneumoniae* (9,8%), *Enterobacter* (9,5%), *A. baumannii* (9,2%), *P. aeruginosa* (5,7%) и *Candida* (5,1%). Исследование устойчивости к противомикробным препаратам установило, что 51% *S. aureus* был метициллин-устойчив (MRSA) [15]. Гипотеза об этиологической роли кишечника при сепсисе предполагает, что бактерии, которые обычно находятся в просвете кишечного тракта, транслоцируются через эпителиальный барьер кишечника и работают как этиологический фактор в разных органах. Физиологические

эффекты критических заболеваний (гипоксическое повреждение и воспаление, нарушение моторики кишечника, нарушение целостности эпителия, сдвиги внутрикишечных значений pH) и агрессивных воздействий интенсивной терапии (лечение двумя и более антибиотиками, вазопрессоры, ингибиторы протонной помпы, опиоиды, парентеральное или энтеральное кормление) существенно изменяют микробиом и способствуют бактериальной транслокации [16].

Бактериальная транслокация – это инвазия местных кишечных бактерий, антигенов или эндотоксинов из просвета кишечника в кровоток, брыжеечные лимфатические узлы и внутренние органы, которая вызывает системное воспаление и отдаленное повреждение органов. В одном из исследований приведены результаты обследования 279 хирургических пациентов, у которых сравнивали посевы назогастральных аспиратов с посевами, полученными из брыжеечных лимфатических узлов, взятых при лапаротомии и организмов, выделенных при последующих септических осложнениях [17]. Бактериальная транслокация была подтверждена, если положительные культуры были получены из брыжеечных лимфатических узлов. Послеоперационный сепсис определялся как любая положительная культура в послеоперационном периоде. В результате исследования только 85 (31%) пациентов имели стерильный назогастральный аспират. Наиболее часто идентифицированным организмом была *Candida spp.* (54%), а наиболее распространенным культивируемым кишечным организмом – кишечная палочка (20%). Бактериальная транслокация произошла у 21% пациентов и встречалась значительно чаще у людей с множественными микроорганизмами в их назогастральных аспиратах. *E.coli* была самым распространенным микроорганизмом, выделенным из образцов лимфатических узлов (48%) и септических очагов (53%). Идентичные микроорганизмы выявлены в назогастральном аспирате и септическом очаге у 30% пациентов, в назогастральном аспирате и лимфатическом узле у 31%, а в лимфатическом узле и послеоперационном септическом очаге у 45%. Общность идентифицированных микроорганизмов подтверждает внутреннюю гипотезу сепсиса [17].

Показано, что у мышей перевязка брыжеечного лимфатического протока ослабляет повреждение лёгких и активацию нейтрофилов при эндотоксемии [18]. Кроме того, брыжеечная лимфа, собранная у мышей в тяжелом состоянии, вызывает повреждение лёгких после внутривенного введения здоровым животным [19]. Изменение флоры может быть использовано для модуляции частоты бактериальной транслокации. Определенное пороговое количество кишечных бактерий облегчает транслокацию и состав кишечной флоры, может влиять на проницаемость

кишечника, выработку медиаторов воспаления и реакции иммунных клеток на внекишечных участках [20]. При сепсисе акцент часто делается на выявлении одного возбудителя. Тем не менее, растёт понимание того, что большинство патогенов не действуют изолированно, что инфекции имеют «полимикробные» фенотипы и таким образом связаны с состоянием микробиоты у пациента. Последние доклинические данные, полученные на животных моделях, позволяют предположить, что кишечный микробиом играет защитную роль в защите хозяина от сепсиса. Например, вызванное антибиотиками разрушение кишечного микробиома приводит к усилению воспаления и бактериальной диссеминации на мышинных моделях как грамположительного, так и грамотрицательного лёгочного сепсиса [21, 22].

Выделяют ряд факторов, влияющих на нормальную микробиоту кишечника и способствующих развитию сепсиса у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии. Антибиотики нарушают нормальную комменсальную микробиоту и способствуют кишечному доминированию бактерий, связанных с внутрибольничными инфекциями [23].

Пациенты, получающие парентеральное питание, подвержены риску септицемии. Нарушение функции и иммунитета кишечника вследствие парентерального питания способствует бактериальному росту аэробных грамотрицательных палочек и нарушению системного иммунитета [24]. В результате проспективного исследования 208 детей в возрасте до 6 месяцев с хирургической патологией было установлено, что у 84% из них с диагнозом сепсис имели место аэробные грамотрицательные палочки, в то время у 16% они отсутствовали ( $p < 0,005$ ). Носительство этих микроорганизмов развилось значительно раньше, чем септицемия [25].

Остро стоит проблема и в неонатологии. Сепсис у этой группы пациентов – основная причина смертности и формирования хронической патологии, включая неблагоприятные долгосрочные последствия развития нервной системы у недоношенных детей [26, 27].

Одной из потенциальных стратегий, которые могут уменьшить вероятность развития сепсиса, является добавление пробиотиков в лечение [28]. Они представляют собой живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах могут принести пользу здоровью людей с конкретными заболеваниями. Исследования на животных и исследования *in vitro* показали, что пробиотики улучшают барьерную функцию кишечника, ингибируют колонизацию кишечника патогенными бактериями, улучшают колонизацию здоровыми комменсалами, защищают от энтеропатогенной инфекции посредством производства молочной кислоты, повышают врожденный иммунитет и созревание нервной системы

кишечника. Все из перечисленного имеет потенциал для снижения риска сепсиса у недоношенных детей [26-31].

В последние годы успехи в лечении тяжелого сепсиса достигнуты и при использовании трансплантации фекальной микробиоты. Китайские исследователи восстановили пациенту микробиоту кишечника после ваготомии с помощью фекальной трансплантации, в результате чего симптомы сепсиса у пациента и тяжелая диарея были купированы [32]. Хотя в настоящее время фекальная трансплантация – наиболее эффективное средство восстановления микробиома кишечника человека, пациент все же имеет риск, связанный с передачей патогенных микроорганизмов. Для преодоления этих недостатков может быть использован «автобанкинг» микробиома человека. Например, образец местной микробиоты пациента (в данном случае кала) может быть получен при поступлении в стационар или в амбулаторное учреждение (до начала противомикробной терапии). Эти образцы могут

быть заморожены для последующей реимплантации нативной микробиоты пациента после завершения антимикробной терапии [33].

Данные пациентов ОИТ позволяют предположить, что потеря разнообразия микробиомов может предсказать продолжительность пребывания пациентов в ОИТ, что еще больше подчеркивает потенциальную клиническую значимость микробиома кишечника в интенсивной терапии [34].

### Выводы

1. Кишечная микробиота играет одну из ведущих ролей в развитии сепсиса.
2. Бактериальная транслокация может быть естественным состоянием в том случае, когда иммунная система функционирует нормально.
3. Применение пробиотиков и трансплантация кишечной микробиоты вносят большой вклад в лечение и профилактику сепсиса у пациентов ОИТ.

### References

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am. J. Respir Crit. Care Med*. 2016;193(3):259-722. doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
3. Kübler A, Adamik B, Ciszewicz-Adamiczka B, Ostrowska E. Severe sepsis in intensive care units in Poland – a point prevalence study in 2012 and 2013. *Anaesthesiol. Intensive Ther*. 2015;47(4):315-319. doi:10.5603/AIT.2015.0047.
4. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kisssoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
5. Zhu LL, Zhou Q. Optimal infusion rate in antimicrobial therapy explosion of evidence in the last five years. *Infect. Drug Resist*. 2018;11:1105-1117. doi:10.2147/IDR.S167616.
6. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006;7(7):688-693. doi:10.1038/sj.embo.7400731.
7. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022-1023. doi:10.1038/4441022a.
8. Gillespie JJ, Wattam AR, Cammer SA, Gabbard JL, Shukla MP, Dalay O, Driscoll T, Hix D, Mane SP, Mao C, Nordberg EK, Scott M, Schulman JR, Snyder EE, Sullivan DE, Wang C, Warren A, Williams KP, Xue T, Yoo HS, Zhang C, Zhang Y, Will R, Kenyon RW, Sobral BW. PATRIC: the comprehensive bacterial bioinformatics resource with a focus on human pathogenic species. *Infect. Immun*. 2011;79(11):4286-4298. doi: 10.1128/IAI.00207-11.
9. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J. Gastroenterol*. 2005;11(8):1131-1140. doi:10.3748/wjg.v11.i8.1131.
10. Sonnenburg JL, Xu J, Leip DD, Chen CH, Westover BP, Weatherford J, Buhler JD, Gordon JI. Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science*. 2005;307(5717):1955-1959. doi:10.1126/science.1109051.
11. Zeng MY, Cisalpino D, Varadarajan S, Hellman J, Warren HS, Cascalho M, Inohara N, Núñez G. Gut microbiota-induced immunoglobulin G controls systemic infection by symbiotic bacteria and pathogens. *Immunity*. 2016;44(3):647-658. doi:10.1016/j.immuni.2016.02.006.
12. Andrade-Oliveira V, Amano MT, Correa-Costa M, Castoldi A, Felizardo RJ, de Almeida DC, Bassi EJ, Moraes-Vieira PM, Hiyane MI, Rodas AC, Peron JP, Aguiar CF, Reis MA, Ribeiro WR, Valduga CJ, Curi R, Vinolo MA, Ferreira CM, Câmara NO. Gut bacteria products prevent AKI induced by ischemia-reperfusion. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2015;26(8):1877-1888. doi:10.1681/ASN.2014030288.
13. Lankelma JM, van Vught LA, Belzer C, Schultz MJ, van der Poll T, de Vos WM, Wiersinga WJ. Critically ill patients demonstrate large interpersonal variation in intestinal microbiota dysregulation: a pilot study. *Intensive Care Med*. 2017;43(1):59-68. doi: 10.1007/s00134-016-4613-z.
14. Wischmeyer PE, McDonald D, Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and “dysbiosis therapy” in critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2016;22(4):347-353. doi: 10.1097/MCC.0000000000000321.
15. Yakubtsevich RE. Sepsis v intensivnoj terapii: sovremennye aspekty diagnostiki [Sepsis in intensive care: modern aspects of diagnosis]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2016;(1):11-16. (Russian).
16. Dickson RP. The microbiome and critical illness. *Lancet Respir. Med*. 2016;4(1):59-72. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00427-0.
17. MacFie J, O'Boyle C, Mitchell CJ, Buckley PM, Johnstone D, Sudworth P. Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity. *Gut*. 1999;45(2):223-228. doi: 10.1097/01.shk.0000145935.24344.2d.
18. Badami CD, Senthil M, Caputo FJ, Rupani BJ, Doucet D, Pisarenko V, Xu DZ, Lu Q, Feinman R, Deitch EA. Mesenteric lymph duct ligation improves survival in a lethal shock model Mesenteric lymph duct ligation improves sur-

- vival in a lethal shock model. *Shock*. 2008;30(6):680-685. doi: 10.1097/SHK.0b013e318173edd1.
19. Senthil M, Watkins A, Barlos D, Xu DZ, Lu Q, Abungu B, Caputo F, Feinman R, Deitch EA. Intravenous injection of trauma-hemorrhagic shock mesenteric lymph causes lung injury that is dependent upon activation of the inducible nitric oxide synthase pathway. *Ann. Surg.* 2007;246(5):822-830. doi: 10.1097/sla.0b013e3180caa3af.
  20. Wells CL, Hess DJ, Erlandsen SL. Impact of the indigenous flora in animal models of shock and sepsis. *Shock*. 2004;22(6):562-568. doi: 10.1097/01.shk.0000145935.24344.2d.
  21. Yooseph S, Kirkness EF, Tran TM, Harkins DM, Jones MB, Torralba MG, O'Connell E, Nutman TB, Doumbo S, Doumbo OK, Traore B, Crompton PD, Nelson KE. Stool microbiota composition is associated with the prospective risk of plasmodium falciparum infection. *BMC Genomics*. 2015;16(1):631. doi: 10.1186/s12864-015-1819-3.
  22. Schuijt TJ, Lankelma JM, Scicluna BP, de Sousa e Melo F, Roelofs JJ, de Boer JD, Hoogendijk AJ, de Beer R, de Vos A, Belzer C, de Vos WM, van der Poll T, Wiersinga WJ. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut*. 2016;65(4):575-583. doi: 10.1186/s12864-015-1819-3.
  23. Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, Equinda MJ, Son T, Samstein M, Viale A, Socoli ND, van den Brink MR, Kambaj M, Pamer EG. Vancomycin-resistant Enterococcus domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *Clin. Invest.* 2010;120(12):4332-4341. doi: 10.1172/JCI43918.
  24. Alverdy JC, Burke D. Total parenteral nutrition: iatrogenic immuno-suppression. *Nutrition*. 1992;8(5):359-365.
  25. Van Saene HK, Taylor N, Lloyd DA. Gut overgrowth with abnormal flora: the missing link in parenteral nutrition-related sepsis in surgical neonates. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003;57(4):548-553. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601578.
  26. Rao SC, Athalye-Jape GK, Deshpande GC, Simmer KN, Patole SK. Probiotic supplementation and late-onset sepsis in preterm infants: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20153684. doi: 10.1542/peds.2015-3684.
  27. Strunk T, Kollmann T, Patole S. Probiotics to prevent early-life infection. *Lancet Infect. Dis.* 2015;15(4):378-379. doi: 10.1542/peds.2015-3684.
  28. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr, Smith PB, Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, Cohen-Wolkowicz M. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum. Dev.* 2012;88(Suppl 2):69-74. doi: 10.1016/S0378-3782(12)70019-1.
  29. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;11(8):506-514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
  30. Crooks NH, Snaith C, Webster D, Gao F, Hawkey P. Clinical review: probiotics in critical care. *Crit. Care*. 2012;16(6):237. doi: 10.1186/cc11382.
  31. Rao RK, Samak G. Protection and restitution of gut barrier by probiotics: nutritional and clinical implications. *Curr. Nutr. Food Sci.* 2013;9(2):99-107. doi: 10.2174/1573401311309020004.
  32. Li Q, Wang C, Tang C, He Q, Zhao X, Li N, Li J. Successful treatment of severe sepsis and diarrhea after vagotomy utilizing fecal microbiota transplantation: a case report. *Crit. Care*. 2015;19(1):37. doi: 10.1186/s13054-015-0738-7.
  33. Tosh PK, McDonald LC. Infection Control in the Multidrug-Resistant Era: Tending the Human Microbiome. *Clin. Infect. Dis.* 2012;54(5):707-713. <https://doi.org/10.1093/cid/cir899>.
  34. McDonald D, Ackermann G, Khailova L, Baird C, Heyland D, Kozar R, Lemieux M, Derenski K, King J, Vis-Kampen C, Knight R, Wischmeyer PE. Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness. *Mosphere*. 2016;1(4):e00199-16. doi: 10.1128/mSphere.00199-16.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Сведения об авторах:**

Якубцевич Руслан Эдвардович; д-р мед. наук, доцент; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: jackruslan@tut.by; ORCID: 0000-0002-8699-8216

Лемеш Антон Викторович; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: anton\_lemesh@mail.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Information about authors:**

Yakubtsevich Ruslan; PhD, MD (Medicine), Associate Professor; Grodno State Medical University; e-mail: jackruslan@tut.by; ORCID: 0000-0002-8699-8216

Lemesh Anton; Grodno State Medical University; e-mail: anton\_lemesh@mail.ru

Поступила: 10.09.2020

Принята к печати: 14.10.2020

Received: 10.09.2020

Accepted: 14.10.2020