

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Т. Е. Заячникова¹, Н. С. Селезнева²

¹ Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра педиатрии и неонатологии Института непрерывного медицинского
и фармацевтического образования, Россия,

pedneonatalfov@mail.ru;

² Государственное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 5»,
Волгоград, Россия,
guz5opnd1@mail.ru

На основании данных литературы представлен обзор современных научных исследований, посвященных получению доказательств того, что применение антибиотиков (АБ) при беременности и в период новорожденности, помимо устойчивости к АБ, приводит к изменениям микробиома у беременной, плода и новорожденного, что сопряжено с повышенным риском немедленных и долгосрочных побочных эффектов в детском возрасте. Наиболее значимыми среди них являются: нарушение микробиоты кишечника, повышение индекса массы тела, развитие ожирения.

Ключевые слова: беременность, новорожденный, антибиотики, ожирение, индекс массы тела, микробиота.

Большое количество новорожденных детей в мире страдает от бактериальных инфекций. Антибиотики (АБ) являются одними из наиболее широко назначаемых лекарственных препаратов у госпитализированных беременных, родильниц и новорожденных в промышленно развитых странах [22]. Неоспоримым является тот факт, что рациональная антибиотикотерапия является жизнесберегающей технологией в современном акушерстве и неонатологии. В то же время накапливаются доказательства того, что лечение матерей во время беременности с помощью АБ может иметь непосредственные и долгосрочные неблагоприятные последствия для детей.

Широкое использование АБ у беременных и новорожденных может способствовать развитию устойчивости к АБ, а через воздействие на микробиом иметь отдаленные иммунологические, эндокринные и метаболические последствия для растущего организма ребенка.

Новорожденные дети являются наиболее уязвимыми по развитию инфекции в результате как пренатального, так и постнатального контактов с микроорганизмами.

Анатомо-физиологические особенности иммунной системы новорожденных, наличие сопутствующей патологии, недоношенность

увеличивают риск бактериальной инвазии с развитием системного воспалительного ответа. Отрицательные эффекты терапии инфекционно-воспалительных заболеваний неонатального периода не ограничиваются лишь селекцией резистентных патогенов в отделениях интенсивной терапии (ОИТ), увеличением длительности госпитализации пациента, но влекут за собой ряд краткосрочных и отдаленных последствий, таких как то: повышенный риск проблем функционирования иммунной системы, задержки роста, развития ожирения, нарушения нервно-психического развития, нарушения кишечного биоценоза, развития кандидоза, сердечно-сосудистых и атопических заболеваний. Медицинский персонал должен приложить все усилия, чтобы уменьшить влияние триггерных факторов, способствующих инфицированию и развитию инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) у плода и новорожденных детей, что, в свою очередь, приведет к снижению частоты назначения АБ в периоде новорожденности.

Цель работы

Провести обзор современных научных данных, выявляющих связь назначения антибиотиков у беременных и новорожденных детей с долгосрочными последствиями для здоровья детей.

Методика исследования

Проведен поиск в базах данных MEDLINE и PubMed по ключевым словам и их комбинациям (новорожденный, беременность, ИВЗ, антибиотики, микробиом, ожирение) выдал 3 353 результата; после исключения дубликатов, оставлено 30 статей, представляющие результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), систематических обзоров, популяционных и когортных исследований и метаанализов.

Результаты исследования и их обсуждение

Принимая во внимание, что преимущества АБ терапии ИВЗ в перинатальном периоде нельзя отрицать, есть реальные и потенциальные риски значимого воздействия АБ на материнско-фетальную диаду.

Применение антибиотиков у беременных. По оценкам исследователей 40 % беременных женщин в США получают антибиотики до родов, чтобы предотвратить инфекционные осложнения у матери и плода [22]. Около 2,0 млн женщин и их младенцев подвергаются воздействию антибиотиков ежегодно в США, в том числе примерно 10–30 % беременных, колонизированных стрептококком группы В (GBS), а также 33 % женщин, перенесших кесарево сечение. Кроме того, антибиотики назначают при бессимптомной бактериурии, которая осложняет до 10 % беременностей, гестационном пиелонефрите, в случае преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО), а также для лечения хориоамнионита в родах. По данным национального популяционного исследования в Дании в течение 2000–2010 гг. примерно треть всех беременных получала АБ [13].

АБ используются, чтобы продлить латентное течение и уменьшить инфекционные осложнения у женщин с ПРПО, и обычно рекомендуется внутривенное введение ампициллина и эритромицина, для того, чтобы подавить GBS, грамотрицательные инфекции, микоплазмы и уреоплазмы. В исследовании ORACLE 1 воздействие ко-амоксиклава (комбинация амоксициллина и клавулиновой кислоты) во время беременности было связано с четырехкратным риском некротического энтероколита (НЭК) у новорожденных по сравнению с плацебо (отно-

сительный риск: 4,72; 95 % ДИ: от 1,57 до 14,23) [15]. Патогенез НЭК в данном случае до конца не ясен, но может быть связан с аномальной колонизацией кишечного тракта.

В настоящее время есть доказательства того, что внутриутробная среда не стерильна, что происходит активный внутриутробный обмен комменсальными микроорганизмами, определяющими состояние микробиома кишечника плода задолго до родов [19]. Антибиотики, введенные перед родами, могут нарушить нормальную колонизацию развивающегося внутриутробного кишечного микробиома с развитием долгосрочных неблагоприятных эффектов. Наличие доказательств влияния взаимодействия между хозяином и микробом в утробе матери на траекторию роста плода и новорожденного повышает вероятность того, что манипуляции с материнской микробиотой во время беременности могут повлиять на рост ребенка. Так, лечение материнской болезни пародонта, например, может снизить риск рождения ребенка с низкой массой тела [11]. Использование АБ во время беременности у женщин, проживающих в странах с высоким доходом, связано с рождением детей с очень низкой массой тела [28], в то время как в развивающихся странах пренатальное назначение АБ ассоциировалось с повышением веса и роста плода при рождении и снижением числа преждевременных родов по причине сокращения патогенов в женском репродуктивном тракте, которые стимулируют преждевременные роды или ПРПО [27]. Применение АБ во время беременности, как показано в исследовании, проведенном в Малави (Южная Африка), привело к снижению частоты задержки роста у детей в возрасте до 5 лет.

Применение антибиотиков у новорожденных. Основным показанием для назначения АБ у новорожденных является подозрение на сепсис. Эмпирическое лечение АБ обычно начинают в расчете на наиболее вероятные патогены и с учетом клинической ситуации. Ампициллин и гентамицин лидируют в списке 10 препаратов, наиболее широко используемых в ОИТ новорожденных в США с 1996 г. и во всем мире [10]. Кроме того, в практике ОИТ новорожденных используются ванкомицин, меропенем и азитромицин, причем только 35 % часто

используемых лекарственных препаратов одобрены у новорожденных [10, 22]. Показано, что использование АБ не зависит от наличия доказанной инфекции, объема операции, наличия НЭК или смертности. Данные, полученные в ретроспективном когортном исследовании, включившем 52 061 ребенка в 127 ОИТ в Калифорнии (США) в течение 2013 г. указывают на то, что значительная часть назначений АБ новорожденным детям не имела четких показаний; в ряде ОИТ антибиотики использовались чрезмерно. Большинство ОИТ среднего уровня сообщают о нулевых показателях инфекций, подтвержденных культурой, и все же 50 % были в самом высоком квартиле использования АБ у новорожденных [24].

Перинатальное и раннее эмпирическое применение АБ у новорожденных было связано с низким бактериальным разнообразием микробиома новорожденных и увеличением частоты колонизации потенциально патогенными *Enterobacteriaceae*, которая может предшествовать инфекции кровотока у недоношенных детей [9]. Длительная начальная АБ терапия у детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении ассоциировалась с повышенным риском НЭК и смерти, причем каждый дополнительный день эмпирического назначения АБ был связан со значимым увеличением этого риска [6].

Ожирение и кишечная микробиота у детей. Эпидемия ожирения, ответственная за рост диабета, сердечных заболеваний, инфекций и рака, не показывает признаков ослабления. Ожирение у детей также растет, что указывает на острую необходимость стратегий по профилактике и вмешательству, которые должны начаться в раннем возрасте. Хотя первоначально предполагалось, что ожирение является результатом концепции потребления большего количества калорий или генетики. Новые исследования показывают, что бактерии, живущие в нашем кишечнике (кишечный микробиом) и его взаимодействие с иммунными клетками и метаболическими органами, включая жировые ткани (микробиом-иммунная-метаболическая ось), играют важную роль в развитии ожирения в детском возрасте. Доказано, что дисбиоз кишечника, стимуляция воспалительных цитокинов и сдвиги

в метаболических функциях бурой жировой ткани связаны с повышенным риском ожирения [17]. Многие перинатальные факторы с самого начала беременности, по-видимому, способствуют ожирению, такие как здоровье матери, ее пищевые привычки, использование АБ во время беременности и/или у новорожденного, а также способы родоразрешения и вскармливания.

Отрезок времени, включающий первые 1 тыс. дней жизни (от момента зачатия, до 2 лет) – ведущий период в жизни человека, период формирования здоровья и/или предпосылок для развития болезней. Становление микробных ассоциаций в пищеварительном тракте в этом возрасте играет решающую роль в созревании иммунной, эндокринной систем, метаболическом развитии организма ребенка. Внешние воздействия в течение этого периода, такие как отсутствие пищевой безопасности, инфекции, лекарственные препараты и др. могут способствовать дефициту микробиома на протяжении всей жизни. Микробиота кишечника у детей формируется в течение первых нескольких лет жизни, что представляет собой критическое временное окно, когда кишечная микробиота особенно уязвима для внешних воздействий, включая АБ. Предполагается, что «недоедающий» микробиом закрепляет нарушения роста в последующих поколениях микробов. Кроме того, выявляются взаимосвязанные взаимодействия хозяин-микроб-среда, происходящие внутриутробно и в раннем детстве, которые могут нарушать траектории здорового роста и развития макроорганизма хозяина [5]. Патологические изменения микробиоты могут оказывать отдаленные неблагоприятные последствия для ребенка. Микробиота кишечника выполняет метаболическую функцию, принимая участие в ферментации углеводов. Системное же действие кишечной микробиоты заключается в производстве короткоцепочечных жирных кислот. Микроорганизмам кишечника отводится ведущая роль в адипогенезе. Даже его малейшие изменения приводят к увеличению восприимчивости к ожирению в более позднем возрасте [18].

Ожирение у детей и антибиотики. Поскольку новорожденные получают свои микробы от матери во время беременности, родов

и грудного вскармливания, было выдвинуто предположение, что воздействие АБ во время беременности изменяет состав исходной микробиоты новорожденного и тем самым способствует развитию избытка веса и ожирения в детском возрасте. Исследованиями последних лет доказана роль пренатального воздействия АБ в повышении риска развития избыточного веса и ожирения в детском возрасте. По данным E. Esaiassen, J. Widding, прием АБ матерью за 30 дней до предполагаемого зачатия в 33 % случаев приводит к развитию ожирения в детском возрасте [7]. Ими же показано, что назначение АБ в I и II триместрах беременности приводило к развитию ожирения у 24,7 % детей в возрасте до 4 лет, и у 13,1 % в возрасте 7 лет. Назначение АБ в I, II и III триместрах беременности приводило к повышению показателя ИМТ в 57,5 % случаев, и в 17,5 % к ожирению по достижении детьми 2-летнего возраста. АБ терапия в II и III триместре беременности и кесарево сечение как способ родоразрешения повышали риск возникновения ожирения в 7-летнем возрасте до 25 % [7].

Исследованием L. Trasande, et al. (2012) демонстрирует увеличение массы тела у младенцев в возрасте 10 и 20 месяцев, а также избыточный вес по достижении ими 38 месяцев при условии назначения АБ детям в возрасте до 6 месяцев жизни. Кроме того, назначение АБ детям в возрасте от 6 до 14 месяцев жизни не сопровождалось избыточным увеличением массы тела, в то время как воздействие АБ от 15 до 23 месяцев было достоверно связано с увеличением показателя ИМТ в возрасте 7 лет [27].

Повторные курсы АБ широкого спектра действия (аминогликозидов, тетрациклина) достоверно ассоциируют с развитием ожирения у детей до 7-летнего возраста. Назначение АБ группы макролидов способствовало увеличению ИМТ у детей. Сильная связь между пренатальным назначением антибиотиков и развитием избыточного веса у детей в возрасте 7–16 лет была выявлена у мальчиков, для девочек данная связь была менее значима [7]. Также отмечено, что новорожденные с ОНМТ при рождении, получавшие в перинатальном периоде АБ терапию, имели больше шансов обрести избыточный вес.

В исследовании С. М. Stark et al (2017) изучена ассоциация ожирения детей раннего воз-

раста с применением ряда лекарственных препаратов: АБ, антагонистов гистамин-2 рецептора (H2RA) и ингибиторов протонной помпы (PPI). 333 353 ребенка первых двух лет жизни соответствовали критериям включения, из них: 241 502 (72,4 %) детям назначали АБ, 39 488 (11,8 %) получали H2RA и 11 089 (3,3 %) – PPI. Назначения АБ были связаны с увеличением риска ожирения (относительный риск: 1,26; 95 % ДИ от 1,23 до 1,28). Эта ассоциация сохранилась независимо от группы антибиотиков и усиливалась с каждым дополнительным курсом АБ. Лечение H2RA и PPI также было ассоциировано с детским ожирением, и усиление связи отмечалось после каждого дополнительного 30-дневного курса препаратов [25].

В. Kelly, J. West, et al. (2019) в своем исследовании проводят анализ между назначением АБ в первые три года жизни и развитием ожирения к 5 годам. Авторы указывают, что данные дети чаще страдают астмой и приступами апное во сне по сравнению с популяцией [14]. Показано, что именно количество курсов АБ в раннем детстве определяет риск развития детского ожирения. Как минимум 4 курса АБ терапии значительно увеличивают риск ожирения [14].

Показано, что назначение новорожденным АБ широкого спектра действия оказывает более значимое влияние на формирование ожирения в будущем. Так, повторные курсы АБ широкого спектра действия, назначаемые детям в возрасте до 24 месяцев жизни, достоверно увеличивают риск развития ожирения в последующем. В свою очередь, АБ узкого спектра действия, назначаемые в качестве стартовой терапии, даже при повторном назначении не связаны с развитием ожирения. Именно интервал от рождения до 24 месяцев жизни ребенка включает в себя окно восприимчивости к АБ эффектам [3]. Таким образом, в ряде случаев, назначение АБ узкого спектра действия может быть наиболее целесообразным у новорожденных.

Инфекционная патология матери, по мнению ряда исследователей, также вносит свой вклад в развитие ожирения у детей [30]. В систематическом обзоре R. Baron, et al. (2019) описаны пять РКИ пренатального воздействия АБ и четыре систематических обзора воздействия АБ, назначенных в младенческом возрасте.

Положительные тенденции связи между пренатальным назначением АБ и избыточным весом и/или ожирением у детей были зарегистрированы во всех исследованиях; два исследования демонстрировали значимую взаимосвязь, а в еще в трех сообщалось о взаимосвязях при определенных условиях. Что касается постнатальной АБ терапии, в одном обзоре показаны доказательства того, что назначение АБ детям первых месяцев жизни повышало риск избыточного веса и/или ожирения у детей [ДИ: 1.21 (1.09–1.33) для избыточного веса и ДИ: 1.18 (1.12–1.25) для ожирения].

В двух других обзорах были получены доказательства слабой силы, а в четвертом обзоре сделано заключение, что исследования были слишком разнородными для метаанализа. Авторы этого обзора обращают внимание на наличие связи между ранним воздействием АБ и избыточным весом / ожирением в детском возрасте у детей мужского пола, подвергающихся воздействию множества АБ широкого спектра действия [4].

Кесарево сечение и ожирение у детей.

Известно, что видовой состав кишечной микрофлоры новорожденных, родившихся через естественные родовые пути, существенно отличается от таковой у детей, родившихся путем оперативного вмешательства. Контаминация кожи и слизистых оболочек у новорожденных, родившихся оперативным путем, происходит из госпитальной воздушной среды, предметов ухода и рук медицинского персонала. В этом случае колонизация материнскими штаммами происходит в более поздние сроки [23]. В течение первого года жизни у детей, родившихся путем операции кесарева сечения, отмечается достоверная разница в бактериальном профиле по сравнению с детьми, рожденными через естественные родовые пути [2].

У новорожденных, подвергшихся антенатальному воздействию АБ, происходит задержка колонизации кишечной флоры. Особенно уязвимы недоношенные новорожденные, состав их микробиоты существенно отличается от таковой у доношенных новорожденных. Она, главным образом, представлена материнскими штаммами *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, а также бактериями окружающей среды, преимуще-

ственно стафилококками. В постнатальном периоде происходит активная колонизация *Clostridium*, являющимся спорообразующим микроорганизмом. Именно недоношенные дети чаще рождаются путем оперативного вмешательства, разобщаются с матерью в силу тяжести своего состояния и получают АБ широкого спектра действия. Далее, в течение первых месяцев жизни происходит колонизация микрофлоры *Lactobacterium*, их удельный вес становится больше, чем у доношенных детей. Воздействие АБ, в том числе и антенатально, приводит к увеличению количества микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* у детей грудного возраста [8].

Следствием АБ воздействия в антенатальном периоде является резкое снижение количества видов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, представителей первичного микробного пейзажа которые принимают участие в инициации иммунной экосистемы новорожденного [1]. Часть изменений микробиоты сохраняются в течение нескольких недель или месяцев после прекращения приема АБ, часть же сохраняется более длительное время. Обнаружена более тесная связь между пренатальным воздействием АБ и формированием избыточного веса / ожирения в подгруппе детей родившихся путем кесарева сечения, что позволяет отнести кесарево сечение к значимым независимым предикторам детского ожирения.

Индекс массы тела матери и ребенка.

Здоровье матери играет большую роль в формировании здоровья ее потомства. Материнское ожирение и сахарный диабет – заболевания с высоким риском наследования. Организм матери, страдающей ожирением или диабетом во время беременности способен индуцировать импринтинг гена в развивающихся клетках эмбриона [28]. Кроме того, часть вредных метаболитов может передаваться трансплацентарно и через грудное молоко. Обнаружена связь между избыточным весом и ожирением во время беременности и общим риском госпитализации по поводу инфекционных заболеваний в раннем детстве; высокий вес и ожирение во время беременности тесно связаны с перинатальными инфекциями; ожирение во время беременности

также имеет слабую связь с респираторными и мочеполовыми инфекциями у новорожденных.

Помимо пренатальной АБ терапии избыточный вес у детей ассоциировался с высоким ИМТ матери до беременности, материнским диабетом, многоплодностью, курением матери, низким социально-экономическим статусом семьи, высоким ИМТ у родственников и короткой продолжительностью грудного вскармливания.

Недавние экспериментальные исследования показали, что материнская диета с высоким содержанием жиров (HF) вызывает воспалительные изменения в жировой ткани; тем не менее, остается неясным, как материнские факторы влияют на потомство [26]. Иммунные клетки и адипоциты взаимодействуя, принимают участие в регулировании метаболизма. Для борьбы с инфекционными агентами иммунные клетки нуждаются в энергии, для последующего высвобождения цитокинов и пролиферации клеток. Но, при избытке энергии адипоциты начинают выделять воспалительные цитокины, двунправлено влияющие на функции жировой ткани. В данных условиях функция адипоцитов нарушается, и возникают различные формы клеточного стресса, активирующего развитие резистентности к инсулину в адипоцитах.

Экспериментальное и клиническое исследование M. Summerfield, et al. (2018) показало, что длительное, но не краткосрочное или среднесрочное диетическое вмешательство до беременности вызывает у потомства воспаление жировой ткани, вызванное материнской диетой с избытком жиров, что добавляет детали в нашем понимании того, как материнская среда способствует или препятствует возникновению заболевания у потомства. Клинически, это исследование имеет большое значение для разработки стратегий вмешательства для минимизации цикла ожирения между поколениями [26].

Необходимо отметить, что в развитии ожирения в детском возрасте также играет роль наличие избыточных показателей материнского ИМТ до беременности. Сделаны выводы, что перинатальное воздействие АБ можно расценивать как модифицирующий фактор для снижения избыточного веса в популяции детей первых трех лет жизни [21]. Наличие у матери повышенной массы тела или ожирения в 20,6 %

случаев приводит к рождению крупного для гестационного возраста ребенка [29]. По сравнению с матерями, имеющими нормальные показатели ИМТ, или среднее увеличение веса при беременности, женщины, имеющие избыточный вес и ожирение, в большей степени подвержены риску развития осложнений во время беременности. Риск преждевременных родов был выше при экстремальных прибавках в весе. До 24 % любых осложнений беременности могут быть связаны с избыточным весом и ожирением у матери. Ожирение матери и развивающиеся на его фоне осложнения беременности включают в себя резистентность к инсулину, эндотелиальную дисфункцию, переокисление липидов. Чрезмерное питание плода на фоне ожирения матери приводит к усиленному синтезу инсулина и инсулиноподобных факторов роста в организме плода. Все это сопровождается увеличением массы тела плода [21].

Все больше данных свидетельствуют о том, что пренатальное использование АБТ связано с ИМТ у детей, потенциально через механизмы, опосредованные изменениями кишечного микробиома. Связь между пренатальным применением АБ и ИМТ у детей варьировала в зависимости от триместра воздействия, при этом воздействие в первом или втором триместре была сильнее ассоциирована с большим ИМТ ребенка в возрасте 2 лет как для Z-показателя ИМТ ($p = 0,032$), так и для избыточного веса / ожирения ($p = 0,098$) после ковариатной корректировки. Пренатальное использование АБ (кроме противогрибковых) связано с более высоким ИМТ у детей в возрасте 2 лет; ассоциации были сильнее при назначении АБ в более ранних триместрах [5].

Грудное вскармливание и ожирение у детей. По данным метаанализов, грудное вскармливание снижает риск развития ожирения у детей на протяжении всей жизни [12].

Многочисленные исследования доказывают, что увеличение продолжительности грудного вскармливания приводит к значимому снижению риска развития ожирения у детей. Так, каждый месяц грудного вскармливания на первом году жизни снижал риск развития ожирения в будущем на 4 %. Кроме того, вероятность развития диабета 2-го типа в более позднем возрасте

уменьшается у детей, находившихся на грудном вскармливании [20].

Грудное молоко содержит комбинацию олигосахаридов, увеличивающих количество бифидобактерий в кишечнике [16].

Также в состав грудного молока входят специфические для грудного молока виды липидов, так называемые эфирные липиды алкилглицеринового типа (АКГ), которые отсутствуют у младенцев, получающих молочные смеси, и участвуют в поддержании бурой жировой ткани (БЖТ), препятствуя ее трансформации в жиросодержащую белую жировую ткань. АКГ грудного молока метаболизируются макрофагами жировой ткани до синтеза фактора активации тромбоцитов, который в конечном итоге активирует передачу сигналов IL-6 в адипоцитах и запускает развитие БЖТ у младенца.

Соответственно, недостаточное потребление АКГ в младенчестве приводит к преждевременной потере БЖТ и увеличивает накопление жира.

Таким образом, АКГ являются специфическими липидными факторами грудного молока, которые необходимы для развития здоровой жировой ткани.

Не стоит упускать из вида, что прием АБ беременной или кормящей женщиной может привести к нарушению состава микробиоты

грудного молока или прекращению грудного вскармливания.

Заключение

Антибиотикотерапия позволяет эффективно бороться с тяжелыми бактериальными инфекциями, сохранять жизнь и здоровье новорожденного ребенка и его матери. Хорошо изучены краткосрочные осложнения применения АБ: дисбиоз кишечника, нарушение колонизации микрофлоры, повышенный риск развития атопии, кандидоза, ототоксического и нефротоксического эффектов, полирезистентности штаммов патогенов. Однако существует целый ряд долговременных неблагоприятных последствий приема АБ в перинатальном периоде, которые могут привести к формированию хронической патологии у детей, в частности избытку массы тела и ожирению в детском возрасте опосредованными нарушениями в формировании кишечной микробиоты плода и новорожденного. Учитывая широкую распространенность применения АБ у детей грудного возраста и в свете растущей озабоченности по поводу роста частоты детского ожирения, существует необходимость ограничения частоты и жесткого контроля применения АБ препаратов в детском возрасте наряду с другими мерами профилактики ожирения в популяции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Intestinal Microbiota Development in Preterm Neonates and Effect of Perinatal Antibiotics / S. Arboleya, B. Sánchez, C. Milani, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // The Journal of Pediatrics. – 2015. – № 166 (3). – P. 538 – 544.
2. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months / M. B. Azad, T. Konya, H. Maughan, [et al.]. // Canadian Medical Association Journal. – 2013. – № 185 (5). – P. 385 – 394.
3. Association of Antibiotics in Infancy With Early Childhood Obesity / L. C. Bailey, C. B. Forrest, P. Zhang, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // JAMA Pediatrics. – 2014. – № 168 (11). – P. 1063. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.1539
4. The relationship of prenatal and infant antibiotic exposure with childhood overweight and obesity: a systematic review / R. Baron, M. Taye, I. Besseling-van der Vaart, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Journal of Developmental Origins of Health and Disease. – 2019. – P. 1 – 15. doi:10.1017/s2040174419000722
5. Prenatal antimicrobial use and early-childhood body mass index / A. E. Cassidy-Bushrow, C. Burmeister, S. Havstad, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // International Journal of Obesity. – 2017. – № 42 (1). – P. 1–7.
6. Prolonged Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment Is Associated With Increased Rates of Necrotizing Enterocolitis and Death for Extremely Low Birth Weight Infants / C. M. Cotten, S. Taylor, B. Stoll, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // PEDIATRICS. – 2009. – № 123 (1). – P. 58 – 66. doi:10.1542/peds.2007-3423
7. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis / E. Esaiassen, J. W. Fjalstad, L. K. Juvet, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2013 – № 72 (7). – P. 1858 – 1870. doi:10.1093/jac/dkx088
8. Stratification of Risk of Early-Onset Sepsis in Newborns ≥ 34 Weeks' Gestation / G. J. Escobar, K. M. Puopolo, S. Wi, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Pediatrics. – 2013. – № 133 (1). – P. 30 – 36. doi:10.1542/peds.2013-1689

9. Early Empiric Antibiotic Use in Preterm Infants Is Associated with Lower Bacterial Diversity and Higher Relative Abundance of Enterobacter / C. Greenwood, A. L. Morrow, A. J. Lagomarcino, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *The Journal of Pediatrics*. – 2014. – № 165 (1). – P. 23 – 29 doi:10.1016/j.jpeds.2014.01.010
10. Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit / E. Hsieh, C. Hornik, R. Clark, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *American Journal of Perinatology*. – 2013. – № 31 (09). – P. 811 – 822. doi:10.1055/s-0033-1361933
11. Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women / Z. Iheozor-Ejiofor, P., Middleton M. Esposito, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. doi:10.1002/14651858.cd005297.pub3
12. A Summary of the Agency for Healthcare Research and Quality’s Evidence Report on Breastfeeding in Developed Countries / S. Ip, M. Chung, G. Raman, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Breastfeeding Medicine*. – 2009. – № 4 (s1). – P. 17 – 30. doi:10.1089/bfm.2009.0050
13. Antibiotic use during pregnancy and childhood overweight: A population-based nationwide cohort study / T. Jess, C. S. Morgen, M. C. Harpsøe, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Scientific Reports*. – 2019. – № 9 (1).
14. The association between body mass index, primary healthcare use and morbidity in early childhood: findings from the Born In Bradford cohort study / B. Kelly, J. West, T. C. Yang, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Public Health*. – 2019. – № 167. – P. 21 – 27. doi:10.1016/j.puhe.2018.10.019
15. *Kenyon, S.* Antibiotics for preterm rupture of membranes / S. Kenyon, M. Boulvain, J. P. Neilson. – Text (visual) : unmediated // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. doi:10.1002/14651858.cd001058.pub3
16. Birth Mode, Breastfeeding, Pet Exposure, and Antibiotic Use: Associations With the Gut Microbiome and Sensitization in Children / H. Kim, A. R. Sitarik, K. Woodcroft, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2019. – № 19 (4). doi:10.1007/s11882-019-0851-9
17. Microbiome-immune-metabolic axis in the epidemic of childhood obesity: Evidence and opportunities / H. J. Kincaid, R. Nagpal, H. Yadav. – Text (visual) : unmediated // *Obesity Reviews*. – 2019. doi:10.1111/obr.12963
18. The role of antimicrobial treatment during pregnancy on the neonatal gut microbiome and the development of atopy, asthma, allergy and obesity in childhood / S. Milliken, R. M. Allen, R. F. Lamont – Text (visual) : unmediated // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2019. doi:10.1080/14740338.2019.1579795
19. *Neu, J.* The microbiome during pregnancy and early postnatal life / J. Neu. – Text (visual) : unmediated // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2016. – № 21 (6). – P. 373 – 379. doi:10.1016/j.siny.2016.05.001
20. *Owen, C. G.* Effect of Infant Feeding on the Risk of Obesity Across the Life Course: A Quantitative Review of Published Evidence / C. G. Owen. – Text (visual) : unmediated // *PEDIATRICS*. – 2005. – № 115 (5). – P. 1367 – 1377.
21. Associations of prenatal and childhood antibiotic use with child body mass index at age 3 years / M. N. Poulsen, J. Pollak, L. Bailey-Davis, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Obesity*. – 2017. – № 25 (2). – P. 438 – 444.
22. Antibiotic stewardship in perinatal and neonatal care / J. Ramasethu, T. Kawakita. – Text (visual) : unmediated // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2017. – № 22 (5). – P. 278 – 283. doi:10.1016/j.siny.2017.07.001
23. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants’ life: a systematic review / E. Rutayisire, K. Huang, Y. Liu, F. Tao. – Text (visual) : unmediated // *BMC Gastroenterology*. – 2016. – № 16 (1). doi:10.1186/s12876-016-0498-0
24. Neonatal Intensive Care Unit Antibiotic Use / J. Schulman, R. J. Dimand, H. C. Lee, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *PEDIATRICS*. – 2015. – № 135 (5). – P. 826 – 833. doi:10.1542/peds.2014-3409
25. Antibiotic and acid-suppression medications during early childhood are associated with obesity / C. M. Stark, A. Susi, J. Emerick, C. M. Nylund. – Text (visual) : unmediated // *Gut, gutjnl*. – 2017. – P. 314971.
26. A long-term maternal diet transition from high-fat diet to normal fat diet during pre-pregnancy avoids adipose tissue inflammation in next generation / M. Summerfield, Y. Zhou, T. Zhou, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *PLoS ONE*. – 2018. – № 13 (12). – e0209053. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209053>
27. Infant antibiotic exposures and early-life body mass / L. Trasande, J. Blustein, M. Liu, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *International Journal of Obesity*. – 2012. – № 37 (1). – P. 16 – 23. doi:10.1038/ijo.2012.132
28. Associations between antibiotic exposure during pregnancy, birth weight and aberrant methylation at imprinted genes among offspring / A. C. Vidal, S. K. Murphy, A. P., Murtha [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *International Journal of Obesity*. – 2013. – № 37 (7). – P. 907 – 913. doi:10.1038/ijo.2013.47
29. Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: An individual participant data meta-analysis / E. Voerman, S. Santos, B. Patro Golab, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *PLOS Medicine*. – 2019. – № 16 (2). – e1002744. doi:10.1371/journal.pmed.1002744
30. Prenatal Exposure to Antibiotics and Risk of Childhood Obesity in a Multicenter Cohort Study / B. Wang, J. Liu, Y. Zhang, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *American Journal of Epidemiology*. – 2018.