

На правах рукописи

Кремлевская София Павловна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И
ОПТИМИЗАЦИЯ ДИЕТОТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ
ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ**

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный руководитель:

Мелехина Елена Валериевна – доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Официальные оппоненты:

Малахов Александр Борисович – профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Михайлова Елена Владимировна – профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии имени Н.Р. Иванова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 года в _____ час. _____ мин. на заседании диссертационного совета Д 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д.3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте института www.crie.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Наиболее тяжелые формы ОРВИ у детей связаны с поражением нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония) [Е. В. Сергеева, 2016]. По данным ВОЗ ВП остается одной из ведущих причин смертности от инфекционных болезней у детей во всем мире [Союз педиатров России, 2022; государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году].

Понимание патогенетической роли возбудителя в возникновении патологических симптомов очень важно для своевременной диагностики и рациональной терапии ВП [Schlaudecker, E.P., 2011]. В связи с чем, изучение ВП, вызванных возбудителями атипичных пневмоний (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Pneumocystis jirovecii*), приобретает важное значение. У иммунокомпетентных детей наибольшее значение из данной группы патогенов имеет *M. Pneumoniae* [О.Н. Лесина, 2015].

Респираторная микоплазменная инфекция характеризуется эпидемическим подъемом каждые 4-5 лет, последний подъем совпал с началом пандемии COVID-19 и был прерван социальными противоэпидемическими мероприятиями с последующим нарастанием числа пациентов с респираторным микоплазмозом по всему миру [Patrick M Meyer Sautour 2022].

ВП является заболеванием, требующим назначения АБТ. В результате чего происходят изменения в составе микробиома, приводящие к развитию ААС [А.А. Плоскирева, 2016]. Доказана двунаправленная взаимосвязь между состоянием кишечной микробиоты и нижних дыхательных путей [W. Zhu, 2021; N. Vasorn, 2022, Т.Е. Таранушенко, 2021, В.С.Беляев, 2023]. Нерациональное питание, инфекционные и хронические заболевания, АБ препараты и другие внешние факторы могут изменять качественный и количественный состав микробиома и этим поддерживать воспалительный процесс [А.В. Горелов, Д.В. Усенко, 2023]. Закономерности взаимосвязанных изменений микробиоты различных эпителиальных макроорганизма в ходе АБТ при ВП различной этиологии у детей от 3 лет к настоящему моменту изучены недостаточно.

Известно, что ВП имеют более тяжелое, осложненное течение у пациентов с белково-энергетической недостаточностью (БЭН), что диктует необходимость ее коррекции [M.J. Chisti, 2015]. В развивающихся странах недостаточность питания является одним из детерминирующих факторов смертности при респираторных заболеваниях нижних дыхательных путей у детей в возрасте до трех лет [Niger J Med 2015г, Kenenisa Tegenu, 2022 г.]. Старше трех лет данный вопрос мало изучен. Оценка НС у пациентов с острым инфекционным заболеванием в настоящий момент не входит в перечень рутинного обследования.

Существует целый ряд методов оценки отдельных компонентов состава тела и метаболических коррелятов или их немногочисленных комбинаций, к ним относятся: калиперометрия, метод инфракрасного отражения, подводное взвешивание, воздушная плетизмография, метод разведения индикаторов, рентгеновские методы и МРТ [Д.В. Николаев, 2016]. Одним из наиболее достоверных, неинвазивных методов оценки НС является биоимпедансометрия (БИП), позволяющая оценить широкий спектр компонентов состава тела и оценить скорость метаболических процессов [И. В. Гайворонский, 2017; F.V. Valla, 2019]. Данный метод с успехом применялся для оценки нутритивного статуса у детей подросткового возраста и взрослых пациентов с инфекционными заболеваниями [В.В. Бекезин, 2018; С.Г.Руднев, 2015], у детей младшего возраста подобных наблюдений до настоящего времени не проводилось.

Изучение инфекционного поражения нижних дыхательных путей у детей старше 3 лет с нарушением НС и микробиома, а также способов их коррекции в остром периоде инфекционного заболевания, на сегодняшний день является актуальной и малоизученной проблемой в педиатрии и инфектологии, решению которой посвящена данная работа.

Степень разработанности темы исследования

Известно, что взаимосвязь между инфекционным процессом и НС является двунаправленной [С.П.Кремлевская, В.И.Барыкин, Мелехина Е.В., 2022]. При инфекционном заболевании уже имеющаяся нутритивная недостаточность (НН) может влиять на защитные функции человека, так и сама инфекция может усилить ранее существовавшую недостаточность или вызвать ее [F.V. Valla, F. Baudin, 2019]. Усиливается риск вторичного инфицирования при недостаточном потреблении микроэлементов [R. Sender, S. Fuchs, R. Milo, 2016]. В доступной литературе имеются данные об изменениях НС у детей и взрослых при кишечных инфекциях, хронических патологиях и паразитозах [Е.В. Каннер, М.Л. Максимов, Е.А. Горелова, В.А. Петров, 2016]. Механизмы реализации взаимодействия между микробиомом кишечника и легкими описаны при ААС состояниях у детей с ОРИ, требующими назначения АБТ с использованием 16s – секвенирования рРНК [А.В. Горелов, Е.В. Мелехина, Д.В. Усенко, 2021].

Изучение НС с использованием БИП у детей старше 3 лет с острыми инфекционными заболеваниями с целью оптимизации диетотерапии до настоящего времени не проводилась. Решению данной задачи посвящена настоящая работа.

Цель исследования

Выявление клинико-патогенетических особенностей внебольничных пневмоний у детей старше 3 лет с нарушением нутритивного статуса и оптимизация диетотерапии.

Задачи исследования

1. Определить характер изменений нутритивного статуса у детей старше трех лет с внебольничной пневмонией.
2. Выявить клинико-лабораторные особенности внебольничных пневмоний у детей в зависимости от состояния нутритивного статуса.
3. Изучить изменения микробиома кишечника у детей старше трех лет с внебольничной пневмонией.
4. Оценить клиническую и лабораторную эффективность нутритивной поддержки у детей старше 3 лет с внебольничными пневмониями и нарушением нутритивного статуса.
5. Разработать алгоритм подбора рациональной диетотерапии у детей старше 3 лет с внебольничными пневмониями на основании оценки нутритивного статуса.

Научная новизна исследования

Выявлены клинико-лабораторные особенности внебольничной пневмонии у детей старше трех лет в зависимости от состояния нутритивного статуса.

Установлено, что у пациентов с внебольничной пневмонией изменения нутритивного статуса происходят преимущественно за счет нарушения белкового обмена (определение биохимических показателей белкового обмена и АКМ по данным БИП) и не зависят от исходной массы тела и аппетита.

Получены убедительные данные о том, что у пациентов с нарушением нутритивного статуса чаще регистрируется двустороннее поражение легочной паренхимы, развитие дыхательной недостаточности, более длительный интоксикационный и кашлевой синдром, более частое развитие антибиотик-ассоциированного синдрома, более частое обнаружение нуклеиновых кислот вирусов в материалах аспирата из ротоглотки, изменения гемограммы (лейкопения, моноцитоз, более выраженное ускорение СОЭ).

Установлено, что у пациентов с внебольничной пневмонией до назначения антибактериальной терапии происходят однотипные изменения бета-разнообразия микробиома, проявляющиеся в нарушении пропорций микроорганизмов.

Впервые предложено использование нутритивной сиппинговой поддержки у детей старше трех лет, больных внебольничной пневмонией с нарушением нутритивного статуса.

Практическая значимость исследования

Обоснована необходимость обследования детей с внебольничными пневмониями для выявления у них нутритивной недостаточности.

Разработаны и обоснованы подходы к ранней диагностике нутритивной недостаточности у детей с инфекционным заболеванием на основании определения биохимических показателей белкового обмена и АКМ по данным биоимпедансометрии.

Разработаны методы динамической коррекции изменений нутритивного статуса у детей старше 3 лет с внебольничной пневмонией с учетом контроля показателей биоимпедансометрии и биохимических маркеров белкового обмена в острый лихорадочный период и период реконвалесценции.

Разработан и научно обоснован алгоритм подбора рациональной дитетотерапии внебольничных пневмоний у детей старше 3 лет на основании оценки нутритивного статуса.

Теоретическая значимость исследования

Получены новые сведения о клинико-лабораторных особенностях внебольничной пневмонии у детей в зависимости от состояния нутритивного статуса.

Описаны изменения показателей белкового и жирового обмена при внебольничной пневмонии различной этиологии по данным биохимических показателей и биоимпедансометрии.

Установлено, что снижение индекса нутритивного риска у детей с внебольничной пневмонией является предиктором развития двустороннего поражения легких и развития дыхательной недостаточности.

Показано положительное влияние нутритивной поддержки на течение острого лихорадочного периода, периода реконвалесценции внебольничной пневмонии, восстановление белкового обмена и предотвращение развитие антибиотик-ассоциированного синдрома.

Методология и методы исследования

Все этапы исследования, включая отбор пациентов, осмотр, сбор жалоб и анамнеза, наблюдение за пациентами, работа с медицинской документацией, разработка и апробация алгоритма нутритивной поддержки, были осуществлены автором самостоятельно. Также автор самостоятельно провел анализ полученных данных, выполнение статистической обработки и подготовку публикаций по данной теме исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. В острый период внебольничной пневмонии у 65% детей старше 3 лет выявлена нутритивная недостаточность, характеризующаяся нарушением белкового обмена (определение биохимических показателей белкового обмена и АКМ по данным БИП)
2. У пациентов с нутритивной недостаточностью в 15,4% случаев развивается двустороннее поражение легких, характерно длительное снижение сатурации 3 суток (IQR 3 – 4), длительная фебрильная лихорадка 6 суток (IQR 5 – 7), затяжной кашлевой синдром 10 суток (IQR 7 – 10), развитие ААС в 55% случаев, лейкопения, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ, $p < 0,05$.
3. У детей старше 3 лет с внебольничными пневмониями в острый период заболевания до назначения антибактериальной терапии в кишечнике происходит увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов и уменьшение продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, оказывающих противовоспалительное действие.
4. Включение сиппинговой нутритивной поддержки в рацион питания детей с внебольничными пневмониями и нутритивной недостаточностью способствует более быстрому купированию основных симптомов заболевания (разрешение интоксикационного синдрома, катаральных симптомов со стороны верхних дыхательных путей, перкуторных и аускультативных признаков, препятствует развитию ААС), ускорению восстановления β -разнообразия микробиома кишечника и нормализации показателей белкового обмена со 2-х суток применения.

Личное участие автора в получении результатов

1. Автором сформулированы цель и задачи, определены материалы и методы исследования, проведен обзор имеющейся отечественной и зарубежной литературы по теме исследования.
2. С участием автора определены группы наблюдения с учетом всех критериев включения и невключения, создан дизайн исследования.
3. Автором лично осуществлена курация всех пациентов, освоена и ежедневно проведена каждому пациенту в течение 7 дней БИП с оценкой полученных результатов относительно группы обследованных условно-здоровых детей. Проведен статический анализ и определена клиническая и научная значимость результатов диссертационного исследования, оформлены обсуждения с интерпретацией данных, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации.

Достоверность выводов и рекомендаций

Группы пациентов, сформированные в процессе диссертационного исследования, имеют сопоставимые характеристики, и объем выборок является достаточным. В ходе исследования применялся всесторонний подход к диагностике, а анализ данных осуществлялся с использованием компьютерного программного обеспечения и актуальных статистических методов. Полученные данные, выводы и рекомендации являются надежными.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования (алгоритм диагностики нутритивной недостаточности и подбора рациональной диетотерапии у детей с инфекционными заболеваниями) внедрены в лечебно-диагностический процесс работы детского инфекционного и педиатрического отделений ГБУЗ Московской области Химкинской областной больницы.

Результаты исследования используются в учебном процессе образовательного центра ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора для подготовки лекций и семинаров для клинических ординаторов по дисциплине «Инфекционные болезни», «Педиатрия».

Получено авторское свидетельство на регистрацию базы данных «Цифровой архив показателей для выявления клинико-лабораторных особенностей внебольничной пневмонии у детей старше 3 лет» (свидетельство о государственной регистрации № 2024620804 от 19 февраля 2024 года).

Разработана программа для ЭВМ «Калькулятор выявления нутритивной недостаточности у детей старше 3 лет с внебольничной пневмонией» для оптимизации диетотерапии пациентов с инфекционными заболеваниями (свидетельство о государственной регистрации № 2024613498 от 13 февраля 2024 года).

Значения показателей состава тела у детей старше 3 лет с внебольничными пневмониями, полученные при проведении биоимпедансометрии; база данных «Цифровой архив показателей для выявления клинико-лабораторных особенностей внебольничной пневмонии у детей старше 3 лет»; используются в работе клинического отдела ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Фрагменты работы были представлены на постерной сессии международной научно-практической конференции «Современные аспекты инфекционных болезней и микробиологии» (г. Гомель, Беларусь 14-15 сентября 2022г), а также на постерной сессии XV Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (г. Москва, 27-29 марта 2023 год).

Фрагменты работы представлены на XVII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и XII Общероссийской конференции «Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии (г. Сочи 8-11 сентября 2023 года), на Всероссийской конференции с международным участием «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (г. Кемерово 21.11.2023 год).

Диссертация апробирована на собрании клинического отдела инфекционной патологии 12.01.2024 г. и на заседании апробационного совета Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт Эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 16.01.2024 г., протокол № 70.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует шифру научной специальности: 3.1.22 – «Инфекционные болезни» как области клинической медицины, изучающей этиологию, клинические проявления инфекционного процесса, а также подходы к диагностике, лечению (в том числе диетотерапия) и прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности, острых заболеваний нижних дыхательных путей. Результаты соответствуют направлениям исследований в пунктах 1, 2, 3 и 4 паспорта научной специальности 3.1.22. «Инфекционные болезни».

Публикации

Научные положения и основные результаты по теме диссертации опубликованы в 11 печатных работах (4 статьи, 7 тезисов), в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа представлена в виде 143 страниц машинописного текста, которые иллюстрируются 25 таблицами и 24 рисунками. Структура работы включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы с результатами собственных исследований, а также заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 120 источников, из них 46 отечественных и 74 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Набор материала проводился на базе детского инфекционного отделения ГБУЗ МО «Химкинская ОБ» и на базе поликлинического отделения (Филиал 1) ГБУЗ МО «Химкинская ОБ» период с сентября 2020г. по декабрь 2022г.

Проведено комплексное обследование 143 пациентов (Д72/М71). Из них 123 (Д62/М61), госпитализированны с нетяжелой ВП и 20 условно-здоровых детей (Д10/М10), обследованные амбулаторно врачом-педиатром перед вакцинацией или в процессе плановой диспансеризации. Диагноз ВП устанавливался в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению внебольничных пневмоний у детей.

Исследование проводилось в 2 этапа (Рисунок 1). Добровольное информированное согласие на участие в исследовании было получено от всех пациентов. На I этапе исследование проводилось в дизайне открытого сравнительного проспективного когортного. Критерии включения для пациентов с ВП: возраст 3-11 лет, состояние средней степени тяжести на момент включения в исследование, отсутствие сопутствующей хронической инфекционной патологии, отсутствие тяжелой сопутствующей соматической патологии, отсутствие приема пробиотических препаратов в течение 2 месяцев; для условно-здоровых детей: возраст 3-11 лет, отсутствие эпизодов ОРИ и ОКИ в течение последних 3 месяцев до осмотра, отсутствие приема пробиотических препаратов в течение 2 месяцев, предшествующих настоящему исследованию. Критерии невключения: отказ от подписания информированного согласия; участие в других исследованиях за последние 6 месяцев от момента начала данного исследования; не соответствие хотя бы одному из критериев включения в исследование. Все дети с ВП получали комплексную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями.

На первом этапе исследования всем детям проводилась оценка физического развития (z-score ИМТ), оценка состава тела (уровень активной клеточной (АКМ) и жировой массы (ЖМ) по данным БИП). Пациентам с ВП проводилась оценка уровня общего белка, сывороточного

альбумина, подсчет индекса нутритивного риска (NRI). На основании чего дети с ВП были разделены на 2 группы: с нарушением НС и пациенты без нарушения НС. Оценивались клинически и лабораторные особенности ВП в зависимости от состояния НС. Все дети получали основной вариант диеты (ОВД) в стационаре.

Для выполнения 3 и 4 задач исследования был проведен II этап в дизайне проспективного рандомизированного сравнительного клинического исследования (**Error! Reference source not found.**). Методом случайных конвертов все пациенты с нарушением НС были разделены на две группы. Первую группу составили 40 детей (Д23/М17), получающих на всем протяжении госпитализации нутритивную сиппинговую поддержку, вторую группу – 40 детей (Д20/М20), получающих ОВД. Сравнимые группы пациентов были сопоставимы по возрастным, гендерным характеристикам, этиологии и характеру течения ВП и проводимой терапии.



Рисунок 1 – Дизайн исследования [разработан автором]

Описание методов исследования

Всем пациентам с ВП было проведено стандартное клиничко-лабораторное обследование. Дополнительно у 60 пациентов изучался аспират с задней стенки глотки на выделение НК респираторных вирусов (РНК Rsv, Mpv, Infl A/B, CoV, Rv; ДНК Adv и Bov) и бактериальных возбудителей (Str.supp., Staph.supp., H.inf, H.parainf., M.pneumonia, Cl. pneumonia), материал был собран до 24 ч с момента госпитализации. Использовались наборы «АмплиСенс», производства ЦНИИЭ Роспотребнадзора. При выделении в сыворотке крови пациентов IgM и/или IgA к M. Pneumoniae методом и/или обнаружении ДНК M. Pneumoniae в материале аспиратов из ротоглотки методом ПЦР регистрировалась микоплазменная этиология ВП.

Всем детям проводили оценку физического развития с использованием программы ВОЗ AnthroPlus, анализировались z-score ИМТ. Проводили оценку состава тела с использованием переносного прибора Медасс-ABC, ежедневно определяли АКМ и ЖМ. Пациентам с ВП проводился подсчет индекса нутритивного риска - $NRI = 1,519 \times \text{уровень альбумина (г/л)} \times (\text{масса тела (кг)} \text{ исходная} / \text{масса тела в настоящий момент})$; $NRI > 97,5$ — нет нутритивной недостаточности; NRI от 83,5 до 97,5 — средняя степень недостаточности питания; $NRI < 83,5$ — тяжелая степень недостаточности питания. Оценка состояния микробиома кишечника методом 16Sсеквенирование рРНК проводилась в двух точках: до назначения АБТ и по ее окончании, полученные данные сравнивались с результатами однократного исследования микробиома кишечника условно-здоровых детей.

Расчет объема НП: всем пациентам с ВП проводилась оценка величины основного обмена (ВОО (ккал/сут)) по формуле Шофилда. Для мальчиков 3-10 лет: $ВОО=22,7 \times МТ + 504,3$; для девочек 3-10 лет: $ВОО=20,3 \times МТ + 485,9$; для мальчиков 10-14 лет: $ВОО=17,7 \times МТ + 658,2$; для девочек 10-14 лет: $ВОО=13,4 \times МТ + 692,6$. Затем проводился расчет необходимого количества питания в сутки с учетом двигательной активности и состояния пациента по методу Крика, адаптированным нами под пациентов с острыми инфекционными заболеваниями: $\text{Ккал/сут} = ВОО \times \text{Фактор мышечного тонуса (0.9 – снижен; 1.0-норма; 1.1- повышен)} \times \text{Фактор активности (1.15 –$

лежачий больной; 1.2 – активность снижена; 1.25 – активен в пределах палаты) x Фактор роста (1мес – 12мес 2.0-2.5; 1 год – 8 лет 1.5-2.0; >8 лет 1.0-1.5). Каждому пациенту проводилась оценка фактически употребляемого количества калорий в сутки и коррекция объема смеси ежедневно в течение всей госпитализации.

Статистический анализ проводился в программе StatTech v. 3.0.9 и среде программирования R. При проверке гипотез использовался порог значимости 0,05. Поправка на множественное сравнение делалась с помощью метода Бенджамини-Хохберга. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера. Количественные показатели при нормальном распределении описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), при отличном от нормального - медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Для анализа количественных переменных использовались параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические критерии (U-критерия Манна-Уитни), а для парных совокупностей - методы анализа связанных выборок. Для регрессионного анализа - квантильная регрессия. Для оценки значимости ассоциации β -разнообразия с различными факторами использовался метод PERMANOVA. Для того, чтобы выяснить какие именно микроорганизмы сильнее всего вовлечены в изменения, связанные с тем или иным фактором использовался метод ближайшего баланса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ И УСЛОВНО-ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

1.1. Сравнительная оценка индекса массы тела у пациентов с внебольничными пневмониями и условно-здоровых детей

При анализе ИМТ установлено, что нормальная масса тела (z-score от -1,0 до +1,0) выявлена у 59/41,3% обследованных детей (n=143), из них 50/40,6% пациенты с ВП и 9/45% условно-здоровые. Дефицит массы тела (z-score от -1,1 до -2,0) выявлен у 25/17,4% обследованных детей (n=143), из которых 21/17,1% дети с ВП и 4/20% условно-здоровые. Избыток массы тела (z-score от +1,1 до +2,0) выявлен у 59/41,3% обследованных детей (n=143), из них 52/42,3% пациенты с ВП и 7/35% условно-здоровые. Дети с ожирением и БЭН в исследование включены не были.

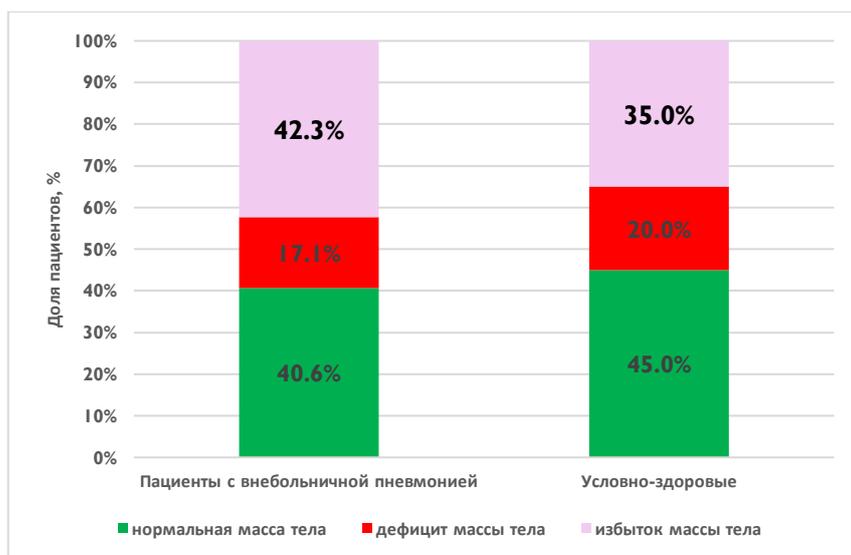


Рисунок 2 – ИМТ у пациентов с ВП и условно-здоровых детей (n=143), $p > 0.05$

Таким образом, у пациентов с ВП на момент включения в исследование изменения ИМТ были сопоставимы с группой условно-здоровых детей.

1.2. Сравнительная оценка показателей биоимпедансометрии у пациентов с внебольничными пневмониями и условно-здоровых детей

Оценка состояния белкового обмена проводилась на основании оценки АКМ по данным БИП.

В группе детей с нормальной массой тела (z-score от -1,0 до +1,0) уровень АКМ в пределах нормы зафиксирован у 13/22,0% обследованных детей (n=59), среди них 5/8,5% это пациенты с ВП и 8/88,9% условно-здоровые, $p < 0.05$. В группе детей с избытком массы тела выявлен нормальный уровень АКМ у 10/35,7% обследованных (n=28), из которых 3/14,3% дети с ВП и 7/100% условно-здоровые, $p < 0.05$. В группе детей с дефицитом массы выявлен нормальный уровень АКМ у 10/17,9% обследованных детей (n=56), из них 6/11,5% дети с ВП и 4/100% условно-здоровые, $p < 0.05$.

Снижение АКМ по данным БИП выявлено у 82,5% пациентов не зависимо от исходной массы тела, чего не наблюдается в популяции условно-здоровых детей. Таким образом, в острый период ВП происходят нарушения белкового обмена вне зависимости от ИМТ на момент начала заболевания.

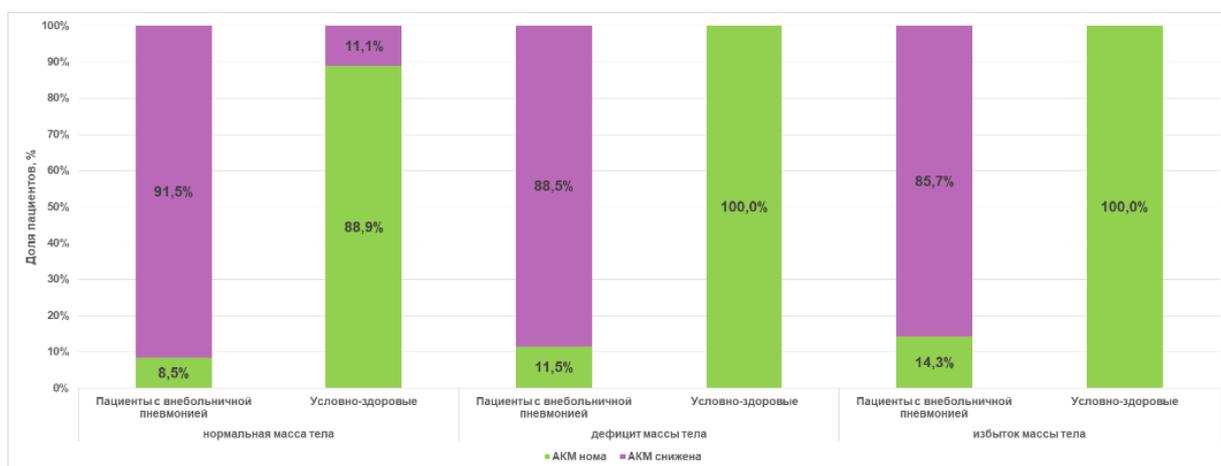


Рисунок 3 – Уровень АКМ у пациентов с ВП и условно здоровых детей (n=143), $p < 0.05$

Оценка состояния жирового обмена проводилась на основании оценки ЖМ по данным БИП.

В группе детей с нормальной массой тела (z-score от -1,0 до +1,0) уровень ЖМ в пределах нормы зафиксирован у 42/71,2% обследованных детей (n=59), среди них 35/70% дети с ВП и 7/77,8% условно-здоровые. В группе детей с избытком массы тела у всех детей выявлен нормальный уровень ЖМ (n=143). В группе детей с дефицитом массы выявлен нормальный уровень ЖМ у 10/17,9% обследованных детей (n=56), из них 16/30,8% дети с ВП и у 1/25% условно-здоровые.

Статистически значимое снижение уровня ЖМ по данным БИП зафиксировано только у детей с дефицитом массы тела. Таким образом, в острый период ВП не изменения жирового обмена менее выражены, чем изменения белкового и чаще регистрируются у детей с изначальным дефицитом массы.

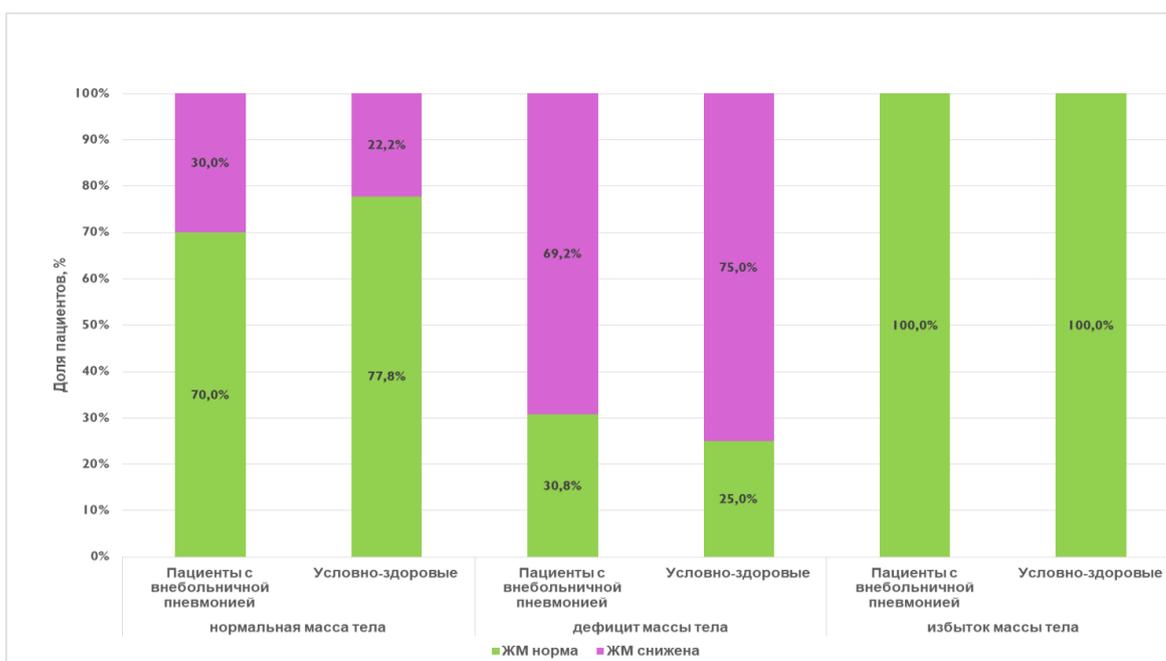


Рисунок 4 – Уровень ЖМ у пациентов с ВП и условно здоровых детей (n=143), p>0.05

Установлено, что у 82,5% пациентов с ВП в острый период заболевания происходит снижение АКМ независимо от исходной массы тела. В группе условно-здоровых детей АКМ в 19/95% в норме. Выраженные изменения ЖМ зафиксированы у 10/17,9% детей с изначальным дефицитом массы.

1.3. Оценка биохимических показателей белкового обмена у детей с внебольничными пневмониями

Всем пациентам с ВП при поступлении оценивали сывороточный уровень общего белка, альбумина. Произведен подсчет NRI (Рисунок 5).

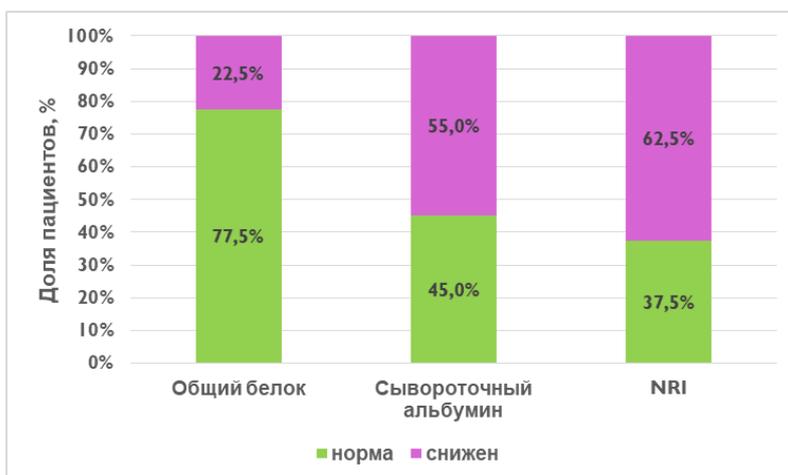


Рисунок 5 – Оценка показателей белкового обмена у детей с ВП (n=123)

Снижение уровня общего белка ниже 55 г/л зафиксировано у 28/22,5% пациентов с ВП. Снижение сывороточного альбумина ниже 35 г/л – 68/55%. Наибольшие изменения зафиксированы при подсчете NRI – снижение у 77/62,5%. У 6 пациентов с микоплазменной этиологией (МЭ) заболевания в 13,6% регистрировалась тяжелая НН, уровень NRI составил ниже 83,5 (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Доля пациентов с изменением NRI в зависимости от этиологии ВП (n=123).

Установлено, что у пациентов в острый период ВП независимо от исходной массы тела происходит нарушение белкового обмена более выраженное, чем нарушения жирового обмена. НН зафиксирована на основании подсчета NRI у 62,5% детей, а снижение АКМ при проведении БИП – у 82,5%. У пациентов с МЭ заболевания в 13,6% зафиксировано развитие тяжелой НН при подсчете NRI, чего не наблюдалось у детей с ВП другой этиологии.

1.4. Разработка алгоритма диагностики нутритивной недостаточности у детей с внебольничными пневмониями на основании определения чувствительности и специфичности используемых методов

С целью отработки диагностического алгоритма выявления НН у детей с нетяжелой ВП проведен подсчет чувствительности и специфичности и общей точности различных методов диагностики НН при использовании различных эталонных методов (Рисунок 7).

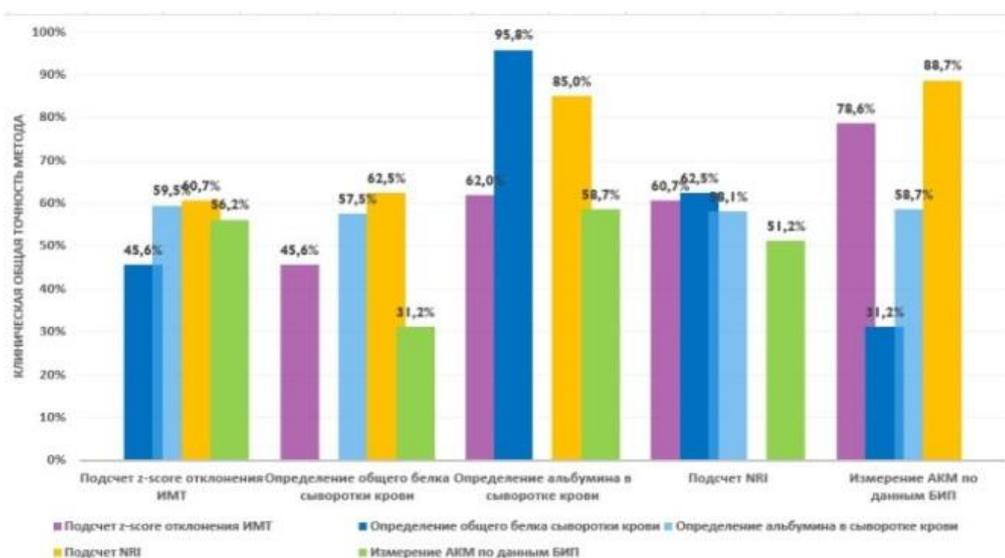


Рисунок 7 – Общая точность изучаемых методов в зависимости от выбранного эталона для определения нутритивной недостаточности у пациентов в ВП (n=123)

При анализе чувствительности и специфичности методов оценки НС установлено, что при взятии за эталон одного любого из вышеперечисленных методов чувствительность и специфичность, а также общая точность всех методов не превышает 85%. Проведение многофакторного корреляционного анализа подтвердило, что определение биохимических показателей белкового обмена и оценка АКМ не являются взаимозаменяемыми для диагностики НН у детей старше 3 лет с острым инфекционным процессом (острый период нетяжелой ВП). Полученные данные обосновали применение комплексного подхода в оценке НС с оценкой ИМТ и биохимических показателей белкового обмена (общий белок,

сывороточный альбумин, NRI) пациентов со сниженным АКМ по данным БИП. Это позволило повысить общую точность методов диагностики НН (Рисунок 8).

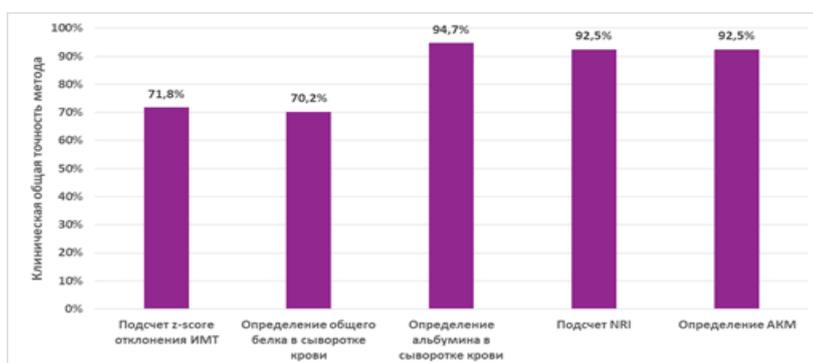


Рисунок 8 – Общая точность методов диагностики НН, используя комплексный подход (n=123)

Проведение многофакторного корреляционного анализа подтвердило, что определение биохимических показателей белкового обмена и оценка АКМ не являются взаимозаменяемыми для диагностики НН у детей старше 3 лет с острым инфекционным процессом (острый период нетяжелой ВП). Данным методом НН была выявлена у 80 пациентов с ВП, 43 пациента – без НН.

2. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА

2.1. Анамнестические данные пациентов с внебольничными пневмониями в зависимости от состояния нутритивного статуса

Для установления возможных причин развития НН в острый период ВП проведен анализ данных анамнеза жизни пациентов в сравниваемых группах (Рисунок 9).

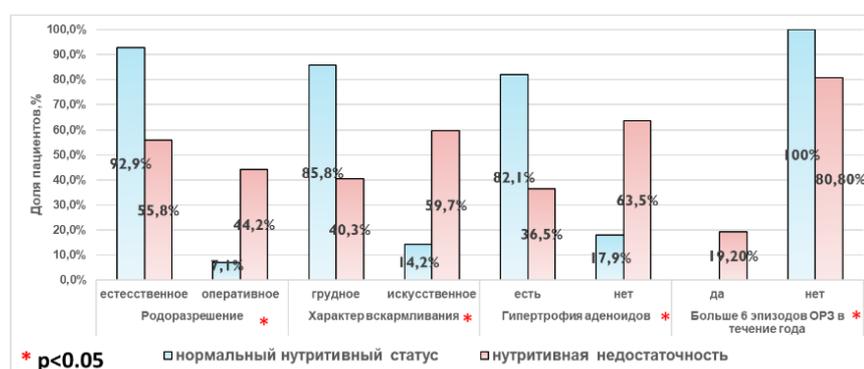
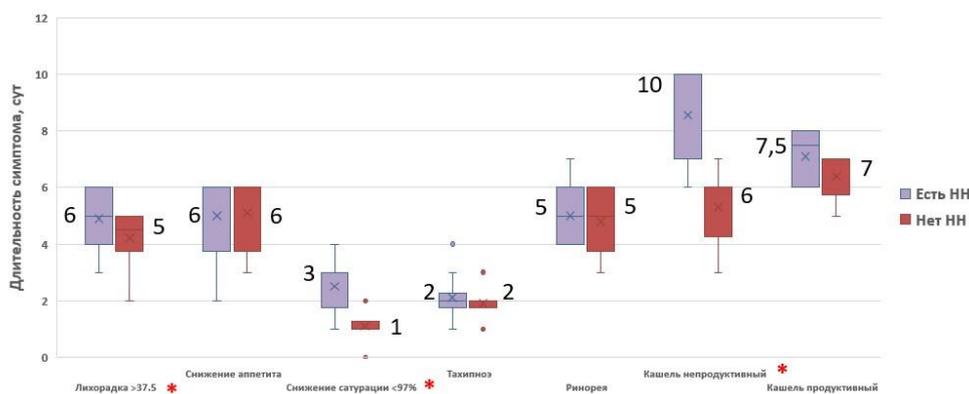


Рисунок 9 – Данные анамнеза жизни пациентов в сравниваемых группах (n=123)

У пациентов с НН достоверно чаще зарегистрировано оперативное родоразрешение (44,2%&7,1%), искусственное вскармливание (31,2%&7,0%), гипертрофия аденоидов (63,7%&16,3%), рекуррентные респираторные инфекции (20,0%&0%) p<0.05.

2.2. Клинические особенности внебольничных пневмоний в зависимости от состояния нутритивного статуса

Изучены клинические симптомы ВП в сравниваемых группах (Рисунок 10).

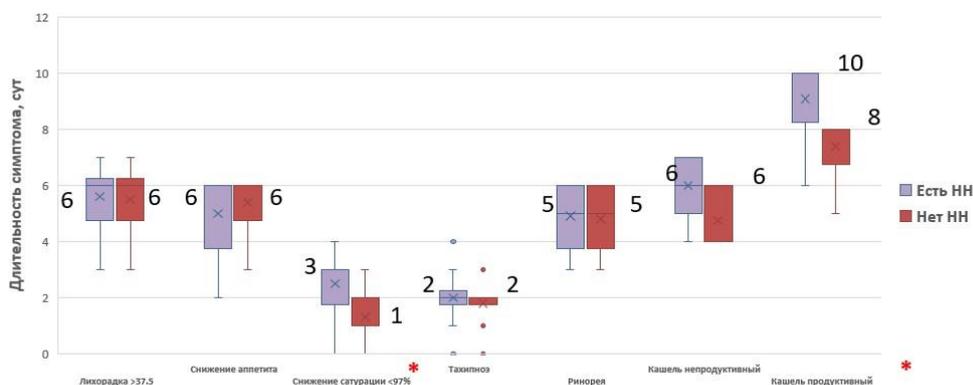


* p<0.05

Рисунок 10 – Длительность клинических симптомов ВП у детей в зависимости от состояния НС (n=123)

Установлено, что у пациентов с НН достоверно дольше сохраняется фебрильная лихорадка (Me 6,0 дней IQR 5,00 – 7,50), снижение сатурации (Me 3 дня IQR 1,00 – 3,50), длительный кашлевой синдром (Me 10 дней IQR 3,00 – 10,00).

Проведен анализ клинических симптомов ВП МЭ в сравниваемых группах (Рисунок 11).

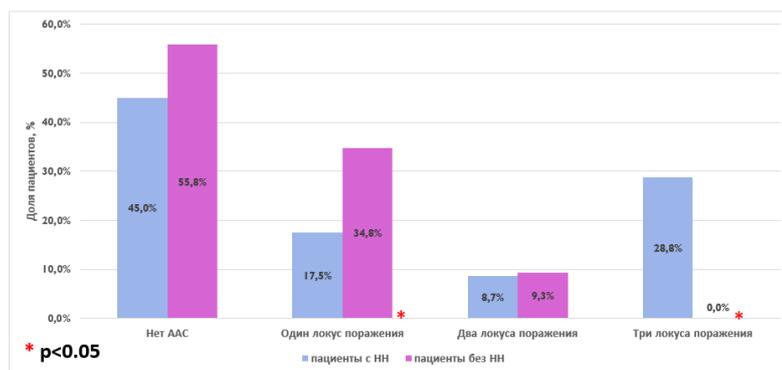


* p<0.05

Рисунок 11 – Динамика клинических симптомов ВП МЭ в сравниваемых группах (n=44)

Таким образом, ВП МЭ у пациентов с НН характеризовалась длительным сохранением снижения сатурации Me 3 дня (IQR 3,00-4,00) & Me 1 день (IQR 1,00-2,00), длительным кашлевым синдромом Me 10 дней (IQR 7,00 – 10,00) & Me 8 дней (IQR 4,00 – 8,00), p<0.05.

Проанализирована частота развития и выраженность ААС в сравниваемых группах (Рисунок 12).



* p<0.05

Рисунок 12 – Количество локусов поражения при развитии ААС в сравниваемых группах (n=123)

Развитие ААС зафиксировано у 44/55 % пациентов с НН, который характеризовался поражением сразу нескольких локусов (поражение ЖКТ, стоматит, слизистые половых органов). У пациентов с нормальным НС зафиксировано ААС в 44,2%, который характеризовался одновременным поражением не более двух локусов, $p < 0.05$.

Изучен объем поражения легочной паренхимы при ВП у пациентов с НН на основании данных рентгенографии органов грудной клетки (Рисунок 13).

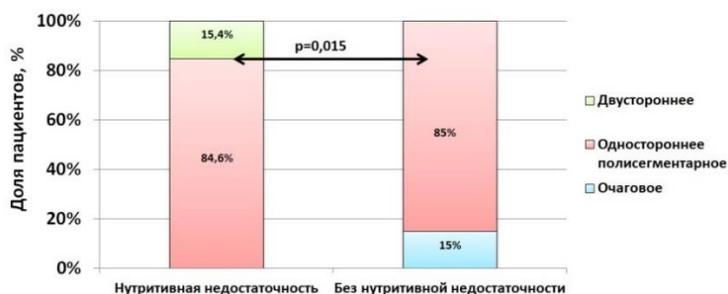


Рисунок 13 – Объем поражения легочной паренхимы у пациентов с НН (n=123)

Ни у одного пациента с нормальным НС при поступлении не зафиксировано развития двустороннего поражения. У 13/15,45% пациентов с НН зафиксировано двустороннее течение ВП, у 67/84,6% - полисегментарное, ни у одного из пациентов – очаговое, $p=0.015$.

Таким образом, для пациентов с НН характерен длительный лихорадочный и кашлевой синдром, снижение сатурации, развитие ААС с несколькими локусами поражения, а также двустороннее поражение легочной паренхимы.

2.2. Особенности гематологических показателей пациентов с внебольничной пневмонией в зависимости от состояния нутритивного статуса

Проанализированы показатели гемограммы при поступлении у пациентов с ВП в зависимости от состояния НС (Таблица 1).

Таблица 1 – Показатели гемограммы при поступлении у пациентов сравниваемых групп (n=123)

Показатель	Пациенты с НН (n=80)		Пациенты без НН (n=43)		p
	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	
WBC (тыс/мкл)	4,80	4,54 – 7,87	8,39	6,50 – 16,53	0,037*
RBC, (тыс/мкл)	4,69 ± 0,71	4,41 – 4,98	4,55 ± 0,79	4,09 – 5,01	0,563
HGB, (г/л)	126,04 ± 13,21	120,70 – 131,38	117,29 ± 14,19	109,09 – 125,48	0,059
PLT, (тыс/мкл)	288,12 ± 73,81	258,30 – 317,93	254,00 ± 89,00	202,61 – 305,39	0,202
палочкоядерные нейтрофилы (%)	6,00	1,00 – 9,50	2,50	1,00 – 4,75	0,002*

Продолжение таблицы 1

сегментоядерные нейтрофилы (%)	58,04 ± 16,27	51,47 – 64,61	46,50 ± 17,64	46,31 – 56,69	0,145
лимфоциты (%)	38,35 ± 16,64	21,63 – 35,07	40,71 ± 18,36	30,12 – 51,31	0,671
моноциты (%)	6,96 ± 4,94	4,97 – 8,96	7,00 ± 3,80	4,80 – 9,20	0,980
базофилы (%)	0,05	0,00 – 2,00	0,05	0,00 – 1,00	0,652
эозинофилы (%)	1,00	0,00 – 3,75	1,00	0,00 – 2,75	0,737
СОЭ, мм/ч	34,38	23,76 – 43,01	17,07	10,41 – 23,73	0,032*

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

У пациентов с НН в гемограмме было характерно развитие лейкопении Me 4,8 (IQR 4,54 – 7,87), сдвиг лейкоцитарной формулы влево (п/я нейтрофилы Me 6,00 IQR 1,00-9,50), более выраженное ускорение СОЭ Me 34,38 (IQR 23,76 – 43,01), p<0.05.

2.3. Результаты исследования аспириатов из ротоглотки пациентов с внебольничной пневмонией в зависимости от состояния нутритивного статуса

У 60 пациентов с ВП (n=30, без НН, n=30 с НН) проведен анализ аспириата из ротоглотки на выделение НК респираторных вирусов и бактерий.

Наиболее часто вирусные агенты обнаружены у пациентов НН (30%&10%). Среди них преобладали РС-вирус (25 %), сезонный коронавирус человека (14,2%) и аденовирус (12,5 %), также преобладало их сочетание. Только бактериальные возбудители у 6/20% детей. Среди бактерий преобладала – гемофильная палочка (5/16,7 %). Среди сочетанных вирусно-бактериальных агентов наиболее часто встречалось выделение РС-вируса и гемофильной инфекции (4/13,3%).

Таким образом, возбудители инфекций органов респираторного тракта выделены у 2/3 обследованных в аспирате из ротоглотки, из них у половины – ко-инфекция. У детей с НН чаще мультивирусное инфицирование.

2.4. Особенности микробиома кишечника у детей с внебольничной пневмонией

Образцы КМ у детей с ВП анализировались до начала АБТ и после ее окончания в сравнении с образцами условно-здоровых детей.

При оценке α -разнообразия по индексам таксономического разнообразия Шеннона и Chaol выявлена тенденция к увеличению таксономического богатства у условно-здоровых пациентов (индекс Шеннона: p=0,109 и индекс Chaol: p=0,789). При оценке β -разнообразия выявлены изменения в сходстве видового состава (Брея-Кертиса: p=0.004) и пропорциях микроорганизмов, p=0.004 (Рисунок 14).

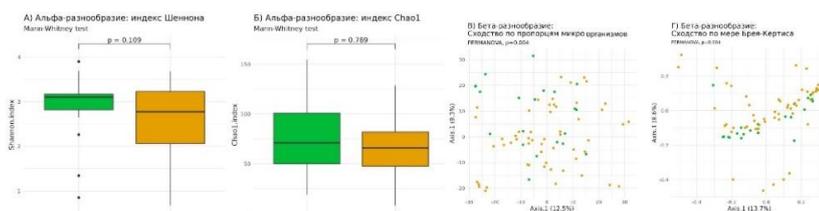


Рисунок 14 – Сравнение микробиома кишечника пациентов с ВП до назначения АБТ и условно-здоровых детей по α -разнообразию и β -разнообразию (n=100)

При развитии ВП происходит однотипная перестройка микробиома кишечника до назначения АБТ, связанная с развитием инфекционно-воспалительного процесса в нижних дыхательных путях. Зафиксировано увеличение представленности бактерий, имеющих патогенный потенциал, таких как условно-патогенный вид *Escherichia coli* и несколько представителей рода *Bacteroides*, снижение содержания бактерий, участвующих в продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и имеющих противовоспалительный потенциал.

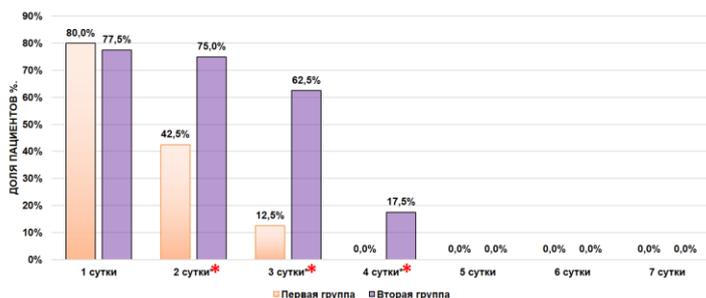
3. ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НУТРИТИВНОЙ СИПИНГОВОЙ ПОДДЕРЖКИ У ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ

В связи с вышеизложенным была обоснована необходимость НП продуктом с содержанием белка 3 г на 100 мл готовой смеси.

Проводилась оценка основных симптомов инфекционного заболевания у детей в сравниваемых группах. Симптомы были разделены: симптомы интоксикации, со стороны респираторного тракта, изменения ЖКТ. Проведена оценка динамики показателей белкового обмена на основании лабораторного обследования и БИП, симптомов ААС.

3.1. Динамика синдрома интоксикации в зависимости от характера нутритивной поддержки

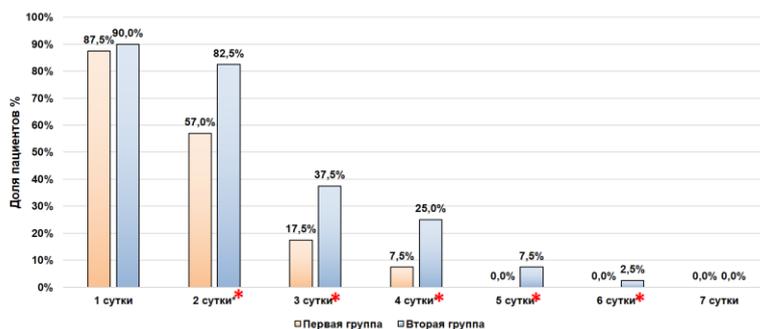
Проанализирована ежедневная динамика лихорадочного синдрома в течение госпитализации (рисунок 15). При поступлении в стационар повышение температуры ($>37.5\text{ C}$) наблюдалось одинаково часто у пациентов сравниваемых групп, уже на 2 сутки доля пациентов с лихорадкой была достоверно ниже в первой группе (42,5% & 75%, $p=0.003$).



* $p<0.05$

Рисунок 15 – Ежедневная оценка доли лихорадящих пациентов сравниваемых групп (n=80)

Со 2 суток применения НП в первой группе зафиксировано снижение доли пациентов, предъявляющих жалобу на снижение аппетита (57% & 82,5%, $p<0,05$) (Рисунок 16).



* $p<0.05$

Рисунок 16 – Ежедневная оценка доли пациентов, имеющих снижение аппетита сравниваемых групп (n=80)

3.2. Динамика респираторных симптомов в зависимости от характера нутритивной поддержки

Сравниваемые группы были сопоставимы по частоте выявления респираторных симптомов на момент поступления в стационар.

Длительность заложенности носа в первой группе составила 2 дня (IQR 0-4 дней), во второй группе 2,5 дня (IQR 1,75-3 дней), $p < 0,001$.

Длительность ринореи в первой группе была меньше, чем во второй группе и составила 2 суток (IQR 1–2 суток) & 3 суток (IQR 2,75–4 суток), $p < 0,001$.

Продолжительность продуктивного кашля в первой группе была меньше, чем во второй группе (Me в основной группе составила 3 суток (IQR 2–4 суток), во второй группе 4 суток (IQR 3–5,25 суток), $p = 0,001$ (рисунок 17).

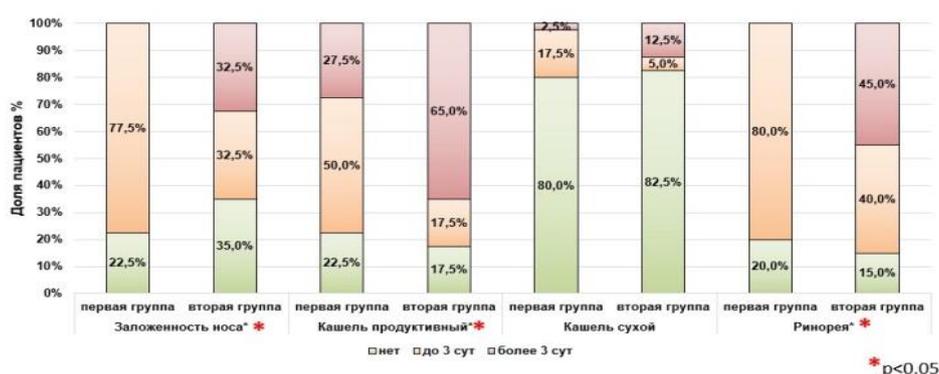


Рисунок 17 – Продолжительность симптомов поражения респираторного тракта в сравниваемых группах (n=80)

Установлено, что заложенность носа, ринорея, продуктивный кашель быстрее купировались у пациентов, получавших НП.

Были изучены сроки купирования аускультативных и перкуторных симптомов ВП у детей в зависимости от диетотерапии (Рисунок 18).

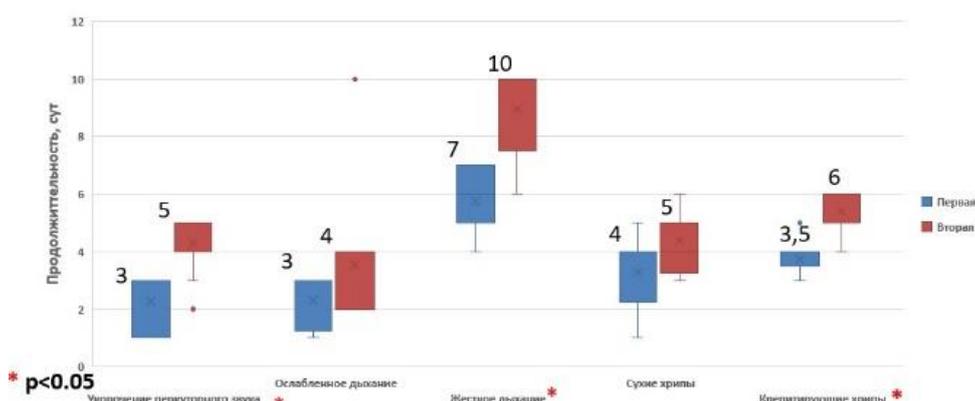


Рисунок 18 – Данные физикального осмотра пациентов с ВП в динамике (n=80)

Установлено, что подключение НП приводит к сокращению сроков перкуторных и аускультативных признаков: укорочение перкуторного звука до 3 суток, жесткое дыхание до 7 суток, крепитирующие хрипы до 3,5 дней.

3.3. Оценка изменений со стороны органов ЖКТ

Проанализировано развитие симптомов поражения ЖКТ, изменение полостного пищеварения по данным копрограммы, изменение слизистых ротовой полости и половых органов у девочек.

Среди пациентов, включенных во второй этап исследования, развитие ААС регистрировали у 44/55% детей с ВП, среди них поражение не только органов ЖКТ 22/50%, но и слизистых ротовой полости 10/22,7% и половых органов у девочек 12/27,3%.



Рисунок 19 – Симптомы со стороны ЖКТ у детей с ВП в зависимости от нутритивной поддержки (n=80)

Среди пациентов первой группы положительная динамика в отношении жалоб на вздутие живота зафиксирована у 19 (47,5%), ухудшения отсутствовали. Во второй группе у 10 (25%) и у 3 (7,5%) соответственно ($p=0,038$). В первой группе отсутствовала отрицательная динамика вздутия живота, вдвое чаще наблюдалась положительная динамика.

Аналогичные изменения наблюдались в отношении диареи. Улучшение наблюдалось у 11 (27,5%) пациентов из первой группы, во второй группе у 2 (5,0%), отрицательная динамика в первой группе отсутствовала, во второй группе отмечалась у 14 (35,0%) детей. При оценке кала по БШ у детей из первой группы зафиксировано отсутствие разжиженного стула при выписке, во второй группе - у 20 (45%).

Пациентам проводилось копрологическое исследование, которое включало оценку основных клиничко-лабораторных синдромов, отражающих нарушение полостного пищеварения: креаторея, стеаторея 1 и 2 типа, амилорея, лейкорея (Рисунок 20).

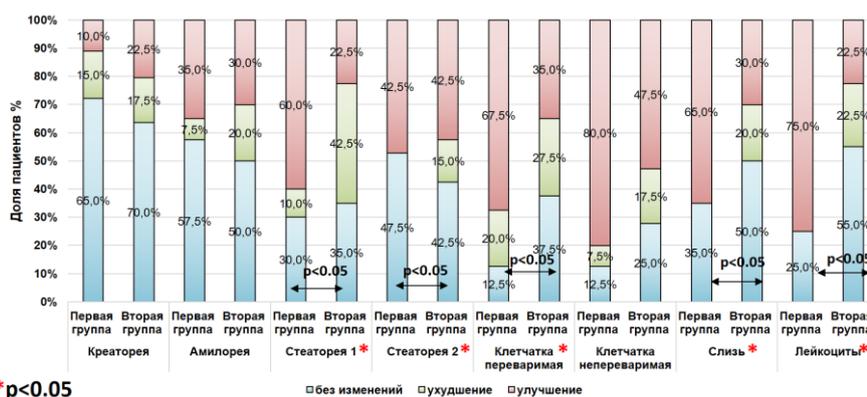


Рисунок 20 – Динамика копрологического исследования сравниваемых групп (n=80)

Назначение сиппинговой НП приводило к уменьшению стеатореи 1 и 2 типа, лейкореи, выделения перевариваемой клетчатки, что свидетельствует о восстановлении ферментативной активности поджелудочной железы (стеаторея 1 типа), купировании симптомов ААС (стеаторея 2 типа, лейкорея, слизь), $p<0.05$.

3.4. Динамика развития ААС

Проводилась оценка состояния слизистых ротоглотки (у мальчиков и девочек) и наружных половых органов у девочек с ВП на фоне приема АБТ (рисунок 21).

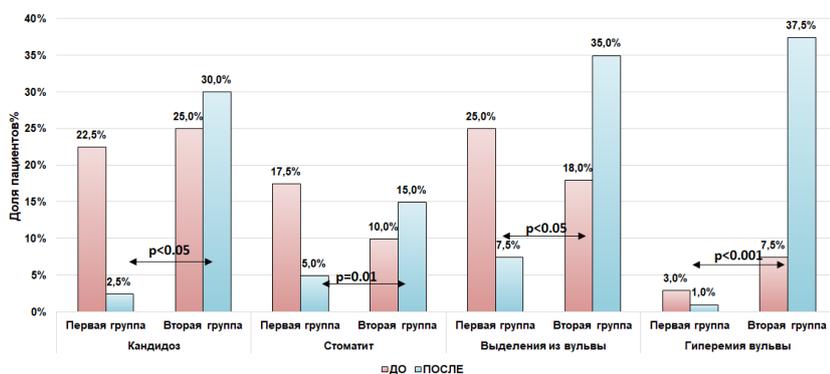


Рисунок 21 – Динамика симптомов поражения слизистых ротовой полости и половых органов сравниваемых групп (n=80)

У пациентов первой группы зарегистрирована положительная динамика в отношении проявлений кандидоза слизистых, явлений стоматита, выделений и гиперемии вульвы, в то время как во второй группе наблюдалось увеличение доли пациентов с данными симптомами на фоне проводимой АБТ.

3.5. Динамика показателей белкового обмена по данным биохимического анализа крови у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от нутритивной поддержки

При анализе уровней сывороточного альбумина на начальном этапе показатели не отличались ($p=0,586$). После проведенного лечения в первой группе уровень альбумина был выше, $Me\ 40,50\ г/л$ (IQR 38,00–45,25) & $38,00\ г/л$ (IQR 35,77–43,15), $p=0,02$. (Рисунок 18)

В первой группе детей достоверно чаще происходила нормализация показателя NRI (37 (92,5%) & 27 (67,5%), $p=0,005$ (Рисунок 22).

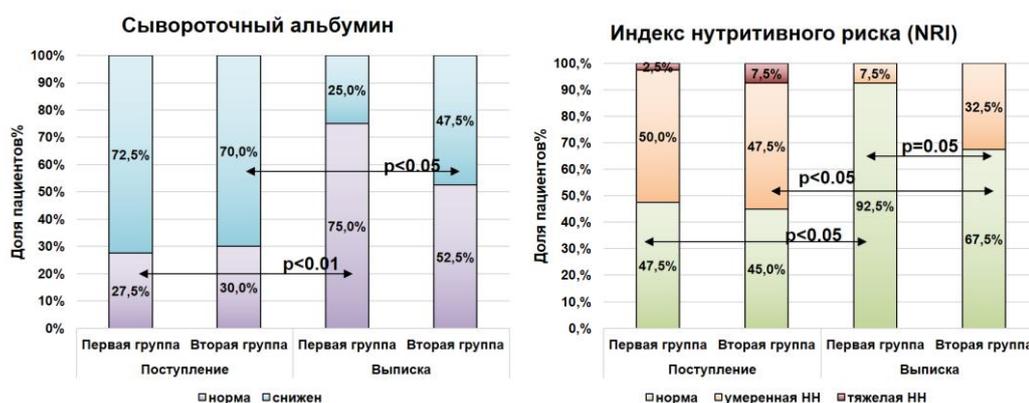


Рисунок 22 – Динамика сывороточного альбумина и NRI сравниваемых групп (n=80)

Подключение сиппинговой НП к рациону питания способствовало нормализации НС пациентов, за счет восстановления биохимических показателей белкового обмена.

3.6. Динамика показателей биоимпедансометрии у детей с ВП в зависимости от нутритивной поддержки

Со вторых суток госпитализации наблюдалось достоверное увеличение АКМ у пациентов первой группы, положительная динамика ЖМ наблюдалась в обеих группах (Рисунок 23).

Таким образом, применение сиппинговой НП у детей в ОЛП приводит к достоверно более быстрой нормализации показателей белкового обмена.

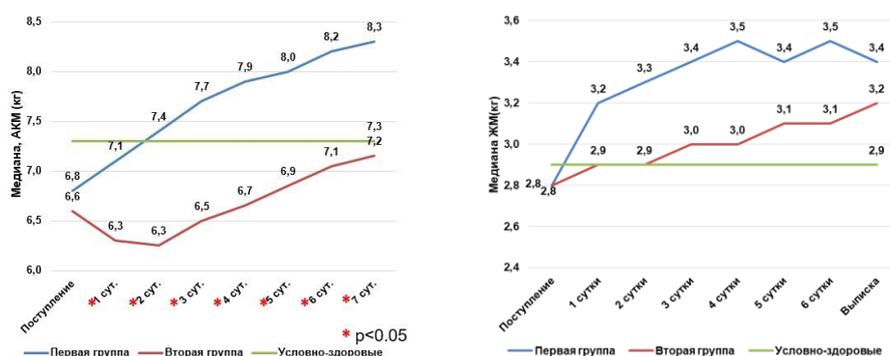


Рисунок 23 – Посуточная динамика АКМ и ЖМ пациентов сравниваемых групп (n=80)

4. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ТАКТИКИ ВЫБОРА РАЦИОНАЛЬНОЙ ДИЕТОТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ СТАРШЕ ТРЕХ ЛЕТ НА ОСНОВАНИИ ОЦЕНКИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА

В ходе проведенного исследования установлено, что у детей с ВП имеется изменение НС. Наиболее информативными показателями для оценки НС пациента являются: оценка z-score ИМТ (программа ВОЗ antro), уровень общего белка и альбумина в сыворотке крови, подсчет NRI, оценка АКМ при проведении БИП.

Всем детям с ВП необходимо комплексное обследование вышеуказанными методами для диагностики НС и нарушений белкового обмена. При выявлении изменений НС необходимо его коррекция включением сиппинговой НП. Расчет объема и вводимой смеси и кратности приемов необходимо производить с помощью формулы Шофилда. Пересчет рациона необходимо проводить ежедневно. Учитывая доказанное влияние продукта на развитие ААС, мы рекомендуем продолжать прием продукта до окончания курса АБТ.

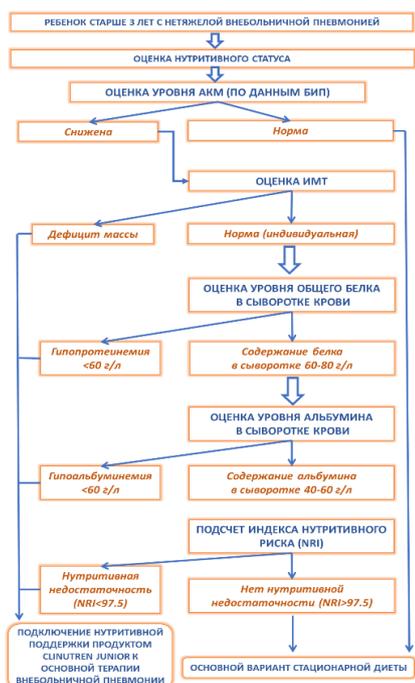


Рисунок 24 – Алгоритм тактики выбора рациональной диетотерапии пациентам старше 3 лет с нетяжелой ВП [разработан автором]

ВЫВОДЫ

1. У 65% детей с внебольничной пневмонией в остром лихорадочном периоде установлено изменение нутритивного статуса за счет нарушения белкового обмена независимо от исходной массы тела и аппетита. Наиболее информативным методом диагностики является комплексный подход (определение биохимических показателей белкового обмена и АКМ по данным БИП).

2. Клинико-лабораторными особенностями внебольничной пневмонии у детей с нарушением нутритивного статуса является двустороннее поражение легких (в 15,4%), длительное снижение сатурации (до 3 суток), длительный кашлевой синдром (до 10 дней), лейкопения, моноцитоз, выраженное ускорение СОЭ, $p < 0.05$. У пациентов с микоплазменной пневмонией в 13,6% случаев развиваются тяжелые нарушения белкового обмена по данным NRI, по сравнению с пневмонией другой этиологией, $p < 0.05$.

3. Микробиом кишечника у детей старше 3х лет с внебольничной пневмонией до назначения антибактериальной терапии характеризуется однотипным изменением бета-разнообразия с преобладанием бактериодов.

4. Включение в рацион питания детей с внебольничной пневмонией нутритивной сиппинговой поддержки продуктом с содержанием белка 3 г/100 мл и про- и пребиотического комплекса (*L.paracasei* 1×10^7 КОЕ/г, *B. Longum* 3×10^6 КОЕ/г) способствует восстановлению показателей белкового обмена на 2 сутки применения, $p < 0.05$; купированию интоксикационного синдрома со 2 суток, $p < 0.05$; катаральных симптомов с 3 суток, $p < 0.05$, сокращению сроков перкуторных и аускультативных признаков: укорочение перкуторного звука до 3 суток, жесткое дыхание до 7 суток, крепитирующие хрипы до 3,5 дней, препятствует развитию ААС 45,4%, $p < 0.05$.

5. Разработан алгоритм тактики выбора рациональной диетотерапии внебольничной пневмонии у детей старше трех лет на основании оценки нутритивного статуса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для проведения своевременной профилактики двустороннего поражения легких и развития дыхательной недостаточности у детей старше 3 лет с нетяжелыми внебольничными пневмониями необходимо динамически оценивать нутритивный статус пациентов, используя комплексный подход (определение АКМ и биохимические показатели белкового обмена).

2. В качестве основного лечебно-профилактического метода диетотерапии внебольничных пневмоний у детей с нарушением нутритивного статуса показано проведение диетотерапии с расчетом величины основного обмена по формуле Шофилда и коррекцией количества питания в зависимости от состояния пациента по методу Крика. Необходим динамический контроль уровня активной клеточной массы для коррекции объема нутритивной поддержки.

3. Пациентам старше 3 лет с внебольничной пневмонией и нарушением нутритивного статуса с целью восстановления показателей белкового обмена, процессов полостного пищеварения, профилактики развития антибиотик-ассоциированного синдрома рекомендуется назначение с первых дней заболевания назначения патогенетически обоснованной диетотерапии, включающей сиппинговую поддержку продуктом Ресурс Клинутрен Юниор.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Изучение механизмов развития нутритивной недостаточности у детей различных возрастных групп с инфекционными заболеваниями вирусной этиологии по данным биохимических показателей белкового обмена и активной клеточной массы при проведении биоимпедансометрии.

2. Изучение клинических особенностей инфекционных заболеваний различной этиологии в зависимости от наличия нутритивной недостаточности.
3. Изучение и разработка схем рациональной диетотерапии у пациентов с инфекционными заболеваниями различной этиологии в зависимости от наличия нутритивной недостаточности.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Кремлевская С.П.**, Музыка А.Д., Барыкин В.И., Мелехина Е.В. ИЗМЕНЕНИЯ НС У ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ. // Лечащий врач. 2022. № 1. С. 18-24.*
2. **Кремлевская С.П.**, Барыкин В.И., Мелехина Е.В. // Журнал инфектологии. НС У ДЕТЕЙ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В ГАУЗ МО ХИМКИНСКУЮ ОБ С ВП. 2022. Т. 14. № 4 S1. С. 47.*
3. **Кремлевская С.П.**, Музыка А.Д., Мелехина Е.В., Фокина В.А., Барыкин В.И., Мирзонов В.А., Горелов А.В. ВЛИЯНИЕ НС НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ПОРАЖЕНИЕМ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА. // РМЖ. Медицинское обозрение. 2020. Т. 4. № 11. С. 691-697.*
4. **Кремлевская С.П.**, Музыка А.Д., Солдатова Е.Ю., Погорелова О.О., Барыкин В.И., Мирзонов В.А., Мелехина Е.В. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНОГО МИКОПЛАЗМОЗА У ДЕТЕЙ В ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ СЕЗОН 2020-2021 ГГ. // Вопросы практической педиатрии. 2021. Т. 16. № 3. С. 37-46.*
5. Яцышина С.Б., Елькин М.А., Мелехина Е.В., **Кремлевская С.П.**, Новиков Д.В., Барыкин В.И., Сабина Т.С. ЭТИОЛОГИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ. // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского. Москва, 2023. С. 255.
6. **Кремлевская С.П.**, Барыкин В.И., Мелехина Е.В. ИЗМЕНЕНИЯ НС У ДЕТЕЙ С ПОРАЖЕНИЕМ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ОСНОВАНИИ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ИМПЕДАНСОМЕТРИИ. //Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены. Материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора. Москва, 2022. С. 158-159.
7. **Кремлевская С.П.**, Барыкин В.И., Мелехина Е.В. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ И УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ. // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского. Москва, 2022. С. 189-190.
8. **Кремлевская С.П.**, Барыкин В.И., Мелехина Е.В. НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В ГАУЗ МО ХИМКИНСКУЮ ОБ С ВП. // Журнал инфектологии. 2022. Т. 14. № 4 S1. С. 47.
9. Погорелова О.О., **Кремлевская С.П.**, Музыка А.Д., Солдатова Е.Ю., Барыкин В.И., Мирзонов А.В., Мелехина Е.В. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ. // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского; IV Всероссийской научно-практической конференции; VI Всероссийского симпозиума. Москва, 2021. С. 130-131.
10. **Кремлевская С.П.**, Погорелова О.О., Музыка А.Д., Солдатова Е.Ю., Барыкин В.И., Мирзонов А.В., Мелехина Е.В. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА МИКОПЛАЗМЕННЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ. // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского; IV Всероссийской научно-практической конференции; VI Всероссийского симпозиума. Москва, 2021. С. 82-83.
11. **Кремлевская С. П.** Микробиом кишечника у детей с внебольничной пневмонией / С. П. Кремлевская, А. Д. Музыка, Е. В. Мелехина // Сборник тезисов III Ежегодной конференции по инфекционным болезням "Покровские чтения", Москва, 30–31 октября 2023 года. – Москва:

*поименованы в перечне ВАК Министерства образования и науки РФ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ОРИ – острая респираторная инфекция

ВП – внебольничная пневмония

АБТ – антибактериальная терапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ИФА – иммуноферментный анализ

РНК –рибонуклеиновая кислота

КМ – кишечная микробиота

БИП - биоимпедансометрия

НС – Нутритивный статус

НН – Нутритивная недостаточность

НП – Нутритивная поддержка

БЭН – белково-энергетическая недостаточность

ААД – антибиотико-ассоциированная диарея

ААС – антибиотик-ассоциированный синдром

ОЛП – Острый лихорадочный период

ОВД – основной вариант диеты