

ФБУН ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

На правах рукописи

КРЕМПЛЕВСКАЯ СОФИЯ ПАВЛОВНА

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ОПТИМИЗАЦИЯ
ДИЕТОТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ

3.1.22. Инфекционные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н. доцент Мелехина Е.В.

Москва – 2024

Оглавление диссертации

ВВЕДЕНИЕ.....	5
1.1. Внебольничные пневмонии у детей: современные представления об эпидемиологии, этиологии и клинике	15
1.2. Значение клинической оценки и современных техник определения нутритивного статуса у детей с инфекционными заболеваниями.....	20
1.3. Изменения кишечной микробиоты у детей с респираторными заболеваниями.....	26
1.4. Современные подходы к исследованию микробиома кишечника	31
1.5. Нутритивная поддержка как полноценная лечебная технология у детей с инфекционными заболеваниями.....	33
1.6. Резюме по главе 1	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Характеристика групп, дизайн исследования.....	38
2.2. Лабораторная и инструментальная диагностика	43
2.2.1. Общеклинические методы	43
2.2.2. Лабораторная диагностика.....	44
2.2.3. Инструментальные методы.....	49
2.2.4. Расчет питания.....	50
2.3. Статистическая обработка данных.....	51
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР ..	54
3.1. Сравнительная оценка индекса массы тела у пациентов с внебольничными пневмониями и условно-здоровых детей	54
3.2. Сравнительная оценка показателей биоимпедансометрии у пациентов с внебольничными пневмониями и условно-здоровых детей	55
3.3. Оценка показателей белкового обмена у детей с внебольничными пневмониями по данным биохимического исследования крови.....	57
3.4. Разработка алгоритма диагностики нутритивной недостаточности у детей с внебольничными пневмониями на основании определения чувствительности и специфичности используемых методов.....	59

3.5. Резюме по главе 3.....	71
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА	72
4.1. Анамнестические данные пациентов с внебольничными пневмониями в зависимости от состояния нутритивного статуса	72
4.2. Клинические особенности внебольничных пневмоний в зависимости от состояния нутритивного статуса	74
4.3. Особенности гематологических показателей пациентов с внебольничной пневмонией в зависимости от состояния нутритивного статуса.....	77
4.4. Результаты исследования аспириатов из ротоглотки пациентов с внебольничной пневмонией в зависимости от состояния нутритивного статуса.....	79
4.5. Особенности микробиома кишечника у детей с внебольничной пневмонией.....	80
4.6. Резюме по главе 4.....	86
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НУТРИТИВНОЙ СИППИНГОВОЙ ПОДДЕРЖКИ У ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ	88
5.1. Динамика клинических симптомов внебольничных пневмоний в зависимости от характера нутритивной поддержки	88
5.1.1. Динамика симптомов со стороны респираторного тракта и данных объективного осмотра.....	89
5.1.2. Динамика синдрома интоксикации в зависимости от характера нутритивной поддержки	91
5.1.3. Влияние нутритивной поддержки на развитие антибиотик-ассоциированного синдрома у детей с внебольничной пневмонией	93
5.1.3.1. Клиническая динамика симптомов поражения ЖКТ	94
5.1.3.2. Изменение состояния слизистых оболочек ротовой полости и урогенитального тракта у детей с внебольничными пневмониями в зависимости от характера нутритивной поддержки	95
5.2. Характеристика нутритивного статуса на основании лабораторных и инструментальных исследований у детей с внебольничными	96

5.2.1. Динамика показателей белкового обмена по данным биохимического анализа крови у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от нутритивной поддержки	96
5.2.2. Динамика показателей копрограммы у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от нутритивной поддержки.....	98
5.2.3. Динамика показателей биоимпедансометрии у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от нутритивной поддержки.....	100
5.2.4. Микробиом кишечника у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от нутритивной поддержки	104
5.3. Резюме по главе 5.....	106
ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ТАКТИКИ НАЗНАЧЕНИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ДЕТЯМ СТАРШЕ 3 ЛЕТ С НЕТЯЖЕЛЫМИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ	107
6.1. Клинические примеры практического применения алгоритма тактики назначения нутритивной поддержки детям старше 3 лет с нетяжелыми внебольничными пневмониями.....	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Наиболее тяжелые формы острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей связаны с поражением нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония) [39]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) внебольничная пневмония (ВП) является одной из лидирующих причин смертности от инфекционных болезней у детей в мире [21].

Большое внимание в настоящее время уделяется изучению этиологии ВП [46]. Для своевременной диагностики и рациональной терапии ВП очень важно знать этиологию и патогенез возникновения клинических симптомов [108]. В связи с чем, изучение ВП, вызванных атипичными возбудителями, приобретает важное значение. К возбудителям атипичных пневмоний относят *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Pneumocystis jirovecii*. Однако, у иммунокомпетентных детей наибольшее значение из данной группы патогенов имеет *M. pneumoniae* [20]. Данный возбудитель способен ускользать из-под иммунной системы человека и характеризуется длительной персистенцией, что способствует затяжному течению заболевания и развитию поздних осложнений заболевания [43].

Известно, что *M. pneumoniae* вызывает не только поражение нижних дыхательных путей, но и среди этиологических факторов ОРИ у детей, ее доля колеблется от 10 до 45%, в зависимости от времени года, эпидемиологической обстановки и возраста пациента [15].

ВП является заболеванием, требующим назначения антибактериальной терапии (АБТ). В результате чего происходят изменения в составе микробиома, приводящие к развитию антибиотик-ассоциированного синдрома (ААС) [34]. Закономерности

взаимосвязанных изменений микробиоты различных эпитопов макроорганизма в ходе АБТ при ВП различной этиологии у детей к настоящему моменту изучены недостаточно. Не разработаны алгоритмы про- и пребиотической поддержки.

Известно, что ВП имеют более тяжелое, осложненное течение у пациентов с белково-энергетической недостаточностью (БЭН), что диктует необходимость ее коррекции [117]. Однако, оценка нутритивного статуса (НС) у пациентов с острым инфекционным заболеванием в настоящий момент не входит в перечень рутинного обследования.

Существует ряд методов оценки компонентов состава тела, к ним относятся: калиперометрия, воздушная плетизмография, подводное взвешивание, метод разведения индикаторов, метод инфракрасного отражения, рентгеновские методы и магнитно-резонансная томография (МРТ) [27]. Однако, одним из наиболее достоверных, неинвазивных методов оценки НС является биоимпедансометрия (БИП), позволяющая оценить широкий спектр компонентов состава тела и оценить скорость метаболических процессов [92].

Степень разработанности темы исследования

Известно, что взаимосвязь между инфекционным процессом и НС является двунаправленной [23]. 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 [92]. Усиливается риск вторичного инфицирования при недостаточном потреблении микроэлементов. [108]. В доступной литературе имеются данные об изменениях НС у детей и взрослых при кишечных инфекциях, хронических патологиях и паразитозах [41]. В свою очередь, изменения НС при ОРИ не описаны в литературе.

Исходя из вышеизложенного, разработка алгоритмов нутритивной поддержки пациентов с ВП в острый лихорадочный период (ОЛП) и в период реконвалесценции

является актуальной и малоизученной проблемой в педиатрии и инфектологии. 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 (снижение активной клеточной массы по данным биоимпедансометрии

и биохимических показателей белкового обмена) 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 снижения активной клеточной массы по данным биоимпедансометрии и биохимических показателей белкового обмена.

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 по данным биохимических показателей белкового обмена 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 подбора рациональной дитетотерапии внебольничных пневмоний у детей старше 3 лет на основании оценки нутритивного статуса, 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 (снижение активной клеточной массы по данным биоимпедансометрии и биохимических показателей белкового обмена).
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 грамотно 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, создана база данных пациентов, а также интерпритация лабораторно-инструментальных данных. Проведена оценка полученных результатов, статический анализ и определена клиническая и научная значимость результатов диссертационного исследования, оформлены обсуждения, 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Внебольничные пневмонии у детей: современные представления об эпидемиологии, этиологии и клинике

Внебольничная пневмония (ВП) – острое инфекционное заболевание, любой этиологии (преимущественно бактериальное), характеризующееся поражениями легких с внутриальвеолярной экссудацией, что проявляется интоксикацией, респираторными симптомами, локальными физикальными изменениями со стороны легких и наличием инфильтративной тени на рентгенограмме органов грудной клетки [10].

ВП представляет собой воспалительное заболевание легких, которое возникает вне стационарных условий или диагностируется в течение первых 48 часов после госпитализации.

С начала 2019 года наблюдался рост заболеваемости вирусными инфекциями нижних дыхательных путей, что привело к увеличению числа случаев ВП. Однако, после 2022 года, заболеваемость ВП начала снижаться. Среди детей в 2022 году зарегистрировано 444,68 случаев ВП на 100 тысяч населения, что превышает средний показатель за прошлые годы. Самый высокий уровень заболеваемости ВП отмечен в возрастной группе 1-2 лет [31]. Проблемы, связанные с диагностикой ВП у детей в раннем возрасте и эффективным лечением, остаются актуальными по сей день.

Заболеваемость ОРИ с поражением нижних дыхательных путей, включая грипп, возрастает в периоды эпидемий. Хотя респираторные вирусы чаще всего выявляются в верхних дыхательных путях, их присутствие не означает причинно-следственную связь с пневмонией и не исключает наличие бактериального патогена.

Респираторные вирусы и патогенные бактерии взаимодействуют как в верхних, так и в нижних дыхательных путях. При сочетанной, вирусно-бактериальной инфекции эти патогены взаимодействуют синергически и, вероятно, усиливают тяжесть ОРИ [63].

Уровень изменчивости микроорганизмов усложняет процесс определения этиологии заболевания, поскольку сбор образцов мокроты у детей проблематичен, и также существует высокий процент колонизации микроорганизмами дыхательных путей у детей без заболеваний [103].

Рассматривается важность вирусов респираторной группы в возникновении ВП у пациентов различных возрастных групп. Опубликованы данные, что самыми распространенными вирусами, обнаруживаемыми в образцах из носо- и ротоглотки у госпитализированных детей с ВП, были риновирус и энтеровирус (18,6%), а также респираторно-синцитиальный вирус (16,8%). Наиболее часто встречающимися бактериями были *Mycoplasma pneumoniae* (8,2%) и *Streptococcus pneumoniae* (2,3%) [58]. В результате проведенных исследований было обнаружено, что наиболее часто встречающимся возбудителем ВП является *M. pneumoniae*, который составляет 32,4% от всех случаев. За ним следуют респираторно-синцитиальный вирус (11,5%), аденовирус (5,0%), вирус гриппа А (4,1%), вирус гриппа В (3,4%), вирусы парагриппа 2 и 3 типов (3,1%), вирус парагриппа 1 типа (2,9%) и метапневмовирус человека (0,3%) [73].

Причины возникновения ВП варьируются в зависимости от возраста ребенка. У детей до 6 лет основным возбудителем является пневмококк, ответственный за более чем половину всех случаев ВП. Атипичные возбудители, такие как *M. pneumoniae*, редко наблюдаются в этой возрастной группе (у 10-15%), еще реже – вызванные *S. pneumoniae* (3-5%). В школьном возрасте доля этих возбудителей увеличивается: *M. pneumoniae* (20-40%) и *S. pneumoniae* (7-24%) [1].

Согласно данным научных исследований, распространенность микоплазменной инфекции варьирует от 9,6% до 66,7% и чаще всего встречается в летние и осенние месяцы. При этом не выявлено явных различий в распространении

инфекции между различными регионами [80]. За последние 10 лет отмечено несколько эпидемических вспышек заболеваемости инфекцией, вызванной *M. Pneumoniae*, которые происходили каждые 4–8 года [62].

В период пандемии SARSCov-2 особое внимание уделялось сочетанию COVID-19 и *M. pneumoniae*, так как сопутствующие бактериальные инфекции являются одной из основных причин смертности. Ко-инфекция с *M. pneumoniae* была изучена как у взрослых, так и у детей [61,74,103].

В Центральной больнице Китая в 2020 г. у 97,5% пациентов с подтвержденным COVID-19 пневмония была вызвана другими возбудителями [59]. В то же время, были опубликованы данные, свидетельствующие о том, что из 174 детей, которые были госпитализированы в ту же больницу с COVID-19, у 32% зарегистрирована ко-инфекция с *M. Pneumoniae* [60]. Известно, что одновременное инфицирование *M. pneumoniae* и SARS-CoV-2 связано с более серьезным протеканием болезни, увеличением концентрации прокальцитонина (ПКТ) и повышенной смертностью среди взрослых [49].

Такие симптомы как боли в голове, непродуктивный кашель, затрудненное дыхание и поражение верхних и нижних дыхательных путей одновременно, являются характерными признаками инфекции, вызванной *M. Pneumoniae* [88]. Тем не менее, нельзя достоверно говорить об этиологии ВП только на основе клинических симптомов или рентгенологических признаков [66]. Опубликованы данные, что существует связь между астматическими приступами у детей и обнаружением *M. pneumoniae* [90]. Согласно информации, содержащейся в иностранной литературе, этот инфекционный организм является одной из причин развития бронхиальной астмы [91].

У микоплазменной инфекции, которая также верхние дыхательные пути, ежегодно наблюдается всплеск заболеваемости, обычно в осенне-зимний период. Наибольшее количество заболевших чаще регистрируется с октября по февраль, но в организованных группах такие эпидемические вспышки могут возникать и летом [110]. В странах Европы регулярно наблюдаются всплески заболеваемости, которые

происходят примерно каждые 3-4 года. Однако во время пандемии COVID-19 было отмечено снижение заболеваемости, предположительно благодаря введению ограничительных мер, таких как разделение детских коллективов в садах и школах, а также использование средств индивидуальной защиты. Это помогло предотвратить передачу инфекции и снизить уровень распространения вируса в популяции. Однако с течением времени, спустя 4 года после начала пандемии, все еще существует риск возникновения эпидемического всплеска [120]. Согласно информации от BIOFIRE Diagnostics 2023, в период с февраля 2021 года по июнь 2023 года было зарегистрировано три увеличения случаев заболеваемости респираторным микоплазмозом [56].

Во время пандемии COVID-19 и после ее завершения наблюдалось изменение эпидемиологической ситуации в отношении инфекции, вызываемой *M. pneumoniae*.

Сложности в клинической диагностике данного возбудителя на амбулаторном этапе связаны с неспецифическими проявлениями заболевания. Среди прямых методов диагностики можно выделить полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и реакцию непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ). Косвенные методы, основанные на определении уровня специфических антител к возбудителю, включают иммуноферментный анализ (ИФА) и реакцию агрегат-гематоагглютинации (РАГА). Считается, что выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) возбудителя методом ПЦР в материале от больного является "золотым стандартом" диагностики. Однако исследование крови методом ПЦР не всегда является информативным, так как у данного инфекционного агента есть короткий период бактериемии. Также возможно обнаружение ДНК возбудителя при исследовании материала мазков из ротоглотки даже при здоровом носительстве [42]. Наиболее информативным является изучение образцов материала, полученных из нижних дыхательных путей с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). Однако данная процедура имеет недостаток быть травматичной, поэтому ее применение не всегда целесообразно при состоянии пациента средней тяжести, а также невозможно в амбулаторной среде.

Во время глобальной пандемии, было выявлено наличие *M. pneumoniae* в различных странах с использованием непосредственных методов обнаружения. В период пандемии новой коронавирусной инфекции уровень обнаружения *M. pneumoniae* был значительно ниже, чем в обычные периоды. Однако, введение ограничительных мер не привело к сокращению числа выделений *M. pneumoniae* при использовании непрямых методов диагностики. Это связано с тем, что антитела к *M. pneumoniae* могут циркулировать в организме в течение длительного времени. Специфические антитела сохраняются месяцы или даже годы после заражения, что значительно дольше, чем ДНК *M. pneumoniae* в верхних дыхательных путях [20].

Поэтому, для более эффективной терапии и предотвращения распространения резистентности, необходимо применять комплексный подход к диагностике ВП. Сочетание прямых и непрямых методов исследования является наиболее эффективным подходом к верификации этиологии ВП. Кроме того, ранняя диагностика ВП, вызванной *M. pneumoniae*, поможет сократить курсы и длительность АБТ. Первичное назначение бета-лактамов антибактериальных препаратов детям с ВП МЭ способствует появлению антибиотик-резистентных штаммов микроорганизмов, поэтому необходимо применять методы диагностики, которые позволяют определить причину ВП. Комбинация прямых и непрямых методов исследования является наиболее эффективным подходом для подтверждения этиологии ВП. Антибиотик-ассоциированный синдром (ААС) связан с формированием антибиотикорезистентности в популяции, поскольку бета-лактамы антибиотики не эффективны против внутриклеточных возбудителей и оказывают негативное воздействие на микробиом кишечника [42].

Существует возможность разработки и внедрения вакцин для борьбы с данной инфекцией. В настоящее время не существует официально зарегистрированных препаратов, которые были одобрены как безопасные и эффективные. Однако, исследования в этой области активно проводятся. Наиболее подробно изучены инновационные методы лечения и профилактики данной инфекции. Например, вакцины, основанные на использовании генетического материала, отвечающего за

синтез антигенов, специфических для данного патогена. Они позволяют организму дать иммунный ответ и предотвратить развитие болезни. Подкожное и внутривенное введение данных вакцин являются наиболее эффективным способом, обеспечивающими максимальное воздействие на иммунную систему. Это делает их перспективными инструментами в борьбе с инфекцией. Вакцины, которые основаны на белках адгезии микоплазмы (P30, P116 и P1), на сегодняшний день считаются эффективными для профилактики и лечения заболеваний, вызванных *M. pneumoniae*. Технические сложности и недостатки, связанные с разработкой, включают в себя необходимость проведения множественных вакцинаций, низкую степень активности иммунной системы и возможность развития иммунных нарушений при повторном заражении *M. pneumoniae*. В будущем и предстоит решить все эти проблемы для обеспечения успеха в борьбе с этими заболеваниями и разработки эффективных и безопасных вакцин [68].

1.2. Значение клинической оценки и современных техник определения нутритивного статуса у детей с инфекционными заболеваниями

Нутритивный статус (НС) представляет собой совокупность физиологических и биохимических показателей, характеризующих состояние питания организма [2].

Зарубежные авторы часто используют термин "malnutrition". Недостаточное потребление белка может привести к нарушениям НС: уменьшается как мышечная масса, так и жировая ткань, но одна из этих изменений может быть более выраженной, чем другая [8].

Согласно отчету ВОЗ, показатели состояния НС всемирно измеряются с использованием стандартных отклонений ИМТ. Нормальное значение SDS ИМТ составляет ± 1 . Если ИМТ превышает значение $+1,1$ SDS, это указывает на наличие избыточной массы тела. Снижение ИМТ ниже $-1,1$ SDS свидетельствует о дефиците массы тела. SDS [29].

В российской литературе существует термин "гипотрофия", который может быть рассмотрен как синоним современного термина "белково-энергетическая недостаточность" (БЭН). Этот термин описывает недостаточное питание детей, что приводит к замедленному или прекращенному росту, уменьшению подкожного жира, нарушению пропорций тела, нарушению обмена веществ, ослаблению иммунитета и общей слабости организма. Также такое состояние может способствовать развитию различных инфекционных и неинфекционных заболеваний, задержке физического и нервно-психического развития [2].

БЭН оказывают влияние на ответ иммунной системы организма, вызывая изменения в ее защитных процессах. Они также приводят к изменениям в составе крови и структуре органов иммунной системы. Также отмечаются функциональные изменения, такие как уменьшение миграции и распространения клеток, а также ухудшение фагоцитоза и активности против бактерий и грибков, а также изменения в производстве активных форм кислорода [75].

Разнообразные алиментарные факторы могут привести к нарушениям НС у ребенка. К таким факторам относятся нерациональное питание, как в количественном, так и в качественном отношении, а также неправильное переключение на «взрослый» стол – это первичная причина нарушений НС. Нарушение пищеварительных и метаболических процессов (ферментная недостаточность, синдром короткой кишки, болезнь Крона и другие патологии желудочно-кишечного тракта, а также врожденные нарушения метаболизма) также могут быть причиной нарушений НС. Несоответствие между потребностью и поступлением питательных веществ при различных заболеваниях и состояниях, таких как заболевания центральной нервной системы, пороки развития, травмы, оперативные вмешательства, онкологические заболевания и инфекционные заболевания, включая частые заболевания у детей, также может вызывать нарушения НС.

Известно, что оптимальное функционирование НС играет важную роль в процессе развития, поддержания и формирования иммунного ответа [119]. Недостаток микроэлементов может привести к снижению эффективности иммунной

системы и нарушению ее функций, поэтому важно обеспечивать организм достаточным количеством микроэлементов для поддержания надлежащего функционирования иммунной системы. Инфекционные заболевания и нутритивная недостаточность тесно связаны между собой. Болезнь способствует развитию недостатка питательных веществ, а также усиливает потребность в микроэлементах [87].

Известно, что свыше 170 белков, которые участвуют в защите организма человека от инфекционных агентов, требуют наличия нутриентных кофакторов [12].

В ходе инфекционного заболевания изменение потребления макро- и микронутриентов негативно влияет на защитные функции организма человека. Это приводит к уменьшению иммунных реакций и повышению риска возникновения осложнений и тяжести заболевания. Структура тела, включая низкую мышечную массу или избыток жировой ткани, всегда связана с ухудшением прогноза при различных заболеваниях [65].

При анализе воздействия заболеваний различных органов и систем на НС важно помнить, что состояние жировой массы тесно связано с уровнем энергии, а состояние мышечной массы зависит от белкового обмена. Рост ребенка напрямую зависит от достаточного потребления белка. Если ребенок не получает достаточно белка из пищи, то его организм использует белок для удовлетворения энергетических нужд, что может привести к развитию саркопении [94]. Белок является необходимым элементом для поддержания здоровья и иммунной системы. Поэтому, важно уделять особое внимание употреблению белковых продуктов, так как они способствуют синтезу антител и белков острой фазы воспаления, что в свою очередь укрепляет иммунный ответ организма. Во всем мире существует проблема подбора НП у пациентов с ОРЗ в зависимости от возраста и тяжести состояния. Исследование, проведенное в 2018 году и опубликованное в зарубежной литературе, выявило недостаток знаний у медицинских работников в этой области, а также нехватку и неполноту клинических протоколов и рекомендаций [92].

Опубликованы данные, что диета с низким содержанием белка показала повышенную восприимчивость организма к инфекционным заболеваниям дыхательных путей по сравнению с группой мышей, питавшихся высокобелковой диетой. Это наблюдение свидетельствует о том, что питание может играть значительную роль в возникновении таких заболеваний, из-за недостаточного содержания белка и заражения гриппом, данная группа животных была более подвержена респираторным вирусам, что привело к высокой смертности. Это произошло из-за нарушения формирования антител, специфических для вируса, и ответов CD8⁺ Т-клеток. Недостаток протеина в пище, употребляемой мышами, усилил тяжесть проявления гриппа, который связан с нарушением функции вирус-специфического интерферона 1 типа и ответов НК-клеток [71].

Однако, активация TLR-4 вследствие избыточного потребления насыщенных жирных кислот приводит к постоянному воспалительному процессу и изменению иммунного ответа на инфекции, что приводит к его ослаблению. Нехватка необходимых микроэлементов может способствовать проникновению и распространению вредоносных микроорганизмов, увеличивать вероятность возникновения вторичных инфекций, изменять ход заболевания и влиять на его прогноз [106]. Во время инфекционного процесса, развивается интоксикационный синдром, который не только снижает аппетит, но и негативно влияет на обмен веществ микроэлементов, изменяя процесс усвоения питательных веществ [54].

Исследованы изменения НС у детей, страдающих острыми кишечными инфекциями и диареей. У пациентов с нарушениями НС вероятность заражения ротавирусной инфекцией была на 0,66 выше, чем у детей с нормальным питанием (95% доверительный интервал: 0,42, 1,0; $p = 0,07$) [93]. Известно, что возникновение клинических симптомов у детей раннего возраста может зависеть от их исходной массы тела. У пациентов с избыточной массой тела симптомы развиваются более постепенно и продолжительно сохраняются, в то время как у детей с недостаточной массой тела они проявляются более резко, но их длительность короче [14]. В доступной литературе не опубликовано работ, связанных с ОРИ.

Следовательно, недостаточное питание в раннем детстве приводит к недостатку необходимых энергии и питательных веществ для нормального физического, психического и интеллектуального развития организма. Питание, несбалансированное и не содержащее необходимых витаминов микроэлементов, может ослабить защитные функции организма. Антиоксидантная система организма играет важную роль в поддержании стрессоустойчивости и предотвращении хронических заболеваний у детей. Недостаток питательных веществ может нарушить формирование и функционирование иммунной системы, что приводит к недостаточной защите организма от воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды [100].

Согласно «Национальной программе оптимизации питания детей первого года жизни в Российской Федерации» (2019), оценка физических характеристик здоровых новорожденных должна проводиться в соответствии с «Нормами роста детей, разработанными ВОЗ» (2006). Физическими характеристиками являются: масса в соответствии с возрастом, рост (длина тела) в соответствии с возрастом, масса тела в соответствии с ростом (длиной тела), индекс массы тела в соответствии с возрастом, а также окружность головы и плеча [6].

Тем не менее, нельзя полагаться только на рутинные антропометрические показатели для определения питательного состояния детей. У большинства исследуемых детей до возникновения острой инфекционной болезни наблюдаются определенные отклонения в пищевом статусе [41].

Одним из лабораторных критериев состояния НС и белкового обмена является индекс нутритивного риска (NRI). В зарубежной литературе были опубликованы результаты использования этого критерия в гериатрии. Было показано, что низкий NRI связан с развитием когнитивных нарушений после ишемического инсульта через 3 месяца [51]. Также NRI используется в качестве индикатора возникновения осложнений у пожилых пациентов, получивших травму [114]. Также индекс, который широко применяется в онкологической практике для оценки рака желудка, указывает на то, что его уменьшение является независимым прогностическим фактором для

плохой 5-летней общей выживаемости [96]. Известно также, что этот показатель является независимым прогностическим фактором для развития послеоперационных осложнений, возникших после хирургического лечения рака желудка, а также у пациентов с диссеминацией процесса [97].

Несмотря на выявляемый дефицит питательных веществ при оценке фактического рациона питания, чтобы убедиться о наличии первичной НН у ребенка необходимо провести дополнительное обследование. Зачастую различные соматические и инфекционные заболевания приводят к нарушению пищевого поведения, тем самым между первичной и вторичной недостаточностью питания формируется связь [25].

Биоимпедансометрия (БИП) представляет собой инновационный и надежный способ определения состава организма. Она позволяет оценить процентное содержание жировой, активной клеточной и скелетно-мышечной массы, а также уровень гидратации [3].

БИП – это современный неинвазивный метод оценки состава тела, который сочетает в себе как антропометрические параметры, так и компоненты электрического импеданса участка тела. Активное сопротивление определяется жидкостями в теле (клеточной и внеклеточной), а реактивное сопротивление – клеточными мембранами.

Исследование проводится с помощью специального прибора (биоимпедансметр), ранее использовавшийся в медицине для точного подсчета доз лекарственным препаратами у ургентных пациентов в отделении реанимации. В настоящее время этот метод оценки состава тела широко применяется в различных областях медицинской практики [4]. На сегодняшний день у пациентов, находящихся в реанимации, этот метод используется для контроля и планирования проведения инфузионной терапии. При циррозе печени, его применение позволяет предсказать вероятность возникновения клинических осложнений и оценить шансы на выживание [86]. Также используется при выявлении инсулинорезистентности при

диспансеризации населения и выявления групп с повышенным риском развития метаболического синдрома [37].

Таким образом, изменение НС пациентов с ОРИ с одной стороны не вызывает сомнения, с другой стороны малоизучено. Важно отметить, что изменения питательного статуса до начала острого инфекционного процесса могут отрицательно сказываться на течении и исходах заболевания, особенно у детей. Однако, на данный момент нет надежных данных о том, какие объективные показатели питательного статуса можно использовать для оценки пациентов в период заболевания ОРИ.

1.3. Изменения кишечной микробиоты у детей с респираторными заболеваниями

Доказана связь между микробиотой кишечника и состоянием легких. Различные факторы, такие как неправильное питание, инфекции, хронические заболевания, применение АБТ и другие внешние воздействия, могут изменять состав микробиома и способствовать развитию воспалительных процессов. Это приводит к нарушению барьерных функций кишечника, уменьшению численности нормальной микрофлоры и снижению конкуренции с патогенными микроорганизмами, вызывающими воспаление. В результате этого утяжеляется основное заболевание [44].

Изменения в составе кишечной микробиоты не только воздействуют на активный рост условно-патогенных микроорганизмов, но также способны оказывать значительное влияние на иммунный статус и функции организма-хозяина [105].

Кишечная микробиота играет важную роль в развитии иммунных тканей, ассоциированных со слизистой оболочкой. Она способна стимулировать развитие иммунных тканей, ассоциированных с кишечником, таких как Пейеровы бляшки, брыжеечные лимфатические узлы и изолированные лимфоидные фолликулы. Лимфоидные ткани кишечника, являющиеся вторичными, играют важную роль в

поддержании здоровья, особенно для В-клеток, которые производят IgA для борьбы с патогенными микроорганизмами и их нейтрализации [53].

Изменения в составе микробиома кишечника могут быть связаны с более высокой воспалительной реакцией и тяжестью инфекции. Также было доказано, что изменения в микробиоме кишечника могут влиять на развитие острого инфекционного процесса органов респираторного тракта у младенцев, возможно, через изменение иммунного ответа организма. Эти результаты подчеркивают важность раннего формирования здорового микробиома кишечника у младенцев для предотвращения развития острой инфекции и поддержания респираторного здоровья. В случае умеренной и тяжелой инфекции, состав микробиома кишечника пациентов отличается от здоровых младенцев. У детей, страдающих от тяжелой формы РС-инфекции наблюдается снижение числа микроорганизмов рода *Moraxellaceae*, и увеличение таких микроорганизмов как: *Clostridiales*, *Odoribacteraceae*, *Lactobacillaceae* и *Actinomyces*. В раннем возрасте выявлены четыре основные категории микроорганизмов, преобладающих в кишечном тракте здоровых детей: *Escherichia* - доминирующий профиль (30%), *Bifidobacterium* - доминирующий профиль (21%), *Enterobacter / Veillonella* - доминирующий профиль (22%) и *Bacteroides* - процент доминирующего профиля составляет 28%. Тем не менее, у детей, страдающих от бронхита, происходят следующие изменения в преобладающих таксонах: *Enterobacter / Veillonella* - доминирующий профиль (15%) и *Bacteroides* - составляет 44%. Исследователи предположили, что преобладание *Bacteroides* в кишечнике у младенцев, является фактором, увеличивающим риск развития бронхита [113].

Продолжительное использование пробиотических препаратов заметно уменьшает вероятность заболевания ОРИ и способствует сокращению времени проявления клинических симптомов и приема АБТ у детей [99].

Опубликованы данные о различиях в сосатве микробиома кишечника страдающих рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей, детей, получавшие пробиотические препараты и детей, не получавших пробиотики.

Результаты показали, что состав кишечной микробиоты в группе детей с рекуррентными инфекциями отличается от состава у здоровых детей. Анализировались образцы кала у пациентов из четырех групп: здоровые дети, пациенты с клиническими симптомами ОРЗ, купировавшихся в течение трех суток, пациенты с клиническими симптомами ОРЗ длительностью более четырех суток, получавшие стандартную симптоматическую терапию, пациенты с клиническими симптомами ОРЗ длительностью более четырех суток, получавшие в течение 2 последующих месяцев пробиотический препарат, содержащий четыре вида штаммов (*Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecalis* и *Bacillus cereus*). Количество бифидо- и лактобактерий в группе пациентов, получавших пробиотический препарат, было достоверно выше по сравнению с другими группами. В течение наблюдаемого периода средняя частота респираторных инфекций и применения антибактериальных препаратов существенно снижалась, а также сокращалась продолжительность симптомов, таких как лихорадка, кашель, и продолжительность применения антибактериальных препаратов при каждом эпизоде [48].

Респираторные инфекции приводят к изменениям в составе кишечной микробиоты, что влечет за собой изменения в функциональности кишечника. Кроме того, дисбаланс в кишечной микробиоте усугубляет течение респираторных заболеваний, влияя на состав микробиоты в легких и являясь неблагоприятным прогностическим фактором [83].

Изменения кишечной микробиоты характеризуются не только избыточным ростом условно-патогенных микроорганизмов, но оказывают широкое влияние на иммунный статус и функции организма-хозяина. Изменение соотношения *Firmicutes* и *Bacteroidetes* напрямую влияет на способность кишечной микробиоты переваривать клетчатку. Это влияет на количество короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в крови, которые обладают противовоспалительными свойствами и влияют на миграцию иммунных клеток, их сцепление, экспрессию цитокинов, а также

клеточную пролиферацию, активацию и апоптоз посредством активации сигнальных путей (NF- κ B) и ингибирования гистондеацетилазы [106].

Зарубежные исследования содержат информацию о том, что у детей, страдающих от инфекции, вызванной *M. pneumoniae* наблюдается изменение микробиома кишечника [78].

Возбудитель SARS-CoV-2 активизирует рецепторы ACE2 в кишечнике, что приводит к возникновению воспалительного процесса, изменениям в составе микробиома и появлению симптомов, связанных с поражением органов пищеварительной системы [118]. Методом 16s секвенирования рРНК проанализирована кишечная микробиота у пациентов с острой новой коронавирусной инфекцией (выделение в мазке из ротоглотки РНК SARSCov2), пациентов, недавно перенесших COVID-19 (с выделением в сыворотке крови anti-SARSCov2 IgG) и условно-здоровых. Профиль микробиома фекалий пациентов с COVID-19 был сходным, но значительно отличался от условно-здоровых, $p < 0,001$. Микробное разнообразие фекалий у пациентов с COVID-19 в стадии выздоровления восстанавливалось (индекс Шеннона, $p < 0,05$), но было значительно меньше по сравнению со здоровыми пациентами, $p < 0,001$ [47].

За последние несколько лет наблюдается увеличение использования АБТ во всем мире на 36%. Это приводит к росту антибиотикорезистентности и возникновению негативных последствий, в частности, повреждению органов желудочно-кишечного тракта [17]. В дополнение к явным достижениям антибактериального лечения, возможно возникновение антибиотикорезистентности, аллергических реакций на лекарства, токсических осложнений, суперинфекций и нарушений микробиологической экологии в организме человека [40]. В последние годы в научной литературе появилась новая концепция, которая называется «сопутствующий ущерб от антибиотиков» (collateral damage). Согласно современным идеям, этот термин используется для описания нежелательных экологических последствий применения антимикробной терапии [22]. В 2016 году термин ААС был введен Плоскиревой А.А. для описания состояния, при котором АБТ вызывает

разнообразные патологические изменения в организме человека. При этом эти изменения проявляются в различных органах и системах, их характер и степень схожи, что объясняет появление не только таких симптомов, как диарея, а также других внекишечных признаков ААС: симптомы, которые проявляются в органах дыхательной и мочеполовой системы, а не в кишечнике [34].

Кишечная микробиота играет важную роль в поддержании иммунной системы и защите организма от внешних факторов. Ослабление ее разнообразия и функций может привести к нарушению баланса в организме и повышенной восприимчивости к инфекциям, в том числе *Clostridioides difficile* [77]. Согласно результатам разных исследований, у 5–30% пациентов, получавших АБТ, возникает антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) [55]. Термин включает в себя учащение кратности дефекаций от трех эпизодов в день в течение двух последовательных дней со дня назначения АБТ, либо в промежутке от двух до шести недель после его окончания при отсутствии других инфекционных факторов [99]. Таких как, например, *C. Difficile* - ассоциированная инфекция (КДАИ). У госпитализированных в стационар пациентов наибольшую опасность представляет рецидивирующая КДАИ, которая встречается на фоне применения АБТ. Существует мнение, что устойчивость к *C. Difficile* у здоровых людей связана с защитными механизмами кишечной микробиоты [64].

Избыточное размножение патогенных бактерий в кишечнике является одной из главных причин развития диарейного синдрома при использовании АБТ, так как они подавляют рост нормальной микрофлоры кишечника [16], вместе с собственными нежелательными последствиями АБТ и диареей, вызванной нарушением обмена веществ желчных кислот и углеводов в кишечнике [85].

В соответствии с результатами ранее проведенных исследований до текущего года, применение про- и пребиотиков эффективно предотвращает развитие ААД. [79].

1.4. Современные подходы к исследованию микробиома кишечника

Большинство микроорганизмов сосуществуют в сложном сообществе, называемом микробиотой, в состав которого входят бактерии, археи и грибы, но также включает в себя вирусы и фаги. Кишечная микробиота (КМ) не является исключением и образует плотную экосистему, в которой преобладают бактерии [101]. В составе микробиома кишечника изучено и описано 2 типа разнообразия: α -разнообразие (в пределах одного образца) и β -разнообразие (между отдельными образцами) [69]. Большая часть микроорганизмов нормальной микробиоты представители следующих родов: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria и Proteobacteria. В свою очередь Firmicutes и Bacteroidetes составляют более 90% бактериальной популяции в толстой кишке, где плотность микробиоты наибольшая. При этом представители типов Actinobacteria и Proteobacteria практически всегда присутствуют в составе микробиоты в относительно небольшом содержании [70].

С самого момента рождения КМ продолжает развиваться вместе с макроорганизмом. Поэтому, развитие сообщества микроорганизмов играет важную роль в формировании иммунной системы человека [115]. Развитие кишечной микрофлоры (КМ) определяется факторами, включая условия окружающей среды, рацион питания и образ жизни хозяина [72].

Оценку состава и разнообразия КМ выполняют с использованием генетических и метагеномных технологий, которые являются культурально независимыми и получили значительное развитие в последние годы. В числе методов, используемых для исследования КМ, можно выделить:

1. Для выращивания разных видов бактерий используется культуральный подход, который включает в себя применение специально подобранных питательных сред. Этот метод обладает недостатками, такими как высокая сложность и стоимость, трудности с выбором питательных сред для поддержания роста анаэробных бактерий

и необходимость определения видов множества микроорганизмов, которые развиваются на этих средах [52].

2. Метод ПЦР, известный как полимеразная цепная реакция, является процессом, который позволяет воспроизвести ДНК путем полимеразной нуклеотидной репликации. специфической последовательности, которая характеризует определенный вид микроорганизмов. Тем не менее, из-за их высокой чувствительности существует вероятность получения ложноположительных результатов, а также возможность усиления сигнала от умерших микроорганизмов, что может привести к получению ложноотрицательного результата [109].

3. Полногеномное секвенирование, которое включает изучение последовательности ридов всех ДНК, выделенных от микроорганизмов, не выращенных в культуре, имеет определенные препятствия для применения в клинической практике. Эти ограничения включают высокую стоимость, сложность анализа полученных данных и отсутствие полных баз данных по некоторым микробиотам [67].

4. Масс-спектрометрия является методом идентификации видов микроорганизмов на основе их "метаболического отпечатка". Однако этот метод применяется только к определенным белкам, которые были обнаружены в ранее секвенированных микроорганизмах [32].

5. Секвенирование геномов 16s рибосомальная рибонуклеиновая кислота (РНК) - один из самых популярных способов, применяемых для таксономической идентификации и оценки разнообразия видов прокариот (Guarner, 2015). Поскольку это наиболее стабильная часть генетического материала микроорганизма, которая позволяет определить его принадлежность к определенному виду [84]. Другие методы позволяют определить принадлежность исследуемых культур бактерий к 17 родам и 20 видам. Благодаря методу секвенирования ДНК по фрагменту гена 16S рРНК, можно установить, что эти же культуры принадлежат уже к 23 родам и 44 видам [18]. Данный метод служит стандартом для оценки состава микробиоты. Он позволяет получить информацию о филогенетических характеристиках микроорганизмов в

сообществе, но не раскрывает функциональные особенности, закодированные в остальной части генома. В то же время, анализ метагенома или геномов конкретных представителей микробного сообщества позволяет выявить потенциальные функции, выполняемые этим сообществом [112].

Оценка микробного разнообразия основывается на двух показателях: α - и β -разнообразии. α -разнообразие отражает вариации внутри одной выборки, в то время как β -разнообразие отражает вариации между разными выборками [82]. Чаще всего определяются в порядке возрастания родства, от типа к роду. Однако в некоторых исследованиях также применяется анализ на уровне конкретных видов [111].

Индексы биоразнообразия:

1. Шеннон описывает степень равномерности распределения различных видов микроорганизмов в образце.
2. Chao1 является методом оценки числа различных микроорганизмов в пробе;
3. PCoA является методом анализа β -разнообразия Эйтчисона, который оценивает различия между образцами на основе соотношений основных микроорганизмов.
4. Анализ PCoA для измерения β -разнообразия Брея-Кертиса позволяет оценить различия между образцами на основе распределения всех обнаруженных видов.
5. Метод PCoA применяется для оценки различий между образцами на основе соотношений всех обнаруженных видов, что отражает β -разнообразие Брея-Кертиса.

Изучение механизмов и характера изменений при ААС остается актуальным. Регулирование КМ с помощью диеты или пробиотиков и пребиотиков — предмет дальнейших научных исследований.

1.5. Нутритивная поддержка как полноценная лечебная технология у детей с инфекционными заболеваниями

Нутритивная поддержка используется для поддержания оптимального питательного состояния у пациентов, у которых есть ограничения в приеме пищи или усвоении питательных веществ. Это может быть вызвано различными причинами,

такими как хронические заболевания, травмы, хирургические вмешательства или другие медицинские состояния. Нутритивная поддержка обеспечивает организм необходимыми питательными веществами, чтобы поддерживать его функции и способствовать заживлению и восстановлению [24].

Сипинг, также известный как пероральное энтеральное питание (ПЭП), представляет собой прием специальных питательных смесей, которые содержат все необходимые макронутриенты (протеины, жиры, углеводы), а также витамины и микроэлементы, очень маленькими глотками [45].

Согласно некоторым авторам, инфекционные заболевания могут быть рассматриваемы как фактор, который способствует вторичной недостаточности питания из-за усиленного катаболизма [8]. Хороший питательный статус у пациентов способствует более быстрому восстановлению, как при наличии инфекционных, так и при неинфекционных заболеваниях [35]. Частота вторичных бактериальных инфекций урогенитального и респираторного тракта у пациентов, которые были госпитализированы с различными травмами, была связана с уровнем альбумина в крови. У пациентов с низким уровнем альбумина эта частота составила 48%, в то время как у пациентов с нормальным уровнем альбумина она была 28% ($p < 0,001$) [Error! Bookmark not defined.]. Следовательно, умеренное употребление белка играет важную роль в предотвращении развития вторичной инфекции [116].

В зарубежной литературе представлены два исследования, где была применена нутритивная поддержка с целью предотвращения развития инфекций, которые возникают вне стационара. Прием микроэлементов и комплексных витаминов сокращал продолжительность инфекционных заболеваний, вызванных вирусами и бактериями, у пожилых пациентов [119].

В случае инфекционного процесса у детей наблюдается однотипное изменение обмена веществ, которое объясняется сочетанием увеличенной потребности организма в энергии и белково-энергетических субстратах, а также способностью тканей переносить их усвоение [68]. В связи с интенсивностью распространения инфекции наблюдается ухудшение питательного состояния [95]. Важно обеспечить

детей сбалансированным питанием во время развития инфекционных процессов [Error! Bookmark not defined.]. Выделены основные методы в ступенчатой диетотерапии острых кишечных инфекций, такие как: последовательность шагов, возраст ребенка, степень тяжести состояния [35].

Опубликованы данные о быстрой нормализации массо-ростовых показателей за 8 недель коррекция питания у 200 детей (возрастом 3-4 года) с БЭН, уменьшению длительности симптомов ОРИ, улучшению аппетита и физической активности на протяжении 48 недель наблюдения [81].

Авторами описаны данные исследования с участием 345 детей (1 год - 10 лет) с БЭН. Дети в течение 6 месяцев получали различные пищевые волокна в составе нутритивной поддержки (в среднем около 40ккал/кг/сут): смесь с пищевыми волокнами с различной калорийностью (55% и 39% ккал/мл) или другое питание с пищевыми волокнами (6%). В результате чего зафиксировано увеличение всех измеряемых показателей роста и веса (рост и вес по возрасту, соотношение веса к росту и индекс массы тела) ($p < 0,001$), улучшение аппетита пациентов. Авторы также показали, что пищевые волокна в составе нутритивной поддержки оказывают положительное влияние на моторику ЖКТ. Доля пациентов с нормальной частотой дефекации и характером стула увеличилась с 70,3% до 92,8% к концу исследования ($p = 0,004$) [76].

В России проведены исследования, которые доказали положительное влияние дополнительной нутритивной поддержки у детей в возрасте от 5 до 9 лет в отношении рецидивирующей респираторной патологии и улучшения антропометрических данных. Более того, использование данной программы приводит к значительному улучшению всех показателей качества жизни детей [9].

Таким образом, адекватная коррекция нарушений НС играет важную роль в нормальном росте и развитии ребенка, улучшает когнитивные свойства, повышает устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям окружающей среды. Компетентная и своевременная нутритивная поддержка является неотъемлемым фактором в сохранении здоровья и улучшении качества жизни детей [25].

Оценка НС пациента и своевременное назначение НП с учетом характера и тяжести заболевания, степени выраженности нутритивных нарушений позволят повысить эффективность лечения, уменьшить частоту осложнений и расходы на лечение [38].

Для достижения наилучшего результата требуется адекватная оценка показателей недостаточного питания и разработка протокола нутритивной поддержки, который будет основываться на обосновании выбора метода питания, расчете необходимого объема пищи, способе ее ввода и показателях эффективности. Данное исследование посвящено решению этой проблемы.

1.6. Резюме по главе 1

За период пандемии отмечался рост заболеваемости ВП, в том числе среди детского населения несмотря на то, что за 2022г заболеваемость снизилась в 2,8 раза, она по-прежнему превышает средний многолетний показатель. В этиологической структуре пневмоний у детей среди бактериальных возбудителей *M. pneumoniae* занимает до 40% (Atkinson T.P., Waits K.B. 2018г.) 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 Sauter 2022г.).

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 3 лет данный вопрос мало изучен.

Существует проблема объективной оценки состояния нутритивного статуса пациентов детского возраста. Антропометрия с оценкой ИМТ не всегда отражает изменения нутритивного статуса в остром периоде заболевания. Наиболее

доступным неинвазивным методом оценки состава тела у детей старше 3 лет является биоимпедансометрия, с использованием переносного прибора МЕДАСС. Однако нормативные значения показателей, получаемых при проведении БИП для детей различного возраста, до конца не стандартизированы.

Диетотерапия является важнейшим компонентом комплексной терапии инфекционных заболеваний у детей. Однако, в детской практике существует проблема избирательного аппетита и определенных вкусовых пристрастий, которые затрудняют питание детей с лихорадочными состояниями. Проводились работы по подбору рациональной диетотерапии на основании изучения нутритивного статуса у детей младше 3 лет с острыми кишечными инфекциями и ОРВИ. У детей более старшего возраста подобных работ не проводилось.

Разработка и научное обоснование алгоритма выбора рациональной диетотерапии у детей старше 3 лет в остром лихорадочном периоде ВП на основании изучения объективных показателей является актуальным вопросом педиатрии и инфектологии.

Решению данных проблем посвящена настоящая работа.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика групп, дизайн исследования

Клиническое наблюдение за детьми в стационаре осуществлялось на базе детского инфекционного отделения ГБУЗ МО «Химкинская ОБ» (заведующий отделением – врач высшей категории Барыкин Вадим Иванович, главный врач - доктор медицинских наук Мирзонов Владислав Александрович).

В соответствии с поставленными задачами исследование проводилось в 2 этапа (Рисунок 1).

На I этапе исследование проводилось в дизайне открытого сравнительного проспективного когортного. Метод набора пациентов - сплошной скрининг.

Обследовано 123 пациента (3-11 лет, Me возраста 5,0 лет, Д62/М61), госпитализированных с нетяжелой ВП.

Все дети получали комплексную терапию ВП в соответствии с клиническими рекомендациями РФ, включавшую АБТ в зависимости от этиологии заболевания, отхаркивающую, муколитическую, симптоматическую терапию.

Набор группы условно-здоровых детей осуществлялся на базе Поликлинического отделения (Филиал 1) ГБУЗ МО «Химкинская ОБ», включались в исследование условно-здоровые пациенты, не предъявляющие жалобы, приходившие на плановый приём врача-педиатра перед вакцинацией и/или на диспансеризацию. Обследовано 20 детей в возрасте с 3 до 11 лет (Me возраста 5 лет, Д10/М10).

Всем детям проводилась оценка физического развития с использованием программы ВОЗ AnthroPlus, анализировался z-score ИМТ (норма ± 1). По результатам пациенты были разделены на три группы: имеющие нормальный

ИМТ, дефицит массы и избыток массы. Проводилась БИП с определением АКМ, ЖМ. Все показатели были оценены относительно нормы индивидуально для каждого пациента в соответствии с возрастными и гендерными особенностями. Пациентам с ВП проводилась оценка состояния нутритивного статуса (НС): уровень общего белка и альбумина в сыворотке крови, подсчет индекса нутритивного риска (NRI).

$$NRI = 1,519 \times \text{уровень альбумина (г/л)} \times (\text{масса тела (кг)} \text{ исходная} / \text{масса тела на момент осмотра});$$

$NRI > 97,5$ – нет нутритивной недостаточности;

$NRI 83,5 - 97,5$ – средняя степень недостаточности питания;

$NRI < 83,5$ – тяжелая степень недостаточности питания.

На основании чего дети с ВП были разделены на 2 группы: с нарушением НС (n=80) и пациенты без нарушения НС (n=43), у которых сравнивались клиничко-лабораторные особенности ВП. Все пациенты в стационаре получали основной вариант диеты (ОВД).

Критериями включения в исследование у группы пациентов с ВП для 1 этапа исследования были:

- Дети в возрасте от 3 до 11 лет;
- Подписанное одним из родителей или законных представителей информированное согласие на участие в данном исследовании;
- Состояние средней степени тяжести пациента на момент включения в исследование;
- Отсутствие у пациентов сопутствующей хронической инфекционной патологии (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция и т.п.);
- Отсутствие у пациентов тяжелой сопутствующей соматической патологии (тяжелые аллергические реакции в анамнезе; хронические или текущие заболевания ЖКТ, пороки развития, ДЦП, сахарный диабет, сердечная недостаточность и т.п.);

- Отсутствие приема пробиотических препаратов в течение 2 месяцев, предшествующих настоящему исследованию;
- Согласие с условием не принимать в ходе исследования другие продукты, содержащие пробиотики, а также пищевые продукты, содержащие пробиотики согласно маркировке.

Критериями включения в исследование у группы условно-здоровых были:

- Клинически здоровые дети в возрасте от 3 лет до 11 лет;
- Подписанное одним из родителей или законных представителей информированное согласие на участие в данном исследовании.
- Отсутствие эпизодов ОРИ и ОКИ в течение последних 3 месяцев до осмотра.
- Отсутствие приема пробиотических препаратов в течение 2 месяцев, предшествующих настоящему исследованию;

Критериями невключения в исследование для 1 этапа исследования были:

- 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.



Рисунок 1 – Дизайн исследования [разработан автором]

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 (n=80) были разделены на две группы: первую группу составили 40 детей (Me возраста 5,0 лет; Д23/М17), получавших на всем протяжении госпитализации нутритивную сиппинговую поддержку, вторую группу – 40 детей (Me возраста 5,0 лет, Д20/М20), получавших ОВД.

Основной критерий включения пациентов с ВП на втором этапе было наличие НН (по данным АКМ при проведении БИП и биохимических показателей белкового обмена), остальные критерии включения и не включения были такие же, как в первом этапе исследования.

Сравниваемые группы пациентов на II этапе исследования были сопоставимы по возрастным, гендерным характеристикам, этиологии и характеру течения ВП, а также проводимой антибактериальной терапии (АБТ) (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика обследованных пациентов в сравниваемых группах на втором этапе исследования (n=80)

Показатели	Категории	Группа		P
		Первая n=40	Вторая n=40	
Пол	женский	23 (57,5)	20 (50,0)	0,501
	мужской	17 (42,5)	20 (50,0)	
Возрастная группа	3-6 лет	32 (80,0)	24 (60,0)	0,073
	7-11 лет	8 (20,0)	16 (40,0)	

Продолжение таблицы 1

Сторона поражения	двусторонняя	3 (7,5)	4 (10,0)	0,923
	левосторонняя	9 (22,5)	9 (22,5)	
	правосторонняя	28 (70,0)	27 (67,5)	
Распространенность поражения	очаговая	2 (5,0)	1 (2,5)	1,000
	полисегментарная	38 (95,0)	39 (97,5)	
АБТ в ближайший месяц	отсутствие	27 (67,5)	28 (70,0)	0,809
	наличие	13 (32,5)	12 (30,0)	
Количество антибактериальных препаратов за период госпитализации	1	20 (50,0)	22 (55,0)	0,571
	2	19 (47,5)	18 (45,0)	
	3	1 (2,5)	0 (0,0)	

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

Были изучены клинические и лабораторные особенности ВП. Оценка состояния микробиома кишечника методом 16S секвенирования рРНК проводилась в двух точках: при поступлении и при выписке, полученные данные сравнивались с микробиомом кишечника группы условно-здоровых детей. Для оценки динамики изменения клинических показателей была разработана мультипараметрическая таблица, каждый симптом оценивался в баллах (Таблица 2).

Таблица 2 – Субъективная оценка динамики симптомов заболевания у детей с внебольничной пневмонией

Симптом	1-й день	2-день	3-день	4-день	5-день	6-день	7-день
Температура в °С							

Продолжение таблицы 2

Аппетит: 2-норма (как дома) 1-снижен 0-резко снижен							
Диарея 3-более 10 раз 2-от 5 до 10 раз 1-от 2 до 5 раз 0-нет							
Оценка характера кала в баллах (Бристольская шкала)							
Вздутие живота: Да/нет							
Боль в животе: Да/нет							
Ринорея: Да/нет							
Заложенность носа: Да/нет							
Кашель непродуктивный: Да/нет							
Кашель продуктивный: Да/нет							

Также анализировалась динамика изменения симптомов относительно поступления по шкале «с улучшением – с ухудшением – без динамики».

2.2. Лабораторная и инструментальная диагностика

2.2.1. Общеклинические методы

Всем пациентам проводилось стандартное обследование, включавшее ежедневный сбор жалоб, оценка общего состояния пациента, оценка кожных покровов с видимых слизистых, отоскопия, оценка состояния органов и систем с проведением пальпации, перкуссии и аускультации (дыхательная система, сердечно-сосудистая, пищеварительная, мочевыделительная), оценка кала по

Бристольской шкале (БШ) у детей в ВП – до и после АБТ, у условно-здоровых детей однократно.

2.2.2. Лабораторная диагностика

Всем детям проводилось лабораторное обследование в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи пациентам с внебольничными пневмониями (клинический анализ крови, определение уровня С-реактивного белка) [21].

Проводился подсчет коэффициентов НС (индекс нутритивного риска - $NRI = 1,519 \times \text{уровень альбумина (г/л)} \times (\text{масса тела (кг) исходная} / \text{масса тела в настоящий момент})$), при значении $NRI > 97,5$ — фиксировалось нормальное состояние нутритивного статуса; при значении NRI от 83,5 до 97,5 — средняя степень недостаточности питания; $NRI < 83,5$ — тяжелая степень недостаточности питания.

Проводился анализ материалов аспиратов с задней стенки глотки пациентов с ВП - выделение нуклеиновых кислот (НК) респираторных вирусов (РНК Human orthopneumovirus-Rsv, Human metapneumovirus - Mpv, Human influenza virus A/B – Infl A/B, Human coronavirus - CoV, Human rhinovirus - Rv; ДНК Human adenovirus B, C, E - Adv и Human bocavirus - Bov) и бактериальных возбудителей (Str.supp., Staph.supp., H.inf, H.parainf., микоплазмы пневмония, хламидофиллы пневмония) в материале аспиратов из ротоглотки (n=60), материал был собран до 24 ч с момента госпитализации. Использовались наборы «АмплиСенс», производства ЦНИИЭ Роспотребнадзора.

Непрямые методы верификации возбудителя ВП включали определение в крови IgA, IgM, IgG к микоплазме пневмонии методом ИФА (оборудование: микропланшетный ридер Tecan Infinite F50, Tecan GmbH, Австрия; тест-система: D-4366 M. Pneumoniae IgM-ИФА- БЕСТ, D-4362 M. Pneumoniae IgG-ИФА- БЕСТ, производитель «Вектор-Бест»).

При выделении в сыворотке крови пациентов IgM и/или IgA к *M. Pneumoniae*, и/или обнаружении ДНК *M. Pneumoniae* в материале аспиратов из ротоглотки методом ПЦР регистрировалась микоплазменная этиология ВП.

Дополнительно оценивали показатели копрограммы до и после АБТ. Оценивалось наличие стеатореи первого типа (наличие нейтрального жира в кале), стеатореи второго типа (наличие жирных кислот в кале), амилореи (наличие крахмала в кале), креатореи (наличие мышечных и соединительнотканых волокон в кале), непереваренной пищи, слизи и крови в кале [7].

Всем детям с нарушением НС (n=80) производился забор исследуемого материала в двух точках:

Кал, исследованный методом секвенирования микробного гена 16S рРНК:

1-я точка - в первый день назначения антибактериальной терапии (на 1-3 сутки от госпитализации);

2-я точка – в день окончания антибактериальной терапии и выписки из стационара (на 6-11 сутки от начала заболевания). Условно-здоровым детям (n=20) забор материала производился однократно.

Образцы микробиоты забирали с использованием стерильных пробирок и реагента для транспортировки и хранения клинического материала «Транспортная среда с муколитиком (ТСМ)» (АмплиСенс, Россия, регистрационное удостоверение: ФСР2009/05514 от 13.03.19). Для стандартизации протокола взятия микробиоты, забор производили в клиническом центре квалифицированные сотрудники. Дальнейшее хранение и транспортировка образцов производилась при -20 С°. Пробирки для сбора кала представляли собой стерильные пробирки типа эппендорф объемом 5 мл с 2 мл транспортной среды со стерильными стеклянными шариками для дробления биоматериала. В данные пробирки было собрано от 0,5 до 1,5 см³ кала.

Регистрация клинических параметров производилась с помощью электронных форм заполнения данных.

Назначение НП осуществлялось в день поступления пациента в стационар строго после забора биоматериала, которая применялась в течение всей госпитализации.

Выделение ДНК из образцов кала проводилось с использованием наборов для выделения ДНК со стадией гомогенизации образцов твердотельными микрочастицами и деплеции ингибиторов (Nobias Technologies, Россия). Оценка количества копий гена 16S в растворе выделенной ДНК проводилась с использованием наборов для контроля качества преаналитического этапа метагеномных исследований (Nobias Technologies, Россия).

Оценка таксономического состава проводилась с помощью платформы Кномикс-Биота с последующей обработкой в среде программирования R. В анализе были использованы не более 90000 ридов на образец. Оценка качества ридов делалась с помощью программы NanoFilt. Из анализа были исключены риды короче 1400 bp и с качеством менее 7. Картирование ридов на базу NCBI проводилось с помощью программы EMU. Таблицы представленности на уровнях вида, рода, семейства и т. д. были получены путем суммирования представленности ОТЕ (операционных таксономических единиц), принадлежащих соответствующей таксономической группе. Дальнейший анализ проводился на уровне видов микроорганизмов.

α -разнообразие (индекс Шеннона и индекс Chao1) было оценено после пятикратного прореживания полученных таблиц представленности ОТЕ до 5000 ридов на образец и усреднения результатов.

β -разнообразие было оценено с помощью нескольких методов: меры различия Брея-Кертиса и расстояния Эйтчисона на каждом таксономическом уровне. Аналогично индексу Шеннона, мера Брея-Кертиса была рассчитана после пятикратного прореживания полученных таблиц представленности ОТЕ до 5000 ридов на образец. Расстояние Эйтчисона рассчитывалось по итоговым таблицам относительных представленностей (после исключения редких микроорганизмов).

Количество микроорганизмов на образец оценивалось по результатам количественной ПЦР (qPCR) с использованием тест системы для контроля качества метагеномных исследований на общее содержание гена 16S рРНК бактерий (Nobias Technologies, Россия).

На клинической стадии было собрано 180 образцов кала. Из 180 образцов контроль качества амплификации прошли 164 образца. После удаления аутлетов и образцов без пары итого в работу было взято 130 образцов кала.

Данные, полученные с секвенатора, прошли следующие этапы обработки: контроль длины и качества прочтений, определение их таксономической принадлежности (вида микроорганизма), удаление контаминант после сравнения с образцами положительного контроля. После каждого этапа образцы, для которых оставалось менее 5000 ридов, исключались из анализа (таблица 3).

Из анализа были исключены 12 образцов, состав которых сильно отличался от остальных, и образцы без пары.

Таблица 3 – Количество образцов на каждом этапе обработки данных

Этап		Число образцов			
		Всего	Первая группа	Вторая группа	Условно-Здоровые
получены результаты секвенирования		180	80	80	20
контроль качества секвенирования	>5000 ридов после фильтрации по качеству	164	76	67	20
	>5000 ридов после картирования	164	76	67	20
	>5000 ридов после удаления контаминант	164	76	67	20
после удаления образцов-аутлаеров		140	54	66	20
после удаления образцов без пары		130	50 (25 человек)	60 (30 человек)	20 (20 человек)

После исключения ряда образцов в исследование были включены 130 образцов кала из 180 собранных.

2.2.3. Инструментальные методы

Диагноз ВП устанавливался на основании заключения рентгенологического исследования органов грудной клетки.

Проведение УЗИ органов брюшной полости проводилось по показаниям.

Для определения НС в различные периоды заболевания: при поступлении, после купирования лихорадки, период реконвалесценции всем пациентам с ВП ежедневно проводилась БИП с использованием анализатора состава тела "МЕДАСС" АВС-02, такие показатели как: вес, величина основного объема, активная клеточная масса, жировая масса. У пациентов из группы усло-здоровых данное исследование проводилось однократно.

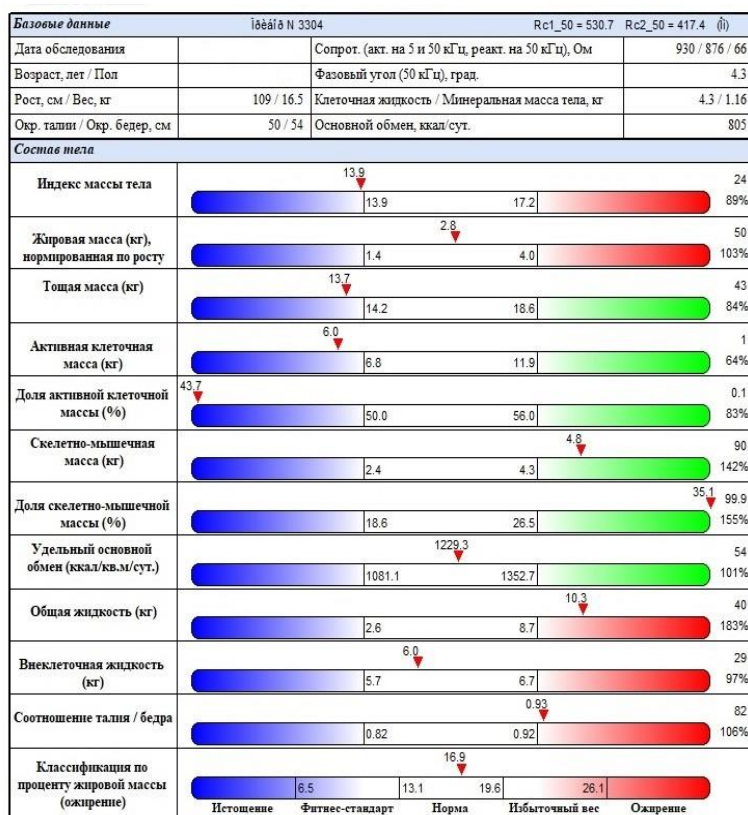


Рисунок 2 – Первичный протокол при проведении биоимпедансометрии

ИМТ отражает соотношение веса и роста. Шкала значений жировой массы (ЖМ) дает возможность количественно оценить степень ее избытка или недостатка. Шкала тощей (безжировой) массы используется для оценки конституциональных особенностей человека. Значение активной клеточной массы (АКМ) свидетельствует об уровне белкового компонента питания. Доля АКМ в тощей массе служит коррелятом двигательной активности. Шкала скелетно-мышечной массы используется для характеристики общего уровня физического развития. Доля скелетно-мышечной массы в тощей массе служит в спортивной медицине для оценки текущего уровня физической работоспособности спортсмена. Положение маркера удельного основного обмена указывает на относительную интенсивность обменных процессов. Шкалу общего содержания жидкости в организме используют для оценки корректности применения метода у пациента (Рисунок 2) [3].

Для оценки изменений НС детей старше 3 лет в острый период ВП нами были выбраны для динамической оценки: АКМ (индикатор достаточности белка в рационе), ЖМ (степень жировых отложений).

2.2.4. Расчет питания

Всем пациентам с ВП проводилась оценка величины основного обмена (ВОО) по формуле Шофилда [38].

- для мальчиков 3-10 лет: $\text{ВОО (ккал/сут)} = 22,7 \times \text{МТ} + 504,3$;
- для девочек 3-10 лет: $\text{ВОО (ккал/сут)} = 20,3 \times \text{МТ} + 485,9$;
- для мальчиков 10-14 лет: $\text{ВОО (ккал/сут)} = 17,7 \times \text{МТ} + 658,2$;
- для девочек 10-14 лет: $\text{ВОО (ккал/сут)} = 13,4 \times \text{МТ} + 692,6$.

Проводился расчет необходимого количества питания в сутки с учетом двигательной активности и состояния пациента по методу Крика:

$\text{Ккал/сут} = \text{ВОО} \times \text{Фактор мышечного тонуса} \times \text{Фактор активности} \times \text{Фактор роста}$
(Таблица 4) [38].

Таблица 4 – Расчет двигательной активности пациента по методу Крика

Фактор мышечного тонуса	Фактор активности	Фактор роста
0.9 – снижен	1.15 – лежачий больной	1мес – 12мес 2.0-2.5
1.0 – норма	1.2 – активность снижена	1 год – 8 лет 1.5-2.0
1.1 – повышен	1.25 – активен в пределах палаты	>8 лет 1.0-1.5

Каждому пациенту проводилась оценка фактически употребляемого количества калорий в сутки ежедневно. Оценивался дефицит калорий, расчет объема смеси. Перерасчет объема и кратности приема смеси производился ежедневно в течение всей госпитализации.

2.3. Статистическая обработка данных

Анализ данных проводился с использованием статистической программы StatTech v. 3.0.9 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Проводилась проверка на нормальность распределения количественных показателей используя критерий Шапиро-Уилка (при выборке <50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при выборке >50). Количественные показатели с нормальным распределением, описывались с использованием средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные показатели описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении, при условии равенства дисперсий и с помощью U-критерия Манна-Уитни если распределение отличалось от нормального. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма. Сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось с помощью теста МакНемара.

Статистический анализ данных 16s секвенирования генома проводился в среде программирования R. При проверке гипотез использовался порог значимости 0,05. Поправка на множественное сравнение делалась с помощью метода Бенджамини-Хохберга. P-значения округлены до 3 знака после запятой.

Для анализа α -разнообразия, количества микроорганизмов использовались непараметрические методы - критерий Манна-Уитни для сравнения несвязанных выборок, критерий Вилкоксона парных выборок и квантильная регрессия для регрессионного анализа.

Для анализа категориальных данных (частоты проявления различных симптомов) использовался точный критерий Фишера для несвязанных выборок и критерий МакНемара для парных выборок.

Для оценки значимости ассоциации β -разнообразия с различными факторами использовался метод PERMANOVA (функция `adonis2` пакета `vegan`). При анализе изменений у участников учитывалась парность образцов.

Ассоциация пропорций микроорганизмов с различными факторами проверялась с помощью PERMANOVA для расстояния Эйтчисона. При анализе изменений у участников учитывалась парность образцов и возраст участников, при сравнении изменений - возраст участников на первом визите.

Для того, чтобы выяснить, какие именно микроорганизмы сильнее всего вовлечены в изменения, связанные с тем или иным фактором использовался метод ближайшего баланса (пакет `NearestBalance`).

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ НУТИРИТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР

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

Проведен анализ ИМТ у пациентов с ВП при поступлении, полученные данные сравнивались с группой условно-здоровых детей (Рисунок 3).

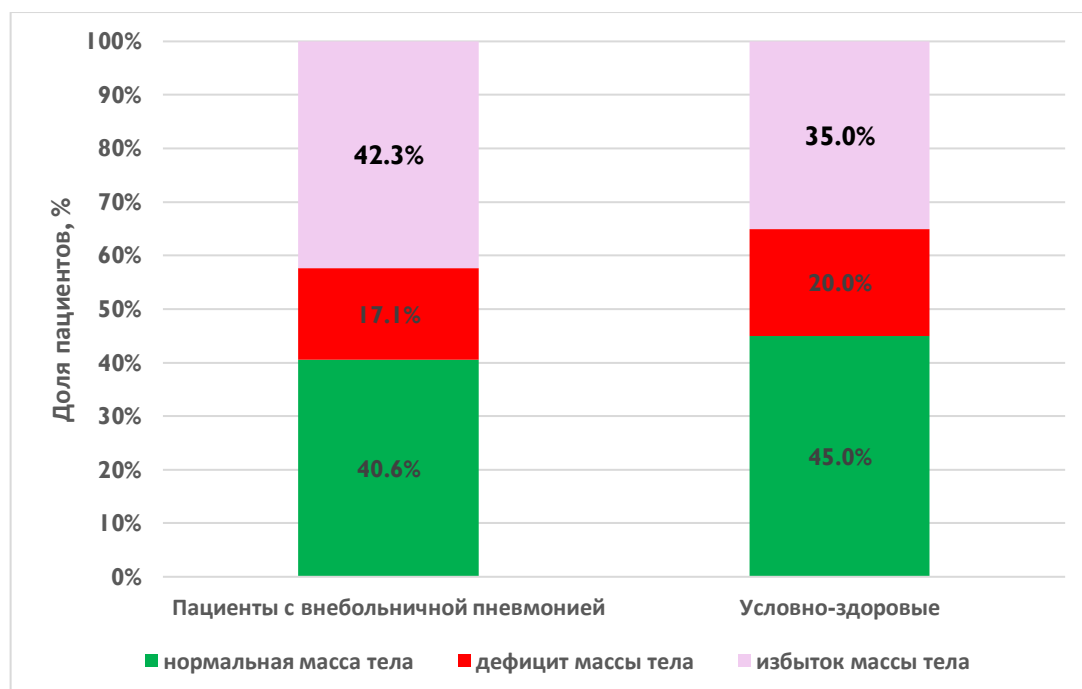


Рисунок – 3 Сравнительная оценка индекса массы тела пациентов с внебольничной пневмонией и условно-здоровых детей (n=143), $p > 0.05$

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 пневмонией 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 пневмонией 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 пневмонией и 7/35% условно-здоровые.

Дети с ожирением и БЭН в исследование включены не были.

Таким образом, в острый период ВП не происходит статистически значимых изменений ИМТ в сравнении с популяцией условно-здоровых детей.

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

Всем пациентам с ВП при поступлении была проведена биоимпедансометрия с определением АМК, ЖМ, полученные данные сравнивались с группой условно-здоровых детей (Рисунок 4 и 5).

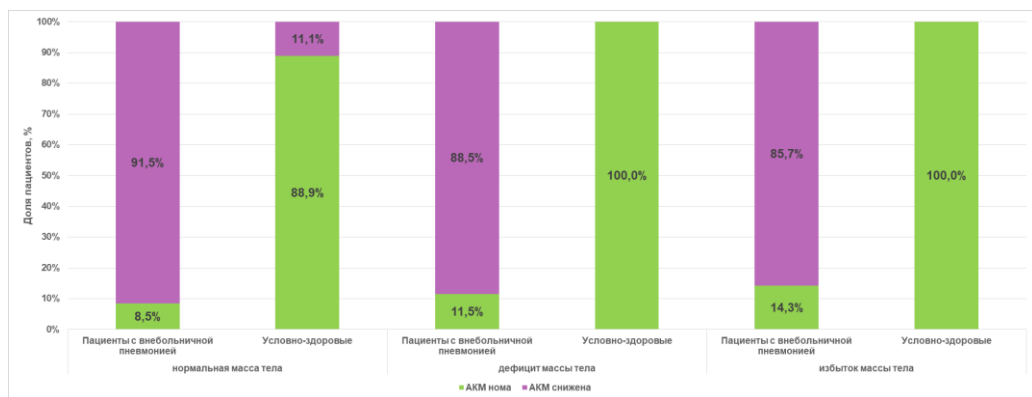


Рисунок 4 – Сравнительная оценка уровней активной клеточной массы пациентов с внебольничной пневмонией и условно здоровых детей (n=143), p<0.05

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 пневмонией и 8/88,9% условно-здоровые.

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 пневмонией и 7/100% условно-здоровые.

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 пневмонией и 4/100% условно-здоровые.

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 выраженные нарушения белкового обмена.

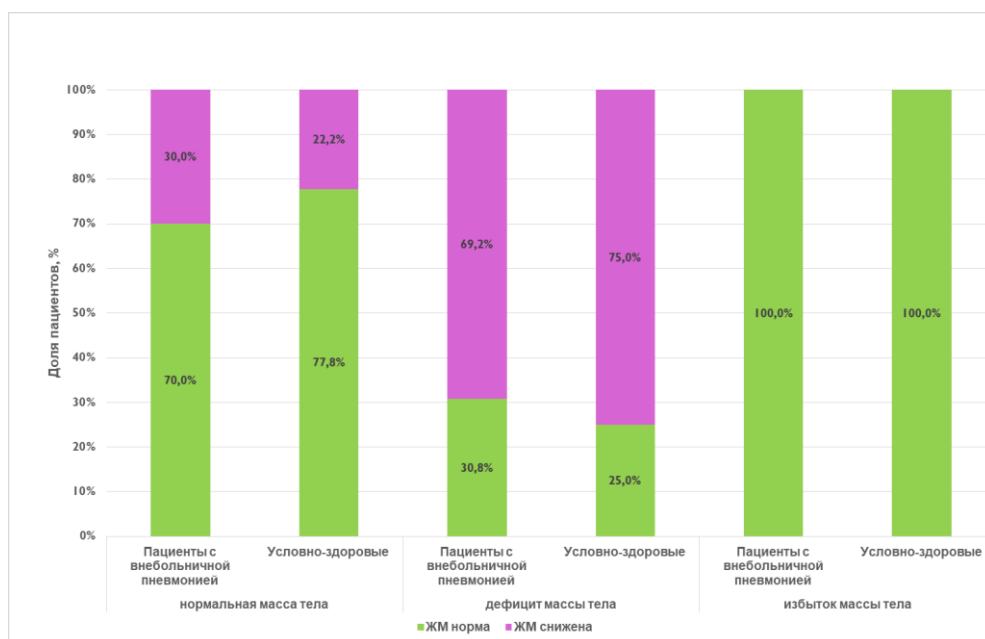


Рисунок 5 – Сравнительная оценка уровней жировой массы пациентов с внебольничной пневмонией и условно здоровых детей (n=143), $p>0.05$

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 пневмонией 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 пневмонией 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 наблюдается изменений со стороны жирового обмена.

3.3 Оценка показателей белкового обмена у детей с внебольничными пневмониями по данным биохимического исследования крови

Всем пациентам с ВП при поступлении был оценен сывороточный уровень общего белка, альбумина. Произведен подсчет индекса нутритивного риска (NRI) (Рисунок 6).

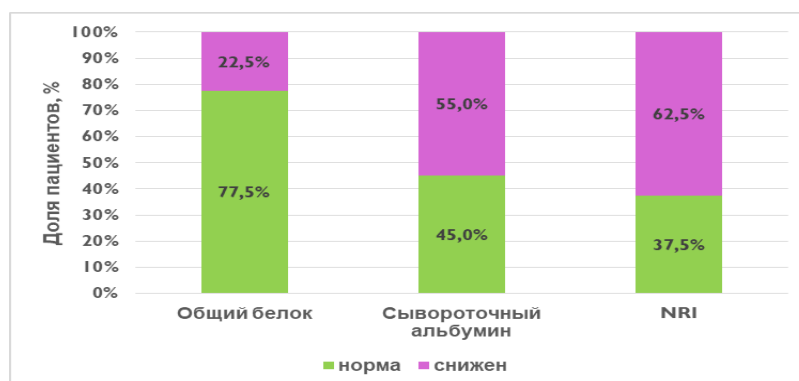


Рисунок 6 – Оценка показателей белкового обмена NRI у детей с внебольничными пневмониями (n=123)

Снижение уровня общего белка ниже 55 г/л зафиксировано у 28/22,5% пациентов с внебольничной пневмонией. Снижение сывороточного альбумина ниже 35 г/л – 68/55%. Наибольшие изменения зафиксированы при подсчете NRI – отклонение от нормы у 77/62,5%. У 6 пациентов с микоплазменной этиологией заболевания в 13,6% регистрировалась тяжелая НН, уровень NRI составил ниже 83,5 (Рисунок 7).

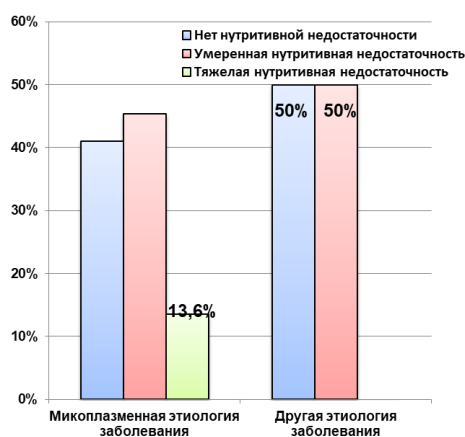


Рисунок 7 – Доля пациентов с изменением NRI в зависимости от этиологии внебольничной пневмонии (n=123)

3.4. 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, был произведен расчет показателей чувствительности и специфичности для каждого метода диагностики.

Расчет специфичности методов (С) проводился по формуле (1) после проведенного обследования детей.

Формула 1

$$\text{СПЕЦИФИЧНОСТЬ (С)} = \frac{\text{ДО}}{\text{ДО} + \text{ЛП}}$$

где, ДО – количество достоверно отрицательных результатов; ЛП – количество ложно положительных результатов.

Расчет чувствительности (Ч) производился на основании результатов, полученных при обследовании группы детей с ВП по формуле 2.

Формула 2

$$\text{ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ (Ч)} = \frac{\text{ДП}}{\text{ДП} + \text{ЛО}}$$

где, ДП – количество достоверно положительных результатов у детей с внебольничными пневмониями любой этиологии; ЛП – количество ложно

Продолжение таблицы 5

Определение общего белка сыворотки крови	16	55	10	42	23,4%	78,1%	45,6%
Определение альбумина в сыворотке крови	51	21	24	27	70,2%	50%	62,0%
Подсчет NRI	45	27	21	30	63,8%	56,2%	60,7%
Измерение АКМ по данным БИП	63	9	5	46	87,2%	33,3%	78,6%

Подсчет z-score отклонения ИМТ в данном варианте определения НН был взят в качестве эталона по причине неинвазивности, а также доступности использования в качестве диагностики НН на амбулаторном этапе. Как видно из представленных в таблице данных, наибольший показатель общей точности метода для диагностики НН определен при измерении АКМ при проведении БИП (76,6%), он имеет высокую чувствительность метода, что говорит о частом выявлении, но низкую специфичность, что свидетельствует о частой регистрации ложноположительных результатов. Так же высокую диагностическую значимость имеют определение сывороточного альбумина (62,0%) и подсчет NRI (60,7%).

Для сравнения методов диагностики НН в качестве эталона был рассмотрен показатель общего белка в сыворотке крови. При проведении обследования у 27 пациентов (22,5%) было выявлено снижение данного показателя при поступлении (Таблица 6).

Таблица 6 – Чувствительность и специфичность методов диагностики нутритивной недостаточности у детей с внебольничными пневмониями по данным снижения общего белка сыворотки крови (n=123)

МЕТОД	Достоверно положительные результаты,	Ложно отрицательные результаты	Ложно положительные результаты	Достоверно отрицательные результаты	Чувствительность метода	Специфичность метода	Общая точность метода
Подсчет z-score отклонения ИМТ	6	10	54	53	61,1%	41,0%	45,6%
Определение альбумина в сыворотке крови	26	2	49	46	94,4%	96.6%	95,8%
Подсчет NRI	24	3	42	54	88,9%	54,8%	62,5%
Измерение АКМ по данным БИП	24	2	81	16	94,4%	12,9%	31,2%

Наибольший показатель общей точности метода для диагностики НН определен сывороточный альбумин (95,8%), а также высокую диагностическую значимость имеет подсчет NRI (62,5%). Измерение АКМ имеет самую высокую чувствительность (94,4%), но низкую специфичность (12,9%).

Для сравнения методов диагностики НН в качестве эталона был рассмотрен показатель альбумина в сыворотке крови. При проведении обследования у 67 пациентов (55%) было выявлено снижение данного показателя при поступлении (Таблица 7).

Таблица 7 – Чувствительность и специфичность методов диагностики нутритивной недостаточности у детей с внебольничной пневмонией по данным снижения общего сывороточного альбумина (n=123)

МЕТОД	Достоверно положительные результаты,	Ложно отрицательные результаты	Ложно положительные результаты	Достоверно отрицательные результаты	Чувствительность метода	Специфичность метода	Общая точность метода
Подсчет z-score отклонения ИМТ	51	21	21	30	67,3%	46,7%	59,5%
Определение общего белка в сыворотке крови	25	48	2	48	34,0%	96,6%	57,5%
Подсчет NRI	62	14	5	42	82,0%	25,0%	58,1%
Определение АКМ по данным БИП	66	9	41	7	88,8%	10,0%	58,7%

Наибольший показатель общей точности метода для диагностики НН определен подсчет z-score отклонения ИМТ (59,5%). Подсчет NRI и определение АКМ имеют высокую чувствительность (82% и 88,8%), но достаточно низкую специфичность (25% и 10%), что говорит о ложноположительном выявлении НН. Определение сывороточного белка, наоборот, имеет высокую специфичность (96,6%), но низкую чувствительность (34%).

Для сравнения методов диагностики НН в качестве эталона был рассмотрен подсчет NRI. При проведении обследования у 77 пациентов (62,5%) было выявлено его снижение при поступлении (Таблица 8).

Таблица 8 – Чувствительность и специфичность методов диагностики нутритивной недостаточности у детей с внебольничной пневмонией по данным NRI (n=123)

МЕТОД	Достоверно положительные результаты,	Ложно отрицательные результаты	Ложно положительные результаты	Достоверно отрицательные результаты	Чувствительность метода	Специфичность метода	Общая точность метода
Подсчет z-score отклонения ИМТ	45	21	27	30	68,2%	51,4%	60,7%
Определение общего белка в сыворотке крови	24	42	3	69	36,3%	94,4%	62,5%
Определение альбумина в сыворотке крови	62	5	14	42	93,1%	75,0%	85,0%
Определение АКМ по данным БИП	57	9	5	54	86,3%	91,7%	88,7%

Наибольший показатель общей точности метода для диагностики НН имеет определение сывороточного альбумина (85%) и АКМ (88,7%). Данные методы имеют высокую чувствительность (93,1% и 86,3%) и специфичность (75,0% и 91,7%). Определение общего белка имеет низкую чувствительность (36,3%), т.е. достаточно нечасто выявляется, однако высокую чувствительность (94,4%), что говорит о редких ложноположительных результатах.

Для сравнения методов диагностики НН в качестве эталона был рассмотрено определение АКМ при проведении БИП. При обследовании у 109 пациентов (88,7%) было выявлено снижение данного показателя при поступлении (Таблица 9).

Таблица 9 – Чувствительность и специфичность методов диагностики нутритивной недостаточности у детей с внебольничной пневмонией по данным АКМ при поступлении (n=123)

МЕТОД	Достоверно положительные результаты	Ложно отрицательные результаты	Ложно положительные результаты	Достоверно отрицательные результаты	Чувствительность метода	Специфичность метода	Общая точность метода
Подсчет z-score отклонения ИМТ	63	44	9	7	59,1%	33,3%	56,2%
Определение общего белка в сыворотке крови	24	81	2	16	23,9%	88,9%	31,2%
Определение альбумина в сыворотке крови	66	41	9	7	61,9%	33,3%	58,7%
Подсчет NRI	50	54	9	10	86,3%	8,3%	51,2%

Наибольший показатель общей точности метода для диагностики НН имеет определение сывороточного альбумина (58,7%) и подсчет z-score отклонения ИМТ (56,2%). Однако ни один из методов не имеет общую точность метода выше 80%. Определение общего белка имеет низкую чувствительность (23,9%), т.е. достаточно нечасто выявляется, однако высокую чувствительность (88,9%), что говорит о редких ложноположительных результатах. Подсчет NRI имеет меньшее значение из-за низкой специфичности (8,3%).

Общая точность изучаемых методов диагностики НН в зависимости от выбранного эталона (Рисунок 8).

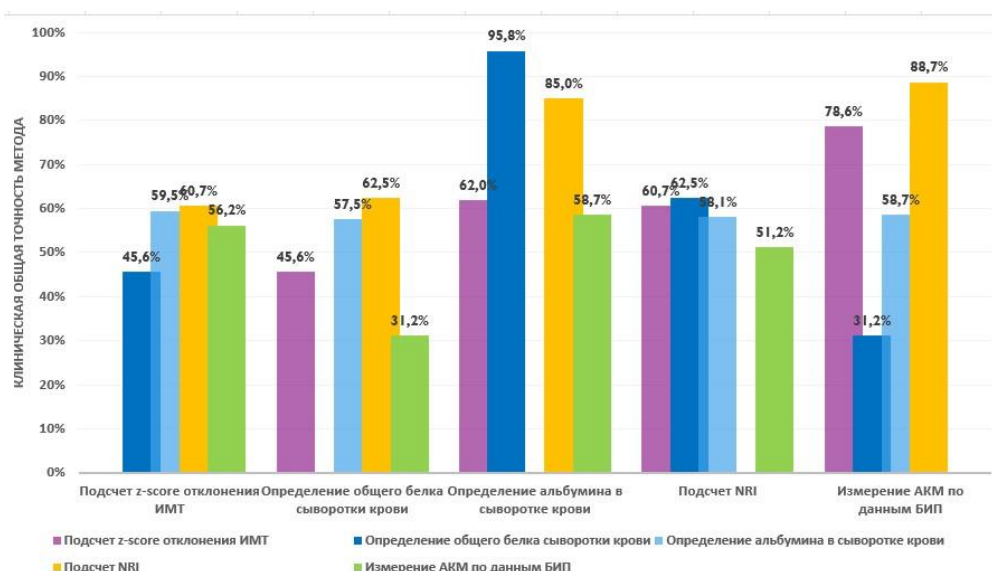


Рисунок 8 – Общая точность изучаемых методов в зависимости от выбранного эталона для определения нутритивной недостаточности

Проведен анализ характеристики корреляционных связей между различными методами диагностики НН (Таблица 10).

Таблица 10 – Корреляционная матрица различных методов диагностики нутритивной недостаточности пациентов с внебольничной пневмонией (n=123)

Метод диагностики нутритивной недостаточности	ИМТ	Общий белок	Сывороточный альбумин	NRI	АКМ	Шкала оценки
ИМТ	1,000	0,169	0,165	0,321	0,210	-1,000
Общий белок	0,153	1,000	0,625	0,625	0,277	-0,500
Сывороточный альбумин	0,147	0,625	1,000	1,000	0,178	0,000
NRI	0,169	0,625	1,000	1,000	0,178	0,500
АКМ	-	0,143	0,154	0,178	1,000	1,000

Между физикальным (подсчет ИМТ), лабораторным уровнем (общего белка, уровень сывороточного альбумина, подсчет NRI) и инструментальным (уровень АКМ по данным БИП) методом диагностики НН не выявлено статистически значимых корреляционных связей. Между такими диагностическими критериями как: общий белок, сывороточный альбумин, подсчет NRI зафиксирована тесная прямая корреляционная связь. Таким образом можно сделать вывод, что физикальный метод (ИМТ), лабораторный (уровень общего белка, уровень сывороточного альбумина, подсчет NRI) и инструментальный (уровень АКМ по данным БИП) методы диагностики не являются взаимозаменяемыми и должны быть использованы для диагностики НН одновременно.

Анализ диагностической значимости различных методов диагностики НН у детей ВП на сегодняшний день — сложная задача.

Таким образом для достоверной оценки состояния нутритивного статуса у пациентов необходим комплексный подход, включающий в себя несколько методов. Учитывая выявленную высокую чувствительность инструментального метода диагностики (уровень АКМ по данным БИП) для сравнения методов диагностики НН в качестве эталона был рассмотрено снижение АКМ и изменение хотя бы одного показателя из: z-score отклонение ИМТ, общий белок, сывороточный альбумин, NRI. При обследовании у 80 пациентов (65%) была выявлена НН (Таблица 11, Рисунок 9).

Таблица 11 – Чувствительность и специфичность методов диагностики нутритивной недостаточности у детей с внебольничной пневмонией, используя комплексный подход (n=123)

МЕТОД	Достоверно положительные результаты,	Ложно отрицательные результаты	Ложно положительные результаты	Достоверно отрицательные результаты	Чувствительность метода	Специфичность метода	Общая точность метода
Подсчет z-score отклонения ИМТ	63	23	9	28	72,4%	72,7%	71,8%
Определение общего белка в сыворотке крови	24	62	2	35	34,7%	95,4%	70,2%
Определение альбумина в сыворотке крови	66	15	9	33	93,5%	79,4%	94,7%
Подсчет NRI	57	24	6	36	82,6%	82,3%	92,5%
Определение АКМ	87	7	15	14	92,1%	23,1%	92,5%

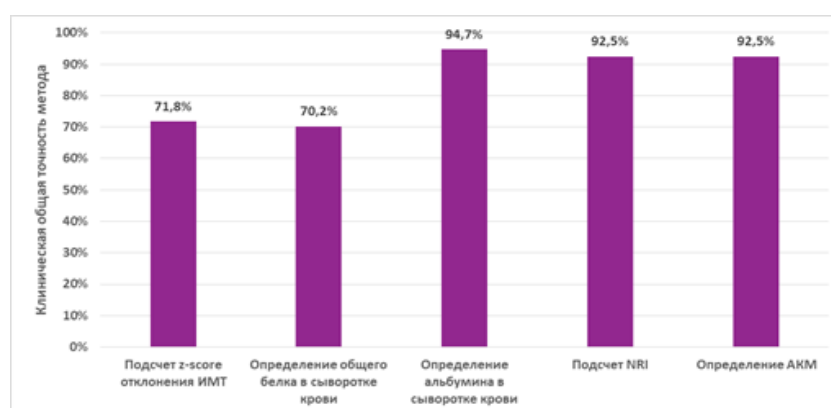


Рисунок – 9 Общая точность методов диагностики нутритивной недостаточности у детей с внебольничной пневмонией, используя комплексный подход (n=123)

Подобный комплексный подход повышает точность большинства методов диагностики НН. Определение альбумина в сыворотке крови до 94,7%. Подсчет NRI до 92,5%. Определение АКМ до 92,5%. Такие легкодоступные и общепринятые методы как подсчет отклонения z-score ИМТ и определение общего белка в сыворотке крови, имеют максимальные значения общей точности менее 80% (71,8% и 70,2%, соответственно).

Большинство методов имеют высокие чувствительность и специфичность, что подтверждает частую выявляемость и редкие ложноположительные результаты диагностируемой НН, при использовании данного комплексного подхода. На основании вышеизложенного разработан алгоритм диагностики нутритивной недостаточности у детей с внебольничными пневмониями (Рисунок 10).

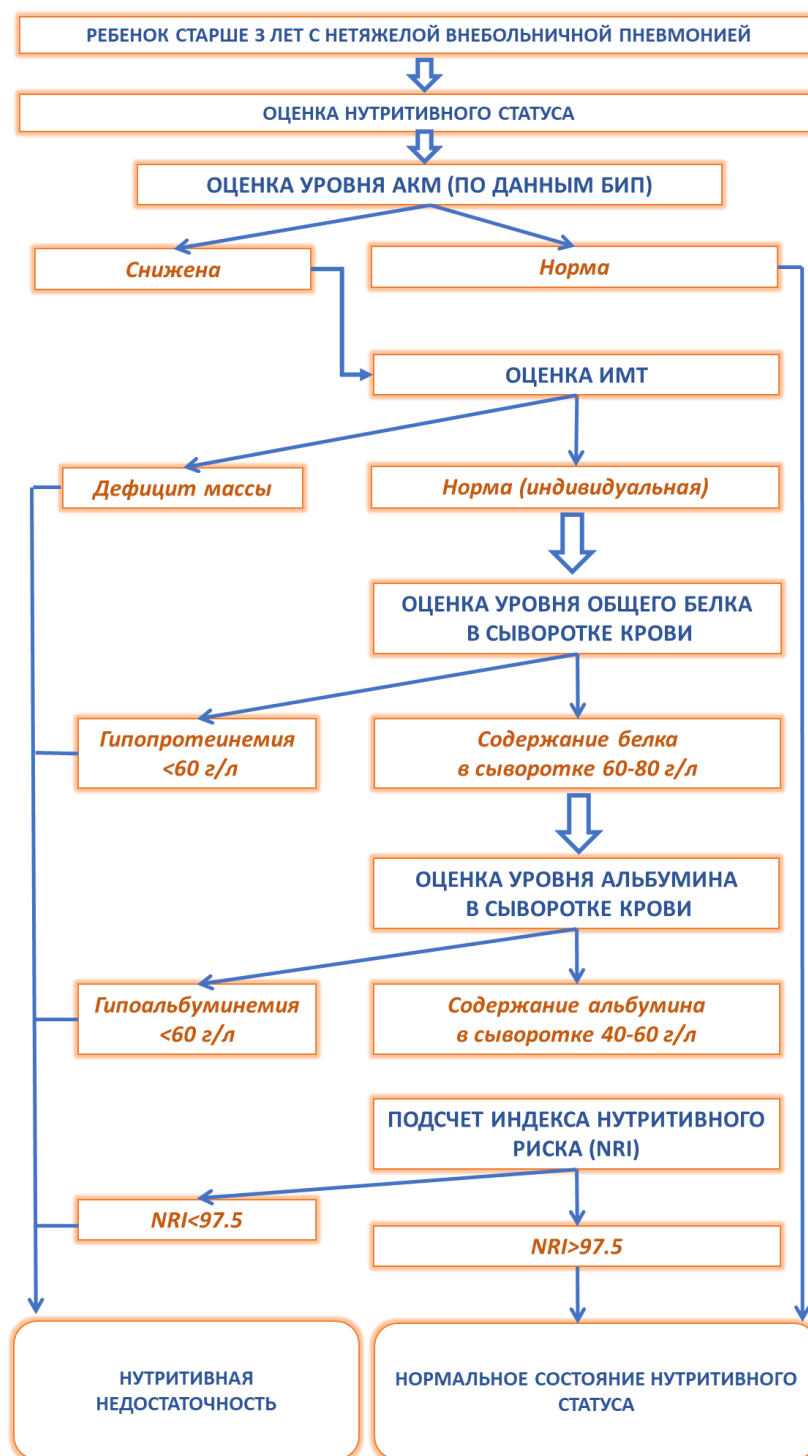


Рисунок 10 – Алгоритм диагностики нутритивной недостаточности пациентов старше 3 лет с нетяжелыми внебольничными пневмониями [разработан автором]

3.5. Резюме по главе 3

При изучении НС установлено, что у пациентов в острый период ВП независимо от исходной массы тела происходит нарушение белкового обмена. Наибольшие изменения зафиксированы при подсчете NRI - 62,5% и снижении АКМ при проведении БИП 85,7-90,6%. У пациентов с МЭ заболевания в 13,6% зафиксировано развитие тяжелой нутритивной недостаточности при подсчете NRI.

Проведен подсчет чувствительности и специфичности различных методов диагностики НН при использовании различных эталонных методов. Установлено, что наибольшей чувствительностью и специфичностью обладают NRI и определение АКМ методом БИП. На основании этого разработан комплексный подход к диагностике НН, включающий на первом этапе самый высоко чувствительный метод (определение АКМ), затем подсчет ИМТ, определение уровня общего белка, сывороточного альбумина, подсчет NRI. Использование подобного подхода к диагностике позволило повысить общую точность других методов для определения НН.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА

В предыдущих главах было продемонстрировано, что наиболее точным методом диагностики НН является комплексный подход. Данным методом НН была выявлена у 80 пациентов с ВП, 43 пациента – без НН.

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

Проведен анализ анамнеза жизни пациентов с ВП в зависимости от состояния НС. Анализировались: характер родоразрешения, массо-ростовой индекс при рождении, характер вскармливания, аллергологический анамнез, размер аденоидов, количество респираторных заболеваний в течение последнего года (Таблица 12).

Таблица 12 – Данные анамнеза жизни пациентов в сравниваемых группах (n=123)

Показатель	Пациенты с НН n=80		Пациенты без НН n=43		p
	n	%	n	%	
Оперативное родоразрешение	36	44,2	3	7,1	< 0,001*

Продолжение таблицы 12

Снижение массо-ростового индекса при рождении	40	50,0	17	39,5	0,359
Грудное вскармливание	32	40,0	37	86,0	0,345
Искусственное вскармливание	25	31,2	3	7,0	0,034*
Смешанное вскармливание	23	28,8	3	7,0	0,039*
Пищевая аллергия	16	30,0	7	14,0	0,104
Лекарственная аллергия	9	20,9	13	15,0	0,545
Гипертрофия аденоидов 1 и 2 степени	51	63,7	7	16,3	< 0,001*
До 4 эпизодов респираторных заболеваний в течение последнего года	23	53,5	24	30,0	0,543
Около 5-6 эпизодов респираторных заболеваний в течение последнего года	20	46,6	40	50,0	0,687
Более 6 эпизодов респираторных заболеваний в течение последнего года	16	20	0	0	0,017*

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

У пациентов с выявленной НН в анамнезе 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%), $p < 0.05$.

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

Изучены клинические особенности ВП у детей в зависимости от состояния НС (Таблица 13).

Таблица 13 – Длительность клинических симптомов внебольничной пневмонии у детей в зависимости от состояния нутритивного статуса (n=123)

Симптом	Пациенты с НН (n=80)		Пациенты без НН (n=43)		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Заложенность носа	5,5	5,00 – 7,00	5,0	4,00 – 8,00	0,932
Продуктивный кашель	7,00	5,25 – 9,75	7,50	6,00 – 8,75	0,732
Непродуктивный кашель	10,00	3,00 – 10,00	6,00	3,25 – 6,50	0,025*
Ринорея	5,00	5,00 – 7,25	5,00	5,25 – 6,00	0,268
Температура >37.5 С	6,00	5,00 – 7,50	5,00	3,00 – 6,75	0,044*
Снижение сатурации <97%	3,00	1,00 – 3,50	1,00	1,00 – 1,00	0,043*
Снижение аппетита	6,00	6,11 – 8,05	6,00	4,78 – 7,22	0,167

*p<0.05 статистически значимая достоверность

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

Проведен анализ клинических особенностей ВП микоплазменной этиологии (МЭ) у детей (n=44) в зависимости от состояния НС (Таблица 14).

Таблица 14 – Динамика клинических симптомов внебольничной пневмонии микоплазменной этиологии у детей в зависимости от состояния нутритивного статуса при поступлении (n=44)

Симптом	Пациенты с НН (n=29)		Пациенты без НН (n=15)		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Заложенность носа	4,00	2,00 – 4,00	3,5	1,00 – 4,00	0,75
Продуктивный кашель	10,00	7,00 – 10,00	8,00	4,00 – 8,00	0,03*
Непродуктивный кашель	6,00	3,00 – 6,00	4,00	1,00 – 5,00	0,18
Ринорея	5,00	5,00 – 5,00	5,00	4,00 – 5,00	0,71
Температура >37.5 С	6,00	3,00 – 7,00	6,00	3,00 – 7,00	0,12
Снижение сатурации <97%	3,00	3,00 – 4,00	1,00	1,00 – 2,00	0,04*
Снижение аппетита	6,00	2,00 – 7,00	6,00	1,00 – 5,00	0,32

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

Динамика клинических симптомов ВП МЭ у пациентов с НН характеризовалась более длительным сохранением снижения сатурации (Me 3 дня IQR 3,00-4,00), чем у пациентов без НН (Me 1 день IQR 1,00-2,00), более 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 у пациентов с ВП в зависимости от состояния НС (Таблица 15).

Таблица 15 – Количество локусов поражения при развитии антибиотик-ассоциированного синдрома у пациентов в зависимости от состояния нутритивного статуса (n=123)

Показатель	Категории	Группа пациентов				p
		с НН (n=80)		без НН (n=43)		
		n	%	n	%	
Количество локусов поражения	0	36	45	24	55,8	0,049*
	1	14	17,5	15	34,8	
	2	7	8,75	4	9,3	
	3	23	28,75	0	0	

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

Развитие ААС зафиксировано у 44/55 % пациентов с НН, который характеризовался поражением сразу нескольких локусов. У пациентов с нормальным НС зафиксировано ААС в 44,2%, который характеризовался одновременным поражением не более двух локусов. Различия статистически достоверны.

Был изучен объем поражения легочной паренхимы при ВП у пациентов в зависимости от состояния НС (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Объем поражения легочной паренхимы у пациентов с нутритивной недостаточностью (n=80)

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

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

Проведен анализ показателей клинического анализа крови при поступлении у пациентов с ВП в зависимости от состояния НС (Таблица 16).

Таблица 16 - Показатели клинического анализа крови при поступлении у пациентов в зависимости от состояния нутритивного статуса (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	

Продолжение таблицы 16

Лейкоциты (тыс/мкл)	4,80	4,54 – 7,87	8,39	6,50 – 16,53	0,037*
Эритроциты, (тыс/мкл)	4,69 ± 0,71	4,41 – 4,98	4,55 ± 0,79	4,09 – 5,01	0,563
Гемоглобин, (г/л)	126,04 ± 13,21	120,70 – 131,38	117,29 ± 14,19	109,09 – 125,48	0,059
Тромбоциты, (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*
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 ($p < 0,05$)

Для пациентов с НН в клиническом анализе крови характерно развитие лейкопении (Me 4,8 IQR 4,54 – 7,87), сдвиг лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы Me 6,00 IQR 1,00-9,50), более выраженное ускорение СОЭ (Me 34,38 IQR 23,76 – 43,01), $p < 0,05$.

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

У 60 пациентов с ВП с различным состоянием НС (n=30, с нормальным НС, n=30 с НН) был взят аспират из ротоглотки на выделение НК респираторных вирусов и бактерий, выделенные респираторные агенты (Таблица 17).

Таблица 17 – Выделенные респираторные агенты в материале аспириатов с ротоглотки у обследованных детей (n=60)

Группа пациентов / Микроорганизм	Нутритивная недостаточность n=30	Нормальный нутритивный статус n=30	Всего
Rv	1	0	1
Adv	6	2	8
Mpv	0	0	0
CoV HKU1	5	1	6
CoV NL63	6	1	7
Inf A/B	0	0	0
Rsv	7	2	9
Bov	1	1	2
M.pneumoniae	4	3	7
Cl.pneumoniae	0	0	0
S. pneumoniae	2	1	3
S. pyogenes	2	1	3
S. aureus	0	0	0

Продолжение таблицы 17

H. influenzae,	5	6	11
A. baumannii	2	1	3
Kl. pneumoniae,	2	1	3
E. Coli	0	0	0
Ps. aeruginosa	0	0	0

Наиболее часто вирусные агенты были обнаружены у пациентов с НН (30%&10%). Среди них преобладали РС-вирус (25 %), сезонный коронавирус человека (14,2%) и аденовирус (12,5 %), также преобладало их сочетание. Один вирусный возбудитель выявлен у 4/13,3%, два – вируса 2/6,7% детей, 3 вируса - 3/10% детей.

Только бактериальные возбудители выявлены у 6/20% детей. Вирусно-бактериальные сочетания 5/16,7% 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%).

4.5. Особенности микробиома кишечника у детей с внебольничной пневмонией

В рамках исследования проведено изучение микробиома кишечника у детей с ВП. У каждого пациента анализировались два образца кала: до начала АБТ и после ее окончания (перед выпиской из стационара). Выполнено секвенирование бактериальных генов 16S рРНК 160 образцов микробиоты кишечника и 20 образцов условно-здоровых пациентов.

Для того, чтобы понять, насколько выражено влияние ВП на микробиом кишечника, был проведен анализ образцов кала всех пациентов (n=80) собранных до назначения АБТ и образцов условно-здоровых детей (n=20) по α -разнообразию

(индекс Шеннона и индекс Chaol), β -разнообразию (пропорции микроорганизмов и сходство по мере Брея-Кертиса (Рисунок 12).

В результате оценки α -разнообразия по индексам таксономического разнообразия Шеннона и Chaol выявлена тенденция к увеличению таксономического богатства у условно-здоровых пациентов, однако данные различия не были статистически значимыми (индекс Шеннона: $p=0,109$ и индекс Chaol: $p=0,789$). В ходе исследования проведена оценка β -разнообразия, где выявлены статистически значимые изменения в сходстве видового состава (Брея-Кертиса: $p=0.004$) и пропорциях микроорганизмов ($p=0.004$).

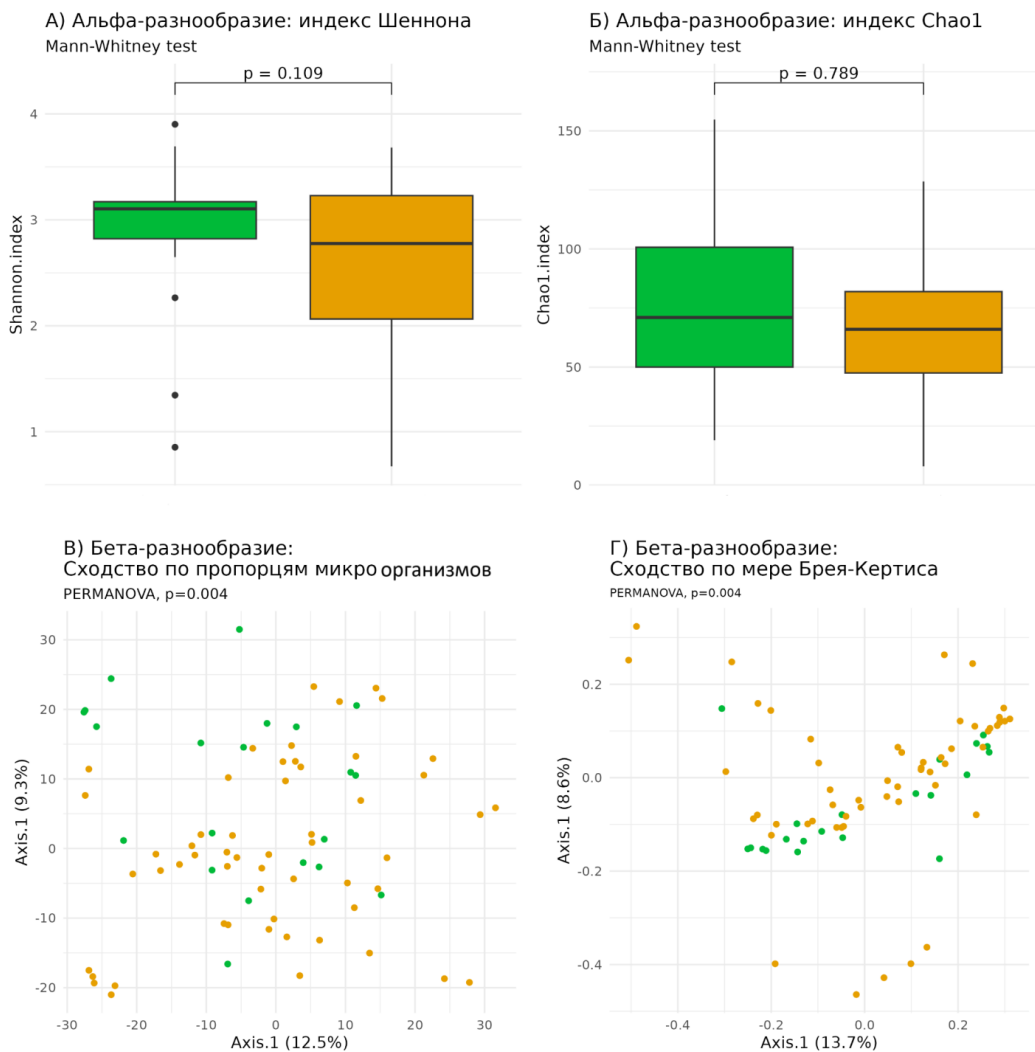


Рисунок 12 – Сравнение микробиома кишечника пациентов с ВП до назначения АБТ и условно-здоровых детей по α -разнообразию и β -разнообразию

Примечание: на рисунках каждая точка соответствует одному из образцов. Расстояния между точками приблизительно отображает β -разнообразие между ними: чем более близко расположены точки, тем более сходство по составу. Цвет образцов обозначает группу (оранжевый – пациенты с ВП, зеленый – условно-здоровые).

Для того, чтобы понять в чем именно заключались отличия в пропорциях микробиоты каждого из пациентов до назначения АБТ и условно-здоровых детей был проведен анализ при помощи метода ближайшего баланса. Для каждого микроорганизма было вычислено, на сколько порядков отличается его доля в микробиоте у пациентов с ВП и условно-здоровых детей, определено среднее отличие, а затем все микроорганизмы были разделены на три группы:

1) те, которые отличаются у детей с внебольничными пневмониями и условно-здоровых примерно так же, как в среднем по всем микроорганизмам;

2) те, которые отличаются у детей с ВП и условно-здоровых сильнее, чем в среднем по всем микроорганизмам, и их больше у условно-здоровых (ассоциированы со здоровым состоянием).

3) те, которые отличаются у детей с ВП и условно-здоровых сильнее, чем в среднем, и их больше у детей внебольничными пневмониями (ассоциированы с заболеванием).

На сколько порядков доля каждого микроорганизма отличалась, а также насколько это значение отличалось от среднего по всем микроорганизмам, аппроксимация этих различий методом ближайшего баланса, т.е. упрощенное различие, где все микроорганизмы делятся на три группы – микроорганизмы, ассоциированные со здоровым состоянием, микроорганизмы, ассоциированные с заболеванием и все остальные (Рисунок 13).

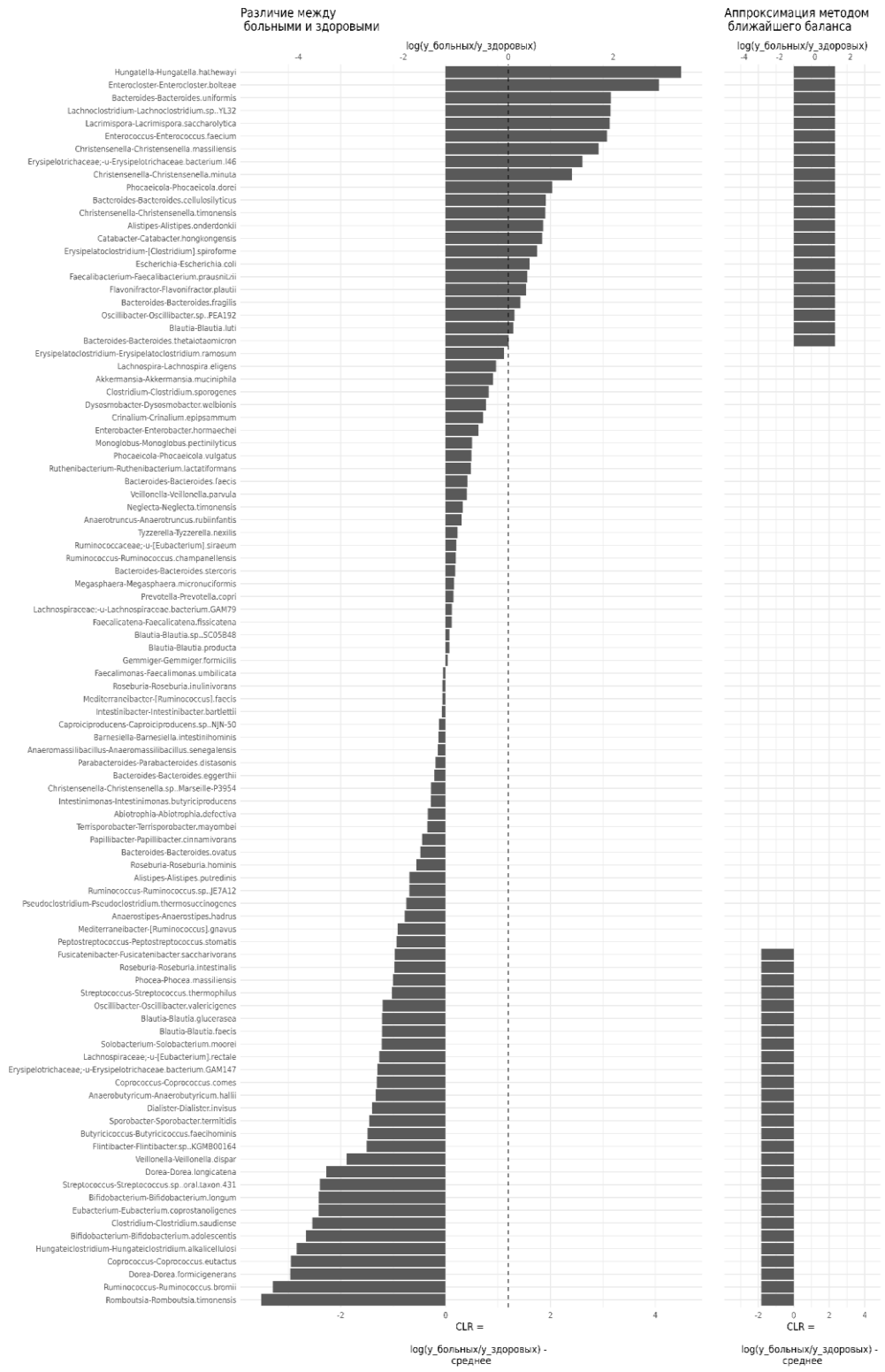


Рисунок 13 – β -разнообразие микробиома кишечника пациентов до назначения АБТ и условно-здоровых детей

Увеличение количества ряда микроорганизмов было достоверно связано с развитием ВП у детей (Таблица 18).

Таблица 18 - Микроорганизмы, выделенные при исследовании микробиома кишечника пациентов с внебольничной пневмонией

Микроорганизмы, ассоциированные со здоровым состоянием	Микроорганизмы, ассоциированные с развитием ВП
Bifidobacterium-Bifidobacterium.longum	Phocaeicola-Phocaeicola.dorei
Flintibacter-Flintibacter.sp..KGMB00164	Bacteroides-Bacteroides.fragilis
Butyricicoccus-Butyricicoccus.faecihominis	Bacteroides-Bacteroides.uniformis
Clostridium-Clostridium.saudiense	Alistipes-Alistipes.onderdonkii
Eubacterium-Eubacterium.coprostanoligenes	Enterococcus-Enterococcus.faecium
Hungateiclostridium-	Catabacter-Catabacter.hongkongensis
Hungateiclostridium.alkalicellulosi	Christensenella-
Lachnospiraceae;-u-[Eubacterium].rectale	Christensenella.massiliensis
Anaerobutyricum-Anaerobutyricum.hallii	Christensenella-Christensenella.minuta
Blautia-Blautia.faecis	Christensenella-
Blautia-Blautia.glucerasea	Christensenella.timonensis
Coprococcus-Coprococcus.comes	Hungatella-Hungatella.hathewayi
Dorea-Dorea.formicigenerans	Blautia-Blautia.luti
Dorea-Dorea.longicatena	Enterocloster-Enterocloster.bolteae
Oscillibacter-Oscillibacter.valericigenes	Lachnoclostridium-
Ruminococcus-Ruminococcus.bromii	Lachnoclostridium.sp..YL32
Sporobacter-Sporobacter.termitidis	Lacrimispora-
Erysipelotrichaceae;-u-	Lacrimispora.saccharolytica
Erysipelotrichaceae.bacterium.GAM147	Mediterraneibacter-
Dialister-Dialister.invisus	[Ruminococcus].torques
Bifidobacterium.adolescentis	Oscillibacter-Oscillibacter.sp..PEA192
Streptococcus.sp.oral.taxon.431	Faecalibacterium-
Clostridium-Clostridium.sp..BNL1100	Faecalibacterium.prausnitzii
Coprococcus-Coprococcus.eutactus	Flavonifractor-Flavonifractor.plautii
Romboutsia-Romboutsia.timonensis	Erysipelotrichaceae;-u-
Solobacterium-Solobacterium.moorei	Erysipelotrichaceae.bacterium.I46
Veillonella-Veillonella.dispar	Erysipelatoclostridium-
	[Clostridium].spiroforme
	Akkermansia-Akkermansia.muciniphila
	Escherichia-Escherichia.coli

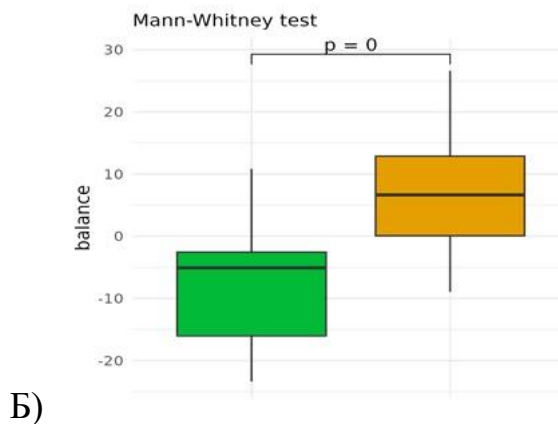
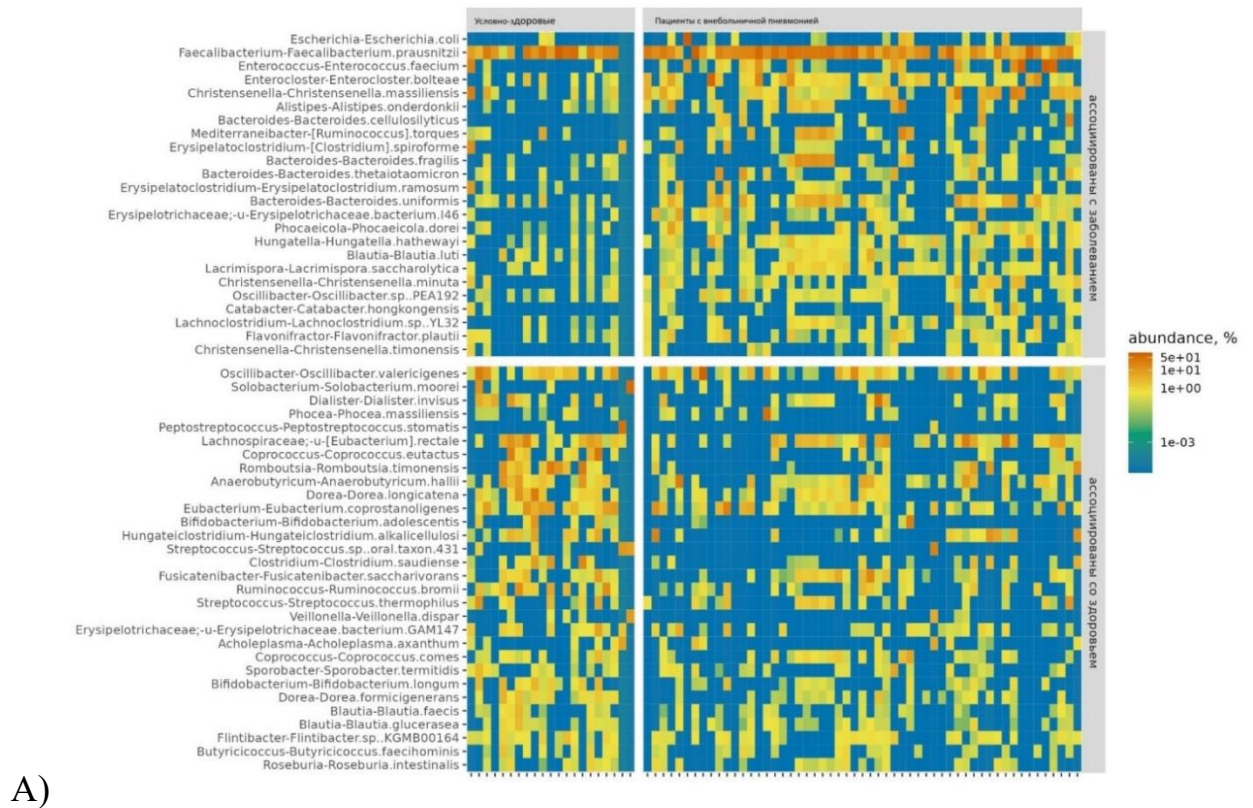


Рисунок – 14 А) Тепловая карта представленности микроорганизмов, ассоциированных со здоровым состоянием и ассоциированных с ВП в образцах кала. Б) Баланс этих двух групп микроорганизмов в образцах кала пациентов с ВП (зеленый) и условно-здоровых (оранжевый)

Анализ образов микробиоты показал, что у пациентов с ВП до назначения АБТ существуют отличия от микробиоты условно-здоровых детей. Они

выражаются в нарушении β -разнообразия (пропорций микроорганизмов и сходству видового состава сообщества по мере Брея-Кертиса). При развитии ВП происходит перестройка микробиома, затрагивающая филогенетическое ядро и увеличением представленности бактерий, имеющих патогенный потенциал, таких как условно-патогенный вид *Escherichia coli* и несколько представителей рода *Bacteroides*, снижением содержания отдельных бактерий, участвующих в продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и имеющих противовоспалительный потенциал.

Род *Bacteroides* не является патогенным и может быть представлен в кишечнике в большом количестве, в нашем исследовании данный микроорганизм был обнаружен у 23 пациентов (28,7%), 17 (73,9%) из которых имели микоплазменную этиологию заболевания. Учитывая, что у 84,6% пациентов с микоплазменной этиологией заболевания амбулаторно проводилась АБТ препаратами бета-лактамовой группы, выявленные нами изменения микробиома кишечника связаны с неадекватной АБТ микоплазменной инфекции на амбулаторном этапе. Т.о. несвоевременная этиологическая расшифровка приводит к неадекватной АБТ и, как следствие, изменению состава микробиома.

4.6. Резюме по главе 4

Проведен всесторонний анализ факторов, предрасполагающих к развитию НН в ОЛП ВП. Установлено, что развитие НН не зависит от уровня аппетита и уровня физического развития до начала заболевания. Полученные данные позволяют говорить о развитии нутритивной недостаточности как об универсальном механизме патогенеза инфекционного процесса, определяющего его течение и исходы.

Кроме того, предрасполагающими к развитию НН у детей старше 3 лет факторами являются оперативное родоразрешение (44,2%&7,1%), искусственное

вскармливание (31,2%&7,0%), гипертрофия аденоидов (63,7%&16,3%), рекуррентные респираторные инфекции (20,0%&0%) $p < 0.05$.

Развитие НН у детей в ОЛП ВП делает течение заболевания более тяжелым. Так у 15,45% пациентов с НН зафиксировано двустороннее течение пневмонии при отсутствии такового у детей без нутритивной недостаточности. Достоверно длительнее сохраняется фебрильная лихорадка (Me 6,0 дней IQR 5,00 – 7,50), снижение сатурации (Me 3 дня IQR 1,00 – 3,50), характерен более длительный кашлевой синдром (Me 10 дней IQR 7,00 – 10,00). В гемограмме характерно развитие лейкопении (Me 4,8 IQR 4,54 – 7,87), сдвиг лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы Me 6,00 IQR 1,00-9,50), более выраженное ускорение СОЭ (Me 34,38 IQR 23,76 – 43,01), $p < 0.05$.

У пациентов с НН в 30% выделены вирусные копатогены в материалах аспиратов из ротоглотки, что в 3 раза чаще, чем у детей без НН – 10%, $p > 0,05$. У 44/55% зафиксировано развитие ААС, характеризующееся одновременным поражением нескольких локусов, $p < 0,05$. Анализ образцов микробиоты кала показал, что у пациентов с ВП до назначения АБТ происходят нарушения β -разнообразия, характеризующиеся увеличением условно-патогенных *Escherichia coli* и несколько представителей рода *Bacteroides*, снижением содержания отдельных бактерий, участвующих в продукции КЦЖК.

Таким образом, нами установлены универсальные патологические механизмы течения инфекционного процесса:

- развитие НН в ОЛП ВП, определяющее тяжесть течения заболевания;
- однотипное изменение микробиома до назначения антибактериальной терапии, связанное с течением основного заболевания и затрагивающее филогенетическое ядро микробиоты кишечника.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НУТРИТИВНОЙ СИППИНГОВОЙ ПОДДЕРЖКИ У ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ

На первых этапах исследования зарегистрировано изменение НС до $\frac{3}{4}$ детей с ВП, преимущественно за счет изменения белкового компонента. Кроме того, нами установлено, что подобные изменения НС приводят к утяжелению клинических симптомов ВП.

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

Методом случайных конвертов дети были разделены на 2 группы: первую группу составили 40 пациентов, получавших сиппинговую нутритивную поддержку, вторую группу – 40 пациентов, получавших ОВД.

Методика расчета сиппинговой поддержки представлена в главе «Материалы и методы», (страница 50).

5.1. Динамика клинических симптомов внебольничных пневмоний в зависимости от характера нутритивной поддержки

Проводилась оценка основных симптомов инфекционного заболевания у детей в сравниваемых группах. Для удобства оценки симптомы были разделены: со стороны респираторного тракта, со стороны ЖКТ, интоксикации. Кроме того, проведена оценка восстановления показателей белкового обмена на основании лабораторного обследования и БИП, а также симптомов развития ААС.

5.1.1. Динамика симптомов со стороны респираторного тракта и данных объективного осмотра

У пациентов сравниваемых групп регистрировались следующие симптомы поражения верхних отделов органов респираторного тракта: заложенность носа, ринорея, слезотечение, непродуктивный/продуктивный кашель.

При поступлении в стационар группы были сопоставимы по частоте выявления заложенности носа: у 30 (75%) пациентов первой группы, у 25 (62,5%) во второй группе, $p=0,228$. При выписке из стационара в первой группе пациенты не предъявляли жалоб на заложенность носа, во второй группе симптом сохранялся у 1 ребенка. В динамике наблюдались статистически значимые изменения в обеих группах ($p < 0,001$). Длительность заложенности носа в первой группе составила 2 дня (IQR 0-4 дней), во второй группе 2,5 дня (IQR 1,75-3 дней), $p=0,249$.

Ринорея имело место у 8 (20%) детей в каждой из групп в начале лечения и отсутствовала при выписке из стационара. В обеих группах выявлено статистически достоверное снижение показателя ($p < 0,001$). 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), $p < 0,001$.

Продуктивный кашель наблюдался у большинства детей на начальном этапе наблюдения – у 30 (75%) детей первой группы, у 29 (72,5%) из второй группы, $p=0,799$. После проведенного лечения отмечена тенденция к сохранению кашля у большего количества детей во второй группе (5 (12,5%)&1 (2,5%) в первой группе, $p=0,201$). При обследовании в динамике, в обеих группах наблюдалось статистически достоверное снижение доли пациентов с продуктивным кашлем ($p < 0,001$). При этом, 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), $p = 0,001$).

Непродуктивный кашель у пациентов с ВП отмечался у 9 (22,5%) детей первой группы у 8 (20%) пациентов второй группы. При выписке симптом отсутствовал в первой группе и имел место у 1 ребенка из второй группы. Различий между группами получено не было. При анализе динамики в обеих группах наблюдалось статистически значимое снижение доли пациентов с непродуктивным кашлем ($p=0,008$ и $p=0,003$, соответственно).

Продолжительность других симптомов в сравниваемых группах также отличалась (рисунок 15).

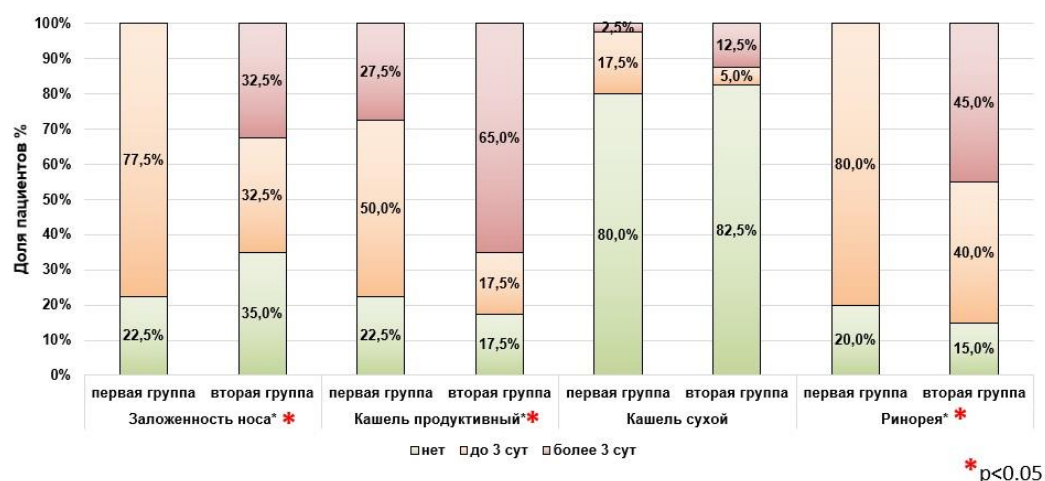


Рисунок 15 – Продолжительность симптомов поражения органов респираторного тракта сравниваемых групп

Различия в продолжительности заложенности носа у пациентов в зависимости от назначения НП статистически значимы ($p<0,001$). Длительность продуктивного кашля ($p=0,002$), ринореи ($p <0,001$) в первой группе была ниже, чем во второй группе. Продуктивный кашель более 3 дней имел место у 11 (27,5%) и 26 (65,0%) пациентов сравниваемых групп. Различий в продолжительности непродуктивного кашля выявлено не было.

Были изучены сроки купирования аускультативных и перкуторных симптомов пневмонии у детей в зависимости от диетотерапии (Таблица 19).

Таблица 19 – Сроки купирования аускультативных и перкуторных симптомов пневмонии у детей в зависимости от нутритивной поддержки (n=80)

Показатель	Первая группа (n=40)		Вторая группа (n=40)		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Ослабленное дыхание	3,00	1,00 – 3,00	4,00	2,00 – 4,00	0,45
Жесткое дыхание	7,00	4,00 – 7,00	10,00	6,00 – 10,00	0,04*
Сухие хрипы	4,00	1,00 – 5,00	6,00	3,00 – 6,00	0,18
Крепитирующие хрипы	3,5	3,00 – 5,00	6,00	5,00 – 6,00	0,01*
Укорочение перкуторного звука	3,00	1,00 – 3,00	5,00	4,00 – 5,00	0,02*

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

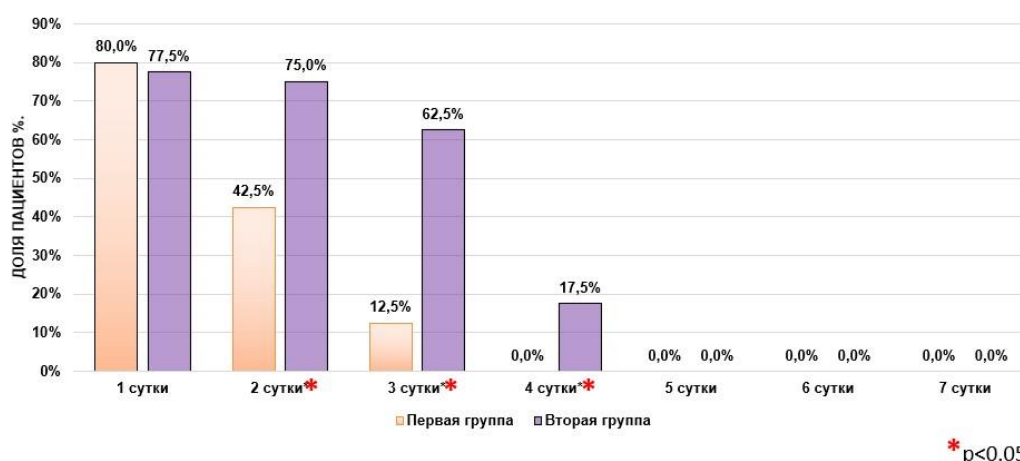
Таким образом установлено, что подключение НП приводит к сокращению сроков перкуторных и аускультативных признаков: укорочение перкуторного звука до 3 суток, жесткое дыхание до 7 суток, крепитирующие хрипы до 3,5 дней.

5.1.2. Динамика синдрома интоксикации в зависимости от характера нутритивной поддержки

Выраженность лихорадочного синдрома в анализируемых группах на начальном этапе наблюдения значимо не отличалось. В первой группе субфебрильная температура была у 14 (35%) детей, фебрильная – у 18 (45%), нормальная – у 8 (20%), во второй группе – 16 (40%), 15 (37,%), 9 (22,5%), соответственно (p=0,793). После проведенного лечения у всех детей температура

нормализовалась. В обеих группах имела место статистически значимая положительная динамика ($p < 0,001$). Длительность лихорадки была меньше в первой группе (Me продолжительности лихорадки составила 1 сутки (IQR 1–2 суток) & 3 суток (IQR 1,75–3 суток) во второй группе, $p < 0,001$).

Проанализирована ежедневная динамика лихорадочного синдрома в течение периода госпитализации (рисунок 16). При поступлении в стационар повышение температуры наблюдалось одинаково часто у пациентов сравниваемых групп, уже на 2 сутки доля пациентов с лихорадкой была достоверно ниже у детей в первой группе, по сравнению с пациентами второй группы (17 (42,5%) и 30 (75%), соответственно, $p=0,003$). С 5 суток до выписки из стационара у всех пациентов имела место нормализация температуры.



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

Рисунок 16 – Ежедневная оценка доли лихорадящих пациентов сравниваемых групп

Для пациентов из второй группы было характерно сохранение симптомов интоксикации более 3 суток: фебрильная лихорадка (60%&22,5%) и снижение аппетита (25%&15%), $p < 0,05$ (20).

таблица 20).

Таблица 20 – Длительность симптомов интоксикации у пациентов сравниваемых групп (n=80)

Симптом	Продолжительность	Группа				p
		Первая (n=40)		Вторая (n=40)		
		n	%	n	%	
Фебрильная лихорадка	отсутствие	8	20,0	9	22,5	0,017*
	до 3 сут.	32	80,0	24	60,0	
	более 3 сут.	0	0,0	7	17,5	
Снижение аппетита	отсутствие	25	62,5	24	60,0	0,005*
	до 3 сут.	14	35,0	6	15,0	
	более 3 сут.	1	2,5	10	25,0	

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

Таким образом, включение сиппинговой НП в рацион питания детей с ВП способствовало более быстрому купированию основных симптомов заболевания: разрешение интоксикационного синдрома (нормализация температуры, аппетита) катаральных симптомов (заложенность носа, кашель продуктивный, ринорея).

5.1.3. Влияние нутритивной поддержки на развитие антибиотик-ассоциированного синдрома у детей с внебольничной пневмонией

Оценка развития антибиотик-ассоциированного синдрома (ААС) проводилась нами на основании критериев, разработанных Плоскиревой А.А. [Error! Bookmark not defined.].

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 внебольничной пневмонией (18/45,4% в первой группе, 26/65% во второй группе). При этом поражение ЖКТ – у 17/38,6% детей, стоматит – у 7/15,9%, поражение слизистых половых органов – у 20/45,5%.

5.1.3.1. Клиническая динамика симптомов поражения ЖКТ

Анализ симптомов со стороны ЖКТ (боли в животе, вздутие живота, жидкий стул) включал наличие или отсутствие симптома при поступлении, при выписке, анализ продолжительности симптома.

В первой группе наблюдалась более выраженная положительная динамика симптомов ЖКТ по сравнению с пациентами, которые не получали нутритивную поддержку (рисунок 17).

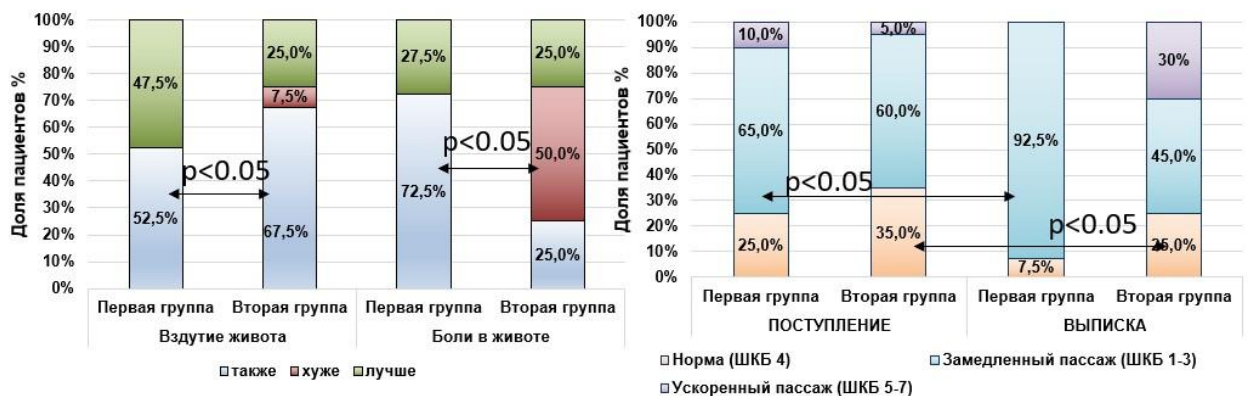


Рисунок 17 – Симптомы со стороны ЖКТ у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от нутритивной поддержки

У пациентов из первой группы при выписке отмечались достоверные улучшения в отношении вздутия и боли в животе. Также при сравнительной оценки характеристики кала по БШ у пациентов второй группы было зафиксировано разжижение стула в 30%.

Таким образом, включение сиппинговой НП в рацион питания детей с ВП способствовало уменьшению вздутия живота, уменьшению диарейного синдрома.

5.1.3.2. Изменение состояния слизистых оболочек ротовой полости и уrogenитального тракта у детей с внебольничными пневмониями в зависимости от характера нутритивной поддержки

Проведена оценка состояния слизистых ротоглотки (у мальчиков и девочек) и наружных половых органов у девочек с ВП на фоне приема АБТ (рисунок 18).

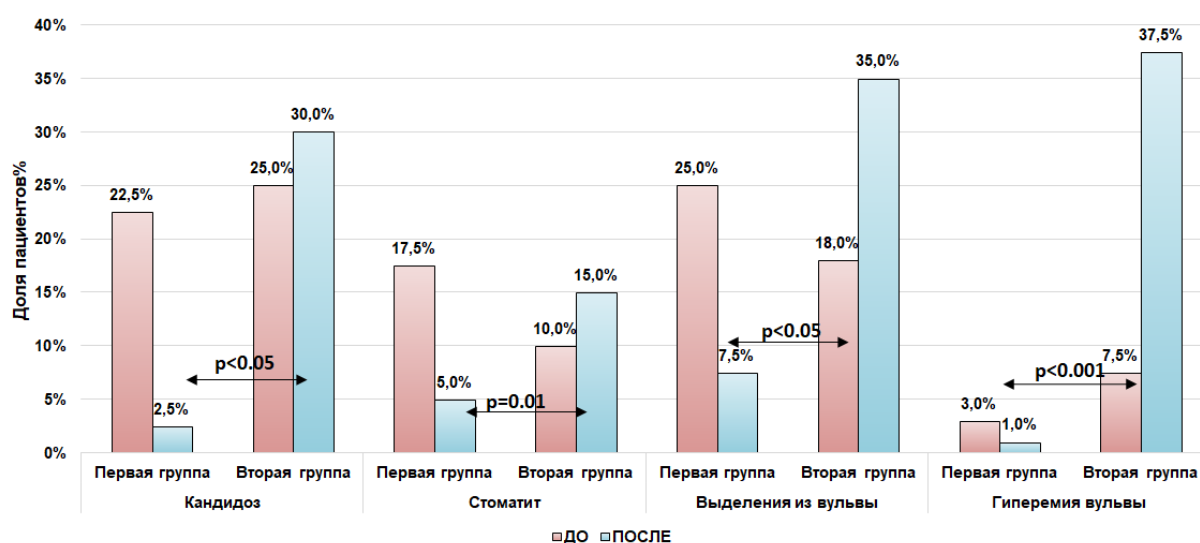


Рисунок 18 – Динамика симптомов поражения слизистых ротовой полости и половых органов в сравниваемых группах

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.

Таким образом, назначение сиппинговой НП у детей с ВП, содержащего про- и пребиотический комплекс, снижало риск развития ААС, проявляющегося такими симптомами как стоматит, вульвит у девочек.

5.2. Характеристика нутритивного статуса на основании лабораторных и инструментальных исследований у детей с внебольничными пневмониями в зависимости от нутритивной поддержки

Проведена комплексная оценка изменений НС у детей с ВП. Показатели белкового обмена по данным биохимического анализа крови, биоимпедансометрии. Изменения процессов полостного пищеварения регистрировали на основании копрологического исследования. Изучение микробиома кишечника проводили на основании 16-S гибридного анализа образцов кала. Все исследования проводили дважды: при поступлении и при выписке.

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

Проанализированы показатели биохимического анализа крови у пациентов сравнимых групп (Таблица 21).

Таблица 21 – Анализ изменений уровня общего белка и альбумина в крови у пациентов в зависимости от диетотерапии (n=80)

Группа	При поступлении		При выписке		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Общий белок, г/л					
Первая (n=40)	67,70	65,22 – 71,30	69,50	67,30 – 74,00	< 0,001*
Вторая (n=40)	70,20	65,70 – 73,10	68,60	64,95 – 71,62	0,357
p	0,305		0,036*		–
Альбумин, г/л					
Первая (n=40)	36,30	34,00 – 40,35	40,50	38,00 – 45,25	<0,001*
Вторая (n=40)	38,00	33,98 – 41,00	38,00	35,77 – 43,15	0,019*
p	0,586		0,020*		p

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

При сравнении показателей в каждой из групп на двух этапах наблюдения (до и после стационарного лечения) уровень общего белка в первой достоверно увеличился (p < 0,001), во второй группе статистически значимых изменений не было (p=0,357).

Аналогичные тенденции были установлены при анализе уровней альбумина. Так, на начальном этапе показатели не отличались (p=0,586). При выписке в первой группе уровень альбумина был выше, чем во второй группе: Me 40,50 г/л (IQR 38,00–45,25) и 38,00 г/л (IQR 35,77–43,15), p=0,02.

На начальном этапе доля пациентов с нормальным NRI, умеренной и тяжелой НН в первой и второй группе сравнения были сопоставимы, $p=0,893$ (таблица). После проведенного лечения в первой группе детей достоверно чаще происходила нормализация показателя NRI по сравнению с пациентами из второй группы (37 (92,5%) и 27 (67,5%), соответственно), $p=0,005$ (таблица 22).

Таблица 22 – Оценка выраженности нутритивной недостаточности на основании подсчета NRI в зависимости от диетотерапии (n=80)

Группа	Состояние НС	Этап наблюдения				p
		Поступление		Выписка		
		n	%	n	%	
Первая (n=40)	Нормальный НС	18	45,0	37	92,5	< 0,001*
	тяжелая НН	2	5,0	0	0,0	
	умеренная НН	20	50,0	3	7,5	
Вторая (n=40)	Нормальный НС	18	45,0	27	67,5	0,005*
	тяжелая НН	3	7,5	0	0,0	
	умеренная НН	19	47,5	13	32,5	
p		0,893		0,010*		–

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

Таким образом, подключение сиппинговой НП к рациону питания способствовало нормализации НС пациентов, за счет восстановления показателей белкового обмена.

5.2.2. Динамика показателей копрограммы у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от нутритивной поддержки

Пациентам проводилось копрологическое исследование, которое включало оценку основных клиничко-лабораторных синдромов, отражающих нарушение полостного пищеварения: креаторея, стеаторея 1 и 2 типа, амилорея, лейкорея (Таблица 23).

Таблица 23 – Динамика показателей копрологического исследования у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от диетотерапии при выписке (n=80)

Показатели копрограммы	Динамика	Группа				р
		Первая (n=40)		Вторая (n=40)		
		п	%	п	%	
Креаторея	без изменений	28	70,0	26	65,0	0,656
	улучшение	7	17,5	6	15,0	
	ухудшение	5	12,5	8	20,0	
Амилорея	без изменений	20	51,3	23	57,5	0,243
	улучшение	8	20,5	3	7,5	
	ухудшение	11	28,5	14	35,0	
Стеаторея 1 типа	без изменений	14	35,0	12	30,0	< 0,001*
	улучшение	17	42,5	4	10,0	
	ухудшение	9	22,5	24	60,0	
Стеаторея 2 типа	без изменений	21	52,5	19	47,5	0,018*
	улучшение	6	15,0	0	0,0	
	ухудшение	13	32,5	21	52,5	
Клетчатка переваримая	без изменений	15	37,5	5	12,5	0,008*
	улучшение	11	27,5	8	20,0	
	ухудшение	14	35,0	27	67,5	
Клетчатка непереваримая	без изменений	10	25,0	5	12,5	0,094
	улучшение	7	17,5	3	7,5	
	ухудшение	23	57,5	32	80,0	
Слизь	без изменений	20	50,0	14	35,0	< 0,001*

Продолжение таблицы 23

	улучшение	8	20,0	0	0,0	
	ухудшение	12	30,0	26	65,0	
Лейкоциты	без изменений	22	55,0	10	25,0	< 0,001*
	улучшение	9	22,5	0	0,0	
	ухудшение	9	22,5	30	75,0	

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

Таким образом, назначение сиппинговой НП по данным копрологического исследования приводило к нормализации процессов полостного пищеварения: уменьшению стеатореи 1 и 2 типа, лейкореи, выделения переваримой клетчатки, что свидетельствует о восстановлении ферментативной активности поджелудочной железы (стеаторея 1 типа), купировании симптомов ААС (стеаторея 2 типа, лейкорея, слизь).

5.2.3. Динамика показателей биоимпедансометрии у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от нутритивной поддержки

В ОЛП заболевания для пациентов обеих групп было характерно изменение белкового обмена в виде снижения АКМ по данным БИП (35 (87,5%) в первой группе & 36 (90%) во второй группе. После включения в рацион питания детей первой группы сиппинговой НП, была отмечена нормализация показателя АКМ у всех пациентов, тогда как во второй группе дефицит АКМ сохранялся более чем у половины пациентов (23 человека – 57,5%), различия достоверны ($p < 0,001$) (Таблица 24).

Таблица 24 – Динамика показателей белкового и жирового обмена (АКМ и ЖМ) у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от диетотерапии (n=80)

Группа	При поступлении		При выписке		p
	n	%	n	%	
Снижение АКМ					
Первая (n=40)	35	87,5	0	0,0	< 0,001*
Вторая (n=40)	36	90,0	23	57,5	< 0,001*
p	1,000		< 0,001*		-
Снижение ЖМ					
Первая (n=40)	18	45,0	1	2,5	< 0,001*
Вторая (n=40)	15	37,5	6	15,0	0,003*
p	0,496		0,108		–

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

Сроки нормализации АКМ в первой группе составили 2 суток (IQR 2 – 4 суток) в первой группе, 8 суток (IQR 4 – 8 суток) во второй группе (p < 0,001).

Проведена оценка динамики изменений показателей белкового обмена (АКМ, дефицит АКМ в кг и в %), на основании ежедневно проводимой БИП у детей с ВП. Со 2 суток госпитализации наблюдалось увеличение показателя у пациентов, которые получали НП (рисунок 19).

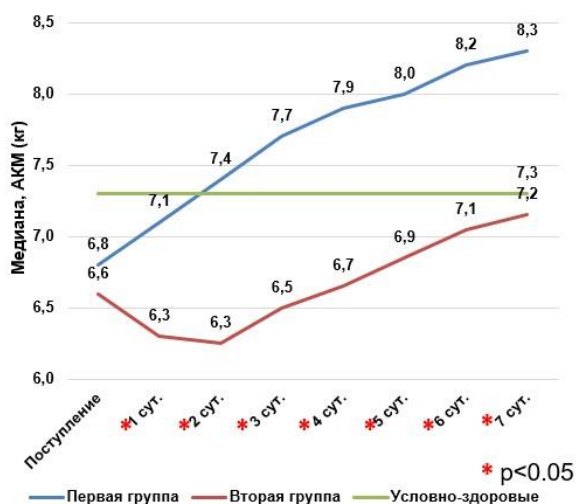


Рисунок 19 – Посуточная динамика показателей белкового обмена по данным биоимпедансометрии

Таким образом, объективное исследование состава тела, проведенное методом БИП, подтвердило развитие изменений белкового обмена у детей на фоне ОЛП и восстановление дефицита у пациентов, получавших сиппинговую НП.

При анализе показателей жирового обмена было показано, что при поступлении в стационар в ОЛП заболевания, доля пациентов со снижением ЖМ в первой группе и второй группе были сопоставимы (18 (45%) & 15 (37,5%), $p=0,496$). После проведенного лечения доля пациентов со снижением ЖМ была несколько выше в группе детей, которым не назначалась сиппинговая нутритивная поддержка (1 (2,5%) и 6 (15%), соответственно), несмотря на то, что положительная динамика ЖМ наблюдалась в обеих группах (Таблица 25).

Таблица 25 – Посуточная динамика показателей жирового обмена в зависимости от диетотерапии (n=80)

Этап наблюдения	Группа	Жировая масса			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	

Продолжение таблицы 25

Поступление	Первая	3,20	2,70 – 4,00	40	0,087
	Вторая	2,80	2,27 – 3,40	40	
1 сут.	Первая	2,70	2,65 – 4,15	40	0,053
	Вторая	3,20	2,20 – 3,20	40	
2 сут.	Первая	3,30	2,55 – 4,05	40	0,132
	Вторая	2,85	2,49 – 3,50	40	
3 сут.	Первая	3,40	2,65 – 4,10	40	0,129
	Вторая	2,95	2,50 – 3,23	40	
4 сут.	Первая	2,50	2,70 – 4,00	40	0,145
	Вторая	3,95	2,58 – 3,50	40	
5 сут.	Первая	3,40	2,70 – 3,95	40	0,233
	Вторая	3,00	2,60 – 3,40	40	
6 сут.	Первая	3,50	2,65 – 3,95	40	0,482
	Вторая	3,00	2,70 – 3,50	40	
Выписка	Первая	3,40	2,80 – 3,95	40	0,214
	Вторая	2,95	2,70 – 3,50	40	

Таким образом, у детей с ВП в ОЛП по данным БИП наиболее выражены изменения белкового обмена, что приводит к нарушению синтеза белков воспаления, специфических иммуноглобулинов, приводящее к более тяжелому и затяжному течению заболевания. Применение сиппинговой НП у детей в остром лихорадочном периоде приводит к достоверно более быстрой нормализации показателей белкового обмена.

5.2.4. Микробиом кишечника у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от нутритивной поддержки

При анализе образцов микробиома кишечника сравниваемых групп не было получено достоверных различий по α -разнообразию (индекс Шеннона первая группа: $p=0.264$, вторая группа $p=0.73$; индекс Chaol в обеих группах $p=0.465$). При анализе β -разнообразия состав микробиома кишечника пациентов первой группы при выписке изменился значительно меньше. Соотношение микроорганизмов, ассоциированных со здоровым состоянием и микроорганизмов, ассоциированных с заболеванием поменялось только во второй группе, в сторону увеличения микроорганизмов, ассоциированных с заболеванием ($p=0.042$), (Рисунок 20,21).

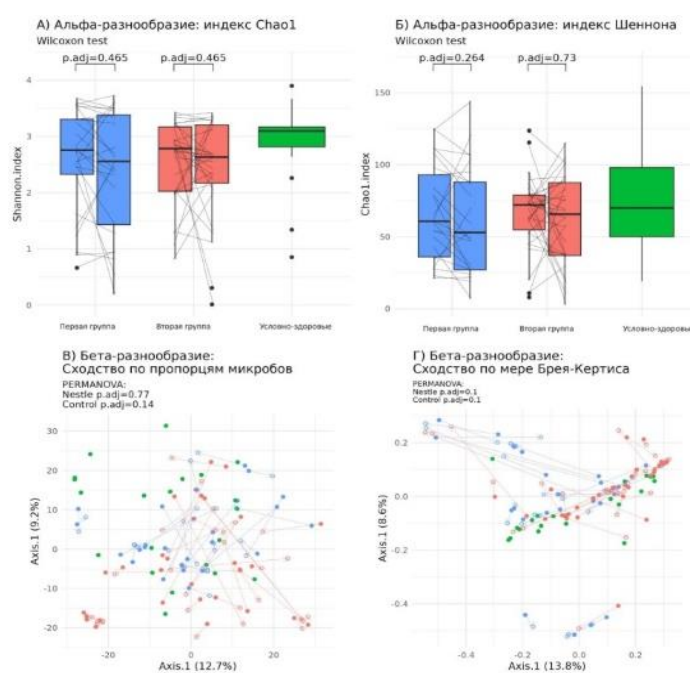


Рисунок 20 – Сравнение по α - и β -разнообразию микробиоты до и после АБТ

Примечание: цвет образцов обозначает группу (зеленый – условно-здоровые, красный – первая группа, синий - вторая). Закрашенные точки соответствуют образцам, собранным до назначения АБТ, а пустые - после.

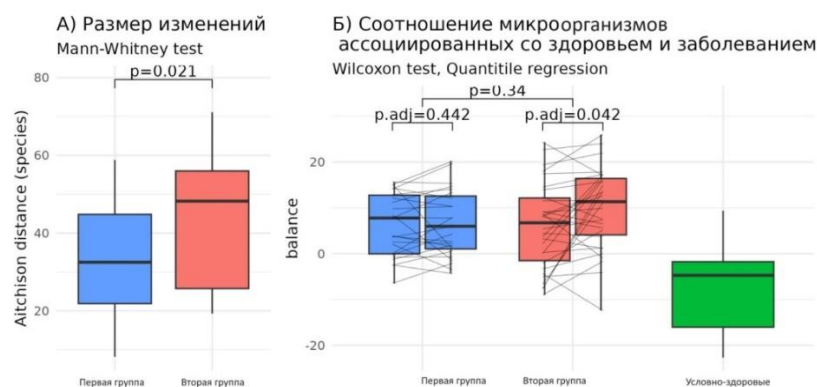


Рисунок 21 – Сравнение степени изменений пропорций микроорганизмов (А) и степени изменения отличия от условно-здоровой микробиоты (Б) у пациентов сравниваемых групп.

Соотношение микроорганизмов, ассоциированных со здоровым состоянием и с заболеванием в первой группе приблизилось к группе условно-здоровых, во второй группе изменения β -разнообразия увеличились в сторону микроорганизмов, ассоциированных с заболеванием (Ме баланса во второй группе снизилась с 6,9 до 3,3, $p<0,05$, в первой группе возрасла от 4,6 до 5,1, $p>0,05$; Ме в группе условно-здоровых - 5,1).

Таким образом включение сиппинговой НП способствует значительно меньшему изменению состава микробиома кишечника на фоне назначения АБТ.

5.3. Резюме по главе 5

На основании изучения нутритивного статуса у детей старше 3 лет с внебольничными пневмониями нами установлена НН, развивающаяся у 65% в ОЛП ВП и во многом определяющая исходы основного заболевания. Для предотвращения ее развития нами было предложено применение сиппинговой поддержки в виду добавления в рацион питания смеси Ресурс Клинутрен Юниор, содержащей 3 г белка на 100 мл готового продукта. Расчет смеси проводился по формуле Шоффилда с последующей коррекцией по Крику в зависимости от физической активности пациента. Суточный объем поддержки составил от 250 до 750 мл/сутки.

В результате применения сиппинговой поддержки были зафиксированы достоверные различия в длительности и частоте регистрации симптомов основного заболевания по сравнению с детьми, получавшими общий возрастной стол. А именно: купировать интоксикационный синдром со 2 суток, $p < 0.05$; катаральные симптомы с 3 суток, $p < 0.05$, уменьшить развитие ААС до 45,4%, $p < 0.05$; более быстро восстановить β -разнообразие микробиома кишечника.

Полученные клинические результаты мы объясняем восстановлением белкового обмена, зарегистрированные в виде нормализации АКМ уже со вторых суток применения Ресурс Клинутрен Юниор, нормализации NRI к выписке пациента.

ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ТАКТИКИ НАЗНАЧЕНИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ДЕТЯМ СТАРШЕ 3 ЛЕТ С НЕТЯЖЕЛЫМИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ

В ходе проведенного исследования установлено, что у детей с ВП имеется изменение НС преимущественно за счет белкового компонента питания.

Для оценки НС пациента мы использовали:

При поступлении и при выписке:

1. Подсчет ИМТ z-score (программа ВОЗ antro),
2. Уровень общего белка альбумина в сыворотке крови
3. Подсчет NRI
4. Оценка АКМ при проведении БИП.

При анализе чувствительности и специфичности методов оценки НС нами было показано, что при взятии за эталон одного любого из вышеперечисленных методов чувствительность и специфичность, а также общая точность всех методов не превышает 85%. Использование комплексного подхода в оценке НС с применением оценки ИМТ и биохимических показателей белкового обмена (общий белок, сывороточный альбумин, NRI) пациентов со сниженным АКМ по данным БИП позволило повысить общую точность методов диагностики НН. 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).

Таким образом, НН устанавливается на основании комплексного подхода, включающего одновременное снижение АКМ и ИМТ, либо одного из биохимических показателей состояния белкового обмена (общий белок, сывороточный альбумин, NRI).

При условии выявления у пациента НН к основной терапии ВП подключается НП продуктом с повышенным содержанием белка на всем протяжении проведения АБТ. Расчет объема вводимой смеси и кратности приемов необходимо производить с помощью оценки ВОО по формуле Шофилда и оценки двигательной активности по методу Крика, адаптированному нами для пациентов с острым инфекционным заболеванием. Пересчет рациона необходимо проводить ежедневно. Учитывая положительное влияние продукта на предотвращение развития ААС (боли в животе, вздутие живота, диарея, стоматит, гиперемия, кандидоз слизистых) мы рекомендуем продолжать прием продукта до окончания курса АБТ. В предыдущих исследованиях описано эффективное и безопасное применение продукта по 150 мл 2 р/д в течение двух месяцев у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями [102].

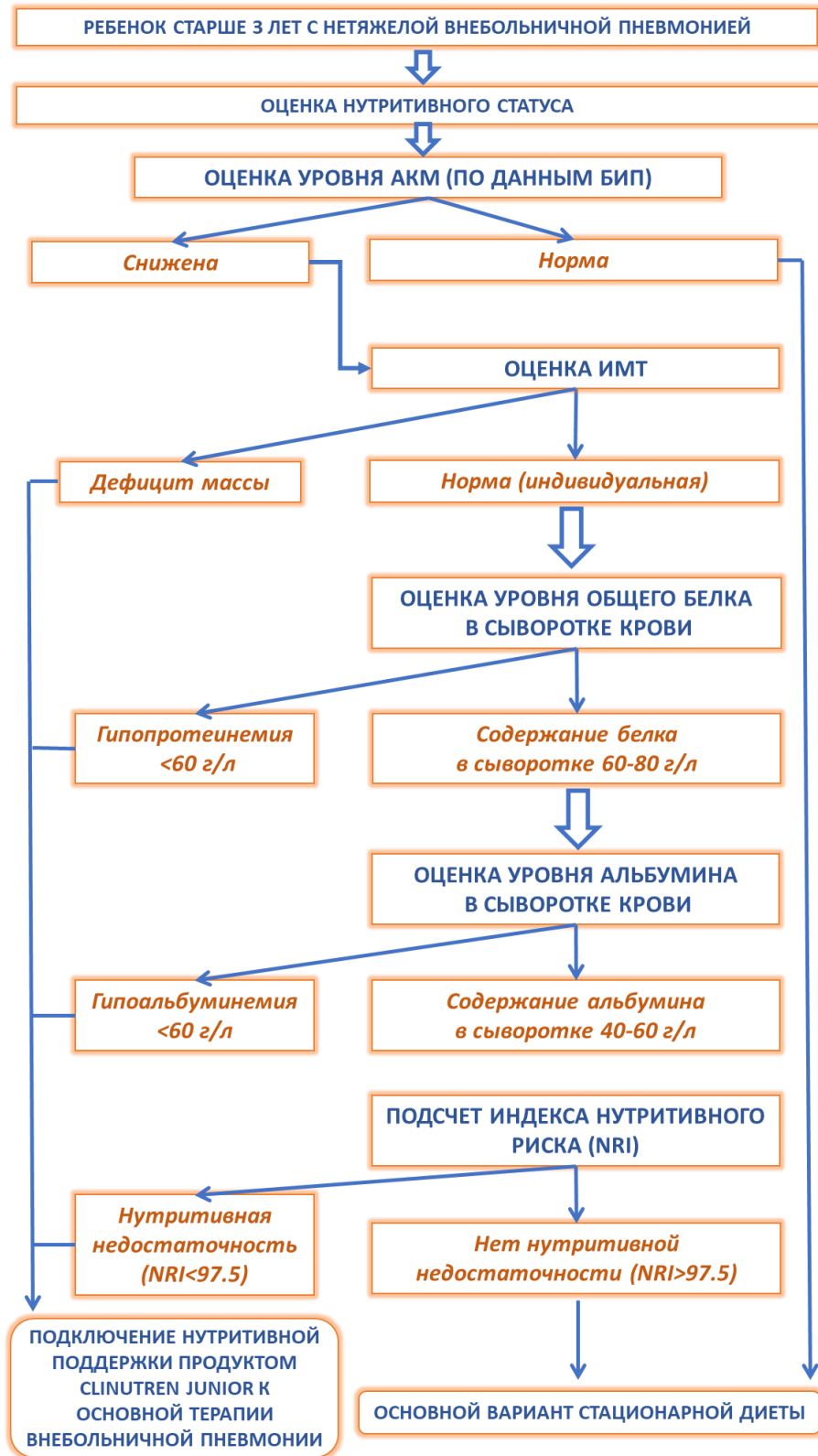


Рисунок 22 – Алгоритм тактики назначения нутритивной поддержки пациентам старше 3 лет с нетяжелыми внебольничными пневмониями [разработан автором]

6.1. Клинические примеры практического применения алгоритма тактики назначения нутритивной поддержки детям старше 3 лет с нетяжелыми внебольничными пневмониями

Разработанный алгоритм тактики выбора рациональной диетотерапии нетяжелой внебольничной пневмонии у детей старше 3 лет на основании оценки и коррекции НС был апробирован на базе детского инфекционного отделения ГБУЗ МО Химкинская ОБ (заведующий отделением Барыкин В.И.) за период с декабря 2020 года по декабрь 2022.

Клинический пример №1

Пациент А., 6 лет, поступил в стационар ГБУЗ МО ХОБ с фебрильной лихорадкой, малопродуктивным кашлем, ринореей. Мальчик заболел 2 суток назад, начало с умеренных катаральных проявлений (ринорея). На следующие сутки зафиксирована фебрильная лихорадка, присоединился малопродуктивный кашель, к вечеру того же дня - частое затрудненное дыхание (со слов родителей). По каналу скорой медицинской помощи (СМП) доставлен в ДИО Химкинской ОБ. Мальчик рос и развивался по возрасту, привит по возрасту, аллергоанамнез не отягощен. Болеет ОРЗ около 2 раз в год. Посещает детское дошкольное учреждение (ДДУ) с 3-х летнего возраста. На момент поступления состояние было расценено как средней тяжести, температура 36,8 °С. Сознание ясное. Аппетит снижен. Ребенок правильного телосложения, пониженного питания, масса тела при поступлении – 20,8 кг, рост – 128 см, z-score ИМТ – 3,1, перцентиль 0,1 (дефицит массы тела). Кожные покровы бледные, чистые, умеренной влажности. Видимые слизистые чистые, задняя стенка глотки ярко гиперемирована. Миндалины не увеличены, чистые. Носовое дыхание затруднено, умеренная ринорея слизистого характера, при аускультации дыхание жесткое, влажные разнокалиберные хрипы

справа в нижних отделах. Частота дыхания (ЧД) – 23 в минуту, сатурация – 95%. По остальным органам и системам без патологии. В гемограмме выявлен нейтрофильный лейкоцитоз ($11,8 \cdot 10^9/\text{л}$), ускорение СОЭ до 15 мм/ч. В биохимическом анализе крови снижение уровня альбумина - 33 г/л, повышение уровня СРБ до 25 мг/л. NRI 86,5 (умеренная НН). На рентгенограмме органов грудной клетки в день поступления R-картина не позволяет исключить начала инфильтративного процесса справа (Рис. 23). В материале мазка из нос и ротоглотки РНК SARS-CoV-2 (методом ПЦР) не обнаружена. В серологическом анализе крови IgM/IgG к антигенам *M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae* не обнаружено. Получал в отделении АБТ, муколитики. По формуле Шофилда, исходя из подсчета ВОО и уровня двигательной активности данного пациента, проводился ежедневный подсчет фактически употребляемого количества калорий в сутки и расчет необходимого количества нутритивной поддержки, в качестве которой давался продукт Clinutren Junior. На фоне проводимого лечения температура нормализовалась на третьи сутки, катаральные явления купированы. Аускультативная картина в легких – без патологии к 5 дню госпитализации. Лабораторно – без отклонений, по данным NRI – без НН. Рентгенологически без очаговых и инфильтративных изменений. Пациент выписан с выздоровлением.

Проводилось исследование состава тела методом биоимпедансометрии ежедневно в ОЛП и далее, до нормализации клинических и лабораторных показателей (Рисунок 23).

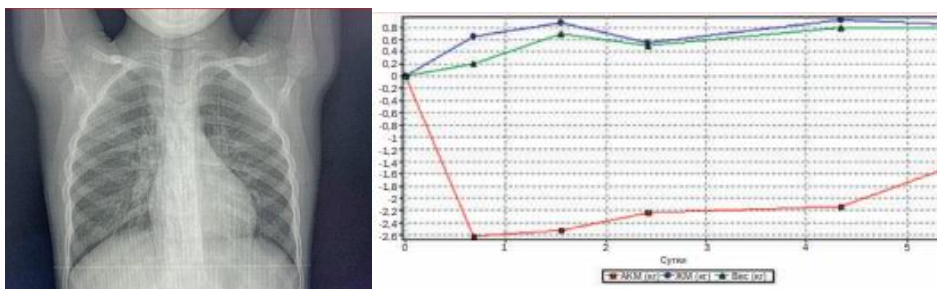


Рисунок 23 – Рентгенограмма органов грудной клетки и биоимпедансограмма пациента А., 6 лет

Описанный клинический случай демонстрирует подтверждение дефицита АКМ методом БИП, выявление НН по данным NRI у детей с ВП в ОЛП. Отклонение АКМ в сторону меньших значений от индивидуальной для каждого пациента нормы, а также снижение NRI указывает на недостаточность белкового компонента питания. У данного пациента по результатам биоимпедансограммы отмечался ежедневный прирост АКМ, несмотря на продолжающийся ОЛП. К моменту выписки происходила нормализация NRI.

Клинический пример № 2

Пациент К., 4 года, поступил в ДИО ГБУЗ МО ХОБ на третьи сутки заболевания с фебрильной лихорадкой и малопродуктивным кашлем. Начало заболевания с редкого кашля и ринореи. Получал амбулаторно симптоматическую терапию. На третьи сутки отмечен подъем температуры тела до фебрильных цифр. По каналу СМП доставлен в стационар. Из анамнеза жизни известно, что мальчик от молодых здоровых родителей, рос и развивался соответственно возрасту, привит по графику, аллергоанамнез не отягощен. Переносит около 3-4 ОРЗ в течение года. При поступлении состояние расценено как средней тяжести, температура 37,1 °С. Правильного телосложения, удовлетворительного питания, масса тела – 15 кг, рост – 98 см. z-score ИМТ -0,09, процентиль 49,6 (нормальный вес). Сознание ясное. Appetit снижен. Кожные покровы бледные, умеренной влажности. Видимые слизистые чистые, задняя стенка глотки ярко гиперемирована. Миндалины не увеличены, чистые. Носовое дыхание затруднено, ринорея слизистого характера, аускультативно жесткое дыхание, ослаблено справа. ЧД – 24 в мин. Сатурация – 97%. По остальным органам и системам без патологии. В гемограмме зафиксирован нейтрофильный лейкоцитоз ($12,76 \cdot 10^9/\text{л}$), моноцитоз ($1,02 \cdot 10^9/\text{л}$), ускорение СОЭ до 20 мм/ч. В биохимическом анализе крови – снижение уровня сывороточного альбумина до 30г/л, повышение уровня СРБ до 8мг/л. NRI 84,8 (умеренная НН). На рентгенограмме ОГК картина не позволяет исключить начала

инфильтративного процесса в нижневнутренних отделах справа (Рис. 24). В материале мазка из носо- и ротоглотки РНК SARS-CoV-2 (ПЦР), не обнаружена. В серологическом анализе крови IgM/IgG к антигенам *M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae* не обнаружено. Получал в отделении: ОВД, АБТ, муколитики. На фоне проводимой терапии температура нормализовалась на четвертые сутки, улучшился аппетит, респираторные симптомы купированы. Аускультативная картина в легких – без патологии. В гемограмме все показатели находились в пределах возрастной нормы. В биохимическом анализе крови наблюдалось умеренное повышение АСТ – 46,2 ед/л. NRI 93,5 (умеренная НН). Рентгенологически без очаговых и инфильтративных изменений. Пациент выписан с выздоровлением. Проводилось исследование состава тела методом БИП ежедневно в ОЛП и далее до нормализации клинических и лабораторных показателей (Рисунок 24).

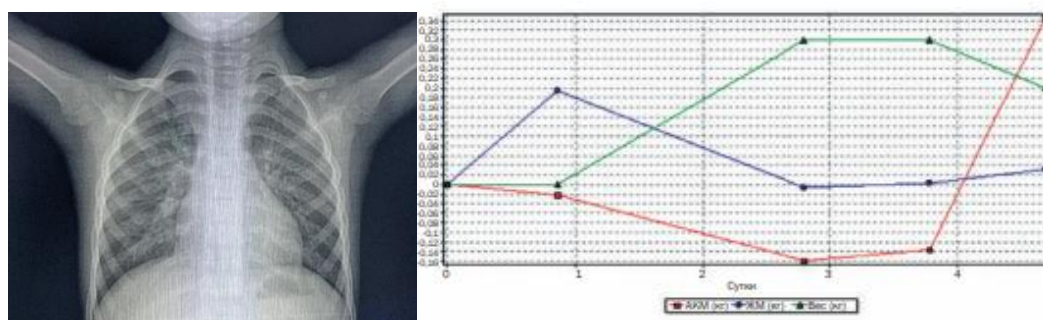


Рисунок 24 – Рентгенограмма органов грудной клетки и биоимпедансограмма пациента К., 4 года

Описанный клинический случай также демонстрирует исходную НН (снижение показателя NRI и дефицит АКМ с прогрессирующим снижением ее в ОЛП). Т.о, можно сделать вывод, что повышение уровня АКМ в организме происходит после нормализации температуры при получении стандартной диеты. Однако восстановления показателя NRI не происходит.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВП, по данным ВОЗ, в настоящее время является одной из ведущих причин смертности у детей в мире, несмотря на активное применение современных методов диагностики и комплексной терапии [31].

Известно, что инфекции, вызванные *M. pneumoniae*, составляют до 10–16% всех случаев ОРЗ, а в период эпидемических вспышек — до 40%. Наиболее часто респираторный микоплазмоз регистрируется у пациентов школьного возраста, подростков [46].

Особенности данного возбудителя определяют возможность длительной персистенции микроорганизма и ускользание его из-под контроля иммунной системы хозяина. Несмотря на то, что эффективность лечения ОРИ, особенно микоплазменной этиологии, тесно связана с своевременной комплексной диагностикой, в практическом здравоохранении это представляется практически невыполнимой задачей [15,43].

Состояние НС ребенка играет важную роль в связи с интенсивным ростом молодого организма. Для своевременного подбора коррекции НС необходима его адекватная оценка на начальных этапах заболевания [41].

Недостаточная масса тела у детей в течение госпитализации — частая сопутствующая патология, которая встречается до 30% случаев и влияет на клинические исходы инфекционных заболеваний [14,92].

При оценке влияния НС пациентов на развитие заболеваний различных органов и систем важно отметить, что тело человека состоит из мышечной и жировой массы. Состояние жировой массы больше связано с энергетическим статусом, а мышечной — с белковым НС [71,107].

Кроме того, рост ребенка в значительной степени зависит от адекватного потребления белка. Если ребенок получает недостаточно макро- и микроэлементов, то белок используется для удовлетворения энергетических потребностей [71].

Таким образом, коррекция именно белковой составляющей рациона наиболее важна, так как белок является строительным материалом для синтеза антител и белков острой фазы, также необходим для адекватного иммунного ответа на инфекционный процесс [23]. Несмотря на то, что данный тезис не вызывает сомнения, работ, подтверждающих его лабораторными и инструментальными методами, не проводилось.

По сей день одним из наиболее точных методов оценки НС пациентов старше 3 лет является БИП. Оцениваются жировая, активная клеточная, скелетно-мышечная массы, доля воды в организме [4]. БИП, основанная на измерении электрической проводимости различных тканей человека, применяется специалистами уже более 65 лет в различных сферах деятельности – медицине, спорте, образовании, науке, космической и военной деятельности [3,4].

Проблема подбора алгоритмов НП у пациентов с ОРЗ в зависимости от возраста и тяжести заболевания существует во всем мире [41].

Влияние НС на клиническую картину и исходы ОРЗ у детей старше 3 лет мало изучено, однако существует целый ряд работ, демонстрирующих более высокую смертность от пневмонии у детей с дефицитом массы тела [80,59,108].

Исходя из вышеизложенного разработка практических подходов к диетотерапии детей с ВП в условиях стационара является актуальной и малоизученной.

Целью исследования стало выявление клинико-патогенетических особенностей ВП у детей старше 3 лет с нарушением НС и оптимизация диетотерапии.

Всего в исследование было включено 143 пациента, из них 123 пациента с нетяжелой внебольничной пневмонией, госпитализированных в детское

инфекционное отделение Химкинской ОБ с период с января 2021г по декабрь 2022г и 20 условно-здоровых детей.

Стандартная оценка изменения массы тела ежедневно в течение заболевания достоверных различий по сравнению со здоровыми детьми не выявила. Установлено, что у пациентов в острый период ВП независимо от исходной массы тела происходит нарушение белкового обмена. Наибольшие изменения зафиксированы при подсчете NRI – 62,5% и снижении АКМ при проведении БИП 85,7-90,6%. У пациентов с микоплазменной этиологией заболевания в 13,6% зафиксировано развитие тяжелой нутритивной недостаточности при подсчете NRI. Что не подтверждает часто используемого в литературе тезиса о том, что пневмония микоплазменной этиологии протекает с менее выраженными патологическими изменения в более легкой форме [88].

Установлено, что наибольшей чувствительностью и специфичностью обладают NRI и определение АКМ методом БИП. На основании этого разработан комплексный подход к диагностике НН, включающий на первом этапе самый высоко чувствительный метод (определение АКМ), затем подсчет ИМТ, определение уровня общего белка, сывороточного альбумина, подсчет NRI. Использование подобного подхода к диагностике позволило повысить общую точность других методов для определения НН.

Разработанный нами комплексный подход в диагностике НН повышает общую точность всех методов диагностики НН: определение альбумина в сыворотке крови до 94,7%. Подсчет NRI до 92,5%. Определение АКМ до 92,5%. Такие легкодоступные и общепринятые методы как подсчет отклонения z-score ИМТ и определение общего белка в сыворотке крови, имеют максимальные значения общей точности менее 80% (71,8% и 70,2%, соответственно).

Таким образом, на основании одновременной оценки биохимических показателей белкового обмена и АКМ по данным БИП нами установлено, что у 80/65% детей старше 3 лет с нетяжелой внебольничной пневмонией в остром лихорадочном периоде развивается нутритивная недостаточность.

Ранее изучалось течение инфекционных заболеваний у пациентов с нарушением НС. Так у детей с ОКИ доля пациентов раннего возраста с дефицитом питания по данным антропометрии составила 23,4%, а с избытком 36,7% [14]. В нашем исследовании доля детей с дефицитом и избытком массы тела была сопоставима с группой здоровых детей и составила 42,3%. Однако, изменение нутритивного статуса за счет белкового обмена в остром лихорадочном периоде внебольничной пневмонии происходило у 65% детей вне зависимости от ИМТ и уровня аппетита. Это демонстрирует развитие однотипной реакции организма ребенка на инфекционный процесс, в виде снижения показателей белкового обмена.

При анализе данных анамнеза установлено, что факторами, предрасполагающими к развитию НН в острый период инфекционного заболевания являются оперативное родоразрешение (44,2%&7,1%), искусственное вскармливание (31,2%&7,0%), гипертрофия аденоидов (63,7%&16,3%), рекуррентные респираторные инфекции (20,0%&0%) $p < 0.05$.

Комплексная оценка состояния НС у детей с рецидивирующей респираторной патологией позволяет выявить НН, которая проявляется признаками витаминно-минеральной недостаточности, снижением тургора тканей, тонуса мышц, ИМТ, концентрации белковых маркеров, тканевым дисбалансом компонентного состава тела с низким уровнем тощей и АКМ [4]. Таким образом, включение оценки состояния НС в программу обследования позволит своевременно выявить НН у детей с рецидивирующей респираторной патологией и целенаправленно проводить профилактические мероприятия.

При оценке клинико-лабораторных особенностей ВП у пациентов с НН достоверно длительнее сохраняется лихорадка до 6 дней, снижение сатурации до 3 дня, характерен более длительный кашлевой синдром до 10 дней. По нашим данным у детей с нарушениями белкового обмена на фоне ОЛП ВП МЭ течение заболевания характеризуется более длительным снижением аппетита до 6 суток, восстановлением сатурации до 3 суток, кашлевым синдромом до 10 суток.

Ранее было описано, что максимальные проявления в виде слабости, быстрой утомляемости, сонливости регистрировались в первые 2-4 дня болезни практически у половины больных внебольничной пневмонией и сохранялись 2 суток [5].

Показано, что синдром интоксикации у пациентов с ВП МЭ выражен не менее, чем у пациентов с ВП другой этиологии.

При использовании комплексного подхода для диагностики НН продемонстрировано изменение клинических проявлений ВП в зависимости от состояния НС. Так, у пациентов с НН зафиксировано более обширное поражение легких: двустороннее – в 15,4% наблюдений, у 84,6% - полисегментарное, ни у одного из пациентов – очаговое, против 15% (очаговое) и 85% (полисегментарное) у детей без НН, $p < 0,05$.

Продемонстрировано, что для пациентов с НН в клиническом анализе крови характерна была лейкопения ($Me 4,9 \cdot 10^9$), палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы ($Me 6\%$), более выраженное ускорение СОЭ ($Me 34$ мм/ч).

В исследовании, опубликованном ранее, показано, что у пациентов с острыми кишечными инфекциями, имеющих избыток массы тела, особенно резко изменены индексы иммунологической резистентности [14].

Доля инфекций респираторного тракта сочетанной этиологии увеличивается с каждым годом [28]. Роль вирусных инфекций в развитии и прогрессировании ВП обсуждается в мировой литературе. Мы выделяли НК вирусных и бактериальных возбудителей в материале аспирата с задней стенки глотки у 60 детей с ВП.

Наиболее часто вирусные агенты были обнаружены у пациентов НН (30%&10%, $p > 0,05$). Среди них преобладали РС-вирус (25%), сезонный коронавирус человека (14,2%) и аденовирус (12,5%), также преобладало их сочетание. Один вирусный возбудитель выявлен у 4/13,3%, два – вируса 2/6,7% детей, 3 вируса - 3/10% детей.

Только бактериальные возбудители выявлены у 6/20% детей. Вирусно-бактериальные сочетания 5/16,7% 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%).

Изменения НС детей при ОРИ не вызывают сомнений. Исследователями ранее было показано, что НН является фактором, предрасполагающим к более тяжелому течению респираторных инфекций, в том числе, сочетанной этиологии [9].

Однако, на сегодняшний день, оценка НС на ранних этапах заболевания не входит в перечень обязательного обследования пациентов с ВП старше 3 лет, и как следствие не разработан алгоритм его коррекции [23]. Так же известно, что назначение АБТ вызывает развитие ААС, включающего в себя не только поражение органов ЖКТ, но и развитие кандидоза слизистых [34].

При анализе образцов микробиоты кишечника пациентов с ВП до назначения АБТ выявлены отличия от микробиоты условно-здоровых детей. Они выражаются в нарушении β -разнообразия (пропорций микроорганизмов и сходству видового состава сообщества по мере Брея-Кертиса). При развитии инфекционного процесса в нижних отделах дыхательных путей происходят однотипные изменения состава, проявляющиеся ростом бактерий, имеющих патогенный потенциал (условно-патогенный вид *Escherichia coli* и несколько представителей рода *Bacteroides*), также снижением содержания бактерий, участвующих в продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и имеющих противовоспалительный потенциал.

Второй этап исследования был посвящен разработке алгоритма рационального выбора диетотерапии внебольничных пневмоний у детей и его апробации в клинической практике.

Методом случайных конвертов все пациенты были разделены две группы: первую группу составляли дети, получающие НП адаптированной молочной смесью Ресурс Клинутрен Юниор для детей старше года содержащей 3г белка на 100 мл, во второй группе пациенты получали ОВД в стационаре.

Применение сиппинговой нутритивной поддержки позволило купировать интоксикационный синдром со 2 суток применения, $p < 0.05$; катаральные симптомы с 3 суток применения, $p < 0.05$. По данным ежедневного физикального осмотра у пациентов из первой группы отмечено более быстрое разрешение перкуторных и аускультативных признаков внебольничной пневмонии, таких как жесткое дыхание Me 7 суток (IQR 4.00-7.00), укорочение перкуторного звука Me 3 суток (IQR 1.00-3.00), крепитирующие хрипы Me 3,5 суток (IQR 3.00-5.00), $p < 0.05$.

Оценивались симптомы поражения со стороны органов желудочно-кишечного тракта, развитие ААС.

Известно, что профилактика ААС проводится путем назначения пре- и пробиотиков. По данным ряда исследований, проведенных до 2022 г, для предупреждения развития ААС рекомендовано использовать *Saccharomyces boulardii*, или *Lactobacillus rhamnosus* GG [16,79].

Установлено, что включение нутритивной сиппинговой поддержки, содержащей про- и пребиотический комплекс (культуры бифидо и лактобактерий (*L.paracasei* 1×10^7 КОЕ/г, *B. Longum* 3×10^6 КОЕ/г) [102] в рацион питания детей с ВП способствовало уменьшению вздутия живота, уменьшению диарейного синдрома.

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. У 55% детей с ВП регистрировались развитие ААС (45,4% в первой группе и 54,5% во второй группе). У 30% пациентов из второй группы зафиксировано развитие кандидоза слизистых, в то время как в первой группе лишь в 2,5% случаев. Стоматит у 15%&5%, гиперемия вульвы – 37,5%&2,5%, выделения из вульвы - 35%&7,5% случаев соответственно.

Установлено, что подключение нутритивной сиппинговой поддержки к рациону питания способствовало нормализации НС пациентов, за счет

восстановления показателей белкового обмена. При выписке в первой группе уровень сывороточного альбумина был Me 40,50 г/л (IQR 38,00–45,25), во второй группе 38,00 г/л (IQR 35,77–43,15), $p=0,02$. В первой группе детей достоверно чаще происходила нормализация показателя NRI по сравнению с пациентами из второй группы 92,5% и 67,5%, соответственно, $p=0,005$. Также зафиксировано восстановление АКМ со вторых суток применения нутритивной поддержки.

Таким образом, на фоне коррекции диетотерапии за счет увеличения доли белка в рационе, добавления пре- и пробиотического комплекса, мы фиксировали более быстрое купирование проявлений основного заболевания, меньшую выраженность ААС. Полученные эффекты могут быть объяснены снижением воспалительной реакции со стороны слизистой оболочки кишечника, увеличению процессов репарации, индукции синтеза секреторного IgA, лизоцима, интерферонов, стимуляции фагоцитоза, регуляции системы цитокинов [36].

Данная работа является пилотной по изучению микробиома образцов кала у пациентов с АБТ на фоне НП.

Было собрано по два образца кала у каждого пациента (до и после назначения АБТ) с ВП различной этиологии, анализ состава микробиома проводился методом 16s-секвенирования рРНК, полученные данные сравнивались между группами (первая – получавшие нутритивную сиппинговую поддержку, вторая – получавшие ОВД) и с образцами кала условно-здоровых детей.

Подключение нутритивной сиппинговой поддержки способствует значительно меньшему изменению состава микробиома кишечника на фоне назначения АБТ. Количество микроорганизмов в образцах кала не изменилось за время АБТ в стационаре ни в одной из групп. Однако, микробиота пациентов первой группы изменилась значимо меньше. Кроме того, при оценке соотношения микроорганизмов, ассоциированных со здоровым состоянием и микроорганизмов, ассоциированных с заболеванием, установлено, что их соотношение поменялось только во второй группе, в сторону микроорганизмов, ассоциированных с заболеванием.

Это согласуется и с меньшими клиническими изменениями кала по бристольской шкале. Что может быть объяснено присутствием в составе продукта про и пребиотический комплекс (культуры бифидо и лактобактерий *L.paracasei* 1×10^7 КОЕ/г, *B. Longum* 3×10^6 КОЕ/г, 14 витаминов, 15 минералов, таурин, карнитин) [102].

Ранее было показано, что у детей с ВП происходит изменение микробиома кишечника на фоне АБТ, максимально выраженное на 7 ± 2 сутки заболевания. Полученные данные коррелировали с развитием клинических проявлений ААС со стороны ЖКТ [11]. Авторы продемонстрировали, что прием мультипробиотика способствует поддержанию стабильности состава микробиома в ходе антибиотикотерапии и в период восстановления после нее.

До настоящего исследования оценка влияния продуктов питания Ресурс Клинутрен Юниор на микробиом кишечника у детей старше 3 лет с ОРИ не проводилась. Существуют данные по влиянию продуктов питания у детей первого года жизни на резистентность к инфекционным заболеваниям. Потребление молочных смесей с добавлением олигосахаридов грудного молока в первые 4 месяца жизни ребенка приближает общий состав микробиоты к таковому, как при грудном вскармливании, оказывает сильное бифидогенное действие и уменьшает количество условно-патогенных микроорганизмов, что снижает фактор риска развития диареи. Это подтверждается значительным увеличением секреторного IgA в кале [30].

Таким образом, исследование подтверждает изменения микробиоты образцов кала, коррелирующее с развитием клинических проявлений ААС на слизистых ЖКТ, ротовой полости и половых органов у девочек с внебольничной пневмонией до начала АБТ. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что прием сиппинговой нутритивной поддержки может, улучшая полостное пищеварение, стабилизировать состояние микробиоты кишечника у детей, госпитализированных с ВП: предотвратить развитие ААС.

На основании полученных в ходе проведенного исследования данных, нами разработан и внедрен на базе детского инфекционного отделения ГБУЗ Химкинская ОБ МЗ МО алгоритм тактики выбора рациональной диетотерапии ВП у детей старше трех лет с учетом диагностики нарушений НС и его коррекции.

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, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, 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 другой этиологией пневмоний, $p < 0.05$.

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

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 заболевания, $p < 0.05$; 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%&64%, $p < 0.05$.

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, 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 назначение 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 СОКРАЩЕНИЙ

- ААД – антибиотико-ассоциированная диарея
ААС – антибиотик-ассоциированный синдром
АБТ – антибактериальная терапия
БИП – биоимпедансометрия
БЭН – белково-энергетическая недостаточность
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ВП – внебольничная пневмония
ИМП – инфекция мочевых путей
ИФА – иммуноферментный анализ
КМ – кишечная микробиота
МРТ – магнитно-резонансная томография
НН – нутритивная недостаточность
НС – нутритивный статус
ОВД – основной вариант диеты
ОЛП – Острый лихорадочный период
ОРИ – острая респираторная инфекция
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РАГА – реакция агрегатгемагглюинации
РНК – рибонуклеиновая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЧД – частота дыханий
ЧСС – частота сердечных сокращений

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артамонов, Р.Г. Пневмония у детей: методическое пособие / Р.Г. Артамонов. – Москва, 2018. – 35 с.
2. Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) у детей (лекция) / Ю.И. Ровда, Н.Н. Миняйлова, В.П. Строева, Е.Д. Никитина // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2021 – №2 (85) – С. 40-51.
3. Биоимпедансное исследование состава тела населения России / С.Г. Руднев, Н.П. Соболева, С.А. Стерликов [и др.]. - Москва: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, 2014 – 493 с.
4. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы) / И. В. Гайворонский, Г. И. Ничипорук, И. Н. Гайворонский, Н. Г. Ничипорук // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. – 2017. - Т.12, № 4 – С. 365-384.
5. Богомолова, И. К. Возрастные особенности течения внебольничных пневмоний у детей в период эпидемии гриппа а/Н1N1/09 / И. К. Богомолова, С. А. Чаванина, Н. В. Левченко // *СМЖ*. - 2011. - №3. – С. 116-119.
6. Боровик, Т.Э. Консенсус по вопросам вскармливания детей первого года жизни, вошедшим в обновленную редакцию «Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» / Т.Э. Боровик, В.А. Скворцова, О.Л. Лукоянова // *Педиатрия*. – 2019. - 98 (1). - С. 210–216.
7. Бунова, С.С. Лабораторные и инструментальные методы диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта: учебное пособие для студентов / С.С. Бунова, Л.Б. Рыбкина, Е.В. Усачева. - Омск: Изд-во ОмГМА, 2014. - 57 с.
8. Влияние дополнительной нутритивной поддержки в комплексе реабилитационных мероприятий на качество жизни и заболеваемость у детей с

рецидивирующей респираторной патологией / Р.З. Ахметшин, Н.А. Дружинина, Л.М. Насибуллина [и др.] // Медицинский Совет. - 2018. – 17. – С. 238-246.

9. Влияние нутритивного статуса на течение и исходы острых респираторных заболеваний у детей, протекающих с поражением нижних отделов респираторного тракта / С. П. Кремплевская, А. Д. Музыка, Е. В. Мелехина [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4, № 11. – С. 691-697. – DOI 10.32364/2587-6821-2020-4-11-691-697.

10. Все о внебольничной пневмонии у детей/ Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. // Медицинская сестра. - 2012. - №8 - С. 11-17.

11. Горелов, А.В. Разработка патогенетически обоснованных подходов к терапии детей раннего возраста, больных острыми респираторными инфекциями, требующих назначения антибактериальных препаратов // А.В. Горелов, Е.В. Мелехина, Э.С. Сидельникова // Медицинский советник. – 2019. - №17. - С. 208-216.

12. Громова, О. А. Микронутриенты, поддерживающие врожденный иммунитет против корона-вирусов: результаты систематического компьютерного анализа публикаций по COVID-19 и белков противовирусной защиты протеома человека / О. А. Громова, И.О. Торшин, В.Ф. Учайкин // Фармакология & Фармакотерапия. – 2020. - №1 – С. 9-25.

13. Гудков, Р.А. Нарушения нутритивного статуса и коморбидность у детей / Р.А. Гудков, А.В. Дмитриев, Федина Н.В. // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2016. – 1. - С. 54-60.

14. Жупарова, М. Е. Клинико-патогенетические аспекты и вопросы терапии острых кишечных инфекций у детей раннего возраста с нарушением нутритивного статуса: специальность 14.01.09 "Инфекционные болезни" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Жупарова Мария Евгеньевна. – Москва, 2010. – 24 с.

15. Зайцева, С.В. Микоплазменная инфекция у детей (обзор литературы) / С.В. Зайцева, А.К. Застрожина, О.А. Муртазаева // РМЖ. – 2017. - №5. – С. 327-334.
16. Захарова И. Н., Бережная И. В., Сугян Н. Г. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: что нового? // МС. 2017. №19. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotik-assotsiirovannyye-diarei-u-detey-chto-novogo-1> (дата обращения: 21.11.2023).
17. Захарова, И.Н. Нежелательные эффекты антибактериальной терапии в педиатрической практике. Роль пре- и пробиотиков в профилактике антибиотико-ассоциированной диареи / И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян, И.В. Бережная // Медицинский совет. – 2018. - №2. - С. 194-199.
18. Изучение эффективности применения метода секвенирования ДНК по фрагменту гена 16s рРНК для идентификации микроорганизмов / Н.Е. Пестова, Е.П. Баранцевич, Н.С. Рыбкова [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – 4. - С. 54-55.
19. Каннер, Е.В. Антибиотикоассоциированная диарея у детей: современный взгляд на проблему / Е.В. Каннер, А.В. Горелов, С.Б. Крутихина // Медицинский совет. – 2017. – 1. - С. 226-230.
20. Клинико-эпидемиологические особенности микоплазменных пневмоний у детей / О.Н. Лесина, И.П. Баранова, Л.О. Краснова, О.А. Зыкова // Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2015. - №2 (34) - С. 75-79.
21. Клинические рекомендации – Пневмония (внебольничная) / Союз педиатров России. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, 2022.
22. Козлов, Р. С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция "параллельного ущерба" / Р.С. Козлов // КМАХ. – 2010. -Т.12, №4 - С. 284-294.

23. Кремлевская, С. П. Сравнительная оценка изменений нутритивного статуса у детей с внебольничными пневмониями и условно здоровых детей / С. П. Кремлевская, В. И. Барыкин, Е. В. Мелехина // 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, 28–30 марта 2022 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2022. – С. 189-190.

24. Мескина, Е. Р. Тактика энтерального питания у детей с инфекционными заболеваниями / Е. Р. Мескина, А. Ю. Ушакова // Лечение и профилактика. – 2017. – Т. 7, № 4(24). – С. 78-86.

25. Недостаточность питания в практике педиатра: дифференциальная диагностика и возможности нутритивной поддержки / И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева, Н.Г. Сугян, М.А. Симакова // Медицинский совет. – 2019. - №2. – С. 200-208.

26. Недостаточность питания в практике педиатра: дифференциальная диагностика и возможности нутритивной поддержки / И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева, Н.Г. Сугян, М.А. Симакова // Медицинский Совет. – 2019. – 2. - С. 200-208.

27. Николаев, Д.В. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека / Д.В. Николаев, С.П. Щелькалина. – М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2016. — С. 152 — ISBN 5-94116-026-1

28. Николаева, С.В. Острые респираторные инфекции сочетанной этиологии у детей: клинико-иммунологические особенности, диагностика, тактика терапии: специальность 3.1.22 «Инфекционные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Николаева Светлана Викторовна, 2021. - 24 с.

29. Нормативы оценки антропометрических показателей у детей от 0 до 19 лет в соответствии с рекомендациями всемирной организации

здоровоохранения: учебное пособие / Н.Л. Черная, Г.С. Маскова, В.М. Ганузин [и др.]. - Ярославль, 2018. - 116 с.

30. Олигосахариды грудного молока: что мы знаем о них сегодня? / И.Н. Захарова, Я.В. Оробинская, Н.Г. Сугян [и др.] // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2022. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/oligosaharidy-grudnogo-moloka-chto-my-znaem-o-nih-segodnya> (дата обращения: 21.11.2023).

31. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. - 368 с.

32. Опыт применения культурального, масс-спектрометрического и молекулярного методов в исследовании кишечной микробиоты у детей / Б. А. Ефимов, А. В. Чаплин, С. Р. Соколова [и др.] // Вестник РГМУ. - 2019. - №4. - С. 57-68.

33. Перлин, Д.В. Нарушения нутритивного статуса при хронической болезни почек: учебное пособие / Д.В. Перлин, М.А. Кретов, А.М. Лялюев. - Волгоград, 2014. - 48 с.

34. Плоскирева, А. А. Антибиотикоассоциированный синдром в клинической практике / А. А. Плоскирева, Л.Б. Голден // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2018. - №2. - С. 58-61.

35. Плоскирева, А. А. Диетотерапия при инфекционных болезнях у детей / А.А. Плоскирева // Лечащий Врач. - 2021. - 6 (24). - С. 14-17.

36. Плоскирева, А.А. Пробиотическая терапия при острых кишечных инфекциях у детей / А.А. Плоскирева // Лечащий Врач. - 2018. - №6. - С. 20-24.

37. Подчиненова, Д.В. Неинвазивный способ прогнозирования инсулинорезистентности на основании данных биоимпедансометрии / Д.В. Подчиненова, Ю.Г. Самойлова, О.С. Кобякова // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. - 2019. - 98(6). - С. 86-90.

38. Принципы нутритивной поддержки у детей в условиях стационара / Т.А. Евдокимова, С.Н. Т. Н Сорвачева., Л.Ю Волкова. [и др.] // Фарматека. – 2020 – 1 - С.33-38.
39. Сергеева, Е. В. Внебольничная пневмония у детей. Современные особенности / Е. В. Сергеева, С. И. Петрова // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 3. – С. 5-10. – DOI 10.17816/PED735-10.
40. Современные подходы к коррекции микробиома кишечника у детей при проведении антибактериальной терапии / Е.В. Каннер, М.Л. Максимов, Е.А. Горелова, В.А. Петров // Медицинский Совет. – 2016. - 1(1). - С. 102-107.
41. Состояние нутритивного статуса современных детей, возможность его коррекции / Н. Л. Черная, Г. В. Мелехова, Л. Н. Старунова [и др.] // Лечащий врач. - 2009. - №7. - С. 75-77.
42. Спичак, Т.В. Респираторная микоплазменная инфекция у детей: насколько мы продвинулись в решении проблем? / Т.В. Спичак // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. - 2015. - Том 94 №6. – С. 128-133.
43. Тактика ведения детей с затяжным кашлевым синдромом после острой респираторной инфекции: методическое пособие для врачей / Е.В. Мелехина, А.В. Горелов, Н.В. Каражас. – Москва, 2015. - 40 с.
44. Таранушенко, Т. Е. Единство системы "кишечник - легкие" и роль полезной микробиоты в защите от инфекций / Т. Е. Таранушенко // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. - №4. – С. 355-361.
45. Шестопалов, А.Е. Сипинг как вид нутритивно-метаболической поддержки в клинической медицине / А.Е. Шестопалов, А.В. Дмитриев. // Справочник поликлинического врача. – 2019. – 5. - С. 34–40.
46. Этиологическая структура внебольничной пневмонии / Н. Ф. Бруснигина, В. Н. Мазепа, Л. П. Самохина [и др.] // Медицинский альманах. – 2009. – № 2(7). – С. 118-121.

47. Alterations in the human oral and gut microbiomes and lipidomics in COVID-19 / Z. Ren, H. Wang, G. Cui [at al.] // Gut – 2021 - 70(7). - P. 1253-1265. - doi: 10.1136/gutjnl-2020-323826.
48. Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection / K.L. Li, B.Z. Wang, Z.P. Li, Y.L. Li [at al.] // World J Pediatr. – 2019. - 15(3). - 255-261. - doi: 10.1007/s12519-019-00248-0.
49. Amin, D. Association of mortality and recent *Mycoplasma pneumoniae* infection in COVID-19 patients / D. Amin, K. McKitish, P.S. Shah // J Med Virol. – 2021. - 93(2). - P. 1180-1183. - doi: 10.1002/jmv.26467.
50. Antibiotic-associated Bloody Diarrhea in Infants: Clinical, Endoscopic and Histopathologic Profiles / M. Barakat, Z. El-Kady, M. Mostafa [et al.] // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. – 2011. - 52(1). - P. 60-64.
51. Association between Geriatric Nutritional Risk Index and Post-Stroke Cognitive Outcomes / M. Lee, J.S. Lim, Y. Kim [at al.] // Nutrients. – 2021. - 13(6) – P. 1776. - doi: 10.3390/nu13061776.
52. Atanu, A. An insight into gut microbiota and its functionalities / A. Atanu, R.K. Mojibur // Cellular and Molecular Life Sciences. - 2019. - (76). - P. 473–493.
53. Axis: Microbial Crosstalk in Pediatric Respiratory Tract Infections / W. Zhu, Y. Wu, H. Liu [at al.] // Gut-Lung Front Immunol. – 2021. – 12. - 741233. - doi: 10.3389/fimmu.2021. 741233.
54. Bailey Bloss, E. Prevalence and predictors of underweight, stunting, and wasting among children aged 5 and under in Western Kenya / E. Bailey Bloss, F. Wainaina, R.C .Bailey // J. Trop. Pediatr – 2004 - 50. - P. 260–270.
55. Bartlett, J.G. Antibiotic-associated diarrhea / J.G. Bartlett // New England journal of medicine. – 2002 - 346(5). - P. 334-339.
56. BIOFIRE Diagnostics. - URL <https://syndromictrends.com/> (дата обращения: 4.06.2023).

57. Cesarean section, formula feeding, and infant antibiotic exposure: separate and combined impacts on gut microbial changes in later infancy / F. Yasmin, H.M. Tun, T.B. Konya [et al.] // *Front Pediatr.* - 2017. - 5. - P. 200.
58. Clinical Characteristics and Etiology of Community-acquired Pneumonia in US Children, 2015-2018 / K.W. Yun, R. Wallihan, A. Desai [at al.] // *Pediatr Infect Dis J.* - 2022. - 41(5) - P. 381-387. - doi: 10.1097/INF.0000000000003475.
59. Clinical features and outcomes of adult COVID-19 patients co-infected with *Mycoplasma pneumoniae* / L. Zha, J. Shen, B. Tefsen [at al.] // *J Infect.* - 2020 - 81(3) - P.12-15. - doi:10.1016/j.jinf.2020.07.010.
60. Clinical manifestations and pathogen characteristics in children admitted for suspected COVID-19 / X. Cai, H. Jiang, S. Zhang [at al.] // *Front Med.* - 2020 - 14(6) - P. 776-785. - doi: 10.1007/s11684-020-0820-7.
61. Co-infection of SARS-CoV-2 with *Chlamydia* or *Mycoplasma pneumoniae*: a case series and review of the literature / A. Oliva, G. Siccardi, A. Migliarini [at al.] // *Infection.* - 2020 - 48(6) - P. 871-877. - doi: 10.1007/s15010-020-01483-8.
62. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / L. Lansbury, B. Lim, V. Baskaran, W.S. Lim // *J Infect.* - 2020. - 81(2). - P. 266-275. - doi: 0.1016/j.jinf.2020.05.046.
63. Community-Acquired Pneumonia in Children: Myths and Facts / K.W. Yun, R. Wallihan, A. Juergensen [et al.] // *Am J Perinatol.* - 2019. - - 36(S02). - S54-S57. - doi: 10.1055/s-0039-1691801.
64. Complications, effectiveness, and long term follow-up of fecal microbiota transfer by nasoduodenal tube for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection / Y.H. Van Beurden, P.F de Groot, E. van Nood [at al.] // *United European Gastroenterol J.* - 2017. - 5(6) - P. 868-879. - doi: 10.1177/2050640616678099.

65. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Nutritional Status: The Missing Link? / R. Silverio, D.C. Gonçalves, M.F. Andrade, M. Seelaender // *Adv Nutr.* – 2021. - 12(3). – P. 682-692. - doi: 10.1093/advances/nmaa125.
66. Detection of immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections / S. Kumar, I.B. Garg, G.R. Sethi [at al.] // *Pathol Microbiol.* – 2018 - 61(2) – P. 214-218. - doi: 10.4103/IJPM.IJPM_21_17.
67. Ding, T. Dynamics and associations of microbial community types across the human body / T. Ding, P.D. Schloss // *Nature.* – 2014. – 509. – P. 357-360. - DOI: 10.1038/nature13178.
68. Do effects of early life interventions on linear growth correspond to effects on neurobehavioural development? A systematic review and meta-analysis / E.L. Prado, L.M. Larson, K. Cox [at al.] // *Lancet Glob Heal.* – 2019. - 7(10). – P. 1398–1413. - doi: 10.1016/S2214-109X(19)30361-4 .
69. Early colonisation and temporal dynamics of the gut microbial ecosystem in Standardbred foals / S. Quercia, F. Freccero, C. Castagnetti [at al.] // *Equine Vet J.* – 2019. - 51(2). - P. 231-237. - doi: 10.1111/evj.12983.
70. Early life antibiotic use and the risk of asthma and asthma exacerbations in children / F. Ahmadizar, S.J.H. Vijverberg, H.G.M. Arets [at al.] // *Pediatr Allergy Immuno.* – 2017. - 28(5). – P. 430-437. - doi: 10.1111/pai.12725.
71. Energy restriction impairs natural killer cell function and increases the severity of influenza infection in young adult male C57BL/6 mice / B.W. Ritz, I. Aktan, S. Nogusa, E.M. Gardner // *J Nutr.* – 2008. – 138. – P. 2269–2275. - DOI: 10.3945/jn.108.093633.
72. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota / D. Rothschild, O. Weissbrod, E. Barkan [at al.] // *Nature.* - 2018. - 555(7695). - P. 210-215

73. Etiology of community-acquired pneumonia in 1500 hospitalized children / H. Oumei, W. Xuefeng, L. Jianping [et al.] // *J Med Virol.* – 2018. - 90(3) - P. 421-428. - doi: 10.1002/jmv.24963.
74. Forty-nine years old woman co-infected with SARS-CoV-2 and Mycoplasma: A case report / Z.A. Gao, L.B. Gao, X.J. Chen, Y. Xu // *World J Clin Cases.* – 2020 - 8(23) - P. 6080-6085. - doi: 10.12998/wjcc.v8.i23.6080.
75. Haematological alterations in protein malnutrition / P. Borelli, S.L. Blatt, M.M. Rogero, R.A. Fock // *Rev. Bras. Hematol. Hemoter* – 2014. - 26 – P. 49–56.
76. High- fibre enteral feeding results in improved anthropometrics and favourable gastrointestinal tolerance in malnourished children with growth failure / A. Kansu, O.D. Ugurcan, D. Arslan [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2018. - 107(6). - P. 1036–1042.
77. Hill, C. Phages & antibiotic resistance: Are the most abundant entities on earth ready for a comeback? / C. Hill, S. Mills, R.P. Ross // *Future Microbiology.* – 2018. - 13(6). – P. 711–726. - doi: 10.2217/fmb-2017-0261.
78. Intestinal bacteria flora changes in patients with Mycoplasma pneumoniae pneumonia with or without wheezing / Y. Jiang, C. Bao, X. Zhao [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. - 12(1). – P. 5683. - doi: 10.1038/s41598-022-09700-0.
79. Kopacz, K. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea / K. Kopacz, S. Phadtare // *Healthcare (Basel).* – 2022. - 10(8). - P. 1450. - doi: 10.3390/healthcare10081450.
80. Liu, B. Clinical analysis of the epidemiology and changes in inflammatory indexes of Mycoplasma pneumonia in acute and recovery stage pediatric patients / B. Liu, X. Chang, N. Yan // *Transl Pediatr.* – 2022. - 11(10) – P. 1645-1655. - doi: 10.21037/tp-22-416.
81. Longitudinal growth and health outcomes in nutritionally at-risk children who received long-term nutritional intervention / D.T. Huynh, E. Estorninos,

R.Z. Capeding [at al.] // *J Hum Nutr.* – 2015. – 28 (6). – P. 623-35. - doi: 10.1111 / jhn.12306.

82. LPSN. *Lactobacillus delbrueckii.* – URL: <https://lpsn.dsmz.de/species/lactobacillus-delbrueckii> (дата обращения: 19.09.2023).

83. Lung Microbiota Predict Clinical Outcomes in Critically Ill Patients / R.P. Dickson, M.J. Schultz, T. van der Poll [at al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2020. - 201(5) – P. 555-563. - doi: 10.1164/rccm.201907-1487OC.

84. Marteau, P. Gut Microbiota a full-fledged organ / P. Marteau, J. Dore // *JohnLibbeyEurotext.* – 2017. – 12. - P.113-124.

85. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea / C. Hogenauer, H.F. Hammer, G.J. Krejs [et al.] // *ClinInfectDis* – 1998. – 27. – P. 702-710.

86. Monitoring of body fluid redistribution using segmental bioimpedance during rotation on a short-radius centrifuge / Y. V. Takhtobina, S. P. Shchelykalina, Y. I. Smirnov, [at. al.] // *Physiological Measurement.* – 2020. – Т. 41. – №. 4. – С. 044006.

87. Mucosal-associated invariant T cells promote inflammation and intestinal dysbiosis leading to metabolic dysfunction during obesity / A. Toubal, B. Kiaf, L. Beaudoin [et al.] // *Nat. Commun.* – 2020. – 11. - 3755. -doi: 10.1038/s41467-020-17307-0.

88. *Mycoplasma pneumoniae* as a causative agent of community-acquired pneumonia in children: clinical features and laboratory diagnosis / B. Medjo, M. Atanaskovic-Markovic, S. Radic [at al.] // *Ital J Pediatr.* – 2014 - Dec 18;40 – P. 104. doi: 10.1186/s13052-014-0104-4.

89. *Mycoplasma pneumoniae* detections before and during the COVID-19 pandemic: results of a global survey, 2017 to 2021 / P.M. Meyer Sauter, M.L. Beeton, S.A. Uldum [el al.] // *Euro Surveill* – 2022 - 27(19). - 2100746. - doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.19.2100746.

90. Mycoplasma pneumoniae infection and asthma in children / S. Kumar, R.D. Roy, G.R. Sethi [et al.] // Trop Doct. – 2019 - 49(2) – P. 117-119. - doi: 10.1177/0049475518816591.
91. Mycoplasma pneumoniae infection and risk of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis / X. Liu, Y. Wang, C. Chen, K. Liu // Microb Pathog – 2021 - P. 155:104893. - doi: 10.1016/j.micpath.2021.104893.
92. Nutritional management of young infants presenting with acute bronchiolitis in Belgium, France and Switzerland: survey of current practices and documentary search of national guidelines worldwide / F.V. Valla, F. Baudin, P. Demaret [et al.] // Eur J Pediatr. – 2019. - 178(3). - P. 331-340. - doi: 10.1007/s00431-018-3300-1.
93. Nutritional status, environmental enteric dysfunction, and prevalence of rotavirus diarrhoea among children in Zambia / A. Koyuncu, M. Simuyandi, S. Bosomprah, R. Chilengi // PLoS One. – 2020. - 15(10. - e0240258. - doi: 10.1371/journal.pone.0240258.
94. Pencharz, P.B. Assessment of protein nutritional status in children / P.B. Pencharz // Pediatric Blood Cancer. – 2008. - 50(2 Suppl) – P. 445–446. - DOI: 10.1002/pbc.21415.
95. Perceptions and experiences of caregivers of severely malnourished children receiving inpatient care in Malawi: an exploratory study / S. Gleadow Ware, A.I. Daniel, C. Bandawe [et al.] // Malawi Med J. – 2018. - 30(3). - P. 168–174.
96. Preoperative Prognostic Nutritional Index Predicts Long-term Outcome in Gastric Cancer: A Propensity Score-matched Analysis / N. Hirahara, Y. Tajima, Y. Fujii [at al.] // Anticancer Res - 2018 - 38(8) - P. 4735-4746.
97. Preoperative Prognostic Nutritional Index Predicts Short-Term and Long-Term Outcomes of Patients with Stage II/III Gastric Cancer: Analysis of a Multi-Institution Dataset / M. Sasahara, M. Kanda, S. Ito [at al.] // Dig Surg. – 2019. - 1- P.10.

98. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Wang, X. Li, T. Ge [at al.] // *Medicine*. – 2016. - 95:4509. - doi: 10.1097/MD.0000000000004509.
99. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea / J.Z. Goldenberg, L. Lytvyn, J. Steurich [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. - 2015. - 12. P. 463-466.
100. Protein energy malnutrition decreases immunity and increases susceptibility to influenza infection in mice / A.K. Taylor, W. Cao, K.P. Vora [at al.] // *J. Infect Dis*. – 2013 – 207 – P. 501–510. doi: 10.1093/infdis/jis527
101. Rajilić-Stojanović, M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota / M. Rajilić-Stojanović, W.M. de Vos // *FEMS Microbiol Rev*. – 2014. - 38(5). – P. 996-1047. - doi: 10.1111/1574-6976.12075.
102. Resource Clinutren Junior: новый стандарт поддерживающего специализированного питания для детей. Лечащий врач, 2019. – URL: <https://www.lvrach.ru/2036/partners/15437442> (дата обращения: 21.11.2023).
103. Respiratory viral detection in children and adults: comparing asymptomatic controls and patients with community-acquired pneumonia / W.H. Self, D.J. Williams, Y. Zhu [et al.] // *J Infect Dis*. – 2016 – (213) P. 584–591.
104. Retrospective review analysis of COVID-19 patients co-infected with *Mycoplasma pneumoniae* / A. Choubey, D. Sagar, P. Cawley, K. Miller // *Lung India*. – 2021 - 38(Supplement) - P. 22-26. - doi: 10.4103/lungindia.lungindia_607_20.
105. Samuelson, D.R. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota / D.R. Samuelson, D.A. Welsh // *Front Microbiol* – 2015. – 6. - P. 1085. - doi: 10.3389/fmicb.2015.01085.
106. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut / C. Martin-Gallausiaux, L. Marinelli, H.M. Blottière [at al.] // *Proc Nutr Soc*. – 2021. - 80(1) – P. 37-49. - doi: 10.1017/S0029665120006916.

107. Schaible, U.E. Malnutrition and infection: Complex mechanisms and global impacts / U.E. Schaible, S.H.E. Kaufmann // *PLoS Med.* – 2007. - 4 - P. 115.
108. Schlaudecker, E.P. Interactions of diarrhea, pneumonia, and malnutrition in childhood: recent evidence from developing countries / E.P. Schlaudecker, M.C. Steinhoff, S.R. Moore // *Curr Opin Infect Dis.* – 2011. - 24(5). – P. 496–502. - DOI: 10.1097/QCO.0b013e328349287d.
109. Sender, R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body / R. Sender, S. Fuchs, R. Milo // *PLoS Biol.* – 2016. - 4(8). - e1002533. - doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
110. Status of antibiotic use in hospitalized children with community-acquired pneumonia in multiple regions of China / W. Wei, X.F. Wang, J.P. Liu [at al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* – 2019 - 21(1) - P. 11-17. - doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.01.003.
111. Taxonomic classification for microbiome analysis, which correlates well with the metabolite milieu of the gut / Y. Wakita, Y. Shimomura, Y. Kitada [at al.] // *BMC Microbiol.* – 2018. – 18. – P. 188.
112. The bacterial neurometabolic signature of the gut microbiota of young children with autism spectrum disorders. / O. V. Averina, A. S. Kovtun, S. I. Polyakova [et al.] // *J. Med. Microbiol.* - 2020. - 69(4). – P. 558–571. - DOI:10.1099/jmm.0.001178.
113. The Fecal Microbiota Profile and Bronchiolitis in Infants / K. Hasegawa, R.W. Linnemann, J.M. Mansbach [at al.] // *Pediatrics.* – 2016. - 138(1). - e20160218. - doi: 10.1542/peds.2016-0218.
114. The Geriatric Nutritional Risk Index as a predictor of complications in geriatric trauma patients / H.R. Kregel, P.B. Murphy, M. Attia [at al.] // *J Trauma Acute Care Surg.* – 2022 - 93(2) – P. 195-199. - doi: 10.1097/TA.0000000000003588.
115. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier / J.R. Marchesi, D.H. Adams, F. Fava [at al.] // *Gut.* – 2016. - 65(2). - 330-9. - doi: 10.1136/gutjnl-2015-309990.

116. The relationship between wasting and stunting: a retrospective cohort analysis of longitudinal data in Gambian children from 1976 to 2016 / S.M. Schoenbuchner, C. Dolan, M. Mwangome [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2019. - 110(2). – P. 498–507. - doi: 10.1093/ajcn/nqy326 .
117. Treatment Failure and Mortality amongst Children with Severe Acute Malnutrition Presenting with Cough or Respiratory Difficulty and Radiological Pneumonia / M.J. Chisti, M.A. Salam, P.K. Bardhan [et al.] // *PLoS One.* – 2015. - 10(10). - P. e0140327.
118. Villapol, S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19 impact on the gut microbiome / S. Villapol // *Transl Res.* – 2020. – 226. – P. 57–69. - doi: 10.1016/j.trsl.2020.08.004
119. Vitamins C, D and Zinc: Synergistic Roles in Immune Function and Infections / S. Maggini, P. Maldonado, P. Cardim [at al.] // *Vitam Min.* – 2017. – 6. – P. 1318–2376. - doi: 10.4172/2376-1318.1000167.
120. Wang, X. Analysis of Clinical Related Factors of Severe *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children Based on Imaging Diagnosis / X. Wang, X. Lin // *Comput Math Methods Med.* - 2022 - 4852131. - doi:10.1155/2022/4852131.