

На правах рукописи

КУРДЮКОВА ТАТЬЯНА ИВАНОВНА

**ПРОФИЛАКТИКА РЕКУРРЕНТНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ
У ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ КОРРЕКЦИИ
МИКРОБИОМА РОТОГЛОТКИ И КИШЕЧНИКА**

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Воронеж – 2024

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель:

Красноруцкая Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г. Н. Сперанского

Маланичева Татьяна Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии

Ведущая организация:

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 25 февраля 2025 г. в 12.00 на заседании диссертационного совета 21.2.006.01 при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России и на сайте университета [http:// vrngmu.ru/](http://vrngmu.ru/).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Бавыкина Ирина Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Несмотря на современные возможности терапии и профилактики, острые респираторные инфекции (ОРИ) остаются одной из самых распространенных патологий в структуре детской заболеваемости, показывая тенденцию к неуклонному росту [Малинина Н.В. с соавт., 2022, Суханова А.О. с соавт., 2023], а их частые рецидивы ставят серьезные задачи перед лечащими врачами [Заплатников А.Л. с соавт., 2023, Грицинская В.Л., с соавт., 2024].

Возрастные особенности иммунитета (незавершенный фагоцитоз, недостаточная выработка интерлейкинов и интерферонов, практически отсутствующая цитотоксическая активность лимфоцитов и другие элементы незрелости звеньев иммунной системы) определяют высокую восприимчивость детей раннего возраста к инфекциям [Косенко И.М. с соавт., 2018]. В 4-х из 5-и случаев вирусы являются причиной ОРИ [Мазанкова Л.Н. с соавт., 2023], и их огромное биоразнообразие в сочетании с высокой вирулентностью постоянно расширяют «иммунологический опыт» ребенка, вызывая частые и длительно текущие случаи осложненного ОРВИ (острый средний отит, риносинусит, фаринготонзиллит и проч.), формируя целую группу детей с рекуррентными респираторными инфекциями (РРИ) [Заплатников А.Л. с соавт., 2023, Грицинская В.Л. с соавт., 2024].

Разнообразные микробные сообщества, находящиеся в симбиозе с макроорганизмом ребенка, в условиях различных внешних и внутренних факторов способны превратиться в реактивный биотоп и стать триггером метаболических, иммунных и инфекционных заболеваний [Юдина Ю.В. с соавт., 2019, Харитонов Л.А. с соавт., 2022, van Houten M.A., 2019]. Особое место в развитии респираторного иммунитета у ребенка занимают микроорганизмы [Романчук П.И. с соавт., 2020, Lloyd C.M., 2017], которые формируют биоценоз слизистых оболочек дыхательных путей, защищают экосистему от патогенов, тем самым обеспечивая колонизационную резистентность [Стома И. с соавт., 2022, Bäckhed F. с соавт., 2018]. Представители естественного (нормального) микробиома обладают способностью к стимуляции фагоцитарной активности макрофагов, выработки интерферона, синтеза иммуноглобулинов и регуляции функциональной активности лимфоцитов [Захарова И.Н. с соавт., 2021, Bäckhed F., 2018], а нарушение «гомеостаза микробиома» [de Steenhuijsen Piters W.A., 2015] приводит к ослаблению противовирусных и антибактериальных эффектов слизистой [Кайбышева В.О. с соавт., 2020, Капелович М. Б. с соавт., 2021].

В настоящее время в педиатрии существует актуальная и малоизученная проблема дисбиоза у детей с РРИ [Феклисова Л.В., 2021] как предиктора высокой частоты заболеваемости в периоде раннего и дошкольного возраста, что на основе молекулярно-генетического анализа разнообразия микробиома ротоглотки и

кишечника позволит оптимизировать патогенетически обоснованные профилактические мероприятия.

Степень разработанности проблемы исследования

В современных условиях, учитывая неуклонный рост заболеваемости ОРВИ в детской популяции, все больший научный интерес проявляется к поиску патогенетических факторов возникновения рекуррентных респираторных инфекций (РРИ) у детей, в частности, к изучению микробиома ротоглотки и кишечника. В зарубежной и отечественной литературе имеется немало работ, касающихся определения состава микробиома ротоглотки и кишечника с использованием стандартных микробиологических методов [Богданова Н.М., Хавкин А.И., Пеньков Д.Г., 2021]. Активно изучается состав микробиома с использованием новых методов генетического секвенирования [Hong M., Tao S., Zhang L., 2020, Human Microbiome Project Consortium, 2012]. В некоторых работах приводится анализ таксономического состава микробиома при определенных нозологиях [Lynch S.V., 2016, Ivashkin V., Zolnikova O., 2018, Kaul D., Rathnasinghe R., Ferres M., 2020], в том числе рассматриваются вопросы его коррекции с целью достижения клинического эффекта, направленного на уменьшение частоты ОРВИ [Косенко И.М., 2018, Bäckhed F., 2017, 2022 Woodall CA., 2022]. Однако патогенетические процессы повторных эпизодов РРИ у детей изучены недостаточно, отсутствуют эффективные, работающие меры профилактики у детей раннего и дошкольного периодов, направленные на снижение частоты их возникновения.

Таким образом, на сегодняшний день существует проблема коррекции состава микробиома с целью снижения частоты и длительности эпизодов РРИ у детей раннего и дошкольного периодов.

Цель исследования

Повысить эффективность профилактики рекуррентных респираторных инфекций у детей раннего и дошкольного возраста на основе персонифицированной коррекции нарушений микробиома ротоглотки и кишечника, установленных методом генетического секвенирования.

Задачи исследования

1. Изучить состав микробиома ротоглотки и кишечника у здоровых и детей с РРИ раннего и дошкольного возраста методом генетического секвенирования фрагмента V3-V4 гена 16S-p-РНК.
2. Выявить взаимосвязь состава микробиома ротоглотки и кишечника с факторами риска, частотой, длительностью и курсовым приемом антибактериальных средств при РРИ у детей раннего и дошкольного возраста.

3. Разработать алгоритм профилактики рекуррентных респираторных инфекций у детей на основе персонифицированной коррекции выявленных у них нарушений микробиома ротоглотки и кишечника.

4. Провести катamnестический анализ эффективности персонифицированного алгоритма профилактики РРИ у детей на основе коррекции состава микробиома ротоглотки и кишечника с использованием диетических рекомендаций и курсового приема пробиотиков.

Научная новизна

В качестве факторов, способствующих формированию частой заболеваемости РРИ у детей, установлена роль особенностей течения беременности и родов, недостаток у ребенка полноценного сна не менее 10 часов, наличие в анамнезе предшествующих эпизодов ОРВИ сочетанных нозологических форм.

У здоровых и детей с РРИ раннего и дошкольного возраста выявлены различия состава ротоглоточного и кишечного микробиома на основании результатов генетического секвенирования фрагмента V3-V4 гена 16S-r-РНК.

Определена однотипность изменений в изучаемых таксономических группах (тип, род микроорганизмов) микробиома ротоглотки и кишечника у детей с РРИ раннего и дошкольного возраста.

Установлено влияние микробиома ротоглотки и кишечника на частоту, длительность эпизодов ОРВИ и курсовой прием антибактериальных средств.

Доказан эффект применения персонифицированного алгоритма профилактики состава микробиома ротоглотки и кишечника у детей, направленный на снижение частоты РРИ.

Разработан эффективный способ профилактики повторных эпизодов ОРВИ с использованием коррекции питания и курсового приема препаратов пробиотиков.

Практическая значимость

Получены данные о составе микробиома на основе метода генетического секвенирования фрагмента V3-V4 гена 16S-r-РНК у здоровых и детей с РРИ раннего и дошкольного возраста, что вносит существенный вклад в понимание патогенеза заболевания и позволяет расширить представление о выборе рациональной и результативной профилактической терапии.

Изучены результаты применения метода генетического секвенирования, что вносит вклад в систему диагностики выявления причин возникновения частых эпизодов ОРВИ и дает возможность внедрить данный способ в практическое здравоохранение для последующей персонифицированной профилактики РРИ у детей.

Разработаны и обоснованы способ прогнозирования частоты ОРВИ у детей в возрастной группе 1–6 лет (патент RU 2817268 C1 от 12.04.2024), способ снижения

частоты ОРВИ у детей с рекуррентными респираторными инфекциями в возрастной группе 3-6 лет (патент RU 2819502 C1 от 21.05.2024). Зарегистрирована база данных «Микробиота оро-фарингеальной зоны и кишечника у детей в возрастной группе от 1 года до 6 лет» (свидетельство о государственной регистрации № 2023621675 от 24.05.2023 г.).

Созданы и научно обоснованы персонифицированный алгоритм для выбора способа профилактики возникновения и снижения частоты РРИ у детей, программа профилактики на основе коррекции состава микробиома ротоглотки и кишечника с использованием диетических рекомендаций и курсового приема препаратов пробиотиков, доказавшие свою высокую эффективность по данным катамнеза.

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы спланирована согласно поставленной цели и задачам, использованы клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Выполнено открытое сравнительное проспективное исследование. Полученные автором результаты проанализированы, систематизированы, изложены в главах диссертационной работы. По результатам исследования разработан персонифицированный алгоритм для выбора способа профилактики возникновения и снижения частоты РРИ у детей, программа профилактики на основе коррекции состава микробиома ротоглотки и кишечника с использованием диетических рекомендаций и курсового приема препаратов пробиотиков, сформулированы выводы и практические рекомендации, обозначены перспективы дальнейшей разработки темы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Таксономический состав микробиома ротоглотки и кишечника у здоровых и детей с РРИ раннего и дошкольного возраста имеет значимые различия и коррелирует с частотой и длительностью эпизодов ОРВИ.
2. Для микробиома детей с РРИ установлены следующие однотипные изменения: повышение относительного количества бактерий типа *Proteobacteria* на фоне снижения содержания типов *Firmicutes*, *Actinobacteriota* в ротоглотке и кишечнике, снижение содержания бактерий рода *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium* в ротоглотке и кишечнике, *Bifidobacterium* в кишечнике на фоне повышения содержания *Haemophilus*, *Neisseria* в ротоглотке, *Bacteroides* в кишечнике.
3. Разработанный метод профилактики рекуррентных респираторных инфекций у детей, основанный на коррекции состава микробиома ротоглотки и кишечника с использованием диетических рекомендаций и курсового приема пробиотиков, эффективно снижает частоту и длительность эпизодов ОРВИ.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования основывается на использовании принципов доказательной медицины с применением научных методов, отвечающих поставленной цели исследования. Объем и способ формирования выборки соответствует поставленным задачам, использованы современные методики статистической обработки исходной информации, что минимизирует случайные и систематические ошибки. В диссертационной работе теория построена на основе анализа применения современных высокотехнологичных методик оценки микробиома. В работе проведено сравнение результатов авторских данных и данных по рассматриваемой тематике, представленных в независимых источниках. Установленные закономерности подтверждены практическими результатами. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования.

Диссертационная работа апробирована в 2024 году на расширенном заседании кафедры факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России (протокол № 3 от 25 октября 2024 года), одобрена Этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России 19 октября 2022 года (протокол №6). Основные положения работы доложены и обсуждены на XIX Всероссийском конгрессе с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2022), Научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Студеникинские чтения» (Москва, 2022).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования опубликованы в учебно-методическом пособии для педиатров, врачей общей практики «Микробиом ротоглотки и кишечника у здоровых и часто болеющих детей» (Воронеж, 2024) и применяются в работе БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №10» (детская поликлиника №3), БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №1» (детская поликлиника корпус №2), ООО «Центр современной педиатрии». Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедрах факультетской и паллиативной педиатрии, кафедре пропедевтики детских болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. На основании результатов исследования создана база данных «Микробиота орофарингеальной зоны и кишечника у детей в возрастной группе от 1 года до 6 лет» (свидетельство о государственной регистрации № 2023621675 от 24.05.2023 г.)

Публикации

По материалам выполненных исследований опубликовано 13 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства науки и высшего

образования РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук; 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023621675 «Микробиота оро-фарингеальной зоны и кишечника у детей в возрастной группе от 1 года до 6 лет» от 24.05.2023, 2 патента на изобретение № 2817268 С1 «Способ прогнозирования частоты ОРВИ у детей в возрастной группе 1-6 лет» от 12.04.2024 и № 2819502 С1 «Способ снижения частоты ОРВИ у детей с рекуррентными респираторными инфекциями в возрастной группе 3-6 лет» от 21.05.2024.

Личный вклад автора

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах планирования и проведения исследования. Осуществлен научно-информационный поиск, определена цель и задачи работы. Проведен набор участников исследования, клиническое обследование, заполнена первичная документация. Определены факты и закономерности, подтверждены практическими результатами. Сформулированы выводы и практические рекомендации.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности: 3.1.21. Педиатрия, в частности пунктам: п.1 - изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста; п.2 - совершенствование технологий вскармливания / питания, нутритивной, микронутриентной поддержки (в том числе с учетом микробиома), здоровых, детей с особыми потребностями; п.3 - оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения и четырех глав. Завершается выводами, практическими рекомендациями, перспективами дальнейшей разработки темы и списком литературы. Работа изложена на 165 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 22 рисунками, содержит 59 таблиц. Библиографический указатель состоит из 109 источников, из которых 46 отечественных и 63 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач было проведено исследование на базе частного медицинского центра ООО «Центр современной педиатрии» (ЕГРЮЛ №36003930319 от 04.07.2013г). Все обследуемые подтвердили свое участие в исследовании посредством подписания добровольного информированного согласия. Было обследовано 90 детей от 1 до 6 лет (средний возраст – $3,9 \pm 1,9$ лет): из них мальчиков – 46 чел. (51%), а девочек – 44 чел. (49%). Исследование проводилось в 3 этапа. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Исследование проводилось в 3 этапа:

I этап – набор пациентов и их обследование, оценка частоты и структуры заболеваемости РРИ, выявление ведущих факторов риска в формировании частоты заболеваемости и возникновении осложнений; разделение групп пациентов на контрольную (КГ) - «условно здоровые» дети (15 пациентов) с частотой ОРВИ до 3 случаев за предшествующий календарный год; группа сравнения (СГ) – дети с РРИ со стандартной схемой профилактики (15 пациентов) и на основную (ОГ) – дети с РРИ, разделенные на 3 группы (ОГ₁, ОГ₂ и ОГ₃ по 20 участников) в соответствии с получаемым курсом профилактики. В качестве критерия для включения участников в группу РРИ нами использован инфекционный индекс (ИИ) и индекс резистентности

(J), а также количество эпизодов заболевания выше 6 для раннего и выше 8 для дошкольного возраста за предшествующий календарный год согласно классификации ВОЗ. Все пациенты приступили к участию в исследовании в течение одного и того же эпидемического сезона. Разбиение детей с РРИ на группы проводилось методом случайных чисел. Пациенты КГ были однократно обследованы, не получали терапии, но наблюдались на протяжении всего периода исследования. СГ и ОГ обследованы дважды – на старте исследования и спустя 3-месячный срок проведения курса профилактики, и также наблюдались на протяжении всего периода исследования одним врачом педиатром.

II этап был представлен анализом полученных данных, на основании которых осуществлена разработка и применение патогенетически обоснованных схем профилактики частых РРИ.

III этап – анализ полученных данных обследования пациентов + оценка параметров заболеваемости в течение 3 месяцев прохождения курса. Затем, все участники исследования находились под наблюдением врача педиатра на протяжении еще 12 месяцев от завершения курса, пережив один и тот же эпидсезон, для эффективной оценки параметров заболеваемости РРИ.

Клинические и лабораторные методы исследования. Всем пациентам проводилась оценка анамнестических данных (анамнез заболевания и жизни) согласно разработанной «Личной карте пациента». Выполнялось стандартное обследование: сбор жалоб, объективный осмотр, лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи, риноцитограмма, исследование общего иммуноглобулина А). Качественное и количественное изучение состава микробиома ротоглотки и кишечника проводилось методом генетического секвенирования региона V3-V4 гена 16S рРНК и последующего биоинформатического анализа результатов на базе ФНКЦ ФХМ ФМБА РОССИИ.

Применяемые методы лечения и профилактики. На основании результатов генетического секвенирования, персонализировано каждому участнику ОГ₁ и ОГ₃ групп, с учетом ИМТ ребенка, вкусовых предпочтений, а также принципов питания семьи, были сформированы диетические рекомендации, определены в группах ОГ₂ и ОГ₃ основные пробиотические бактерии для коррекции состава микробиома: *Enterococcus faecium* L3, *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis* Bb12, *Bifidobacterium bifidum* LGG, *Streptococcus thermophilus*, *Saccharomyces boulardii*. Длительность курса для всех участников исследования составила 3 месяца. На комплексную схему профилактики, включающую рекомендации по питанию и прием препаратов пробиотиков, получен патент (№ RU 2819502 C1 от 21.05.2024).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics v.26.0 for Windows. Проверка на нормальность распределения осуществлялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и

критерия Шапиро-Уилка. Признаки представлены в виде $Me [Q1; Q3]$, $M \pm SD$. Попарное сравнение проводилось с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок, критерия Уилкоксона – для связанных выборок, при попарном сравнении 3 связанных групп - поправки Бонферрони, при множественном сравнении - критерия Краскела-Уоллиса, для оценки значимости различий в относительном количестве различных микроорганизмов в каждой группе - критерий Фридмана. Для оценки корреляционных связей между параметрами использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Вероятность наступления конечной точки оценивали с помощью кривых Каплана-Мейера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ анамнестических данных с определением факторов риска возникновения частых РРИ. Из всех анализируемых анамнестических данных значимыми предикторами РРИ являются: наличие осложнений в течении беременности и родов ($p=0,003$) (увеличивают риск в 12 раз); время сна ребенка менее 10 часов в сутки ($p=0,018$) и сочетание нозологических форм ОРВИ в анамнезе ($p=0,033$) (увеличивают риск РРИ в 7,4 раза). Пациенты основной группы соответствовали критериям детей с РРИ по количеству эпизодов ОРВИ в течение последних 12 мес., средней длительности каждого эпизода и количеству случаев АБ-терапии за последние полгода. Оценка заболеваемости детей в исследовании по критериям РРИ представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Оценка заболеваемости по критериям РРИ до начала курса

Группа	Количество эпизодов ОРВИ $Me [Q1; Q3]$, шт.	Средняя длительность эпизода ОРВИ $Me [Q1; Q3]$, календарные дни	Количество курсов антибиотикотерапии $Me [Q1; Q3]$, шт
КГ	2 [2;3]	5 [5;6]	0 [0;1]
СГ	12 [11;12]	7,2 [7,0;7,7]	4 [4,0;4,5]
ОГ ₁	12 [11;12]	7,2 [6,7;8,2]	4 [4,0;4,0]
ОГ ₂	12 [11;12]	7,3 [6,5;7,9]	4 [4,0;4,0]
ОГ ₃	12 [11;12]	7,2 [6,8;7,6]	4 [4,0;4,0]
p	$<0,001^* p_{КГ-СГ} < 0,001^*$ $p_{КГ-ОГ1} < 0,001^* p_{КГ-ОГ2} < 0,001^*$ $p_{КГ-ОГ3} < 0,001^*$	$<0,001^* p_{КГ-СГ} < 0,001^*$ $p_{КГ-ОГ1} < 0,001^* p_{КГ-ОГ2} < 0,001^*$ $p_{КГ-ОГ3} < 0,001^*$	$<0,001^* p_{КГ-СГ} < 0,001^*$ $p_{КГ-ОГ1} < 0,001^* p_{КГ-ОГ2} < 0,001^*$ $p_{КГ-ОГ3} < 0,001^*$

*– различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$; p–уровень значимости различий процентного содержания микроорганизмов

Таким образом, количество эпизодов ОРВИ у детей с РРИ в среднем в 4,3 раза ($p < 0,001$) больше, чем у «условно здоровых» детей, средняя продолжительность эпизода ОРВИ на 36,4% ($p < 0,001$) была выше у пациентов с РРИ, а количество курсов антибиотикотерапии в 8,7 раз ($p < 0,001$) превышало значения детей КГ.

Изучение состава ротоглоточного и кишечного микробиома участников исследования до начала курса профилактики. Частота встречаемости микроорганизмов представлена в ротоглотке (рис. 2) и в кишечнике (рис. 3) у детей в исследовании до начала курса.

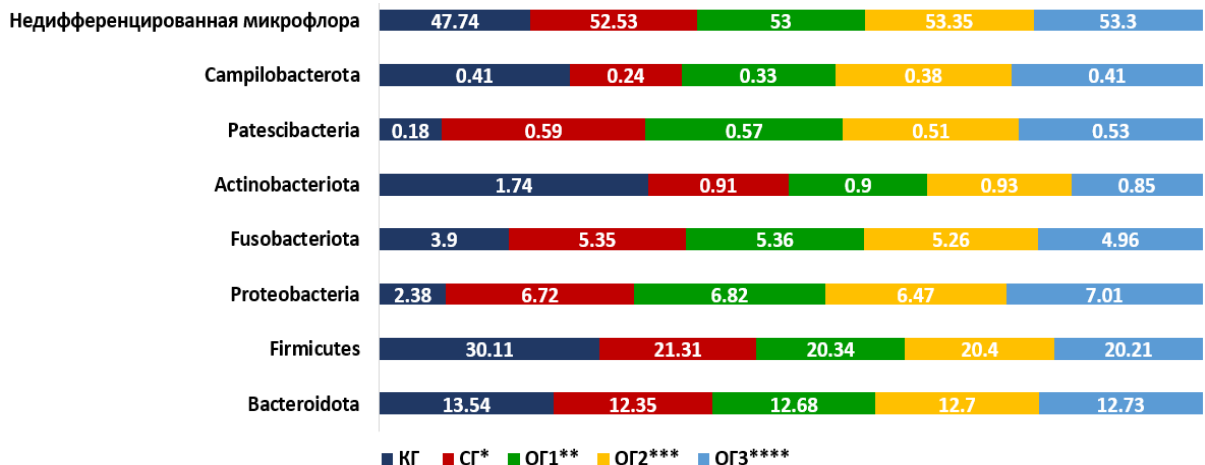


Рисунок 2 – Частота встречаемости микроорганизмов в ротоглотке до начала курса (%)
различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$; p –уровень значимости различий процентного содержания микроорганизмов: Firmicutes: $*p_{\text{КГ-СГ}} < 0,001$, $**p_{\text{КГ-ОГ1}} < 0,001$, $***p_{\text{КГ-ОГ2}} < 0,001$, $****p_{\text{КГ-ОГ3}} < 0,001$; Proteobacteria: $*p_{\text{КГ-СГ}} < 0,001$, $**p_{\text{КГ-ОГ1}} < 0,001$, $***p_{\text{КГ-ОГ2}} < 0,001$, $****p_{\text{КГ-ОГ3}} < 0,001$; Actinobacteriota: $*p_{\text{КГ-СГ}} = 0,024$, $**p_{\text{КГ-ОГ1}} = 0,017$, $***p_{\text{КГ-ОГ2}} = 0,010$, $****p_{\text{КГ-ОГ3}} = 0,012$.

Проведенный методом ранговой корреляции Спирмена анализ между содержанием микроорганизмов в составе микробиома и их связью с параметрами заболеваемости ОРВИ выявил следующие статистически значимые взаимосвязи.

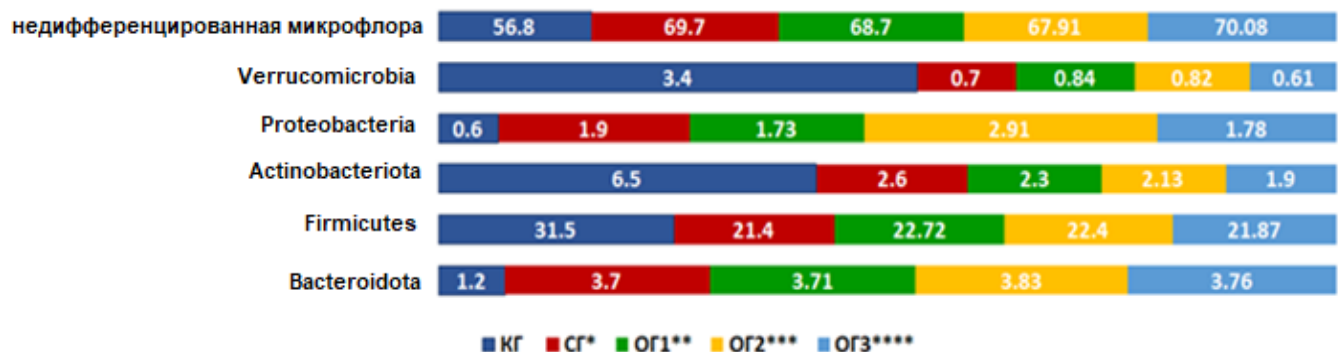


Рисунок 3 – Частота встречаемости микроорганизмов в кишечнике до начала курса (%)
различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$; p –уровень значимости различий процентного содержания микроорганизмов: Bacteroidota: $*p_{\text{КГ-СГ}} < 0,040$, $**p_{\text{КГ-ОГ1}} < 0,001$, $***p_{\text{КГ-ОГ3}} < 0,002$, $****p_{\text{КГ-ОГ3}} < 0,020$; Firmicutes: $*p_{\text{КГ-СГ}} < 0,001$, $**p_{\text{КГ-ОГ1}} < 0,001$, $***p_{\text{КГ-ОГ2}} < 0,001$, $****p_{\text{КГ-ОГ3}} < 0,001$; Proteobacteria: $*p_{\text{КГ-СГ}} < 0,001$, $**p_{\text{КГ-ОГ1}} < 0,001$, $***p_{\text{КГ-ОГ2}} < 0,001$, $****p_{\text{КГ-ОГ3}} < 0,001$; Actinobacteriota: $*p_{\text{КГ-СГ}} < 0,036$, $**p_{\text{КГ-ОГ1}} < 0,001$, $***p_{\text{КГ-ОГ2}} < 0,001$, $****p_{\text{КГ-ОГ3}} < 0,001$; Verrucomicrobia: $*p_{\text{КГ-СГ}} < 0,001$, $**p_{\text{КГ-ОГ1}} < 0,001$, $***p_{\text{КГ-ОГ2}} < 0,001$, $****p_{\text{КГ-ОГ3}} < 0,001$; недифференцированная микрофлора: $*p_{\text{КГ-СГ}} < 0,001$, $**p_{\text{КГ-ОГ1}} < 0,001$, $***p_{\text{КГ-ОГ2}} < 0,001$, $****p_{\text{КГ-ОГ3}} < 0,001$.

Установлена прямая корреляционная связь между количеством Firmicutes в ротоглотке и кишечнике ($r=0,37$; $p < 0,001$), Actinobacteriota в ротоглотке и кишечнике

($r=0,47$; $p<0,001$) и количеством Firmicutes в ротоглотке и Actinobacteriota в кишечнике ($r=0,42$; $p<0,001$) – это подтверждает однотипность состава микробиома ротоглотки и кишечника у детей. Выявлена обратная корреляционная связь между количеством Firmicutes в ротоглотке и количеством эпизодов ОРВИ ($r=-0,51$; $p<0,001$) и средней длительностью эпизода ($r=-0,38$; $p<0,001$), что характеризует роль бактериального типа Firmicutes в формировании иммунной защиты слизистых дыхательной системы у детей.

Эти закономерности подтверждаются установленной обратной корреляционной зависимостью между количеством Firmicutes в ротоглотке после проведения курса и средней длительностью эпизодов ОРВИ за 6 месяцев после прохождения курса ($r=-0,37$; $p=0,004$), а также между количеством Actinobacteriota в ротоглотке, количеством эпизодов ОРВИ ($r=-0,33$; $p=0,011$) и средней длительностью эпизодов ОРВИ за 6 месяцев после проведения курса ($r=-0,32$; $p=0,013$).

Установленная прямая корреляционная зависимость между количеством Proteobacteria в кишечнике и количеством эпизодов ОРВИ ($r=0,31$; $p=0,003$), а также средней длительностью эпизодов ОРВИ за 12 месяцев, предшествующих началу курса ($r=0,40$; $p<0,001$) подтверждает роль бактериального типа Proteobacteria в формировании заболеваемости ОРВИ у детей. Таким образом, дальнейший анализ биомаркеров, свидетельствующих о высоком риске РРИ у детей раннего возраста и поиск новых фармакомикробиомических дотаций для эффективного лечения и снижения частоты заболеваемости является актуальным и оправданным.

Анализ данных у детей после прохождения курса профилактики в группе ОГ₁. Динамика показателей заболеваемости у детей после курса профилактики в группе ОГ₁ представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Параметры, позволяющие оценить заболеваемость в группах ОГ_{1,2,3} на этапе прохождения курса профилактики (3 месяца)

Группа	Количество эпизодов ОРВИ Me[Q1;Q3], шт.	Средняя длительность эпизода ОРВИ Me[Q1;Q3], календарные дни	Количество курсов антибиотикотерапии Me[Q1;Q3], шт
СГ	3[2;4]	8[7;8]	1,5[1;2]
ОГ ₁	0[0;1]	5[5;5]	0[0;1]
ОГ ₂	0[0;1]	5[5;5]	0,5[0;0]
ОГ ₃	0[0;1]	5[5;5]	0,5[0;0]
р	$p<0,001^*$	$p<0,001^*$	$p<0,001^*$

*– различия между группами статистически значимы при $p<0,05$; р–уровень значимости различий процентного содержания микроорганизмов

Выявлено сокращение длительности одного эпизода ОРВИ на 37,5% ($p<0,001$) по отношению к группе сравнения.

Динамика относительного количества микроорганизмов у детей группы ОГ₁ представлены в ротоглотке на рисунке 4 и кишечника на рисунке 5.

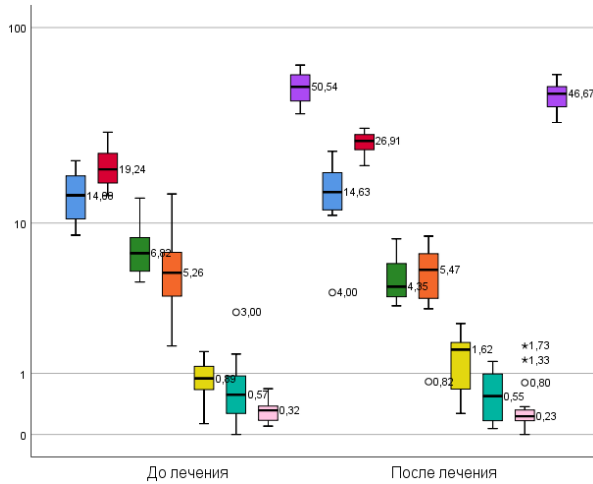


Рисунок 4 – Динамика относительного количества микроорганизмов в ротоглотке в ОГ₁ на этапах до и после курса профилактики (%).

Установлено статистически значимое ($p=0,001$) увеличение относительного количества Firmicutes у пациентов (90% когорты) после коррекции питания ($Me=26,90\%$) по отношению к пациентам до коррекции питания (19,24%). Выявлено статистически значимое ($p=0,002$) снижение относительного количества Proteobacteria у пациентов (80% когорты) после коррекции питания ($Me=4,35\%$) по отношению к пациентам до коррекции питания (6,82%), а также Actinobacteriota у пациентов (75% когорты) после коррекции питания ($p=0,016$, $Me=1,62\%$ к 0,89%, соответственно). На относительное содержание других микроорганизмов в ротоглотке коррекция питания влияния не оказала.

Анализ данных у детей после прохождения курса в группе ОГ₂. Динамика показателей заболеваемости у детей после курса профилактики в группе ОГ₂ представлена в таблице 2.

В ротоглотке (рис.6) установлено статистически значимое ($p<0,001$) увеличение относительного количества Firmicutes у пациентов (95% когорты) после назначения препаратов ($Me=25,95\%$) по отношению к пациентам до назначения препаратов ($Me=19,87\%$) в сочетании со снижением относительного количества Proteobacteria у пациентов (90% когорты) после назначения препаратов ($p<0,001$, $Me=4,15\%$ к 7,12% соответственно). Кроме того, выявлено статистически значимое ($p=0,006$) увеличение относительного количества Actinobacteriota у пациентов (80% когорты) после назначения препаратов ($Me=1,27\%$) по отношению к пациентам до назначения препаратов ($Me=0,83\%$). На относительное содержание других микроорганизмов в ротоглотке назначение препаратов влияния не оказало.

В кишечнике (рис.7) установлено статистически значимое ($p=0,005$) снижение относительного количества Bacteroidota у пациентов (75% когорты) после коррекции питания ($Me=2,08\%$) по отношению к пациентам до коррекции питания ($Me=3,63\%$).

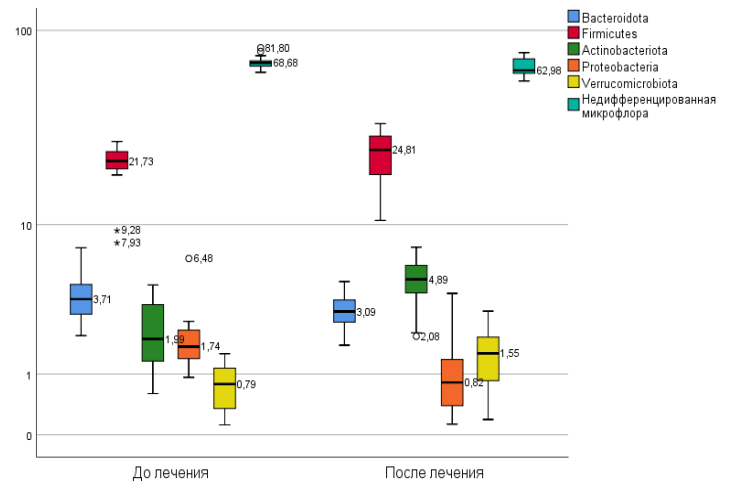


Рисунок 5 – Динамика относительного количества микроорганизмов в кишечнике в ОГ₁ на этапах до и после курса профилактики (%).

Кроме того, было установлено статистически значимое ($p=0,037$) увеличение относительного количества Firmicutes у пациентов (60% когорты) после коррекции питания ($Me=26,78\%$) по отношению к пациентам до коррекции питания ($Me=22,40\%$).

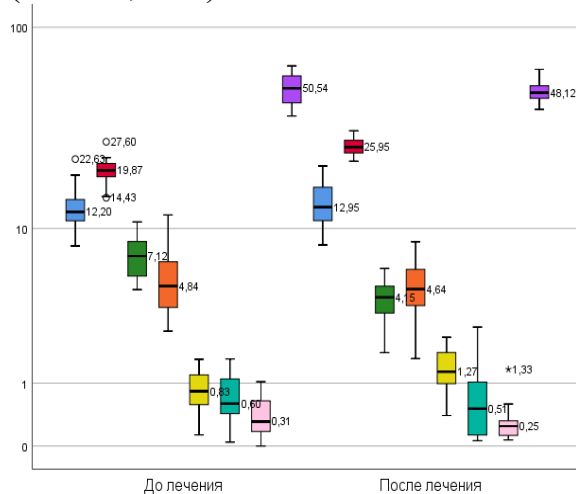


Рисунок 6 – Динамика относительного количества микроорганизмов в ротоглотке в ОГ₂ на этапах до и после курса профилактики (%).

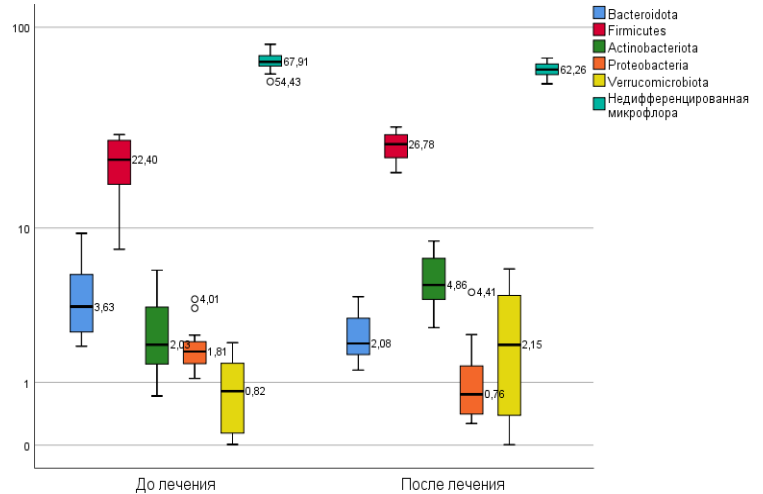


Рисунок 7 – Динамика относительного количества микроорганизмов в кишечнике ОГ₂ на этапах до и после курса профилактики (%).

Также, было установлено статистически значимое ($p<0,001$) увеличение относительного количества Actinobacteriota у 90% пациентов в исследовании после коррекции питания ($Me=4,86\%$). Относительное количество недифференцированной микрофлоры также имело статистически значимые различия ($p=0,021$). У пациентов до прохождения курса количество недифференцированной микрофлоры было статистически значимо больше ($Me=67,91\%$), чем у пациентов после лечения ($Me=62,56\%$). Также стоит отметить снижение относительного содержания недифференцированной микрофлоры было выявлено у 70% пациентов.

Анализ данных у детей после прохождения курса в группе ОГ₃. Динамика показателей заболеваемости у детей после курса профилактики в группе ОГ₃ представлена в таблице 2.

В ротоглотке (рис.8) установлено статистически значимое ($p<0,001$) увеличение относительного количества Firmicutes у пациентов (90% когорты) с коррекцией питания после назначения препаратов ($Me=30,00\%$) по отношению к пациентам до курса ($Me=19,21\%$). Выявлено статистически значимое ($p<0,001$) снижение относительного количества Proteobacteria у пациентов (90% когорты) с коррекцией питания после назначения препаратов ($Me=3,23\%$) по отношению к пациентам до назначения курса ($Me=7,00\%$), а также статистически значимое ($p<0,001^*$) увеличение относительного количества Actinobacteriota у пациентов (95% когорты) с коррекцией питания после назначения препаратов ($Me=1,69\%$) по отношению к пациентам до

назначения курса ($Me=0,86\%$). Снижение относительного содержания недифференцированной микрофлоры было выявлено у 80% пациентов.

В кишечнике (рис.9) установлено статистически значимое ($p<0,001$) снижение относительного количества Bacteroidota у пациентов (95% когорты) после коррекции питания ($Me=1,19\%$) по отношению к пациентам до коррекции питания ($Me=3,86\%$).

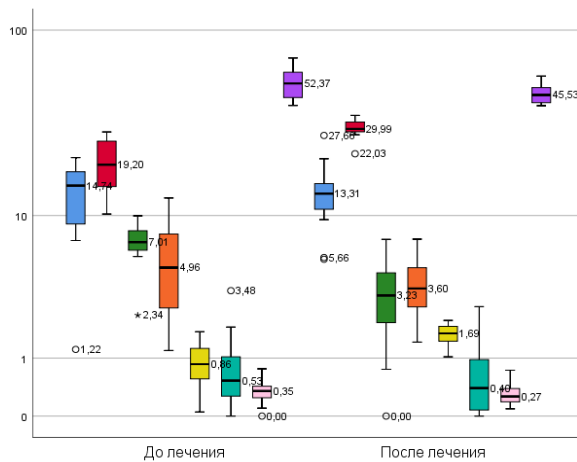


Рисунок 8 – Динамика относительного количества микроорганизмов в ротоглотке в ОГз на этапах до и после курса профилактики (%).

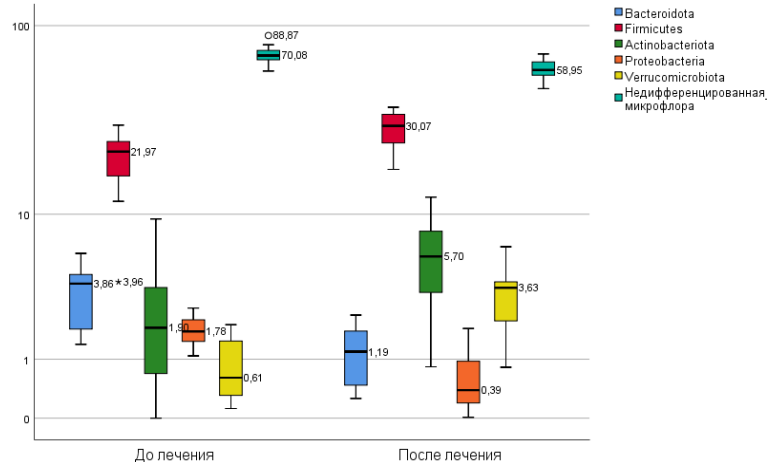


Рисунок 9 – Динамика относительного количества микроорганизмов в кишечнике ОГз на этапах до и после курса профилактики (%).

Кроме того, было установлено статистически значимое ($p=0,002$) увеличение относительного количества Firmicutes у пациентов (85% когорты) после коррекции питания ($Me=30,07\%$) по отношению к пациентам до коррекции питания ($Me=21,97\%$), а также увеличение относительного количества Actinobacteriota у пациентов (95% когорты) после коррекции питания ($Me=5,70\%$) по отношению к пациентам до коррекции питания ($Me=1,90\%$). Увеличение относительного содержания Actinobacteriota было выявлено у 95% пациентов. Также выявлено статистически значимое ($p<0,001$) снижение относительного количества Proteobacteria у пациентов после коррекции питания ($Me=0,39\%$) по отношению к пациентам до коррекции питания ($Me=1,78\%$). Снижение относительного содержания Proteobacteria было выявлено у 100% пациентов. Относительное количество недифференцированной микрофлоры также имело статистически значимые различия ($p<0,001$). Таким образом, на фоне проведенного курса коррекции изменилось соотношение бактерий в составе ротоглоточного и кишечного микробиома участников ОГ, приблизившись к показателям контрольной группы.

Алгоритм персонифицированного принятия решения выбора фармакомикробиомической компенсации для снижения частоты ОРВИ у детей с РРИ. Современные возможности снижения частоты ОРВИ у детей в возрасте от 1 до 6 лет с РРИ довольно разнообразны, но ограничены по выбору и влиянию на различные звенья патогенеза. Полученные ранее результаты по составу микробиома

ротоглотки и кишечника выявили наиболее актуальные колонии микроорганизмов, имеющих статистически значимые ($p < 0,001$) корреляционные связи с частотой, длительностью эпизодов ОРВИ, а также клинико-анамнестическими характеристиками пациентов.

Диагностическая значимость трех клинико-анамнестических и шести микробиологических показателей для выбора варианта в алгоритме персонифицированного принятия решения (АППР) были оценены с помощью метода ROC-кривых и представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Диагностическая значимость входных параметров алгоритма

Входной параметр	AUC	95% ДИ	p	Оптимальное разделяющее значение	Чув-ть, %	Спец-ть, %
Количество эпизодов ОРВИ в течение последних 12 мес., п	1,000±0,000	1,000-1,000	<0,001	≥7	100	100
Средняя длительность эпизода ОРВИ (календарные дни), п	0,975±0,022	0,932-1,000	<0,001	≥6	90	100
Количество эпизодов АБ-терапии в течение последних 6 мес., п	1,000±0,000	1,000-1,000	<0,001	≥2	100	100
Firmicutes в ротоглотке, %	0,953±0,031	0,892-1,000	<0,001	<27,54	85	93,3
Proteobacteria в ротоглотке, %	0,977±0,024	0,929-1,000	<0,001	≥5,65	90	100
Actinobacteriota в ротоглотке, %	0,818±0,076	0,668-0,968	<0,001	<1,07	70	80
Firmicutes в кишечнике, %	0,937±0,038	0,861-1,000	<0,001	<27,78	80	90
Proteobacteria в кишечнике, %	0,987±0,014	0,960-1,000	<0,001	≥1,09	95	86,5
Actinobacteriota в кишечнике, %	0,907±0,053	0,802-1,000	<0,001	<3,82	80	86,7

AUC – площадь под ROC-кривой; ДИ – доверительный интервал; p – уровень значимости; точка cut-off – критерий прогностической значимости; чув-ть – чувствительность, спец-ть – специфичность

АППР состоит из 3-х последовательных «шагов»: клинико-анамнестический анализ на соответствие пациента параметрам заболеваемости ОРВИ; анализ микробиома ротоглотки и кишечника на соответствие доли микроорганизмов в определяемом диапазоне и этапа выбора фармакомикробиомической компенсации на основе соответствия параметров первых двух «шагов». Возможные варианты совпадений представлены в таблице 4.

Логический вычислитель является комплексом системных взаимосвязей входов параметра АППР, где «положительная» информативность результатов на выходе дает возможность определить один из вариантов фармакомикробиомической компенсации (рис. 10).

Таблица 4 – Таблица соответствия элементов персонифицированного алгоритма для выбора варианта фармакомикробиомической компенсации

ФМБК	КАК			МБРГ			МБКК		
	Nt	μ	Nabt	FC	PB	AB	FC	PB	AB
Выбор I	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	–	+	+	–
	+	+	+	+	–	+	+	–	+
Выбор II	+	+	+	+	+	+	+	–	–
	+	+	+	+	+	–	+	–	–
	+	+	+	+	–	–	+	–	–
Выбор III	+	+	+	–	+	+	–	+	+
	+	+	+	–	–	+	–	+	–
	+	+	+	–	+	–	–	–	+

Условные обозначения: ФМБК – фармакомикробиомическая компенсация; КАК – клиничко-анамнестические критерии; МБРГ – микробиом ротоглотки; МБКК – микробиом кишечника; Nt – количество эпизодов ОРВИ; μ – средняя длительность эпизода ОРВИ; Nabt – количество случаев антибактериальной терапии; FC – Firmicutes; PB – Proteobacteria; AB – Actinobacteriota

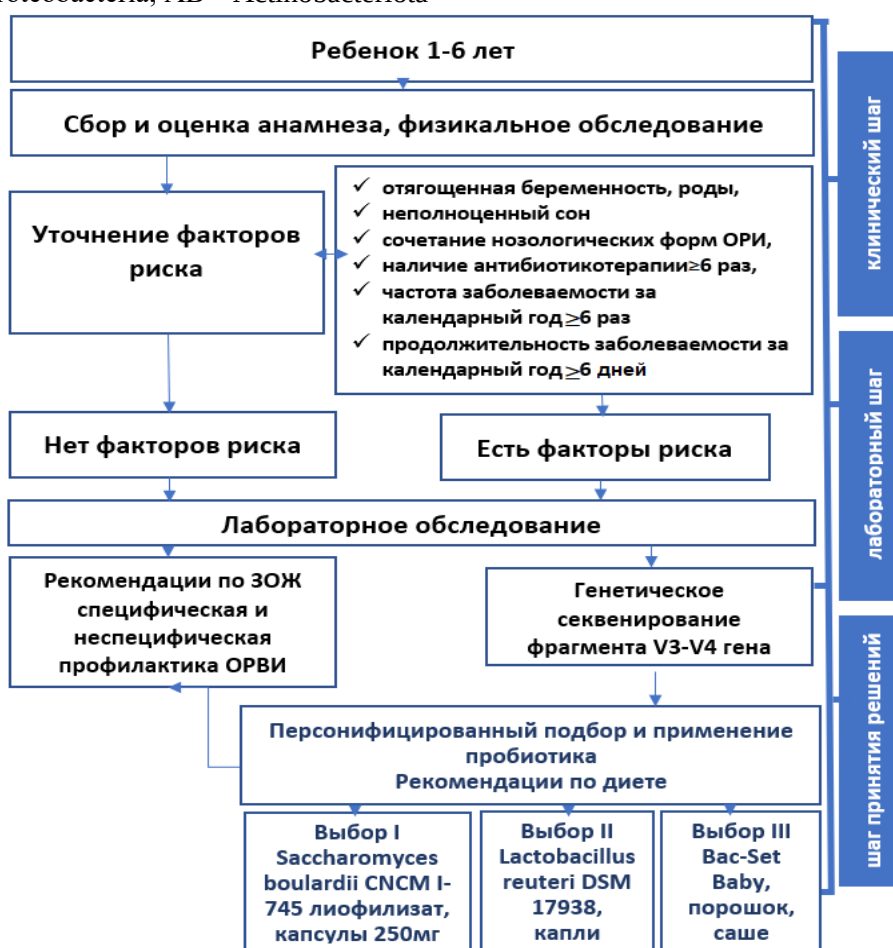


Рисунок 10 – Алгоритм персонифицированного принятия решения по выбору профилактики

При других вариантах соответствия элементов персонифицированного алгоритма, не входящих в структуру выбора, фармакомикробиомическая компенсация не назначается, а пациенту даются рекомендации по профилактике ОРВИ, предписанные действующими клиническими рекомендациями.

Эффективность заявленного способа подтверждена нашим клиническим опытом. В анализе было задействовано 90 детей в возрасте от 1 до 6 лет, обоих полов. Всем детям определена частота эпизодов ОРВИ за предшествующий календарный год.

Проведена оценка критериев заболеваемости: кратность и длительность эпизодов ОРВИ, частота осложненного течения – потребность в антибактериальной терапии. В межрецидивный период определен состав микробиома кишечника и ротоглотки методом генетического секвенирования. По результатам было сформировано 2 группы детей: 1 группа (n=15) – дети с частотой ОРВИ за предшествующий календарный год до 3 эпизодов и отсутствием отклонений в соматическом статусе (в составе микробиома у них выявлено: Firmicutes 25,88% и более – ротоглотка, 24,89% и более- кишечник; Actinobacteriota - 1,08% и более- ротоглотка, 3,66% и более- кишечник; Proteobacteria - 6,23% и менее- ротоглотка, 1,46 % и менее – кишечник); 2 группа (n=60) – дети с частотой эпизодов ОРВИ за предшествующий календарный год – 12 и более, с частой потребностью в антибиотикотерапии ввиду осложненного течения ОРВИ. Клинически у них отмечались жалобы на повышенную утомляемость, периодическую слабость, нарушение сна и аппетита (в составе микробиома выявлено: Firmicutes 25,87% и менее – ротоглотка, 24,88% и менее - кишечник; Actinobacteriota 1,07% и менее - ротоглотка, 3,65% и менее - кишечник; Proteobacteria 6,24% и более - ротоглотка, 1,47 % и более – кишечник). Дети этой группы получили курс профилактики сроком 3 месяца. По завершению курса детям была проведена повторная оценка параметров заболеваемости и исследован состав микробиома. Затем участники находились под наблюдением еще 6 месяцев для оценки динамики параметров заболеваемости ОРВИ. Результаты динамического наблюдения представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Динамика относительного содержания микроорганизмов до/после курса профилактики

Относительное содержание микроорганизмов, %	Me [Q1; Q3]		p
	До	После	
Микробиом ротоглотки			
Firmicutes	19,21 [14,55;25,87]	30,00 [28,93;32,97]	0,001*
Proteobacteria	7,0 [6,24;8,26]	3,23 [1,97;4,55]	0,001*
Actinobacteriota	0,86 [0,55;1,07]	1,69 [1,44;1,93]	0,001*
Микробиом кишечника			
Firmicutes	21,97 [16,25;24,88]	30,07 [24,95;34,56]	0,002*
Actinobacteriota	1,90 [0,69;3,65]	5,70 [3,80;8,01]	0,001*
Proteobacteria	1,78 [1,47;2,18]	0,39 [0,20;0,96]	0,001*

* - изменения показателей статистически значимы при $p < 0,05$

Как показывают результаты, заявляемый способ приводит к статистически значимому снижению относительного содержания *Proteobacteria* и увеличению *Firmicutes* и *Actinobacteriota*. Клинически у пациентов, получивших курс профилактики, установлено сокращение длительности течения эпизодов ОРВИ в среднем на 2,2 календарных дня. На протяжении 6 месяцев наблюдения после завершения курса эпизод ОРВИ длился в среднем 4,15 календарных дня. Также установлено снижение количества эпизодов ОРВИ с 12 за календарный год до курса профилактики (соответственно, 6 эпизодов за 6 месяцев), до 1 эпизода в течение 6 месяцев наблюдения после его завершения. Потребность в антибиотикотерапии в результате осложненного течения эпизодов ОРВИ снизилась на 75% – с 4 курсов в год до курса препаратов – соответственно, 2 курса за 6 месяцев, до 0–1 курса в течение 6 месяцев наблюдения после его завершения.

Катамнестический анализ показателей РРИ у детей за календарный год (12 мес.). Установлено, что средняя продолжительность эпизодов ОРВИ статистически значимо различалась между КГ и остальными группами ($p_{\text{КГ-СГ}} < 0,001$, $p_{\text{КГ-ОГ1}} < 0,001$, $p_{\text{КГ-ОГ2}} < 0,001$, $p_{\text{КГ-ОГ3}} < 0,001$). Эпизод болезни у детей КГ длился значительно меньше ($Me_{\text{КГ}} = 5$ дней), чем в остальных группах ($Me_{\text{СГ}} = 7,2$ дня, $Me_{\text{ОГ1}} = 7,2$ дня, $Me_{\text{ОГ2}} = 7,3$ дня, $Me_{\text{ОГ3}} = 7,2$ дня). Также при сравнении групп попарно установлено, что количество курсов антибиотикотерапии статистически значимо различалось между КГ и остальными группами ($p_{\text{КГ-СГ}} < 0,001$, $p_{\text{КГ-ОГ1}} < 0,001$, $p_{\text{КГ-ОГ2}} < 0,001$, $p_{\text{КГ-ОГ3}} < 0,001$).

Для оценки наступления конечной точки (новый случай ОРВИ – рис.11), у пациентов, получающих различные виды профилактики, при различных сроках от начала наблюдения были построены таблицы дожития, показывающие долю наступления нового случая ОРВИ для различных временных интервалов. Проведенный с помощью метода Каплана-Мейера анализ, показал, что у пациентов СГ медиана срока наступления рецидива ОРВИ составила $3,0 \pm 1,3$ недели (95% ДИ: 0,5–5,5 недель), а среднее время наступления нового эпизода ОРВИ – 4,1 недели с момента окончания лечения. Безрецидивная выживаемость – 0%.

В группе пациентов ОГ₁ медиана срока наступления нового случая ОРВИ составила $8,0 \pm 0,9$ недель (95% ДИ: 6,2–9,8 недель), а среднее время наступления нового эпизода ОРВИ – 10,3 недели от окончания лечения. Безрецидивная выживаемость – 35,0%. В ОГ₂ медиана срока наступления нового случая ОРВИ составила $11,0 \pm 1,5$ недель (95% ДИ: 8,1–13,9 недель), а среднее время наступления нового случая – 12 недель с момента окончания лечения. Безрецидивная выживаемость – 50,0%. В ОГ₃ медиана срока наступления нового случая ОРВИ составила $15,0 \pm 2,2$ недель (95% ДИ: 10,6–19,4 недель), а среднее время наступления нового случая составило 15,6 недель с момента окончания лечения. Безрецидивная выживаемость составила 85,0%.

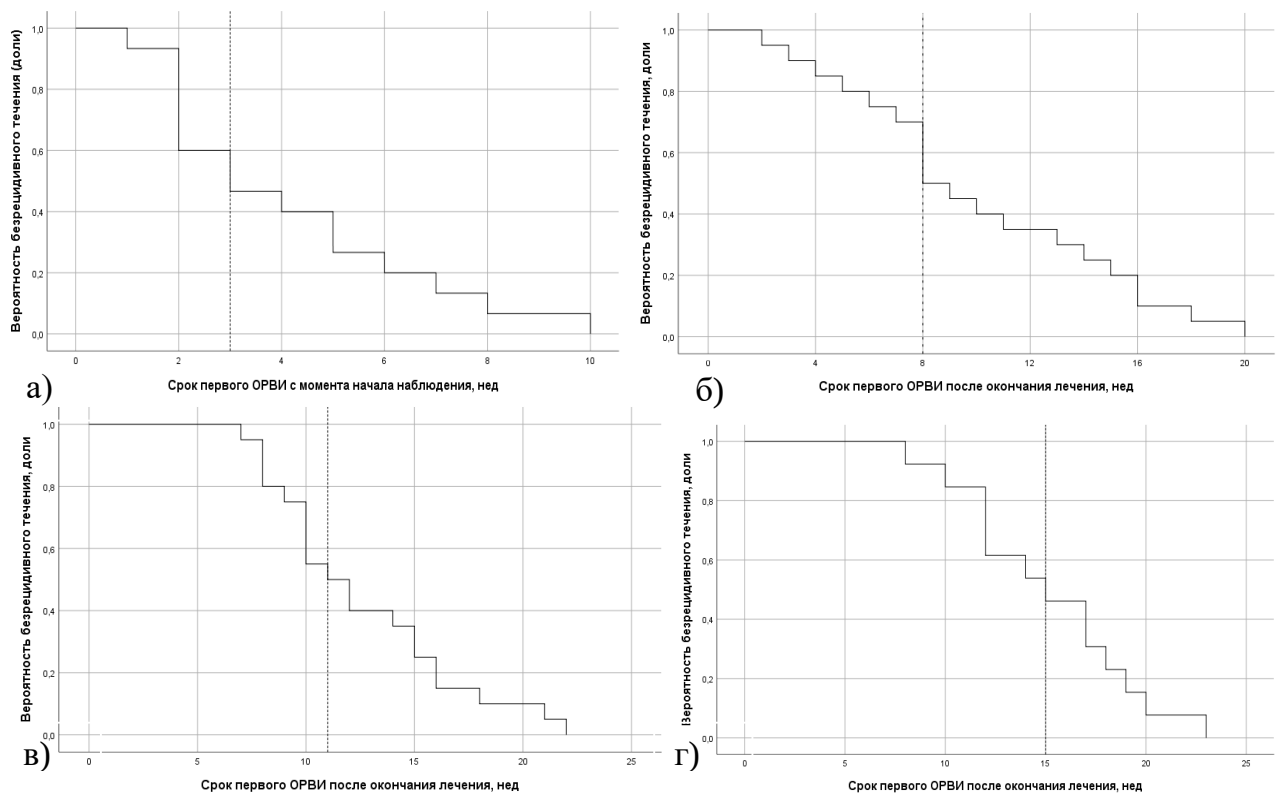


Рисунок 11 – Кривые Каплана-Мейера, характеризующие безрецидивную выживаемость пациентов с новым случаем ОРВИ в течение полугода от окончания лечения: а) СГ; б) ОГ₁; в) ОГ₂; г) ОГ₃

ВЫВОДЫ

1. Изучен состав микробиома ротоглотки и кишечника у детей раннего и дошкольного возраста, установлены значимые ($p < 0,001$) различия в таксономическом составе микробиома здоровых и детей с РПИ на уровне типа (*Proteobacteria*, *Bacteroidota*, *Firmicutes*, *Actinobacteriota*, *Verrucomicrobia*) и рода бактерий (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, *Haemophilus*, *Neisseria* и *Bacteroides*).

2. Выявлены корреляционные связи между таксономическим составом микробиома ротоглотки и кишечника и особенностями течения повторных случаев ОРВИ (между количеством *Firmicutes* в ротоглотке с количеством эпизодов ОРВИ ($r = -0,51$; $p < 0,001$) и средней продолжительностью эпизодов ОРВИ ($r = -0,38$; $p < 0,001$); между количеством *Proteobacteria* в кишечнике с количеством эпизодов ОРВИ ($r = 0,31$; $p = 0,003$) и средней продолжительностью эпизодов ОРВИ ($r = 0,40$; $p < 0,001$)).

3. На основе результатов генетического секвенирования 16S-рибосомальной РНК создан персонифицированный алгоритм для выбора способа профилактики возникновения РПИ у детей, являющийся высокоэффективным ($p < 0,001$) инструментом снижения заболеваемости у детей.

4. При наблюдении в течение 6 месяцев средняя частота заболеваемости, длительность эпизодов ОРВИ, количество курсов антибиотикотерапии статистически значимо различалось между группой сравнения и основной группой детей с РРИ ($p < 0,001$), медиана срока наступления нового случая ОРВИ была выше в основных группах, и безрецидивная выживаемость (85%), и среднее время наступления нового случая ОРВИ (15,6 недель) оказались наиболее высокими в группе ОГ₃, что подтверждает эффективность предложенного персонифицированного алгоритма профилактики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременной профилактики РРИ при анализе анамнестических данных ребенка целесообразно учитывать установленные факторы риска (отягощенная беременность и роды, отсутствие у ребенка полноценного сна не менее 10 часов в сутки, сочетание нозологических форм при ОРВИ).

2. Изменения таксономического состава микробиома ротоглотки и кишечника у детей определяют возможности эпигенетической модификации путем соблюдения диетических рекомендаций.

3. Применение метода генетического секвенирования фрагмента V3-V4 гена 16S-р-РНК при РРИ у детей рекомендовано с целью разработки персонифицированной профилактической терапии для снижения частоты и продолжительности повторных случаев заболевания.

4. Разработанная база данных «Микробиом оро-фарингеальной зоны и кишечника у детей в возрастной группе от 1 года до 6 лет» (свидетельство о государственной регистрации № 2023621675 от 24.05.2023 г.) может быть предложена для формирования единой базы состава микробиома у здоровых и детей с РРИ разных возрастных групп.

5. Способ прогнозирования частоты ОРВИ у детей в возрастной группе 1–6 лет (патент RU 2817268 С1 от 12.04.2024) и способ снижения частоты ОРВИ у детей с рекуррентными респираторными инфекциями в возрастной группе 3–6 лет (патент RU 2819502 С1 от 21.05.2024) могут быть использованы в медицинских организациях и внедрены в педиатрическую практику.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Применять современные технологии генетического секвенирования для детального анализа микробиома и персонифицированного подбора пробиотических препаратов у детей разных возрастных групп.

Продолжить изучение частоты развития РРИ у детей различных возрастных групп в зависимости от нозологической формы острых респираторных заболеваний (назофарингит, ларингит, трахеит и т.д.) и тяжести их течения.

Увеличить накопление фактических данных по изменению микробиома различных локусов и их связи с острыми респираторными заболеваниями бактериальной и вирусной этиологии.

Совершенствовать схемы рациональной фармакомикробиомической компенсации у пациентов с РРИ на фоне приема антибактериальных препаратов для повышения их эффективности и снижения антибиотикорезистентности.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. База данных № RU 2023621675 Российская Федерация. Микробиота орофарингеальной зоны и кишечника у детей в возрастной группе от 1 года до 6 лет : № 2023621432 ; заявл. 22.05.2023; опубл. 24.05.2023 / Курдюкова Т.И., Красноруцкая О.Н., Бугримов Д.Ю., Шевцов А.Н., Котова Ю.А. ; правообладатель Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко.

2. Изменения микробиоты верхних дыхательных путей и кишечника при лечении острых респираторных инфекций у детей дошкольного возраста / Т.И. Курдюкова, О.Н. Красноруцкая, Д.Ю. Бугримов, А.Н. Шевцов // Российский педиатрический журнал. – 2023. – Том 23, № 2. – С. 95–101.

3. Красноруцкая О. Н. Перспективы диагностики микробиоты у часто болеющих детей с острыми респираторными заболеваниями / О. Н. Красноруцкая, Т. И. Курдюкова // Вопросы устойчивого развития общества. – 2021. – № 8. – С. 306-310.

4. Курдюкова Т.И. Изменения микробиоты орофарингеальной зоны и кишечника у детей с рекуррентными респираторными инфекциями / Т.И. Курдюкова, О.Н. Красноруцкая // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Том 25, № 4. – С. 269–270.

5. Курдюкова Т.И. Микробиом верхних дыхательных путей у детей раннего и дошкольного возраста / Т.И. Курдюкова, О.Н. Красноруцкая // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2023. – Том 102, № 1. – С. 98–105.

6. Курдюкова Т.И. Микробиом орофарингеальной зоны у детей с рекуррентными респираторными инфекциями / Т. И. Курдюкова, О. Н. Красноруцкая // Современная наука, общество, образование: актуальные вопросы, достижения и инновации : сборник статей III Международной научно-практической конференции(12.11.2022 ; Пенза). – Пенза : Наука и просвещение, 2022. – С. 149–151.

7. Курдюкова Т.И. Предикторы частой заболеваемости острыми респираторными инфекциями у детей в возрастной группе от 1 года до 6 лет / Т.И. Курдюкова, О.Н. Красноруцкая // Врач. – 2024–№ 35 (9). – С. 60–63.

8. Курдюкова Т.И. Состояние микробиоты кишечника и орофарингеальной зоны у часто болеющих детей / Т.И. Курдюкова, О. Н. Красноруцкая // Российский педиатрический журнал. – 2021. – Том 24, № 4. – С. 262.

9. Курдюкова Т.И. Состояние микробиоты кишечника у детей с рекуррентными респираторными инфекциями в возрастной группе от 1 года до 6 лет / Т.И. Курдюкова, О. Н. Красноруцкая // Журнал инфектологии. – 2023. – Том 15, № 1. – С. 88–89.

10. Курдюкова Т.И. Состояние микробиоты орофарингеальной зоны у детей с рекуррентными респираторными инфекциями / Т.И. Курдюкова, О.Н. Красноруцкая // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Том 25, № 6. – С. 413–414.

11. Патент на изобретение № RU 2819502 C1 Российская Федерация, МПК A61K 35/747 (2015.01), A61K 36/064 (2006.01), A61K 9/14 (2006.01), A61K 9/48 (2006.01), A61P 31/12 (2006.01), A61P 37/04 (2006.01). Способ снижения частоты ОРВИ у детей с рекуррентными респираторными инфекциями в возрастной группе 3–6 лет : № 2023121572 ; заявл. 17.08.2023 ; опубл. 21.05.2024 / Курдюкова Т.И., Красноруцкая О.Н.; патентообладатель Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко.

12. Патент на изобретение № RU 2817268 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/50 (2006.01), C12Q 1/6869 (2018.01). Способ прогнозирования частоты ОРВИ у детей в возрастной группе 1–6 лет : № 2023121511 ; заявл. 17.08.2023 ; опубл. 12.04.2024 / Курдюкова Т.И., Красноруцкая О.Н.; патентообладатель Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко.

13. Kurdiukova T.I. Microbiome of the upper respiratory tract and intestines in the pathogenesis of recurrent respiratory infections in children / T.I. Kurdiukova, O.N. Krasnorutskaia // Проблемы фундаментальной медицины: материалы Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов (22-23.12.2022; Кемерово) / ответственный редактор Н.А. Шабалдин, Д.Ю. Кувшинов. – Кемерово : Издательство КемГМУ, 2022. – С. 185–186.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АППР - алгоритм персонифицированного принятия решения

ВДП – верхние дыхательные пути

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ОРИ - острая респираторная инфекция

РРИ - рекуррентные респираторные инфекции