

На правах рукописи

ФЕДОТОВА

Галина Викторовна

**КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ И ФАКТОРЫ РИСКА ОТКЛОНЕНИЙ
МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КИШЕЧНОЙ
МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург—2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Вахлова Ирина Вениаминовна

Официальные оппоненты:

Печуров Дмитрий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой детских болезней.

Турти Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета.

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 20__ г. в « ____ » часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук 21.2.074.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета www.usma.ru, а также на сайте ВАК при Минобрнауки России: vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 20__ года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., профессор

Гришина Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

На современном этапе развития медицины огромное внимание уделяется вопросам изучения микробиоты кишечника (Ивашкин В.Т., 2019 г.; Соколова Т.С., 2019 г.; Успенский Ю.П., 2020 г.). Известно, что формирование микробиоты кишечника происходит еще в периоде внутриутробного развития и на ее становление оказывают влияние множество факторов (Patrick C. Seed, 2019 г.; Seferovic M.D., 2019 г.; Stinson L.F., 2019 г.). Особую роль приобретает знание вопросов становления и клинического значения КМБ у детей раннего возраста (Ashton Harper, Захарова И. Н., 2019 г.). Доказана роль КМБ в патогенезе болезней кожи, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, эндокринных нарушений у детей и подростков (Карпеева Ю.С., 2020 г.; Aron Wisnewsky J., 2019 г.; Emilia Sawicka-Śmiarowska, 2022 г.). Актуальным является вопрос диагностики нарушений состояния КМБ. Внедрение новых методов исследования микрофлоры позволило получить принципиально новые данные о ее численности, видовом составе и функциональном значении (Бельмер С.В., 2019 г.).

Исследование активности микробиоты по спектру и уровню КЦЖК в фекалиях представляет собой один из методов диагностики функционального состояния КМБ (Ардатская М.Д., 2020 г.; Зольникова О.Ю., 2020 г.). КЦЖК являются важным фактором колонизационной резистентности, обеспечивая стабильность состава КМБ энергетическим материалом для эпителиоцитов, участвуют в пролиферации и дифференцировке эпителия (Ардатская М. Д., 2014 г.; Sa'ad Al-Lahham & Farhad Rezaee, 2019 г.; Shaidullov, I. F., 2021 г.). Каждая КЦЖК образуется кишечными бактериями определенного вида в результате ферментации пищевых волокон, что позволяет судить о функциональной активности конкретных представителей кишечной микрофлоры (Ara Koh, 2016 г.; Oliphant K., 2019 г.). Клиническое значение КЦЖК показано при ФНК у детей раннего возраста (Захарова И.Н., Сугян Н.Г., 2011 г.), при atopическом

дерматите у детей (Наринская Н.М., 2016 г.); доказано, что высокие уровни пропионата и бутирата в раннем возрасте связаны с защитой от формирования атопического процесса (Liam O'Mahony 2019 г.; Caroline Roduit, 2019 г.). Актуальным является вопрос оценки состояния КМБ у детей, угрожаемых по развитию дисбиотических нарушений. В свете последних достижений хирургии новорожденных отмечается рост количества пациентов, перенесших резекцию части кишечника по поводу ВПР и некротического энтероколита. В связи с этим изучение вопросов становления кишечного биоценоза в послеоперационном периоде и оценка роли метаболической активности КМБ в формировании здоровья на протяжении периода раннего детства должны внести определенный вклад в разработку схем наблюдения за данной категорией пациентов.

Таким образом, вопросы изучения метаболической активности кишечника у детей представляют научный и практический интерес, связанный с определением клинического значения уровней КЦЖК в кале у детей с различными заболеваниями. Все вышесказанное определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

На основании изучения содержания короткоцепочечных жирных кислот в кале дать оценку связи между показателями здоровья и метаболической активности кишечной микробиоты и оптимизировать способ оценки ее отклонений у детей раннего возраста.

Задачи исследования

1. Провести клинико-anamnestический анализ состояния здоровья у детей первых 3-х лет жизни: детей, перенесших резекцию части кишечника на 1-ом году жизни, детей с атопическим дерматитом.
2. Исследовать уровень короткоцепочечных жирных кислот в кале у детей групп наблюдения.
3. Определить предикторы нарушения метаболической активности микробиоты кишечника и дать оценку связи между отклонениями содержания

КЦЖК в кале и показателями здоровья у детей первых трех лет жизни.

4. Оценить состояние метаболической активности микробиоты кишечника у детей, перенесших резекцию кишечника в зависимости от уровня кальпротектина.

5. На основании изучения содержания КЦЖК в кале разработать способ оценки метаболической активности микробиоты кишечника у детей раннего возраста.

Научная новизна исследования

Определено содержание значений КЦЖК в кале у детей раннего возраста на 1, 2 и 3-ем годах жизни. Впервые проведено перцентильное распределение значений КЦЖК в кале у здоровых детей раннего возраста. Впервые показаны темпы физического развития и уровни метаболической активности КМБ у детей, перенесших резекцию кишечника на 1-ом году жизни. Установлено, что половина здоровых детей (45-56%) на протяжении 3-х лет имеет средние значения спектра КЦЖК (25-75‰) в кале за исключением большего количества детей (73,3%), имевших средние значения пропионовой кислоты на 1-ом году. У детей, перенесших резекцию кишечника на 1-ом году жизни, более чем в половине случаев (69,6%) суммарное содержание кислот характеризуется повышенными значениями (более 75‰); доля детей со средними значениями (25-75‰) бутирата является значимо более низкой в сравнении со здоровыми детьми. У детей с атопическим дерматитом отмечены более высокая частота (77,8%) нормального (25-75‰) содержания ацетата, тенденция к высокой частоте высоких значений бутирата (более 75‰) и пониженного содержания пропионата в кале в сравнении со здоровыми детьми.

Установлена общая тенденция в становлении метаболической активности КМБ, выражающаяся в нарастании маркеров анаэробной флоры (С3, С4), снижении маркеров облигатной флоры (С2), нарастании АИ для здоровых детей и детей, перенесших резекцию кишечника на 1-ом году, в динамике 1, 2 и 3-го года жизни. Отмечен стабильный уровень суммы КЦЖК в кале на протяжении

3-х лет у здоровых детей. Показано, что дети, перенесшие резекцию кишечника, на протяжении 3-х лет имеют стабильно более высокий средний уровень (Me) суммарного содержания КЦЖК в кале в сравнении со здоровыми детьми.

Установлено, что в 3 года у детей, перенесших резекцию кишечника на 1-ом году, отставание в физическом развитии (рост ниже среднего — SD -1 до -2, пониженное питание — SD -1 до -2) ассоциируется с увеличением содержания пропионата (>25%) и с низкой суммой кислот в кале (<25%); нормальные референсные значения кальпротектина ассоциируются со средними значениями (25-75%) ацетата и анаэробного индекса.

Установлена связь между частотой респираторных инфекций, перенесенных беременной женщиной, и суммарным содержанием КЦЖК (ОШ=9,75(1,22-77,73)), между видом родоразрешения и уровнем пропионата (ОШ=6,15(1,60-23,60)), характером вскармливания и ацетатом (АР,%=71,8(57,87-85,71)), использованием антибактериальной терапии и содержанием бутирата (ОШ=13,89(2,97-68,99)) в кале у детей 1-го года жизни.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования расширяют теоретические представления о состоянии метаболической активности КМБ у человека и дополняют существующую базу данных о содержании КЦЖК в кале у детей раннего возраста. Сравнительная характеристика содержания КЦЖК у здоровых и больных детей подчеркивает клиническое значение метаболической активности КМБ в динамике первых 3-х лет жизни. Перцентильное распределение значений КЦЖК в кале позволило говорить о нормальных уровнях КЦЖК, соответствующих перцентилю 10-90%, или $M \pm 2SD$ для детей 1, 2 и 3-го года жизни, выявить предикторы нарушения метаболической активности микробиоты кишечника и продемонстрировать тесную связь между ее отклонениями и показателями ФР у детей раннего возраста. Предложенный способ оценки метаболической активности КМБ (уведомление о приеме и регистрации заявки № 013469) позволяет в соответствии с перцентильным

распределением определять зоны отклонений метаболической активности КМБ, что дает возможность использовать результаты ГЖХ-анализа как скринингового метода для определения микробиологических нарушений в кишечнике в короткие сроки в учреждениях практического здравоохранения.

Положения, выносимые на защиту

1. Метаболическая активность микробиоты кишечника у детей раннего возраста характеризуется нарастанием маркеров анаэробной флоры (пропионовой, масляной кислот), снижением маркеров облигатной флоры (уксусной кислоты) и, соответственно, нарастанием АИ, стабильным уровнем суммы кислот и изокилот в кале к концу 3-го года жизни. Отличительной особенностью у детей, перенесших резекцию кишечника, является высокий уровень суммы изокилот в кале на 1-ом году и стабильно высокий уровень суммарного содержания кислот на протяжении всех 3-х лет; у детей с атопическим дерматитом — тенденция к низким показателям пропионата и к высокой частоте повышенных ($>75\%$) значений бутирата в кале.

2. Установлено, что половина детей в возрасте 1, 2 и 3-го года жизни (45,33-73,33%) имеет показатели КЦЖК в пределах средних значений перцентильного распределения (25-75%) по отдельным кислотам, по анаэробному индексу и сумме кислот, что свидетельствует о возможности использования этих значений как нормальных. Уровень кальпротектина в пределах референсных значений ассоциируется со средними значениями ацетата и АИ (25-75%), что позволяет расценивать средние значения ацетата и АИ как маркеры отсутствия воспаления в кишечнике.

3. Предикторами, определяющими отклонения метаболической активности кишечной микробиоты у детей 1-го года жизни, являются острые респираторные инфекции во время беременности у матери, вид родоразрешения (кесарево сечение), характер вскармливания (грудное вскармливание) и использование АБТ у ребенка.

4. В возрасте 3-х лет у детей, перенесших резекцию кишечника, отставание в ФР (рост ниже среднего — SD -1 до -2, пониженное питание — SD -1 до -2) ассоциируется с увеличением содержания пропионовой кислоты (25% и выше) и с низкой суммой кислот в кале (<25%).

Апробация результатов диссертации

Основные результаты исследования были представлены на VII Международной научно-практической конференции (далее — НПК) молодых ученых ЮУГМУ (г. Челябинск, 2016 г.); I Международной (71 Всероссийская) НПК молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург, 2016 г.); XXII Объединённой Российской гастроэнтерологической неделе (г. Москва, 2016, 2022 гг.); Уральском форуме «Современная лабораторная медицина для клинических решений» (г. Екатеринбург, 2019 г.); Всероссийской НПК с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», IV конгрессе педиатров Урала (г. Екатеринбург, 2019 г.); XXI, XXII, XXIII, XXIII Конгрессе педиатров России с Международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 2019-22 гг.); Конкурсе научных работ молодых ученых в рамках XXII Конгресса педиатров России (г. Москва, 2020 г.); Всероссийской НПК с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (г. Томск, 2021); VII Конгрессе «Человек и лекарство. Урал–2021», международном мастер-классе «Современные тренды детской хирургии» (г. Тюмень, 2021 г.); Республиканской НПК «Актуальные вопросы педиатрии» (г. Уфа, 2021 г.); Международном круглом столе «Пограничные проблемы детской хирургии в педиатрии» (г. Самарканд, 2022 г.).

Результаты исследования внедрены в практику работы ГАУЗ СО «ОДКБ»: создан «Областной детский центр синдрома короткой кишки», организован кабинет мониторинга за детьми, перенесшими оперативное вмешательство на кишечнике. Полученные данные используются в учебном процессе на кафедре госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 24 печатных работы, из них 5 научных статей — в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено на совместном заседании ученого совета и ЛЭК ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 20.12.2019 г.) и ЛЭК ГАУЗ СО ОДКБ (протокол № 42 от 13.09.2016 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 48 таблицами, 15 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 69 отечественных и 134 зарубежных автора.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и материалы исследования

Работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии (зав. кафедрой — д.м.н., проф. И.В. Вахлова) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Набор клинического материала проводился на базе ГАУЗ СО «ОДКБ» г. Екатеринбурга (гл. врач — Аверьянов О.Ю.), в ДГКБ № 11 г. Екатеринбурга (гл. врач — к.м.н. Соколова А.С.). Лабораторные исследования проведены на кафедре клинической лабораторной диагностики и бактериологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России под руководством д.м.н. Борониной Л.Г.

В период 2015-2020 гг. было проведено проспективное исследование, включавшее 235 детей первых 3-х лет жизни. На I этапе исследования была сформирована контрольная группа наблюдения, на II этапе — основная группа: дети, перенесшие оперативное лечение с резекцией части кишечника (I) и дети с атопическим дерматитом в периоде обострения кожного процесса (II).

Контрольную группу составили 171 ребенок. Критерии включения: возраст от 0 до 3 лет; группа здоровья I и II; отсутствие органической патологии и генетических синдромов; отсутствие жалоб со стороны ЖКТ на момент исследования; отсутствие АБТ за 3 месяца до начала исследования. Критерии невключения: возраст старше 3-х лет; III, IV, V группы здоровья.

Основную группу I составили 46 детей. Критерии включения: резекция части кишечника в первые 4 месяца жизни; возраст от 0 до 3 лет жизни; отмена АБТ не менее чем за 1 месяц до начала забора материала на исследование КЦЖК. Критерии невключения: синдром короткой кишки, развившийся после оперативного лечения.

Основную группу II составили 18 детей 3-го года жизни. Критерии включения: 3-й год жизни; диагноз L20 — «атопический дерматит в периоде обострения».

Для всех групп обязательным являлось согласие родителей на участие в исследовании.

На III этапе осуществлялся поиск связей между клинико-анамнестическими показателями, ФР и метаболической активностью КМБ. Разработан способ оценки метаболической активности КМБ у детей раннего возраста (Рисунок 1).

Клинические осмотры детей включали объективное исследование, оценку ФР и анализ структуры заболеваний. Оценка ФР проводилась в соответствии с рекомендациями ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, 2017 г. (Таблица 1).

Метаболическую активность КМБ оценивали на основании определения КЦЖК методом газожидкостной хроматографии по методике, предложенной М.Д. Ардатской с соавт. (2002 г.). Определяли продукты микробного метаболизма: С2 — уксусная кислота (маркер аэробной флоры); С3 — пропионовая кислота (маркер анаэробной флоры); С4 — масляная кислота (маркер анаэробной флоры); Σ — сумма кислот (показатель активности и видового разнообразия КМБ), ЕiСп — сумма изокилот (отражение

протеолитической активности КМБ), АИ — анаэробный индекс (интегральный показатель, отражающий анаэробно-аэробное соотношение КМБ). Исследование кальпротектина проводилось методом ИФА с использованием тест-системы (CALP0170) Calprotectin ELISA (ALP). Оценка результатов проводилась в соответствии с референсными значениями тест-системы.

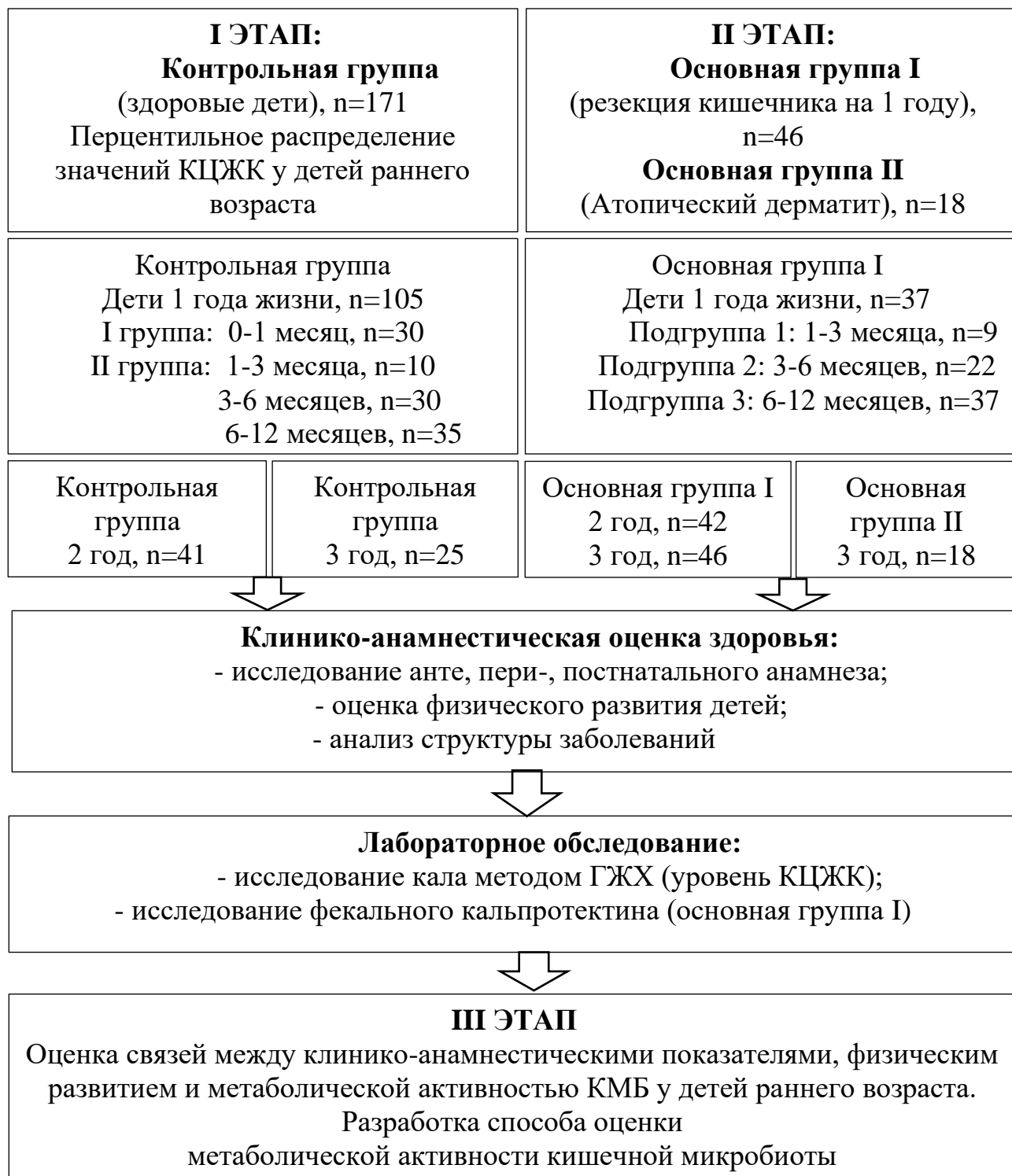


Рисунок 1 — Дизайн исследования

Таблица 1 — Показатели физического развития

(ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, 2017 г.)

Рост	Масса тела
Низкорослость, SD: < -2	Недостаточность питания SD: < -2
Ниже среднего, SD: от -1 до -2	Пониженное питание SD: от -1 до -2
Средний, SD: от -1 до +1	Средняя SD: от -1 до +1
Выше среднего, SD: от +1 до +2	Повышенное питание SD: от +1 до +2
Высокорослость, SD:> +2	Ожирение SD:> +2

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ «Статистика 10» (Statistica 10.0, США). Использовали методы описательной статистики для анализа переменных с нормальным распределением (рассчитывались M, SD) и непараметрических переменных (Me (25%-75%)). Нормальность распределения определяли при помощи критерия Шапиро-Уилка. Проводилось перцентильное распределение значений КЦЖК (3%-97%). Сравнительный анализ для параметрических независимых переменных проводили с использованием критерия Стьюдента, непараметрических независимых переменных — Манна-Уитни; качественных данных — критерия χ^2 Пирсона и точного двустороннего критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. При оценке связи использовались показатели ассоциации: атрибутивный риск (АР,%), отношение шансов (ОШ) с расчетом 95% ДИ, атрибутивной пропорции (АП,%), рассчитываемой по формуле $АП = ((ОШ - 1) / ОШ) \times 100\%$, применимой для исследований «случай-контроль».

Результаты исследования

Характеристика групп наблюдения. Установлено, что у матерей основной группы I в сравнении с контролем беременность протекала чаще на фоне преэклампсии (97,3% и 81,3%; $p=0,02$) и ХФПН (37,8% и 17,3%; $p=0,001$). Дети основной группы I чаще были рождены путем кесарева сечения (72,9% и 21%; $p=0,01$), имели более низкий гестационный возраст ($35,9 \pm 0,6$ и $38,4 \pm 0,1$; $p=0,005$), более низкую массу ($2606,6 \pm 156,4$ и $3292 \pm 51,3$; $p=0,01$) и длину тела ($47,1 \pm 1,05$ и $52,4 \pm 0,3$; $p=0,01$) при рождении в сравнении с группой контроля. В основной группе I резекция части тонкого кишечника проведена у 59,5% ($n=22$),

резекция участка толстой кишки — у 40,5% (n=15) детей. Причиной оперативного лечения на тонкой кишке у 68,2% (n=15) явился ВПР ЖКТ, у 31,8% (n=7) — НЭК, на толстой кишке в 100% случаев — болезнь Гиршпрунга.

Физическое развитие. Сопоставление показателей длины тела между детьми групп основной I и контроля на 1-ом году демонстрировало отсутствие различий: в 3 мес. — 59,4±3,4 см и 60,7±2,8 см (p=0,39), в 6 мес. — 64,7±5,3 см и 66,2±2,5 см (p=0,18), в 12 мес. — 73,6±0,6 см и 74,9±2,7 см (p=0,09) соответственно. Но при этом у детей основной группы I в 4-6 мес. (50% и 6,7%, p=0,001) и к концу 1-го года (32,4% и 2,9%, p=0,002) чаще отмечался рост ниже среднего. Дети со средним ростом преобладали в группе контроля как в 4-6 мес., так и в 7-12 мес. (Таблица 2). Масса тела обнаруживала значимо более низкие прибавки в группе резекции; в 3 и 12 мес. масса была ниже, чем у детей контроля: 3 мес. — 5190±887,4 и 6220±897,7 (p=0,02), в 12 мес. — 9950±1348,3 и 10228,1±438,32 (p=0,01). Таким образом, к концу 1-го года для детей с резекцией являлось характерным преобладание недостаточности питания (10,8% и 0%, p=0,046), пониженного питания (18,9% и 2,9%; p=0,031), более низкая частота повышенного питания (2,7% и 28,5%; p=0,003), что в целом обусловило отсутствие различий в частоте средней массы тела (67,6% и 68,6%; p=0,928). В 3 года отсутствовали различия в частоте среднего ФР между детьми в группах наблюдения как по росту, так и по массе тела.

Структура заболеваний. В 3 года у детей, перенесших резекцию, чаще встречались ФНК (К 30.0, К 52.9, К 59.0) (73,9% и 0%, p=0,001), РЦОН (G93.9) (45,7% и 16%; p=0,018), респираторные инфекции (60,9% и 28%; p=0,012). В основной группе II преобладали аллергические реакции в сравнении с контрольной и основной I группами (100%, 28%, 43,5%; p=0,001, p=0,001) соответственно.

Метаболическая активность КМБ. У здоровых детей на 1-ом году выявлено нарастание маркеров анаэробной флоры к концу года (С3, С4, АИ), при одновременном снижении маркеров облигатной флоры (С2) и стабильном уровне Σ и ЕiСп (Таблица 3). Данная закономерность сохранялась на протяжении 3-х лет: значимое снижение маркеров облигатной флоры (С2), начиная с 1-го года к 3-м годам (0,809 мг/г–0,705 мг/г–0,635 мг/г; p1-2=0,002, p1-3=0,003, p2-3=0,020),

повышение маркеров анаэробной флоры — С3 (0,097 мг/г-0,165 мг/г-0,192 мг/г; p1-2=0,056, p1-3=0,001, p2-3=0,018) и С4 (0,058 мг/г-0,138 мг/г-0,149 мг/г; p1-2=0,002, p1-3=0,002); АИ нарастал и достигал максимальных значений у детей к 3-м годам (0,235-0,418-0,576; p1-2=0,001, p1-3=0,002, p2-3=0,044). Σ на протяжении всех трех лет оставалась стабильной (7,325 мг/г-6,691 мг/г-10,434 мг/г; p1-2=0,327, p1-3=0,998, p2-3=0,337). Содержание ЕіСп в кале значимо нарастало от 1-го ко 2-му году (0,022 мг/г и 0,041 мг/г, p=0,029), что, возможно, является отражением высокой активности протеолитической флоры на фоне расширения питания. У детей основной группы I отмечена аналогичная закономерность: снижение С2 (0,802 мг/г-0,750 мг/г-0,660 мг/г; p1-2=0,102, p1-3=0,001, p2-3=0,018), нарастание С3 (0,173 и 0,101; p1-3=0,052), С4 (0,065-0,098-0,155; p1-2=0,027, p1-3=0,001, p2-3=0,013) и, соответственно, АИ (0,514 и 0,246; p1-3=0,002) к 3 годам при стабильной Σ (17,665-17,633-19,089; p1-2=0,292, p1-3=0,364, p2-3=0,608). Особенностью являлось значимое снижение ЕіСп ко 2 году (0,028 и 0,017; p=0,042).

Сравнительный анализ содержания КЦЖК продемонстрировал, что в группе резекции Σ имела значимо более высокие значения на протяжении всех 3-х лет в сравнении с контролем; на 2 году — более высокое содержание ацетата и более низкие значения бутирата; на 1-ом — более высокие значения ЕіСп и более низкие — на 2-ом году в сравнении с контролем. Выявленные различия следует расценивать как отражение высокой метаболической активности, снижения противовоспалительной защиты, особенностей вскармливания у детей, перенесших оперативное вмешательство (Таблица 4). Выявлено отсутствие различий в содержании КЦЖК в кале между детьми с АД и группой контроля в возрасте 3-х лет. У детей с АД отмечена тенденция к более низкому содержанию С3 (0,179 мг/г и 0,192 мг/г, p=0,086), что может являться проявлением снижения активности анаэробной флоры на фоне атопии.

Перцентильное распределение значений КЦЖК у здоровых детей раннего возраста позволило выделить интервалы значений: средних (25-75%), ниже среднего (<25%), выше среднего (> 75%), низких (< 10%), высоких (>90%). Значения интервала 10-90%, или $M \pm 2SD$ условно соответствуют нормальным значениям изучаемого показателя КЦЖК (Таблица 5).

У здоровых детей значения КЦЖК в интервале 25–75‰ встречались в половине случаев (45,3-73,3%), что демонстрирует возможность использования этих значений как средних. Отмечена стабильность частоты средних значений КЦЖК в кале на 1-3 годах жизни по всем маркерам, кроме С3.

Разработанные перцентильные таблицы явились основой для оценки уровня КЦЖК у детей основной I и II групп. Установлено, что на 1-ом году в группе резекции отмечалась разнонаправленность в содержании пропионата как в сторону сниженных (<25‰), так и повышенных (>75‰) значений при одновременно относительно низкой частоте повышенных значений ацетата в сравнении со здоровыми детьми. Это, возможно, является следствием формирования возрастного рациона питания и применения пробиотических препаратов в послеоперационном периоде (Рисунок 2).

На 2-ом году прослеживается «аэробизация» КМБ, характеризующаяся большим количеством детей с высокими значениями С2 (>75‰), низкими значениями С3 и С4 (<25‰) и, соответственно, с низкими значениями АИ (<25‰) в сравнении со здоровыми детьми. Особенностью 2 года являлась высокая частота низких значений изокилот (<25‰), что возможно объяснить сменой питания (снижение доли смесей-гидролизатов) и расширением рациона (Рисунок 3). На 3-ем году частота распределения КЦЖК в группе резекции не отличалась от таковой у здоровых детей. Характерным для детей с резекцией на протяжении всех 3-х лет являлась значимо более высокая доля детей с повышенной суммой кислот (>75‰) в сравнении со здоровыми сверстниками. Возможно, повышение суммы КЦЖК в кале свидетельствует о видовом разнообразии и активации метаболической активности КМБ на фоне приемов пробиотических препаратов как в послеоперационном периоде, так и на 2-ом и 3-ем годах наблюдения (Рисунок 2, 3, 4). У детей с АД отсутствовали низкие значения С₂ (<25‰), прослеживалась тенденция к высокой частоте С₄ (>75‰), что определяло уровень АИ, который находился у большинства детей (77,7%) в интервале средних значений (25-75‰) (Рисунок 5). Повышенное содержание С₄ следует рассматривать как отражение высокой противовоспалительной активности КМБ у детей на фоне атопического процесса на коже.

Таблица 2 — Физическое развитие детей основной (I) и контрольной (II) групп на первом году жизни

Физическое развитие		1-3 мес, n (%)		4-6 мес, n (%)		7-12 мес, n(%)		p
		I	II	I	II	I	II	
		1	2	3	4	5	6	
Рост, см	Низкорослость SD: < -2	-	-	-	-	3 (8,1)	0 (0)	5,6=0,086
	Рост ниже среднего SD: от -1до -2	5 (55,9)	2 (20)	11 (50)	2 (6,7)	12 (32,4)	1 (2,9)	1,2=0,109, 3,4=0,001 5,6=0,002
	Средний рост SD: от -1до +1	4 (44,4)	6 (60)	5 (22,7)	26 (86,7)	21 (56,8)	32 (91,4)	1,2=0,498, 3,4=0,001 5,6=0,001
	Рост выше среднего SD: от +1до +2	-	2 (20)	6 (27,3)	2 (6,7)	1(2,7)	2 (5,7)	1,2=0,157, 3,4=0,042 5,6=0,523
	Высокорослость SD: <+2	-	-	-	-	-	-	-
Масса, кг	Недостаточность питания SD: < -2	1 (11,1)	-	3 (13,6)	-	4 (10,8)	-	1,2=0,279, 3,4=0,038 , 5,6=0,046
	Пониженное питание SD: от -1до -2	5 (55,6)	1 (10)	4 (18,2)	3 (10)	7 (18,9)	1 (2,9)	1,2=0,033 , 3,4=0,394, 5,6=0,031
	Средняя масса SD: от -1до +1	3(33,3)	5 (50)	11(50)	22 (73,3)	2 5(67,6)	24 (68,6)	1,2=0,463, 3,4=0,085, 5,6=0,928
	Повышенное питание SD: от +1до +2	-	4 (40)	4 (18,2)	5 (16,7)	1 (2,7)	10 (28,5)	1,2=0,033 , 3,4=0,887 5,6=0,003
	Ожирение SD: <+2	-	-	-	-	-	-	-

Таблица 3 — Сравнительное содержание КЦЖК в кале у детей I, II групп здоровья в возрасте от 0-12 мес. жизни, Me (25‰–75‰)

КЦЖК	В целом, n=105	0-1 мес., n=30	1–3 мес, n = 10	4–6 мес, n = 30	7–12 мес., n = 35	p
		1	2	3	4	
C2, мг/г	0,795 (0,703-0,919)	0,910 (0,739-0,978)	0,878 (0,777–0,936)	0,837 (0,710–0,935)	0,728 (0,655–0,809)	1,2=0,633; 1,3=0,536; 1,4=0,003 2,3=0,926; 2,4=0,012, 3,4=0,005
C3, мг/г	0,122 (0,032-0,173)	0,043 (0,001-0,132)	0,076 (0,019–0,123)	0,094 (0,043–0,158)	0,139 (0,079–0,190)	1,2=0,922; 1,3=0,812; 1,4=0,285, 2,3=0,888; 2,4=0,187, 3,4=0,063
C4, мг/г	0,083 (0,015-0,111)	0,007 (0,028-0,123)	0,033 (0,015–0,071)	0,049 (0,014–0,149)	0,089 (0,050–0,157)	1,2=0,408; 1,3=0,221; 1,4=0,005 2,3=0,766; 2,4=0,038, 3,4=0,071
Σ, мг/г	12,608 (2,834-15,436)	7,776 (2,932-12,902)	7,179 (2,868–14,686)	3,197 (1,394–11,557)	8,732 (3,433–18,717)	1,2=0,733; 1,3=0,406; 1,4=0,209, 2,3=0,407; 2,4=0,265, 3,4=0,890
EiCn, мг/г	0,022 (0,008-0,046)	0,023 (0,006-0,057)	0,021 (0,008-0,049)	0,016 (0,007-0,042)	0,026 (0,011-0,044)	1,2=0,527; 1,3=0,942; 1,4=0,704, 2,3=0,741; 2,4=0,869, 3,4=0,829
AI (–)	0,307 (0,088-0,423)	0,099 (0,022-0,354)	0,138 (0,067–0,286)	0,195 (0,068–0,406)	0,374 (0,235–0,502)	1,2=0,643; 1,3=0,679; 1,4=0,243, 2,3=0,982; 2,4=0,016, 3,4=0,015

Таблица 4 — Сравнительное содержание КЦЖК в кале у детей основной группы I и контрольной на протяжении 3-х лет

КЦЖК	Основная I (резекция кишечника)			Контрольная (I, II группы здоровья)			p
	1 год, n=68	2 года, n=42	3 года, n=46	1 год, n=75	2 года, n=41	3 года, n=25	
	1	2	3	4	5	6	
	Me (25%-75%)						
С2, мг/г	0,802 0,684-0,890	0,750 0,693-0,832	0,660 0,601-0,733	0,809 0,701-0,906	0,705 0,640-0,747	0,635 0,549-0,711	1,4=0,795 2,5 = 0,042 3,6=0,092
С3, мг/г	0,101 0,048-0,206	0,090 0,069-0,224	0,173 0,099-0,243	0,097 0,044-0,174	0,165 0,121-0,191	0,192 0,162-0,242	1,4=0,571 2,5= 0,639 3,6=0,106
С4, мг/г	0,065 0,030-0,095	0,098 0,017-0,182	0,155 0,103-0,202	0,058 0,021-0,125	0,138 0,107-0,172	0,149 0,111-0,182	1,4=0,291 2,5=0,011 3,6=0,469
Σ, мг/г	17,665 9,821-31,299	17,633 11,05-27,987	19,089 12,713-37,432	7,325 0,2,752-16,441	6,691 3,475-10,611	10,434 7,408-14,170	1,4=0,001 2,5=0,002 3,6=0,002
ЕiСn, мг/г	0,028 0,013-0,059	0,017 0,006-0,031	0,035 0,011-0,061	0,022 0,008-0,043	0,041 0,023-0,067	0,039 0,018-0,061	1,4=0,018 2,5=0,028 3,6=0,683
АИ (-)	0,246 0,123-0,462	0,333 0,201-0,444	0,514 0,364-0,665	0,235 0,103-0,427	0,418 0,338-0,562	0,576 0,407-0,820	1,4=0,966 2,5=0,327 3,6=0,071

Таблица 5 — Оценочная таблица значений КЦЖК в кале у детей раннего возраста

КЖК, мг/г	3‰	10‰	25‰	Me	75‰	90‰	97‰
1 год							
C2	0,448	0,629	0,701	0,809	0,906	0,961	0,991
C3	0,001	0,008	0,044	0,097	0,174	0,264	0,353
C4	0,002	0,009	0,021	0,058	0,125	0,199	0,340
EiCn	0,001	0,005	0,008	0,022	0,044	0,065	0,105
Сумма кислот	0,916	1,517	2,752	7,325	16,441	32,365	56,357
АИ (-)	0,009	0,041	0,103	0,235	0,427	0,591	0,983
2 год							
C2	0,512	0,558	0,640	0,705	0,747	0,781	0,804
C3	0,066	0,079	0,121	0,165	0,191	0,229	0,318
C4	0,065	0,085	0,107	0,138	0,172	0,226	0,332
EiCn	0,001	0,005	0,023	0,041	0,067	0,099	0,115
Сумма кислот	1,367	2,444	3,475	6,691	10,611	21,838	42,330
АИ (-)	0,244	0,281	0,338	0,418	0,562	0,792	0,953
3 год							
C2	0,149	0,482	0,549	0,643	0,711	0,746	0,898
C3	0,022	0,106	0,162	0,192	0,242	0,307	0,509
C4	0,028	0,072	0,111	0,148	0,182	0,356	0,363
EiCn	0,001	0,004	0,018	0,039	0,061	0,080	0,128
Сумма кислот	2,407	4,307	7,407	10,434	14,169	30,390	41,867
АИ (-)	0,113	0,338	0,406	0,575	0,819	1,074	5,706

Фекальный кальпротектин у детей с резекцией имел незначительное повышение на 2 году (Me=60,7(40-83,5‰) мкг/г). Выявлено, что уровень ФК в пределах референсных значений значимо чаще ($p=0,041$) встречался при средних (25-75‰) значениях ацетата и АИ, что позволяет расценивать средние значения C2 и АИ как маркеры отсутствия воспаления в кишечнике.

Определены предикторы нарушения метаболической активности у детей 1-го года жизни. Установлено, что отсутствие ОРИ во время беременности у матерей увеличивало в 9,71 (1/0,103) раза (ОШ=0,103(0,013-0,818)) вероятность высокого содержания Σ в кале; кесарево сечение увеличивало шансы высокого содержания C3 в 6 раз (ОШ=6,15(1,60-23,60)); при грудном вскармливании случаи высокого уровня C2 в кале повышались на 72% (АР=71,8%(57,87-85,71)) в сравнении с детьми на искусственном вскармливании. Показано, что факт хотя бы однократного использования АБТ повышает вероятность высокого

содержания бутирата в кале в 14 раз (ОШ=13,89 (2,97-68,99), что, возможно, связано с противовоспалительной активностью КМБ в ответ на АБТ (Таблица 6).

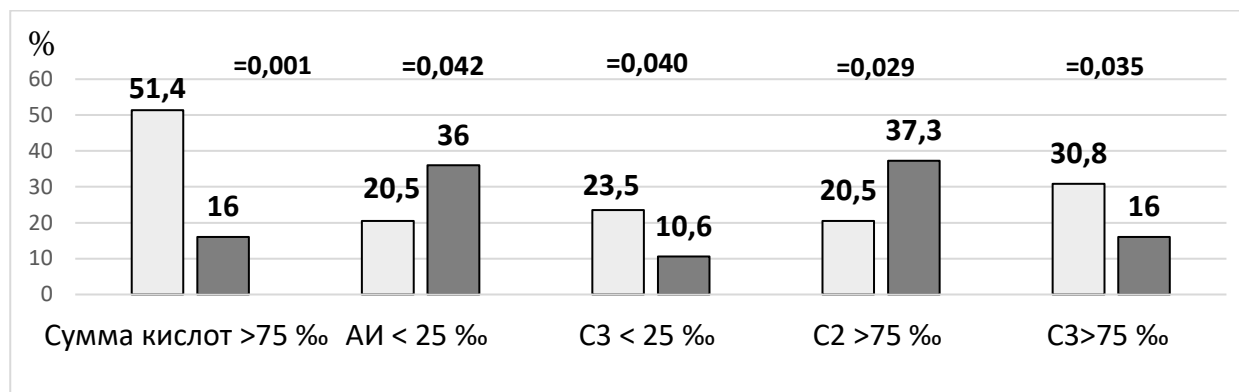


Рисунок 2 — Частота интервалов перцентильных распределений КЦЖК у детей 1 года

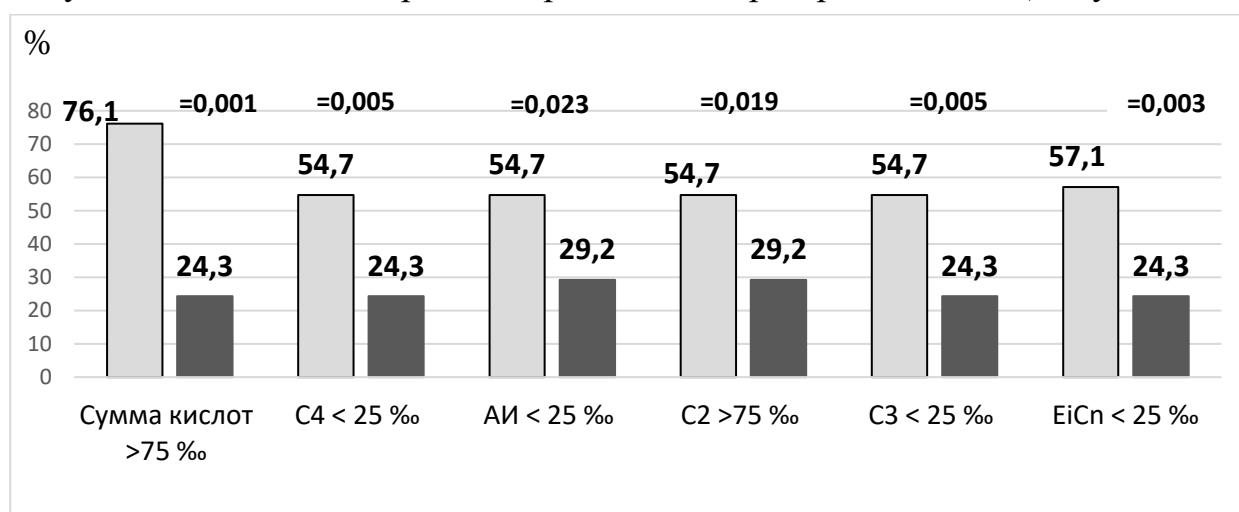


Рисунок 3 — Частота интервалов перцентильных распределений КЦЖК у детей 2 года

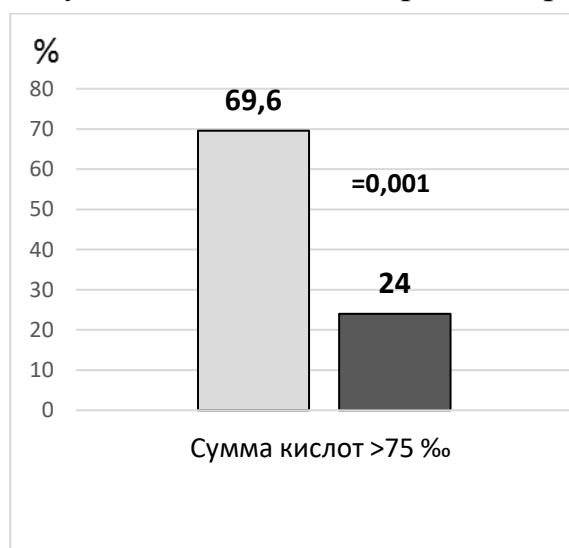


Рисунок 4 — Частота интервалов перцентильных распределений КЦЖК у детей 3 года

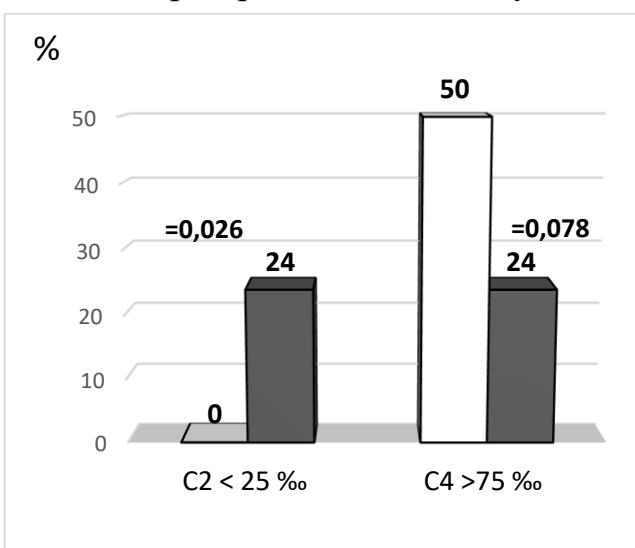


Рисунок 5 — Частота интервалов перцентильных распределений КЦЖК у детей 3 года

Дети с резекцией

Группа контроля

Дети с АД

Таблица 6 — Предикторы изменения КЦЖК в кале у детей 1-го года жизни

Предиктор	КЦЖК >75‰	АР, % 95%ДИ	ОШ (95% ДИ)	АП, %
Отсутствие ОРИ во время беременности	Σ	17,5 (6,52-28,48)	0,103 (0,013-0,818)	89,7
Кесарево сечение	C ₃	19,4 (5,99-34,00)	6,15 (1,60-23,60)	83,7
Естественное вскармливание	C ₂	71,8(57,87-85,71)	-	-
Проведение АБТ	C ₄	25,4 (9,92-40,88)	13,89 (2,97-68,99)	92,9

Показано, что у детей, перенесших резекцию на 1-ом году, в возрасте 3-х лет отставание в росте (SD: -1 до -2) имело тесную связь с уровнем пропионата > 25‰ и с низкой Σ КЦЖК (<25‰) в кале, что в целом может свидетельствовать об усилении процессов анаэробизации на фоне снижения видового разнообразия КМБ. Пониженное питание (SD: -1 до -2) значимо чаще имело место при значении Σ<75‰, что может говорить о нарушении процессов усвоения питательных веществ на фоне снижения активности КМБ (Таблица 7).

Таблица 7 — Связь между показателями физического развития и уровнями КЦЖК в кале у детей с резекцией в возрасте 3-х лет

КЦЖК	Показатель ФР	АР, % 95% ДИ	ОШ 95% ДИ	АП, %
C ₃ >25‰	Рост ниже среднего (SD: от -1 до -2)	30,5 (4,98-50,94)	6,33 (1,20-33,38)	84,2
Σ <25 ‰		60,5(15,64-79,32)	16,50(1,61-168,48)	93,9
Σ <75 ‰	Пониженное питание (SD: от -1 до -2)	31,3 (2,79-56,50)	4,33 (1,09-17,71)	76,9

ВЫВОДЫ

1. Клинико-anamнестический анализ у детей, перенесших резекцию кишечника, установил значимо более высокую частоту отягощенного перинатального периода (преэклампсия, p=0,020 и ХФПН, p=0,001 у матерей; родоразрешение путем кесарева сечения, p=0,010), более низкие гестационный

срок ($p=0,005$), массу ($p=0,010$) и длину тела ($p=0,010$) при рождении, более высокую частоту ФНК ($p=0,001$), РЦОН ($p=0,018$), респираторных инфекций ($p=0,012$) в сравнении со здоровыми детьми. У детей с АД чаще отмечались ФНК ($p=0,001$) в сравнении со здоровыми детьми.

2. У здоровых детей метаболическая активность КМБ на 1-ом году жизни характеризуется нарастанием маркеров анаэробной флоры — пропионата, бутирата и АИ, и снижением маркеров облигатной флоры (ацетата) при стабильном значении суммы кислот и изокислот. Данная закономерность сохраняется у детей в возрасте от 1-го года до 3-х лет, за исключением суммы изокислот, которая значимо увеличивается на 2-м году жизни.

3. У детей, перенесших резекцию кишечника, метаболическая активность КМБ характеризуется более высоким уровнем суммы изокислот в кале на 1-м году и суммой кислот на протяжении 3-х лет в сравнении со здоровыми детьми. У детей с атопическим дерматитом выявлена тенденция к низким показателям пропионовой кислоты в кале.

4. Дети, перенесшие оперативное лечение, к концу 1-го года жизни чаще имели в сравнении со здоровыми детьми недостаточность питания ($SD:< -2$) и пониженное питание (SD : от -1 до -2); к 3-ем годам рост ниже среднего — $SD -1$ до -2 — ассоциировался с уровнем пропионата $>25\%$ и с низкой суммой кислот ($<25\%$) в кале ($OШ=6,33$ (1,20-33,38) и $OШ=16,5$ (1,61-168,48) соответственно, пониженное питание — $SD -1$ до -2 — ассоциировалось со снижением суммы кислот ($OШ= 4,33$ (1,09-17,71)).

5. Метаболическая активность КМБ у детей с резекцией характеризовалась на 1 году разнонаправленностью маркеров анаэробной КМБ, высоким уровнем суммы изокислот; на 2 году — более высокой частотой повышенных ($>75\%$) значений ацетата и пониженных ($<25\%$) значений пропионата и бутирата, низкой суммой изокислот; на протяжении всех 3-х лет — более высокой суммой кислот в кале в сравнении со здоровыми детьми. У детей с атопическим дерматитом выявлены отсутствие низких ($<25\%$) значений

ацетата, тенденции к низким показателям пропионата и к высокой частоте повышенных (>75%) значений бутирата в кале.

6. Уровень кальпротектина в пределах референсных значений значимо чаще встречался при средних (25-75%) значениях ацетата и АИ, что позволяет расценивать средние значения С2 и АИ как маркеры отсутствия воспаления в кишечнике.

7. Высокий уровень суммарного содержания КЦЖК в кале у детей ассоциировался с отсутствием острых респираторных инфекций, перенесенных матерью во время беременности (ОШ=0,103(0,013-0,818)); кесарево сечение и использование АБТ ассоциировалось с увеличением маркеров анаэробной флоры в кале — соответственно С3 (ОШ=6,15(1,60-23,60)) и С4 (ОШ=13,89(2,97-68,99)); грудное вскармливание значимо влияло на повышение уровня маркера облигатной флоры — ацетата (АР, %=71,8(57,87-85,71)) — в кале у детей.

8. На основании разработанных оценочных таблиц перцентильного распределения значений КЦЖК в кале для детей от 1 месяца до 3-х лет установлено, что половина детей I, II групп здоровья (45,33-73,33%) имели показатели КЦЖК в пределах интервала 25-75% как по отдельным кислотам, так и по сумме кислот, значениям АИ, что свидетельствует о возможности определения этих значений как средних и использования для оценки метаболической активности у детей с отклонениями в состоянии здоровья.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предложенный способ оценки метаболической активности КМБ, основанный на разработанных перцентильных таблицах значений КЦЖК в кале у детей раннего возраста, рекомендуется к широкому внедрению в учреждения практического здравоохранения первичного звена с целью определения отклонений метаболической активности КМБ в короткие сроки.

2. Разработанные оценочные таблицы содержания КЦЖК в кале у детей рекомендуется использовать при проведении комплексной оценки здоровья у

детей с отклонениями в состоянии здоровья (дети, перенесшие резекцию части кишечника, с атопическим дерматитом) с целью разработки тактики коррекции состава КМБ и отклонений физического развития с помощью нутритивной поддержки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Вахлова, И. В. Метаболическая активность микробиоты кишечника у детей первого года жизни / И. В. Вахлова, Г. В. Федотова, Л. Г. Боронина // CONSILIUM MEDICUM Педиатрия. – 2018. – №2. – С. 97-103.**
2. Федотова, Г. В. Применение газожидкостной хроматографии для изучения кишечной микробиоты у детей первого года жизни / Г. В. Федотова, Л. Г. Боронина, Е. В. Саматова // Проблемы медицинской микологии. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 123.
3. Вахлова, И. В. Короткоцепочечные жирные кислоты в кале у детей первого года жизни / И. В. Вахлова, Г. В. Федотова, Л. Г. Боронина // Актуальные направления фундаментальных и прикладных исследований : Материалы X международной научно-практической конференции Topical areas of fundamental and applied research X. – North Charleston, 2016. – Vol. 2, № 7-8. – С. 18-22.
4. Боронина, Л. Г. Кишечная микробиота у детей: условно здоровых и перенесших резекцию кишечника / Л. Г. Боронина, Е. В. Саматова, Г. В. Федотова // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2019. – № 1. – С.41-45.
5. **Газожидкостная хроматография и традиционные методы изучения кишечной микробиоты у детей первого года жизни / Л. Г. Боронина, Г. В. Федотова, Е. В. Саматова, И. В. Вахлова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2018. – Т. 15, № 5. – С. 733–743. – Doi: 10.22138/2500-0918-2018-15-5-733-743.**
6. К вопросу формирования кишечной микробиоты у новорожденных детей / И. В. Вахлова, Г. В. Федотова, Л. Г. Боронина, Е. В. Саматова // Журнал «Современная медицина». – 2018. – С. 16-19.
7. Современные и традиционные методы диагностики дисбактериоза (дисбиоза) кишечника / Л. Г. Боронина, Е. В. Саматова, Г. В. Федотова, С. С.

Устюгова // Второй Евразийский конгресс «Медицина, фармация и общественное здоровье» с международным участием : Сборник статей. – Екатеринбург : УГМУ, 2015. – 368 с. (С. 21-24).

8. Федотова, Г. В. Микробиологические и метаболические аспекты состояния биоценоза кишечника у недоношенных детей, находящихся на стационарном этапе выхаживания // Материалы VII международной (XIV итоговой) научно-практической конференции молодых ученых; 28 апреля 2016 года. – г. Челябинск : Издательство Южно-Уральского государственного медицинского университета, 2016. – 112 с. (С. 90).

9. Федотова, Г. В. Метаболическая активность микробиоты кишечника и уровень кальпротектина у детей, перенесших резекцию кишечника / Г. В. Федотова, Е. В. Саматова // Научно-практический журнал для студентов и молодых ученых Forcipe. – 2019. – Т. 2, № 3. – С. 55-56.

10. Федотова, Г. В. Метаболическая активность микробиоты кишечника у детей раннего возраста // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» IV конгресс педиатров Урала.

11. Вахлова, И. В. Показатели метаболической активности микробиоты кишечника у детей первого года жизни / И. В. Вахлова, Г. В. Федотова, Л. Г. Боронина // Актуальные проблемы педиатрии : Сборник тезисов XXI конгресса педиатров России с международным участием; Москва, 15–17 февраля 2019 г. – 2019. – С. 39.

12. Вахлова, И. В. Кальпротектин и микробиота кишечника у детей, перенесших оперативное лечение кишечника на первом году жизни / И. В. Вахлова, Г. В. Федотова, Л. Г. Боронина // XXII Конгресс педиатров России : Сборник материалов. – 2020. – С. 39.

13. Вахлова, И. В. Характеристика метаболической активности микробиоты кишечника у детей раннего возраста / И. В. Вахлова, Г. В. Федотова, Л. Г. Боронина // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2019. – Вып. 3-4. – С. 32-36.

14. Федотова, Г. В. Метаболические маркеры микробиоты кишечника у детей первого года жизни // Актуальные проблемы педиатрии : Тезисы работ молодых ученых XXII Конгресса педиатров России с международным участием. Педиатрическая фармакология. – 2020. – № 17 (1). – С. 32-48.

15. Fedotova, G. Metabolism of the intestinal microbiota in children of the first year of life with intestinal pathology and its surgical correction as a potential

marker of biological age / G. Fedotova, I. Vakhlova, L. Boronina // BIO Web of Conferences 22, 02024 (2020). Longevity Interventions. – 2020. – DOI <https://doi.org/10.1051/bioconf/2020222024>.

16. **Метаболические аспекты состояния микробиоты кишечника у недоношенных детей / Г. В. Федотова, И. В. Вахлова, Л. Г. Боронина, Е. В. Саматова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 5. – С. 44.**

17. **Фомина, М. А. Клинико-лабораторная характеристика детей с синдромом короткой кишки, перенесших резекцию участка кишки на первом году жизни / М. А. Фомина, Г. В. Федотова, И. В. Вахлова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : Материалы I Международной (71 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – 2016. – С. 1816-1820.**

18. **Федотова, Г. В. Характеристика метаболической активности микробиоты кишечника у детей, перенесших резекцию части кишечника / Г. В. Федотова, И. В. Вахлова, Л. Г. Боронина // Актуальные проблемы педиатрии : Сборник материалов XXIII Конгресс педиатров России с Международным участием; Москва, 5-7 марта 2021 г.– 2021. – С. 229.**

19. **Физическое развитие и характеристика метаболической активности микробиоты у детей первого года жизни, перенесших резекцию кишечника / И. В. Вахлова, Г. В. Федотова, Л. Г. Боронина, Е. В. Саматова // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – № 4 (2). – С. 155–161. – Doi: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-155-161.**

20. **Физическое развитие и его связь с метаболической активностью микробиоты кишечника у детей раннего возраста / И. В. Вахлова, Г. В. Федотова, Л. Г. Боронина, Ю. Н. Ибрагимова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20 (5). – С. 35-42. – <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-35-42>.**

21. **Особенности метаболической активности микробиоты кишечника у детей с атопическим дерматитом / Г. В. Федотова, И. В. Вахлова, Л. Г. Боронина, Ю. Н. Ибрагимова // Актуальные проблемы педиатрии : Сборник тезисов XIX съезда педиатров России с международным участием; Москва, 2022 г.– 2022. – С. 278.**

22. **Вахлова, И. В. Метаболическая активность кишечной микробиоты у детей первого года жизни, перенесших резекцию части кишечника / И. В. Вахлова, Г. В. Федотова, Л. Г. Боронина // Российский**

педиатрический журнал. – 2020. – № 1 (4). – С. 25–35. – Doi: 10.15690/rpj.v1i4.2196.

23. Клинико-anamнестические особенности детей первого года жизни с врожденными пороками развития кишечника / М. А. Фомина, И. В. Вахлова, Г. В. Федотова // Актуальные проблемы современной медицинской науки : Материалы 70 научной конференции студентов-медиков с международным участием; Самарканд, 2016 г. – 2016. – С. 243-244.

24. Физическое развитие и его связь с метаболической активностью микробиоты кишечника у детей с atopическим дерматитом / Г. В. Федотова, И. В. Вахлова, Л. Г. Боронина, Ю. Н. Ибрагимова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т.32, №5. – С.49.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ	– антибактериальная терапия
АД	– atopический дерматит
ВПР	– врожденные пороки развития
ГВ	– грудное вскармливание
ГЖХ	–газожидкостный хроматографический анализ
КМБ	– кишечная микробиота
КЦЖК	– короткоцепочечные жирные кислоты
НЭК	– некротизирующий энтероколит
РЦОН	– резидуальная церебральная органическая недостаточность
ФК	– фекальный кальпротектин
ФНК	– функциональное нарушение кишечника
ФР	– физическое развитие

Федотова Галина Викторовна

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ И ФАКТОРЫ РИСКА ОТКЛОНЕНИЙ
МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У
ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

3.1.21. Педиатрия

Автореферат диссертации на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета 21.2.074.02
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России 20.10.2022 г.

Подписано в печать 21.10.2022 г.
Формат 60 × 84 1/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 60 экз.
Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.