

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский  
университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Завьялова Анна Никитична**

**НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С ДИСФАГИЕЙ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ**

3.1.21. Педиатрия

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор

Иванов Дмитрий Олегович

доктор медицинских наук, профессор

Новикова Валерия Павловна

Санкт-Петербург – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	18
Дисфагия у детей (определение, этиология, патогенез, клиника и диагностика, осложнения и подходы к терапии) .....	18
Процесс глотания .....	18
Известные факторы развития дисфагии .....	19
Классификация дисфагии .....	21
Клиника дисфагии у детей .....	21
Орофациальная дисфункция .....	21
Орофарингеальная (ротоглоточная) дисфагия .....	22
Пищеводная (эзофагеальная) дисфагия .....	23
Диагностика дисфагии .....	24
Скрининговые шкалы .....	28
Факторы риска нарушения физического развития и нутритивного статуса у детей с дисфагией .....	28
Физическое развитие и нутритивный статус детей с дисфагией ..	28
Лабораторные маркеры нутритивного дефицита (белково-энергетической недостаточности) .....	33
Саркопения, как крайняя степень выраженности нутритивного дефицита у детей .....	33
Лабораторные маркеры саркопении .....	41
Влияние микробиома на развитие дефицита мышечной массы .....	
Ось микробиом – мышцы .....	42
Способы лечения и коррекции нутритивного дефицита при дисфагии ..	48
Нутритивная поддержка при тяжелой степени дисфагии .....	48
Хирургические методы лечения дисфагии .....	49
Лечение эзофагеальной дисфагии .....	51
Питание через гастростому .....	52
Блендированное (протертное) питание .....	55
Энтеральное питание .....	58
Смешанное питание: сочетание протертого стола и специализированных продуктов энтерального питания .....	61
Нутритивная поддержка при легкой и средней степени дисфагии ..	
Консервативные мероприятия у детей с дисфагией .....	62
Позиционирование .....	64
Нутритивная поддержка пациента с саркопенией .....	65
Влияние пищевого субстрата и способа питания на микробиом пациента .....	66
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ .....	77
2.1   Общая характеристика пациентов с дисфагией и дизайн исследования .....	77
2.2   Методы клинического исследования .....	87
2.3   Оценка физического развития детей .....	89

2.4	Скрининг.....	91
2.5	Методы инструментального исследования нутритивного статуса – биоимпедансометрия.....	91
2.6	Методы лабораторного исследования.....	93
2.7	Методы исследования микробиома.....	97
2.8	Методы статистической обработки.....	98
<b>ГЛАВА 3 ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ И НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ.....</b>		<b>102</b>
3.1	Клиническая характеристика детей при дисфагии.....	102
3.2	Физическое развитие.....	108
3.3	Нутритивный статус детей с дисфагией.....	117
3.4	Компонентный состав тела у детей с дисфагией.....	120
3.5	Лабораторные маркеры недостаточности питания.....	123
<b>ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ НУТРИТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ ДИСФАГИИ И ФАКТОРЫ ЕЕ ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ.....</b>		<b>135</b>
4.1	Характер питания и коморбидная патология пациентов с дисфагией.....	135
4.2	Оценка и анализ эффективности нутритивной коррекции в зависимости от фактора доставки пищевого субстрата.....	142
4.3	Оценка нутритивного статуса пациента с дисфагией с разными вариантами питания.....	144
4.4	Динамика маркеров воспаления в зависимости от способа питания и пищевого субстрата.....	148
4.5	Многофакторный анализ причин задержки роста и дефицитного нутритивного статуса.....	149
4.6	Кластерный анализ компонентного состава тела.....	151
4.7	Алгоритм диагностики саркопении у детей.....	155
<b>ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ У ДЕТЕЙ С ДИСФАГИЕЙ.....</b>		<b>158</b>
5.1	Катамнез нутритивного статуса у детей с дисфагией.....	158
5.2	Характеристика динамики нутритивного статуса детей с дисфагией, получающих консервативную терапию.....	162
5.3	Особенности динамики нутритивного статуса у зондового пациента.....	170
5.4	Особенности динамики нутритивного статуса у гастростомированного пациента.....	173
<b>ГЛАВА 6. МИКРОБИОМ СТОМИРОВАННОГО ПАЦИЕНТА.....</b>		<b>180</b>
6.1	Микробиом ротовой полости стомированного пациента.....	180
6.2	Микробиом гастростомы у пациентов детского возраста.....	187
6.3	Особенности внутрипросветного микробиома кишечника у гастростомированного пациента.....	193
6.4	Влияние микробиома гастростомированного пациента на его нутритивный статус.....	199
6.5	Влияние микробиома гастростомированного пациента на компонентный состав тела.....	202

6.6	Влияние фактора питания на микробиом гастростомированного пациента.....	205
6.7	Взаимосвязь микробиома гастростомированного пациента и саркопении.....	212
ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		225
ВЫВОДЫ.....		237
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		240
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		242
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		244
ПРИЛОЖЕНИЕ.....		296
A	Классификация способности принятия пищи и жидкости (Eating And Drinking Ability Classification System) Шкала EDACS....	296
B	Таблица 2. Шкала GMFCS. Классификация умений и навыков детей в зависимости от возраста и уровня больших моторных функций.....	298
V	Вопросы оригинальной анкеты для заполнения родителями или медицинским персоналом, ухаживающим за ребенком.....	304
G	Клинические примеры .....	305

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Дисфагией страдает 8% населения мира. У детей эта проблема носит мультидисциплинарный характер и в решении ее участвует большое количество специалистов [Svystun S, 2017; Garand KLF, 2018; Sassi FC, 2018; Su M, 2018; Epperson MV, 2019; Duncan DR, 2019; Kooi-van EsM, 2020; Es MK, 2020; Lawlor CM, 2020; R Rajendiran, 2021; Schepers FV, 2022]. Группа пациентов, страдающих дисфагией - гетерогенна, однако наиболее часто дисфагия встречается среди пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) [Плаксина А.Н., 2017, 2018; Храмова Е.Б., 2018; Пак Л.А., 2019; Камалова А.А., 2021; Schepers FV, 2022]. Длительное существование некорректированной дисфагии закономерно приводит к задержке физического развития [Маслова НА, 2021; Рахмаева Р.Ф., 2021; Разуваева Ю.Ю., 2021], нарушению нутритивного статуса (НС) [Маслова Н.А., 2021; Мавлянова З.Ф., 2021; Титова О.Н., 2022; C Romano, 2017; Gumus E, 2018] и возникновению белково-энергетической недостаточности (БЭН) разной степени выраженности [Перфилова О.В., 2018; Пак Л.А., 2020; Рахмаева Р.Ф., 2021; Титова О.Н., 2021; Molyneux E, 2018]. Известно, что крайняя степень БЭН сопровождается резким снижением мышечной массы [Григорьева И.И., 2019; Safer U, 2019. Wells, JCK, 2019], которая все чаще оценивается как саркопения [I Jeon, 2019; Dao T, 2020]. Диагностика саркопении среди взрослых пациентов известна, изданы согласительные документы [AJ Cruz-Jentoft, 2019]. У детей описаны единичные серии случаев саркопении [López JJ, 2017; Iqbal HSc Multani, 2019; Safer U, 2019; de Figueiredo RS, 2021], стандарты диагностики отсутствуют. При этом, диагностика саркопении перекликается с оценкой НС [Gilligan LA, 2020; Ooi PH, 2020]. Наиболее распространённым объективным и неинвазивным методом оценки НС является изучение компонентного состава тела методом

биоимпедансометрии [Перфилова О.В., 2021; Рахмаева Р.Ф., 2021; Więch P, 2020; Howe CA, 2021; Snik, DAC, 2021; Wells JC, 2021]. Изучены наиболее доступные лабораторные маркеры висцерального пула белка [Перфильева О.В., Храмова Е.Б., 2020; Рахваева Р.Р., 2022; Cullis JO, 2018], особую актуальность приобретает изучение у этой группы пациентов быстро синтезируемых белков преальбумина (транстиретина) и ретинолсвязывающего белка (RSB) [Zabetian-Targhi F, 2015].

Состояние НС у детей с дисфагией тесно связано со способом приема пищи [Пак Л.А., 2020; Khan Z, 2016; Figueroa MJ, 2017; Breaks A, 2018; Trollip A, 2020; Davis JA, 2021]. В ряде случаев положительная динамика НС может быть достигнута при использовании длительно стоящего питательного зонда или после установки гастростомы [Титова О.Н., 2022; Di Leo G, 2019; Taylor J, 2019; Haqqi SAUH, 2020; Labra J, 2020; Franco Neto JA, 2021]. Между тем, показания для применения этих методик у детей с дисфагией не установлены. Так же не разработаны рекомендации по длительности использования питательных зондов и гастростом у детей с дисфагией; критериям их отмены; объему и составу используемых питательных субстратов и энтеральных продуктов.

Единичные наблюдения за больными, получающими питание через гастростому, указывают на особенности динамики НС у детей с дисфагией: значительное улучшение массо-ростовых показателей НС [C Romano, 2017; Maddison J, 2021; Wu XS, 2022] на протяжении первых лет после установки дивайса с последующим ухудшением, независимо от состава вводимых нутриентов. Причина этого неясна. Проводятся попытки связать это с течением основного заболевания [Yi YG, 2019; Dipasquale V, 2020; Davis JA, 2021], а также с истощением компенсаторных возможностей ферментативных систем верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [Ortega O, 2020], с изменением микробиома ЖКТ [Ticinesi A, 2020; Liu C, 2021; Zhao J, 2021; Li G, 2022]. Представителей микробиома ротовой полости и содержимого желудка у гастростомированного пациента

современным методом 16S рРНК секвенирования ранее не изучали. Нет данных о взаимосвязи НС и состояния микробиома разных биотопов кишечной трубы. Роль микробиома в развитии саркопении у детей ранее не изучалась. В связи с этим, выявление патогенетических механизмов, объясняющих динамику НС гастростомированных детей с дисфагией, представляет высокую практическую значимость.

### **Степень разработанности темы исследования**

Методика оценки НС в настоящее время хорошо известна. Однако, у маломобильных детей с дисфагией имеется целый ряд трудностей в измерении роста / длины тела, только начато изучение компонентного состава тела, практически не изучен пул висцерального белка и динамика этих показателей в зависимости от степени дисфагии.

За последние годы разработаны различные хирургические методики установки гастростом, предложены различные варианты этих изделий из разных материалов. Однако длительность использования гастростом у детей не изучена. С 1992 г. появились единичные работы, отметившие образование микробных пленок на дивайсах, а также прорастание микрофлоры внутрь дивайса [Gillanders IA, 1992]. Влияние этих дисбиотических изменений на НС детей не известно.

Изучение НС детей с дисфагией на фоне ДЦП перспективно для выявления факторов риска развития БЭН и разработки индивидуализированного подхода к нормализации НС у этой категории больных.

### **Цель исследования**

Разработать алгоритм персонализированной коррекции нутритивного статуса у детей с дисфагией на основе изученных факторов формирования тяжелого нутритивного дефицита и саркопении.

### **Задачи исследования**

1. Изучить структуру и клинико-анамнестические данные пациентов, страдающих дисфагией;
2. Оценить физическое развитие, нутритивный статус и компонентный состав тела пациентов с дисфагией;
3. Разработать критерии диагностики саркопении у детей, страдающих дисфагией;
4. Выявить факторы риска формирования тяжелых нарушений нутритивного статуса и саркопении у пациентов с дисфагией;
5. Проанализировать эффективность разных терапевтических методов лечения дисфагии и нарушений нутритивного статуса;
6. Дать характеристику динамики нутритивного статуса у гастростомированных пациентов;
7. Изучить особенности микробиома содержимого гастростомы/ желудка, ротовой полости и кишечника и их влияние на нутритивный статус пациента;
8. Обосновать алгоритм индивидуализированной нутритивной поддержки детей с дисфагией.

### **Научная новизна исследования**

В работе описана структура дисфагии у детей. Показано, что подавляющее большинство пациентов с дисфагией (88,5%) составляют дети с ДЦП.

Определено, что у пациентов с дисфагией при наличии ДЦП с коморбидной патологией именно частые аспирационные пневмонии на фоне прочих причин (патологии ЖКТ, судорожных состояний, степени дисфагии, способа кормления, уровня мобильности и возраста пациента) влияют на уровень физического развития и состояния НС. Патология ЖКТ, частые аспирационные пневмонии, судорожные состояния и тяжелая степень БЭН чаще диагностируются у детей старшей возрастной группы, имеющих IV-V уровень мобильности по шкале GMFCS, питающихся через назогастральный зонд или из бутылочки с соской.

Выявлено саркопения у 10% детей с дисфагией и определены условия ее формирования, диагностические критерии и прогностические предикторы различного течения.

Оценен микробиом ротовой полости, содержимого гастростомы у пациентов, получающих питание через гастростому, и впервые установлена взаимосвязь между отдельными представителями микробиома трех биотопов (ротовая полость, содержимое желудка, каловые массы) и компонентным составом тела, маркерами воспаления, выбором пищевого субстрата, сроками плановой смены гастростомы и сроками экспозиции гастростомы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Показано, что дисфагия у детей при ДЦП является мультидисциплинарной проблемой, требующей наблюдения неврологов, логопедов, гастроэнтерологов, пульмонологов, диетологов и специально обученного персонала по уходу.

Выявлено, что нарушения физического развития и НС у детей с дисфагией при ДЦП зависят от возраста, фактора мобильности, способа питания и выбранного пищевого субстрата.

Разработана концепция саркопении у детей с дисфагией при ДЦП. Предложен способ диагностики саркопении (заявка № 202290643), алгоритм «Дерево решений».

Создан алгоритм индивидуализированной нутритивной поддержки детей с дисфагией, включающий оценку степени БЭН и саркопении, характера кормления, позиционирования и ухода, использование соответствующего пищевого субстрата, контроль приверженности к лечению.

Определены показания для установки гастростомы: низкая скорость роста и набора массы тела, постоянное слюнотечение, частые аспирации и отрицательная динамика НС в течение 1 года. Разработана методика кормления пациентов в гастростому «Способ введения энтерального питания в желудочно-кишечный тракт» (патент RU № 2791497).

Доказано, что микробиом желудка и кишечника у детей с дисфагией, питающихся через гастростому оказывает влияние на НС пациента.

## **Методология и методы исследования**

При выполнении диссертации проведен анализ современных российских и зарубежных источников литературы, охватывающих различные аспекты изучения компонентного состава тела и их связи с дисфагией; факторов, способствующих возникновению саркопении и изменениям НС у детей с дисфагией и саркопенией

Диссертационное исследование проведено в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Для решения поставленных задач предложен дизайн исследования с использованием надлежащих методик (клинических, лабораторных и статистических). Объектом когортного, лонгитудинального не рандомизированного исследования являются дети с установленным ранее диагнозом дисфагия.

Все стадии исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам, одобрены этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №04/07 от 26.04.2021). Законные представители пациентов давали информированное согласие на участие ребёнка в исследовании.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В структуре дисфагии 88,5% составляют дети с ДЦП. В виду высокой распространенности, однородности группы, схожести коморбидной патологии, особенности дисфагии могут быть изучены на примере детей с ДЦП.
2. Клиническая характеристика детей с дисфагией (жалобы, коморбидная патология, физическое развитие и НС) зависит от возраста детей, степени дисфагии, способа кормления и уровня мобильности.
3. Максимальные изменения НС, проявляющиеся в существенном снижении активной клеточной массы (АКМ), ниже 43 и повышении жировой массы (ЖМ) выше 30,5% наблюдаются у 10% детей с дисфагией при ДЦП. Эти изменения следует расценивать как саркопения, сопутствующими признаками которой являются повышение уровней IL-6, TNF-α, снижение уровня преальбумина и ретинол-связывающего белка (RSB) в сыворотке крови, изменение в микробиоме содержимого желудка и кишечника.
4. Коррекция диетологических рекомендаций у детей с разной степенью дисфагии согласно разработанному алгоритму индивидуализированной нутритивной поддержки, включающему определение показаний для

установки гастростомы, приводит к улучшению НС в 50 - 75% случаев при длительном (3-7 лет) катамнезе.

5. При экспозиции гастростомы более полугода качественно изменяется состав микробиома ротовой полости, желудка и кишечника, снижается индекс их биоразнообразия. Выраженные изменения кишечного микробиома связаны с ухудшением НС вплоть до саркопении. Индикатором выраженных изменений кишечного микробиома при длительном стоянии гастростомы является резкое снижение Phylum *Firmicutes*.

### **Личный вклад автора**

Автор лично определил цель и программу научного исследования, провел анализ отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой патологии, разработал дизайн исследования. На основании изученных литературных данных внес рабочие гипотезы о возможных причинах развития тяжелого нутритивного дефицита и саркопении у детей, разработал методы диагностики саркопении на основании биоимпедансометрии; выявил микробные маркеры развития тяжелого нутритивного дефицита и саркопении, предложил возможные пути решения при выборе нутритивной поддержки и тактики терапевтического сопровождения. При выполнении исследования автор являлся руководителем работы, выполняемой на Грант Ректора ФГБОУ ВО СПбГПМУ (2021-2023). Автором лично организовано исследование, сбор катамнестических сведений, набор пациентов в группы исследования, клиническое обследование, проведение биоимпедансометрии с целью оценки компонентного состава тела, забор крови для лабораторной диагностики, работа с медицинскими документами, закупка реагентов для проведения работы, статистическая обработка и анализ полученных данных,

формулирование выводов и практических рекомендаций. Под руководством и при личном участии автора выполнены лабораторные исследования.

### **Связь с планом научных работ**

Работа выполнена по плану НИР «Скрининг нутритивного статуса у детей с соматической, хирургической и неврологической патологией, возможности коррекции» с 2018 по ноябрь 2023г (номер гос. учета НИОКТР АААА-А18-118113090077-0 от 30.11.18). Миробиоценоз из трех биотопов (ротовой полости, содержимого желудка и каловых масс) оценен методом 16S рРНК секвенирования. Договор с генетической лабораторией CERBALAB № 94-СЛ/21 о выполнении научно-исследовательской работы по теме: «Исследование микробного пейзажа биопленок зондов и гастростомных трубок у детей, получающих питание через гастростому или зонд» на средства гранта ректора для поддержки научно-исследовательской деятельности аспирантов и молодых ученых в ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России в 2021г.

### **Степень достоверности**

Теория исследования базируется на анализе сведений о развитии тяжелой БЭН у пациентов с дисфагией в отсутствие нутритивной поддержки. Исследование направлено на изучение особенностей БЭН у детей с дисфагией, маркеров тяжелых нутритивных дефицитов, таких как саркопения. Исследование микробиома в трех биотопах у гастростомированного пациента поможет обосновать сроки смены питательной трубки, а также выбор питательного субстрата для кормления таких пациентов.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточной выборкой обследуемых пациентов, тщательностью качественного и количественного анализа первичных данных, согласованностью разработанного дизайна поставленным цели и задачам исследования, использованием известных в клинической практике и новых современных высокочувствительных лабораторных методов, системностью исследовательских действий, применением современных методов статистической обработки информации.

### **Апробация результатов исследования**

Результаты диссертации докладывались на следующих форумах:

Nutrition &Growth - 2020; ESPEN Congress on Clinical Nutrition & Metabolism – 2019, 2020, 2021; X-Europaediatrics - 2021; Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «PUBLIC HEALTH FORUM: Человек. Здоровье. Окружающая среда», Беларусь, Минск, 2022; WORLD OF MICROBIOME-2022; Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (Москва, 2020, 2021, 2022, 2023); Областная научно-практическая конференция «Современная система наблюдения детей с двигательными нарушениями» Тюменский ГМУ, 2020; X Междисциплинарный научно-практический конгресс с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей» и IV Всероссийская конференция «Актуальные вопросы комплексной реабилитации детей с заболеваниями нервной системы и опорно-двигательного аппарата в условиях реабилитационного центра», 2020, Москва; Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Искусственное питание и инфузионная терапия больных в медицине критических состояний» (2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, СПб, НИИ им. И.И. Джанелидзе); «Фармакотерапия и диетология

в педиатрии» 2020, СПб; Национальный конгресс с международным участием ФГБОУ ВО СПБГПМУ «Здоровые дети — будущее страны» (2019; 2020; 2021; 2022, СПб); Казань «Детское здоровье и питание» (2019; 2020; 2021; 2022); «Педиатрия двух столиц» XX юбилейная ежегодная городская научно-практическая конференция с международным участием «Современные проблемы педиатрии» 2022, СПб.; «Метаболический синдром» 2022, СПб; V Российский гастроэнтерологический конгресс «Гастроэнтерология от рождения до старости» 2022, СПб; 3 Всероссийская научно-практическая конференция «Знание пропедевтики-основа клинического мышления педиатра» СПб, 2022; VI Международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждать...болезнь» 2022; IV Международная научная конференция «МИКРОБИОТА ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ» ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» в 2022, СПб.; Научно-практическая конференция "Педиатрия на рубеже веков - опыт, достижения, инновации", посвящённая 100-летию БУЗ ВО "Вологодская областная детская клиническая больница" 2022; VIII Образовательный паллиативный медицинский форум в ЦФО 2023, Ярославль; Научно-практическая конференция «Педиатрия XXI века: новые парадигмы в современных реалиях» 2023, СПб; IX Общероссийский конференц-марафон «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» Status Praesents. СПб, 2023; XXIV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», 2023, Москва.

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс по программам специалитета и ординатуры на кафедрах общей медицинской практики, пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ФГБОУ ВО

СПбГПМУ, ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет и применяются в практической деятельности медицинских организаций; в Клинике ФГБОУ ВО СПбГПМУ, СПбГБСУСО Доме интерната для детей с отклонениями в умственном развитии №4 (Павловск, СПб), ГАУЗ Детской республиканской клинической больнице Минздрава Республики Татарстан. Разработан и активно преподается цикл повышения квалификации врачей «Диагностика и коррекция нутритивной недостаточности детей с органическим поражением ЦНС» (НМО 18 часов).

На основании результатов исследования созданы 4 базы данных: «Реестр детей, страдающих дисфагией» (№2023621033, 29.03.2023), «Реестр гастростомированных пациентов детского возраста» (№2023621032, 29.03.2023), «Реестр пациентов с саркопенией детского возраста» (№2023620963, 22.03.2023), «Секвенирование 16SrRNK микробиома из трех биотопов у гастростомированного пациента детского возраста» (№2023620959 от 22.03.2023) и 2 программных комплекса «Программный комплекс оценки и коррекции нутритивного статуса госпитализированного пациента педиатрического стационара» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018662238 от 03.10.2018); «Программный комплекс оценки физического развития и нутритивного статуса (энергоценности, потребностей в белке, жирах, углеводах) пациентов с церебральным параличом в зависимости от двигательной активности» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2020614472 от 27.12.2019).

Автором получено 5 патентов: «Приспособление для проведения гастростомической трубки» (№2669483, 26.06.2017); «Приспособление для формирования внутреннего каркаса искусственных свищев желудка и тонкой кишки» (№2730978C1, 26.08.2020); «Способ формирования наружного свища желудка для питания у больных с тонкой передней брюшной стенкой» (№2745655C1, 30.03.2021); «Приспособление для наружной фиксации питательной трубки в просвете искусственных свищев желудка и тонкой

кишки» (№2759574С1, 15.11.2021); «Способ введения энтерального питания в желудочно-кишечный тракт» (№2791497, 09.03.2023).

### **Соответствие паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.21 Педиатрия, а именно области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 3, 5 и 6. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология, а именно области исследования специальности, конкретно пунктам 4, 5, 15, 17, 19, 21.

### **Публикации**

По материалам выполненных исследований опубликовано 58 печатных работ, в том числе 20 статей в изданиях, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертации, из которых 5 в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 3 в ВАК «К1» и 6 в ВАК «К2»; 5 патентов; 4 свидетельства о регистрации базы данных и 2 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 314 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 75 рисунками, содержит 103 таблицы. Библиографический указатель состоит из 470 источников, из которых 97 отечественных и 373 иностранных.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **Дисфагия у детей (определение, этиология, патогенез, клиника и диагностика, осложнения и подходы к терапии)**

Дисфагия – это расстройство акта глотания, препятствующее продвижению жидкости, твердой пищи или одновременно и того и другого от глотки до желудка [15]. Дисфагия определяется как затруднение в начале глотания (ротоглоточная дисфагия) или как ощущение препятствия прохождению пищи или жидкости (в том числе и слюны) от рта до желудка (пищеводная дисфагия). Истинная дисфагия отличается от истерического комка в горле, который не связан с актом глотания и нарушением прохождения пищи [15, 28, 29]. Дисфагия сама по себе не является болезнью, а является вторичным симптомом одной или нескольких патологий, связанных с нарушением любой фазы процесса глотания [15, 28, 29]. Дисфагией страдает 8% населения мира, что составляет около 590 миллионов человек [171].

### **Процесс глотания**

Процесс глотания происходит в несколько этапов, большая часть из которых являются непроизвольными. Глотание регулируется мощным автономным перистальтическим рефлексом, который координируется кишечной нервной системой, расположенной в стенке пищевода и центром глотания в продолговатом мозге. Движения во время глотания стереотипные, требуют согласованности скоординированного двухстороннего сокращения и расслабления более 25 пар мышц ротовой полости, глотки, гортани и пищевода, активности ствола и коры головного мозга. Однако, механизм центральной регуляции этого акта не до конца выяснен. Известны 4 условные фазы глотания, и только первая фаза, орально – подготовительная, является произвольной. Пациенты, имеющие проблемы с зубами, прикусом

или протезы, нуждаются в дополнительном времени для завершения этой фазы. После образования однородного мягкого болюса пищи, он перемещается с помощью языка к корню по направлению к глотке и переходит во вторую фазу. При передвижении сформированного пищевого комка по срединной борозде языка к задней поверхности ротовой полости губы должны быть сомкнуты и щеки втянуты. Глотательный рефлекс запускается при закрытой мягким небом назальной полости. Он сопровождается поднятием кончика языка и опущением его корня для продвижения пищевого комка в ротоглотку. В этот момент дыхание задерживается, надгортанник закрывает вход в гортань, дополнительно смыкаются голосовые связки и открывается верхний пищеводный сфинктер для прохождения пищи в пищевод. В эзофагеальную фазу пищевой комок или слюна движутся вниз в желудок с помощью перистальтики мышц пищевода, дыхание восстанавливается. Далее все фазы являются непроизвольными и процесс глотания занимает несколько секунд [15, 28, 29].

Формирование вышеописанного процесса глотания происходит только при переходе ребенка к взрослой, густой пище и появлении зубов. У грудных детей до 10-11 месяцев жизни сформирован инфантильный тип глотания, приспособленный для питания грудным молоком матери или искусственного кормления с помощью соски. При нем типично расположение языка в ротовой полости между деснами. По мере прорезывания зубов и введения продуктов прикорма, замене сосания жеванием, формируется соматический или «взрослый» тип глотания у ребёнка. Язык при соматическом взрослом типе глотания расположен в передней трети твёрдого нёба, при этом спинка языка продвигает пищу в гортань [15, 28, 29].

### **Известные факторы развития дисфагии**

Причин для нарушения акта глотания множество: от анатомических нарушений и пороков развития полости рта, глотки или гортани [297, 300], опухолевых поражений области головы или шеи [90] до неврологических

нарушений и последствий патологии центрального генеза [188, 191, 396, 402]. У детей, имеющих перинатальное поражение центральной нервной системы, часто сохраняется инфантильный тип глотания после первого года жизни, что приводит к появлению орофациальной дисфункции [227]. Причинами сохранения инфантильного типа глотания могут быть использование соски более 1 года с момента рождения ребенка, искусственное вскармливание с использованием неправильной соски: слишком длинной или с большим отверстием; сосание пальца на протяжении длительного времени; нарушение сроков прорезывания молочных зубов, т.е. позднее, чем на 3 месяца от физиологической нормы, а также ранняя потеря или удаление передних молочных зубов без заместительного протезирования; короткая уздечка языка. Частые простудные заболевания у ребенка и ротовое дыхание при хронических ринитах, тонзиллитах, а также гипертрофии аденоидов способствует переднему расположению языка и нарушению перехода к соматическому типу глотания. Нарушения глотания наблюдаются у недоношенных детей, пациентов, имеющих перинатальное поражение головного мозга [230, 236], после ишемических инсультов или внутрижелудочных кровоизлияний [99, 410, 419], у детей с церебральным параличом [227, 402], с расщелинами мягкого и твердого неба, ларингомаляцией, канюленосителей [184, 297, 370], после длительной интубации [76, 162]. Дисфагия может быть проявлением или осложнением нервно-мышечных заболеваний [191], встречаться при генетических аномалиях, таких как синдром Дауна или Пьера Робена [110, 226]. Пороки развития трахеи и пищевода [407], ларинготрахеопищеводные расщелины и трахеопищеводные сибици также могут проявляться клиникой дисфагии и аспирации [150, 407]. Затруднения при кормлении и глотании испытывают дети с некоторыми врожденными пороками сердца [33, 366]. Известны единичные варианты лузориозной дисфагии, вызванной сдавлением сосудов пищевода аберрантной правой подключичной артерией, arteria lusoria, являющейся наиболее распространенной врожденной аномалией дуги аорты

[151, 183, 205, 190, 321, 329]. Описаны единичные случаи дисфагии при тиреотоксикозе [84, 439]. Наиболее часто дисфагия сопровождает гериатрические проблемы: деменцию, саркопению, инсульты, болезнь Паркинсона; в отношении этой категории пациентов есть согласительные документы по тактике ведения больных [157, 217, 318, 394]. Дисфагия у детей чаще встречается среди пациентов с ДЦП. По данным ряда авторов, до 46% случаев дисфагии у детей составляют пациенты с ДЦП [9, 189, 248]. В то же время клиника орофарингеальной дисфагии с хронической аспирацией встречается и при изолированном бульбарном параличе [21, 153, 284]. Таким образом, с пациентами с дисфагией может встретиться врач любой специализации.

### **Классификация дисфагии**

В зависимости от времени возникновения симптомов различают острую и хроническую дисфагию. По уровню локализации – орофарингеальную (ротоглоточную) и эзофагеальную (пищеводную). По характеру течения – постоянную, интермиттирующую и прогрессирующую дисфагию [15, 28, 29].

### **Клиника дисфагии у детей**

#### **Орофациальная дисфункция**

Орофациальная дисфункция охватывает спектр патологий, сопровождающейся гиперактивностью мышц и насильтвенными движениями в нижней половине лица, включая бруксизм и оромандибулярную дистонию. Бруксизм – привычное скрежетание зубами, в крайних случаях приводит к стиранию зубов и изменению прикуса. Такие привычки, как сосание соски или пальцев, кусание предметов и промежуточное расположение языка обычно связаны с бруксизмом [9, 158, 248]. Оромандибулярная дистония – форма фокальной дистонии, сопровождающаяся насильтвенными движениями в нижней половине лица и области рта. В процесс наиболее часто вовлекаются жевательные мышцы,

мышцы языка, круговая мышца рта, подбородочная мышца, подкожная мышца шеи. Причинами формирования орофациальной дисфункции могут быть особенности ротовой полости: нарушение координированной двигательной активности языка, изменение тонуса губ, нарушение герметичности ротовой полости, изменение прикуса. К причинам формирования орофациальной дисфункции также могут привести нарушение подвижности нижней челюсти и прогнатический прикус [158, 216]. Провоцирующими факторами орофациальной дисфункции у ребенка могут быть ортопедические проблемы. Кифотическая деформация грудного отдела с лордозом шейного отдела позвоночника ограничивает двигательную активность глотки и нарушает фарингеальную fazу глотания [301]. Выраженный сколиоз позвоночника провоцирует чрезмерную стимуляцию симпатической нервной системы, что приводит к нарушениям моторики желудка и постпрандиальной задержке опорожнения желудка. Эти состояния сопровождаются стойкой тошнотой, периодической рвотой и уменьшением объема принимаемой пищи [145, 279]. Дети с дисфагией на фоне ортопедических проблем имеют выраженный нутритивный дефицит [216].

### **Орофарингеальная (ротоглоточная) дисфагия**

В 80-85% случаев встречается ротоглоточная дисфагия, проявляющаяся некоординированными движениями языка при акте глотания с возможной последующей регургитацией пищевого комка или аспирацией после глотания, ощущением препятствия прохождению пищи и жидкости и затруднением глотания в самом начале. Наиболее часто выявляются нарушения оральной фазы – орофациальная дисфункция с аномальным формированием пищевого болюса и дефектами его продвижения по направлению к глотке. В 80% случаев нарушения оральной фазы глотания сочетаются с нарушениями фарингеальной фазы – нарушение продвижения пищевого болюса, что способствует его аспирации. При этом типе дисфагии нарушены ротовая или ротоглоточная фазы глотания. Пациенты обычно

указывают на шейную область, как на место локализации затруднения. Во время или после глотания у пациента появляется кашель или покашливание. Возможны явления носовой регургитации или вытекания жидкой пищи и /или жидкости через нос [15, 28, 29]. Приблизительно у 50–75 % пациентов с орофарингеальной дисфагией наблюдается попадание болюса в преддверие гортани, а у 20–25 % из них возникает аспирация в бронхи [15, 445].

Дисфагия у детей с неврологической патологией проявляется ослабленным кашлевым рефлексом, носовой регургитацией пищи и, особенно, жидкости, приступами удушья и прерывистого дыхания после глотка и дизартрией. Нарушения глотания могут встречаться при различной степени двигательных нарушений у детей с ДЦП, но наиболее часто при выраженных ограничениях мобильности [62, 275, 396]. Степень мобильности детей, определяемая по шкале больших моторных функций GMFCS от I до V уровня (приложение 1), коррелирует со способностью ребенка глотать [31, 93, 115, 170, 214, 275, 337]. По шкале GMFCS V уровень мобильности делится на две подгруппы в зависимости от возможности питания: глотает самостоятельно или питается через питательную трубку [93, 192, 275]. При ослабленном кашлевом рефлексе его эквивалентом будет осиплый голос/плач или «носовая» речь во время или после глотания, затрудненное или прерывистое дыхание. Часто одним из основных проявлений дисфагии у этих детей будет сиалорея (гиперсаливация) или слюнотечение [28, 402]. Дети без когнитивных нарушений могут жаловаться на ощущение «кома в горле» и одинофагию. При объективном осмотре можно обнаружить признаки фарингита или ларингита [28, 402]. Без надлежащего ухода у пациентов с дисфагией развиваются тяжелые алиментарные и респираторные осложнения, включая аспирационную пневмонию, что приводит к неоднократной повторной госпитализации и, в конечном итоге, к смерти [218, 237, 309, 320, 344, 394, 445].

### **Пищеводная (эзофагеальная) дисфагия**

Встречается в 15-20% случаев и обычно вызывается заболеваниями пищевода: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [28, 76, 64, 211, 236, 289, 315, 361]; ахалазия пищевода [211, 351]; эозинофильный эзофагит [169, 404]. Выраженные симптомы дисфагии характерны для пациентов с эозинофильным эзофагитом [169]. Диагностика, клиника и лечение эозинофильного эзофагита отражены в соответствующих клинических рекомендациях [194, 306, 307, 324, 404]. Пищеводная дисфагия проявляется слюнотечением, охриплостью и осиплостью голоса (особенно после сна) ощущением «кома в горле», чувством застревания пищевого комка в глотке или пищеводе, изжогой и отрыжкой, болью в верхней части живота и за грудиной. Загрудинные боли могут быть достаточно резкими и иметь тенденцию к нарастанию. Появление сильного рефлекторного кашля является следствием заброса пищевых масс в гортань и трахею, особенно в положении лежа [64]. Пациенты вынуждены запивать любую пищу [315]. Эзофагеальная дисфагия возникает в равной степени как после приема твердой, так и жидкой пищи, часто вызывает подозрение на наличие двигательных расстройств пищевода. Интерmittирующая дисфагия сопровождается болями в груди. Пациенты склонны к нутритивному дефициту [15, 28, 29, 315].

### **Диагностика дисфагии**

Существует ряд согласительных документов Европейского общества расстройств глотания (ESSD) [195], Международной инициативы по стандартизации диеты при дисфагии (IDDSI) [149, 460] и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дисфагии [1, 28, 69]. Первичный скрининг дисфагии проводит лечащий врач, в дальнейшем может потребоваться помочь специалиста по глотанию или клинического логопеда. В стандартный скрининг входит ряд вопросов, которые могут отметить родственники, ухаживающий персонал, или сам пациент, если возможен продуктивный контакт [1, 15, 28, 29, 100, 191, 396].

Обращают внимание на страх у пациента перед глотком, вытекание пищи, жидкости и слюны, необычную позу при глотании, жалобы на боли при глотании и отказ от определенных блюд и напитков, кашель и удушье во время или после приема пищи. Предположить аспирацию у такого пациента можно по гнусавой речи или плаче, прерывистом дыхании, падении сатурации после глотка, гиперсаливации и слюнотечению [15, 21, 28, 402]. Более профессионально диагностировать дисфагию и соответственно, определить дальнейшую тактику ведения пациента может только мультидисциплинарная команда [47, 100, 191, 396].

Диагностируется дисфагия различными методиками [15, 28, 29, 192, 195]. Наиболее доступен трехглотковый тест с разной степенью загущения жидкости. Пациент должен бодрствовать, быть в вертикальном положении, доступен продуктивному контакту, свободно дышать и контролировать слюну (вовремя ее глотать). При отсутствии какого-либо вышеописанного признака тестирование не проводится. Тестовые продукты можно загущать обычными пищевыми загустителями: крахмалом, желатином или агар-агаром, или инстантным оригинальным продуктом для приготовления разной степени загущения жидкости; можно использовать готовые сгущенные продукты для перорального энтерального питания с модифицированной вязкостью. При использовании загустителей желательно продукт подкрашивать пищевым красителем для лучшей визуализации. Тестирование пациента начинают с последовательно проведенных трех глотков (5-10-20 мл) загущенной до состояния нектара или густого киселя жидкости так, чтобы она медленно стекала с ложки или ножа. Если глотание на этом этапе нарушено, то необходимо перейти к третьему этапу - тесту с пудингом, который «окутывает вилку, но стекает». Если первый этап трехглотковой пробы будет пройден, можно протестировать прием воды без загущения. При появлении первых признаков аспирации (кашель, гнусавость речи, падение сатурации) необходимо завершение тестирования [15, 28, 29, 195]. Для пациентов с явными признаками дисфагии рекомендуется ограничение

питания через рот, перевод на зондовое питание. В сомнительных случаях – переходят к визуализирующей диагностике [28, 100, 195].

Для пациентов с неврологической патологией разработана шкала EDACS (Eating and Drinking Ability Classification System) [192] (приложение 2). Дети, соответствующие уровню 1,2,3 этой шкалы, нуждаются в питании сгущенными продуктами для перорального энтерального питания с модифицированной вязкостью. Дети, соответствующие 4 и 5 уровню шкалы, нуждаются в зондовом питании или питании через гастростому, как наиболее безопасном в плане аспирации [15, 28, 29, 165]. Тестирования по шкале EDACS может быть достаточно для постановки диагноза дисфагии и начала, кормления минуя ротовую полость, т.е. «tube-fed» или через питательную трубку – зонд / стому [93, 192, 275].

Объективные методы исследования: эндоскопическая и видеофлюорографическая (видеофлюороскопическая) диагностика дисфагии у детей являются наиболее значимыми для ослабленных пациентов [28, 115, 119, 223, 353, 403], но, к сожалению, не в каждом медицинском учреждении они доступны [457]. По данным видеофлюороскопического исследования можно диагностировать до-глотательную, интра-глотательную или пост-глотательную аспирацию. При до-глотательной аспирации отсутствует контроль за движением пищевого комка в ротовой полости и контраст попадает на голосовые связки или в грушевидные синусы [10, 15]. Интра-глотательная аспирация бывает чаще у пациентов с церебральным параличом, проявляется сочетанием слабости сокращения глотательной мускулатуры, нарушением движения гортани и подъязычной кости и задержкой закрытия надгортанником дыхательных путей при нарушении открытия верхнего пищеводного сфинктера [10, 15, 141, 187, 437]. Пост-глотательная происходит при дискинезии сфинктера пищевода и паралитической дилатации глотки или задержке частиц пищевого комка во время глотания в щитоподъязычном кармане [10, 28, 141, 187, 437]. Для этих методов диагностики также существуют оценочные шкалы: Шкала оценки

пенетрации - аспирации в соответствии с критериями Rosenbek (PAS) (приложение 2) и Федеральная эндоскопическая шкала по оценке тяжести дисфагии (FEDSS) [10, 15, 28]. Статическая эндоскопическая, фиброоптическая эндоскопическая оценки глотания и видеофлюороскопическое исследование глотания подтверждают наличие дисфагии и ее тяжесть. Достаточно любого метода визуализации, а при его отсутствии и при явных признаках дисфагии диагностическими критериями будут клинические симптомы [15, 300, 403, 457].

Существует корреляция между появлением специфических клинических проявлений (осиплый голос, рецидивирующие респираторные инфекции, влажный кашель с выделением слизи) и наличием патологических признаков при видеофлюороскопическом исследовании: гортанной пенетрации, резидуальной или назальной регургитации [115, 119, 223, 403, 445]. Для оценки оральной стадии процесса глотания и механики движения языка в продвижении пищевого болюса можно использовать ультразвуковое исследование [115]. Электромиография может зарегистрировать электрическую активность групп мышц, участвующих в акте глотания и их адекватную работу [113, 202, 331].

Для дифференциальной диагностики эзофагеальной дисфагии в дополнение к сбору анамнеза и физикальному обследованию обязательна фиброгастроуденоскопия [223, 353, 403], рентгенография с контрастированием пищевода барием [151, 276, 287]. Внутрипищеводная манометрия высокого разрешения измерит подвижность мышц в сфинктерах пищевода и оценит его моторику [11, 28, 64, 69, 211]. Манометрия пищевода дает возможность оценить факторы, лежащие в основе развития симптомов у больных ГЭРБ и обеспечить индивидуализацию подхода к лечению конкретного пациента [28, 69].

Однако, даже рутинные методы оценки дисфагии и степени ее тяжести достаточны для постановки диагноза и начала нутритивной поддержки пациента [15, 28, 91, 195, 468]. Степени тяжести дисфагии можно определить

как по шкале EDACS [192], по шкалам объективного обследования PAS и FEDSS [15, 28, 76], так и по субъективным оценкам логопедического тестирования [15, 28, 29, 76].

### **Скрининговые шкалы**

При отсутствии возможности объективной диагностики дисфагии и для оценки качества жизни пациента валидизировано несколько скрининговых шкал. В ряде европейских стран у взрослых пациентов для диагностики дисфагии применяют скрининг SWAL-QOL и его модификацию SWAL-CARE [119, 202, 383, 371]. Существуют опросники оценки пищевого поведения и определения дисфункции глотания у детей раннего возраста PEDI-EAT-10 и PRO PEDI-EAT-10, что можно использовать у детей с церебральным параличом [451]. Опросник PRO, предложенный для оценки способности глотания, соответствует критериям, но еще не прошел валидацию у детей раннего возраста и не оценивает психометрические свойства [412]. Разработанная на основе категорий потребляемой пищи функциональная шкала перорального потребления (FOIS) адаптирована для детей раннего возраста. Учитывая, что развитие оральной моторики продолжается после 1 года, для детей с попечиваниями и длительно сохраняющимися срыгиваниями оценка по FOIS желательна [202, 353, 466].

В амбулаторных условиях у пациентов с эозинофильным эзофагитом успешно апробирован опросник DSQ, измеряющий частоту и интенсивность дисфагии [352].

### **Факторы риска нарушения физического развития и нутритивного статуса у детей с дисфагией**

#### **Физическое развитие и нутритивный статус детей с дисфагией**

Рост, питание и физическая активность являются важными детерминантами для поддержания здоровья детей. Физическое развитие и

нутритивный статус – маркеры адекватного и достаточного питания детей [40]. Неполноценное питание вторично влияет на развитие мышечной системы и компонентный состав тела, состояние костей и состояние ЦНС, развитие проводящей системы, а также на качество жизни, связанное со здоровьем в более позднем возрасте. Нутритивная недостаточность является распространенным осложнением у детей с хроническими заболеваниями [7, 20, 39, 45, 51, 49, 304]. Наиболее выражен нутритивный дефицит у пациентов с неврологической патологией [12, 20, 39, 45, 51, 62, 65, 67, 66, 75, 165, 206]. У пациентов с дисфагией высокий риск развития БЭН и задержки физического развития [12, 22, 201, 304, 305]. К ухудшению нутритивного статуса пациента с дисфагией приводят большая продолжительность приема пищи [60, 67], низкая калорийность протертой пищи [67, 118, 129], гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) и периодическая рвота [289, 469], аспирационный синдром [184, 218, 289] и, как следствие, более высокая заболеваемость [218, 218], необходимость госпитализации и частое применение антибактериальной терапии [86, 289]. Учитывая, что дисфагия, как орофарингеальная, так и эзофагеальная, часто сопутствует ДЦП, далее рассмотрим дисфагию именно в этой группе пациентов.

Хронический болевой синдром при спастических, гиперкинетических и смешанных формах ДЦП [104] усугубляет белково - энергетический дефицит за счет больших энергетических потребностей [20, 45, 51, 67], чем у типично развивающихся детей [30, 66, 67, 171, 440]. Маломобильные дети (GMFCS IV-V) часто демонстрируют дисфагические жалобы, имеют затруднения в приеме пищи и жидкости [21, 78, 469], при нарушении жевания пытаются низкокалорийной протертой пищей [67, 118, 129], и чаще имеют дефицит массы тела [39, 45, 67, 440]. Явления ГЭР, поперхивания, более длительное время для глотка, усиление рвотного рефлекса, болевой синдром усугубляют тяжесть БЭН [21, 67, 216, 289].

Недостаточное время нахождения в вертикальном положении с плохой опорой для туловища во время приема пищи, невозможность самостоятельно

получить доступ к пище, сниженная активность и побочные эффекты лекарственной терапии могут усугублять трудности с опорожнением кишечника (запоры), способствовать снижению аппетита и прогрессированию нутритивного дефицита [21, 22, 118, 216, 277].

Ухудшение НС и моторной активности связано с прогрессированием мышечной атрофии при ограничении движения пациентов с ДЦП [30, 67, 138, 309]. Хотя первичное поражение ЦНС у этих детей является статическим, нейронные изменения в системе нисходящих путей приводят к прогрессирующему каскаду вторичных скелетно-мышечных осложнений, включая контрактуры мягких тканей и деформации костей [9, 12, 30, 165, 248, 267, 337]. Утрата мышечной ткани и ухудшение мобильности усиливается с возрастом [89, 167]. На протяжении всей взрослой жизни сообщается о постепенном снижении двигательной способности на всех уровнях GMFCS [30, 167, 336]. Причем, чем выше уровень по шкале GMFCS, тем грубее нарушения и хуже степень самообслуживания, вплоть до невозможности самообслуживания при IV – V уровне GMFCS [78, 93, 255]. Учитывая прямую корреляцию между шкалами GMFCS и EDACS, более тяжелые двигательные нарушения сочетаются с худшей способностью к жеванию и глотанию [93, 255, 337, 275, 337]. Оценку физического развития детей с ДЦП проводят в зависимости от уровня моторных нарушений, классифицируемую по шкале больших моторных функций [12, 39, 93]. Исследователи чаще отмечают задержку роста у маломобильных пациентов с ДЦП (GMFCS IV-V) и более низкий рост по сравнению с типично развивающимися детьми [66, 67, 255].

Нутритивный статус пациентов с дисфагией имеет значительную вариабельность, в зависимости способа питания и наличия энтеральной поддержки [45, 75, 130, 132, 277]. Оценить НС можно по данным массы тела и индекса массы тела (ИМТ) и их динамике [12, 7, 37, 40, 78, 135]. Для более точного определения НС используются ряд объективных методик. Исследование компонентного состава тела у пациентов входит в стандарты

оценки НС [12, 57, 63, 65, 265]. Методы его оценки разные: калиперометрия с определением толщины кожно-жировой складки над трицепсом нерабочей руки, измерение окружности плеча, расчёт окружности мышц плеча, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA) и биоимпедансометрия [7, 12, 13, 135, 138, 225, 450]. По данным калиперометрии и окружности мышц плеча судить о компонентном составе тела можно лишь косвенно. DEXA может показать компонентный состав тела на определенном участке, где выполняется исследование и имеет существенные недостатки: лучевую нагрузку и отсутствие стандартов для детей младше 4-х лет [13, 38]. Биоимпедансометрия – метод изучения состава тела, основанный на измерении электрической проводимости биологических тканей, позволяющий по измеренному импедансу (электрическому сопротивлению) оценить количественно различные компоненты состава тела: анализ жировой массы, тощей массы, активной клеточной массы и общего содержания жидкости в организме [12, 450, 455]. Учитывая, что скелетная мускулатура является частью компонентного состава тела, ее также можно оценить при комплексной оценке параметров состава тела и их метаболических коррелятов. С помощью биоимпедансометрии можно проводить анализ и динамический контроль композиционных составляющих тела [117, 138, 225, 265, 288, 294, 450]. Ряд авторов считает, что биоимпедансометрия оценивает состав тела пациентов с церебральным параличом более точно, чем другие стандартные методы [12, 58, 67, 117, 288, 294]. Современные представления о компонентном составе тела позволяют рассматривать костную, мышечную и жировую ткани как самостоятельные метаболически активные ткани организма [288, 294], при этом важно соотношение жировой массы и активной клеточной массы. Последняя (АКМ) является частью тощей массы, состоит из мышц, органов, мозга и нервных клеток, т.е. отражает содержание в организме пула метаболически активных белковых тканей и зависит от возраста, роста, генетических особенностей. Лучшее качество мышц возможно при минимальной жировой прослойке,

соответственно, от соотношения жировой массы и доли АКМ в безжировой массе будет зависеть функциональная активность мышц. Пониженные значения АКМ могут свидетельствовать о недостаточности белкового компонента питания или потере белка при длительной обездвиженности и хронических заболеваниях катаболической направленности [167, 117, 294, 391, 455, 450]. Процентная доля АКМ – используется как коррелят двигательной активности. При пониженных значениях доли АКМ может служить маркером гиподинамии [13], а при повышенных значениях – высокого уровня метаболизма. Низкие значения доли АКМ часто указывают на наличие хронических заболеваний катаболической направленности [30, 167, 401].

Идеальный показатель процентной доли АКМ 50% - 56%. Процент содержания жира в организме мужчин и женщин несколько отличается. Идеальный показатель процентной доли жировой массы для нормального телосложения у мужчин от 10 до 20 %; ожирение диагностируют при превышении этого показателя более 30%. У лиц женского пола нормы иные: 20 - 30 % соответствуют нормальному содержанию жира в организме, а превышение более 40% соответствует ожирению [12]. Для оценки этих показателей у детей пользуются нормами, разработанными для взрослых.

Маркером белкового дефицита будет дефицит безжировой массы в компонентном составе тела [455], основу которой составляют мышцы. В структуре массы тела здорового человека скелетные мышцы составляют до 40% [308]. Утрата мышечной ткани способствует прогрессированию БЭН и, как следствие, усугублению проблем с глотанием [214]. Прогрессирование БЭН способствует снижению мышечной силы, прогрессированию нарушения моторной функции и мобильности [175, 401, 431]. Снижение мышечной силы и утрата мускулатуры на фоне избыточного накопления жировой массы расценивается как саркопения [74, 458].

## **Лабораторные маркеры нутритивного дефицита (белково-энергетической недостаточности)**

Белковый пул в организме разделяется на соматический белок или запасы протеина в мышечной массе (описан выше) и висцеральный пул, который оценить можно только лабораторными методами [37, 56, 71]. Косвенно о состоянии НС можно судить по количеству лейкоцитов и абсолютному числу лимфоцитов, уровню гемоглобина, а также мочевины, креатинина в сыворотке крови и по их суточной экскреции [37, 56, 71]. Для диагностики нутритивного дефицита исследуют такие показатели, как общий белок, альбумины, С-реактивный белок, трансферрин и отдельные фракции быстро синтезируемых белков. Более точно оценить висцеральный белковый пул можно по уровню ретинолсвязывающего белка и/или уровню преальбумина в сыворотке крови. Эти белковые фракции быстро реагируют на нутритивный дефицит [37, 56, 71]. В период острого воспаления активируется синтез С-реактивного белка, а подавляется синтез альбумина, преальбумина, трансферрина, ретинолсвязывающего белка [254]. Реагенты острой фазы воспаления вызывают лихорадку, анорексию, анемию при хронических заболеваниях, вялость, сонливость и кахексию с потерей мышечной и жировой массы [254].

К дополнительным методам оценки НС относится лабораторная оценка минерального и витаминного обеспечения организма [37, 56, 71]. В частности, оценить резервы железа в организме можно посредством исследования ферритина. В тоже время его считают белком острой фазы воспалительной реакции [283].

## **Саркопения, как крайняя степень выраженности нутритивного дефицита у детей**

Саркопения – состояние прогрессирующей нутритивной недостаточности с утратой мышечной массы и нарушением функции мышц в

результате более высокой скорости деградации мышечного белка по сравнению с его синтезом [91, 373]. Длительное время саркопению рассматривали, как исключительно гериатрическую проблему [458]. В согласительных документах рабочих групп по изучению саркопении критерии постановки диагноза строго выверены исключительно для пациентов пожилого и старческого возраста [458]. У пациентов этих возрастных групп, особенно страдающих коморбидной патологией и ожирением, саркопению считают предиктором высокого риска летальности и неблагоприятных исходов заболеваний [458]. В последние годы, помимо первичной, связанной с возрастом саркопении, в литературе появились описания вторичной саркопении, связанной с онкологическими заболеваниями, болезнями нервной системы, морбидным ожирением; этот вариант саркопении может иметь место в любом возрасте, в том числе детском и юношеском. В детском возрасте саркопения описана при тяжелом, осложнённом течении хирургического или онкологического процесса, а также у детей с ДЦП [138, 354, 391, 386, 393, 395].

Опубликованы единичные работы, которые описывают саркопению у детей, однако критерии диагностики саркопении в детском возрасте не разработаны, частота встречаемости неизвестна [354].

У амбулаторных пациентов старческого возраста используется опросник SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rising from chair, Climbing stairs and Falls), по которому оценивают показатели: возможности пациента в подъёме груза, ходьбы по комнате, вставание с кровати, подъёма по лестнице, непроизвольные падения [458]. Для детей используются адаптированные опросники оценки общей моторики и шкалы «падения» похожие на опросники для взрослых саркопенических пациентов [369]. Наиболее удобная и валидированная для госпитализированных детей в нескольких странах это шкала «Шалтай-Болтай» [220, 365]. Заполнение этого опросника проводится медицинской сестрой. Данные опросника дают

основание предупредить риск падения у саркопенического пациента детского возраста [140].

В последнем консенсусе по саркопении основной диагностической характеристикой этого состояния считают мышечную недостаточность или утрату мышечной силы [458]. При саркопении ухудшается качество мышц; поэтому этот термин используется для описания микро- и макроскопических аспектов мышечной архитектуры и состава. Из-за технологических ограничений определение количества и качества мышц остается проблематичным [312, 346, 373, 458]. Объективная диагностика саркопении перекликается с диагностикой НС и основывается или на DEXA, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, или на менее инвазивных методах: биоимпедансометрии и ультразвуковой диагностике с определенной степенью градации эхогенности мышц [12, 13, 38, 74, 81, 450].

Саркопения у детей может быть рассмотрена на примере модели развития мышечной слабости у детей с ДЦП. Органом мишенью при ДЦП является скелетная мускулатура [9, 248]. Различная моторная активность по шкале GMFCS детей с ДЦП связана с физическим развитием и компонентным составом тела. При этом, более высокие уровни моторной активности IV-V GMFCS практически имитируют малоподвижность пациента старческого возраста [30, 66]. Мышцы у детей с ДЦП намного меньше, чем мышцы у типично развивающихся сверстников [30, 392]. В случае малой мобильности пациентов с ДЦП, меньшая мышечная масса и мышечная атрофия присутствуют уже в юном возрасте; функциональные возможности мышц значительно меньше, чем у здоровых сверстников [30, 392]. У детей с церебральным параличом аномалии в скелетных мышцах включают уменьшение толщины и объема мышц, снижение моментогенерирующей мощности и слабость. Есть доказательная база уменьшения длины мышц живота, объема мышц и площади поперечного сечения в паретических мышцах по сравнению с непаретическими мышцами [167]. Основные результаты включали изменения в длине саркомера, в типе

волокон, жесткости пучка, концентрации внеклеточного матрикса и количестве стволовых клеток [167]. Причины мышечной слабости у детей с ДЦП можно сгруппировать в 3 основные категории: потеря мышечной массы, снижение сократительного материала с большим количеством соединительной ткани и жира, перенапряженные саркомеры [30, 167]. Пациенты ощущают снижение двигательной функции с возрастом, что может быть объяснено потерей мышечной массы [30, 167].

Размер мышц (площадь или объем поперечного сечения) являются важными морфологическими характеристиками и показателями способности производить мышечную силу. Они важны для понимания количества метаболически активной мышечной ткани, доступной для хранения глюкозы и обмена веществ. У людей с ДЦП мышечная масса в поврежденной конечности меньше, чем в неповрежденной; обе они меньше по сравнению с мышечной массой здорового ребенка. Отмечено, что размер икроножных мышц у детей с ДЦП в возрасте 15 месяцев меньше на 22%; в дошкольном возрасте прогрессирует до 45% по сравнению со здоровыми сверстниками. У пациентов с односторонним поражением даже «незатронутая конечность» имеет мышцы с меньшим объемом и измененным качеством мышц по сравнению со здоровыми сверстниками. Различия в размерах мышц между здоровыми со сверстниками с ДЦП были зарегистрированы для объема девяти крупных мышц нижних конечностей у подростков и области поперечного сечения мышцы psoas у взрослых. При этом объективное исследование последней с использованием компьютерной томографии показало большую инфильтрацию мышц жиром и более низкое качество мышц у пациентов с ДЦП [167]. Значительно снижает сократительную способность мышцы у лиц с ДЦП уменьшение мышечного объема с замещением его соединительной тканью и жировой инфильтрацией. Это ведет к уменьшению метаболически активной мышечной ткани, а значит и уменьшению пула соматического белка [37, 70]. Кроме того, измененное мышечное волокно и структура саркомера еще больше снижают силу и

двигательные способности [167]. Эффективность поглощения и синтеза белка (среди других строительных процессов) при ДЦП остается неизвестной. Мышечная сила широко варьирует не только среди пациентов, но и в зависимости от тяжести инвалидности, и она классифицируется шкалой GMFCS. Функция мышц ухудшается с уровней I до V [12, 20, 30]. Мышечная сила детей, имеющих уровни GMFCS I и II, колеблется от 50% до 100% от прогнозируемой нормы для всех групп мышц нижней конечности, за исключением дорсифлексоров голеностопного сустава (последний ниже у пациентов с ДЦП, чем в группе здоровых детей). Для детей, имеющих уровень III GMFCS, мышечная сила составляет менее 50% от прогнозируемой нормы для всех групп мышц нижних конечностей [167]. Потеря мышечной массы и функции у здоровых людей ожидается в общей стареющей популяции [23, 73, 74], постепенная потеря физической работоспособности и функциональной способности присутствует даже в молодом возрасте у лиц с ДЦП [30]. Стабильность траектории грубых нарушений двигательной функции изменяется с течением времени, когда дети и подростки с ДЦП переходят во взрослую жизнь. У детей, имеющих уровни GMFCS III-V, средний показатель валовой двигательной функции достигает пика, прежде чем он снижается, когда дети становятся подростками и молодыми людьми. Эти результаты показывают, что подростки с уровнями GMFCS III-V, подвержены риску потери двигательной функции и физической работоспособности уже к 35 годам. Сообщается о постепенном снижении функциональной способности на всех уровнях GMFCS на протяжении всей взрослой жизни [167, 249]. Учитывая, что дети с церебральным параличом часто достигают взрослой жизни с существенными нарушениями объема и функциональной способности важных мышц, они подвергаются большему риску развития возрастной саркопении, чем здоровые, и у них наблюдается сопутствующая потеря функциональной способности мышц в более раннем возрасте [30, 248].

В исследовании корейских ученых Jeon I с соавторами у пациентов с церебральным параличом (средний возраст  $42,8 \pm 8,86$  лет) саркопения выявлена в 47,9% случаев [167, 391]. При этом, саркопения была в значительной степени связана с мужским полом, более высокими баллами в системе классификации больших моторных функций (GMFCS) и системе классификации ручных способностей (MACS), более низким ИМТ и большим уровнем жировой ткани туловища. Авторы делают вывод, что распространенность саркопении у взрослых с церебральным параличом выше, чем у населения в целом, несмотря на молодой возраст выбранной группы [391]. До 75% людей с церебральным параличом, которые были подвижны в детстве, в конечном итоге перестают ходить во взрослом возрасте [167, 248, 465].

Существует взаимосвязь между дефицитом витамина D и снижением мышечной силы и функции. Около 30% пациентов с ДЦП имеют гиповитаминоз D [67, 70], что может способствовать витамин D-индукционной остеопении и нарушению накопления костной массы [70, 274]. Одним из факторов, которые могут способствовать дефициту витамина D, является использование противосудорожных препаратов. Около 41% детей с ДЦП имеют эпилепсию, и использование противосудорожных средств является распространенным явлением [9, 248, 274]. Параллельно с саркопенией может развиваться остеопороз; объединяет эти состояния термин остеосаркопения [391, 442]. Саркопению в старческом возрасте, как правило, сопровождает хрупкость костной ткани. Прочность кости и риск переломов зависят не только от плотности кости, но и от структуры кости. Есть данные об изменениях в костной ткани у маломобильных пациентов с ДЦП [391, 392, 442], а также исследования остеосаркопении на моделях ДЦП у экспериментальных животных [16, 392]. Немаловажную роль в развитии как БЭН, так и саркопении играет хронический или острый болевой синдром [104]. До 75% взрослых с ДЦП испытывают хроническую боль в результате спастического состояния мышц, из-за контрактур, ортопедических

деформаций, переломов или давления от сидения на костных выступах. Боль мешает сну, вниманию, снижает аппетит, ухудшает качество жизни, поддерживает хроническое воспаление в мышечной ткани [104, 465], что косвенно ведет к развитию саркопении.

Для определения тяжести саркопении в основном используют диагностику работоспособности групп мышц и их силу. Диагноз подтверждается выявлением атрофии мышц (количественный и / или качественный признак). При сочетании низкой мышечной силы, малого количества/ качества мышц и низкой физической работоспособности саркопения считается тяжелой [458].

Мышечная масса является результатом баланса между непрерывным синтезом и деградацией белков скелетных мышц. Чистый белковый баланс определяется как разница между синтезом белка скелетных мышц и распадом. Положительный белковый баланс, или анаболизм, когда синтез преобладает над распадом, может привести к синтезу белков скелетных мышц; и наоборот, отрицательный белковый баланс приведет к потере белка скелетных мышц или катаболизму. В процессе роста и развития человек наращивает мышечную массу. В определённые периоды развития ребенка, период округления, идет максимальное наращивание мышечной массы, наряду с накоплением жирового слоя [1]. Прирост мышечной массы невозможен без адекватного пищевого или нутритивного обеспечения. Мышцы являются крупнейшим резервуаром белка в организме, при этом мышечные белки заменяются со скоростью 1-2% в день. Скелетная мышца — это основной метаболический орган, для производства энергии использует глюкозу и липиды [5], обладает способностью к самовосстановлению в ответ на физические упражнения [123, 298, 299]. Во время процесса старения метаболизм белка снижается, и реакция на анаболические стимулы во время еды притупляется. Предполагается, что эта так называемая анаболическая резистентность является основным фактором, способствующим потере мышечной массы у взрослых и пожилых людей, этому также способствует

бездействие или обездвиженность, хроническое воспаление (воспаление) и окислительный стресс [70, 168, 174, 173, 201, 234, 304, 304, 395, 432]. Физиологическое старение и уменьшение объема мышц ускоряется в период принудительного постельного режима во время тяжелых заболеваний и травм [73, 74, 91]. Даже у здоровых взрослых в процессе старения утрата мышечной ткани может достигать до 6% за каждое десятилетие после среднего возраста. Снижение метаболически активной мышечной ткани приводит к снижению емкости хранения и метabolизма глюкозы во всем организме, что способствует резистентности к инсулину и снижению скорости метаболизма во всем организме [70, 73, 91, 259, 308]. Отсутствие движения в мышце вызывает анаболическое сопротивление в скелетных мышцах независимо от возраста [299, 398]. Состояние окислительного стресса, по-видимому, запускает патогенез мышечной атрофии при хронических заболеваниях. Вредное воздействие окислительного стресса на мышцы также может быть объяснено его участием в воспалительном статусе, вызывая высвобождение воспалительных цитокинов или участвуя в снижении чувствительности мышц к анаболическому действию лейцина [70, 174, 304]. Гены, ассоциированные с мышечной массой, и гены-кандидаты саркопении обладают плейотропными свойствами и вовлечены в регуляцию широкого спектра биологических процессов (включая метаболизм гормонов, углеводов, липидов, протеина, ответ на стимулы (половые гормоны, нутриенты)) [30]. В процессе атрофии мышечной ткани на фоне окислительного стресса и воспаления высокой интенсивности развивается синдром «миостеатоза», особенностью которого является наличие жировой ткани и жировых клеток в структуре мышц [259]. Миостеатоз представляет собой результат повышенной системной анаболической резистентности [259]. В скелетных мышцах отмечена высокая экспрессия PPAR- $\alpha$ , участвующего в энергетическом метаболизме, в частности в митохондриальном биогенезе [347]. Высока экспрессия PPAR- $\gamma$  и в адипоцитах; он участвует в отложении липидов в мышцах и других органах.

Ученые обнаружили взаимосвязи между PPAR и микробиотой кишечника вдоль оси кишечник-мышцы как при здоровом состоянии, так и при заболеваниях. Количество PPAR изменяется при истощении скелетных мышц при их взаимодействии с микробиотой кишечника [308, 390].

### **Лабораторные маркеры саркопении**

Мышечная ткань метаболически активна, хотя никогда не рассматривалась как эндокринный орган [246]. В последнее время выявлено более 650 миокинов, секретируемых мышцами, 5% которых детально исследованы [54, 127, 398, 408].

Интерлейкин-6 (IL-6) был первым миокином, который, секретировался в кровоток независимым от TNF- $\alpha$  способом в ответ на мышечные сокращения [389]. IL-6 продуцируется миотрубками, стимулирует пролиферацию мышечных клеток паракринным способом [398] и играет двойную роль в мышцах, в некоторых патологических случаях вызывая атрофию, в других случаях поддерживая регенерацию за счет увеличения пролиферации миобластов [384]. Сывороточный уровень IL-6 коррелирует с индексом массы тела. IL-6 может повышать сывороточный уровень триглицеридов и глюкозы. IL-6 может оказывать стимулирующее действие как на формирование кости, так и на ее резорбцию [325]. Другой миокин-фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) вне воспаления не образуется. Провоцируют его синтез бактерии и компоненты их клеточной стенки, иммунные комплексы или другие цитокины. Гиподинамия, связанная с хроническим воспалением низкой интенсивности, ингибирует синтез TNF-  $\alpha$  [299, 398]. Повышение уровня миокинов IL-6 и TNF- $\alpha$  может быть при воспалительном процессе [384] и при разрушении мышечной ткани [105, 128, 247, 251, 259, 390, 400].

К специфическим миокинам относится тропонин, отвечающий за сократимость мускулатуры. В норме он содержится только в скелетных мышцах и миокарде. В кровеносное русло попадает при повреждении миокарда [158, 270]. Усилинию роста мышц после физических нагрузок и

развитию коллатерального кровообращения способствует фактор роста эндотелия сосудов (VEGF; Vascular endothelial growth factor). Наиболее важную роль в организме человека играет белок VEGF-A. Этот белок вовлечен во множество патологических процессов, ассоциированных с усилением ангиогенеза или увеличением проницаемости сосудов [14].

В процессе старения мышц изменяется экспрессия миокинов, что способствует старту саркопении [390]. Существует гипотеза о регулирующем воздействии микробиома кишечника на миокины - адипокины [408]. Изменения в составе или функции микробиома во время патологических состояний играют ключевую роль в возникновении ряда метаболических изменений, таких как ожирение, инсулиннезависимый сахарный диабет, заболевания печени и неврологические расстройства. Кишечный микробиом способен изменять кишечный барьер, разрушать белки плотных соединений и снижать секрецию antimикробных пептидов [24]. Весь этот каскад реакций приводит к иммунным нарушениям, возможной транслокации отдельных представителей микробиома кишки, низкоинтенсивному воспалению и изменению выработки миокинов - адипокинов [408].

Среди большого количества теорий, объясняющих развитие саркопении, наиболее обсуждаемый в настоящее время вопрос оценки влияния микробиома кишечника на мышечную массу.

### **Влияние микробиома на развитие дефицита мышечной массы. Ось микробиом - мышцы**

Микробиом рассматривается как один из наиболее критических и гипотетически модифицируемых маркеров заболевания [259]. На микробиом влияют возраст и социальные детерминанты здоровья, включая факторы окружающей среды, такие как диета и условия образа жизни [259]. Эти взаимоотношения двунаправленные. В последние несколько лет накопились доказательства, подтверждающие взаимодействие между человеком-хозяином и микробиомом, проведена идентификация биомаркеров,

связанных с микробиомом [259]. Роль микробиома в метаболизме лекарственных средств и в течении основного заболевания в настоящее время активно исследуются.

Микробиом рассматривают как второй геном человека. Микробиом индивидуума формируется в течение первого года жизни [25, 172, 332, 464]. Отличается микробиом детей разных возрастов и взрослых [24, 25, 146, 176, 176, 180]. Изменения микробиома отмечены при различных заболеваниях [26, 24, 41, 42, 68, 82, 105, 120, 144, 146, 178, 313]. В настоящее время исследователи еще определяются в первичности изменений микробиома в формировании здоровья человека. Выделили несколько осей микробиом – кожа, микробиом – легкие, микробиом – почки, микробиом – центральная нервная система [26, 94, 148, 311]. Наиболее изучен микробиом желудочно-кишечного тракта, кожи и слизистых оболочек [25, 256, 257, 258, 259]. Исследования последних лет все чаще озвучивают гипотезу о том, что кишечный микробиом может быть вовлечен в процесс построения и / или истощения мышц [247, 251, 258, 259, 261]. К населяющим кишечник бактериям, провоцирующим различные патологии мышечной системы, относятся *Fusobacterium mortiferum*, *Prevotella stercorea*, *Prevotella copri*, *Megamonas funiformis* и *Megamonas hypermegale*, *Clostridium barttlettii* и *Bacteroides massiliensis* [313].

В оси «кишечник – мышцы» возрастная дисфункция барьера слизистой оболочки кишечника может играть центральную роль, способствуя транслокации микробных метаболитов и самих микробов в системный кровоток, активируя воспалительный процесс и дезрегуляцию иммунной системы [105, 454]. Экспериментальные модели старения показали увеличение проницаемости слизистой оболочки кишечника из-за возрастных изменений просветного микробиома кишечника [454]. При этом увеличивается абсорбция бактериальных метаболитов, активируя воспалительную реакцию с увеличением уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- $\alpha$ ) [105, 128, 247, 251,

259, 390, 400]. Сами внутривосветные микроорганизмы могут модулировать явление «анорексии старения», продуцируя эндокринные регуляторы аппетита и оказывая влияние на передачу сигналов кишечной нервной системы в мозг [259].

Микробиом кишечника способен регулировать накопление жира в организме, что косвенно подтверждает его роль в развитии остеосаркопенического ожирения [259, 323]. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), продуцируемые микробами в толстой кишке вследствие метаболизма пищевых волокон, оказывают глубокое влияние на скелетную мускулатуру, стимулируя активность митохондрий [247, 259, 347 390, 399, 422]. Тканью – мишенью для них являются мышцы. Влияние КЦЖК на скелетную мускулатуру опосредовано через рецепторы свободных жирных кислот в клетках, через receptor - модулятор митохондриального биогенеза никотинамидзависимой деацетилазы сиртуин-1. Экспрессия митохондриальных белков положительно коррелирует со средним относительным количеством продуцентов КЦЖК в кишечнике субъектов с воспалительными заболеваниями кишечника, что свидетельствует о строгой связи между микробиомом и функцией митохондрий [390]. Оптимальное окисление митохондриальных жирных кислот в мышцах имеет основополагающее значение для ремоделирования скелетных мышц и ограничения миостеатоза [259, 347, 390].

Старение вызывает изменение не только количества, но и качества мышечных волокон, с преобладанием волокон второго типа, обеспечивающих быстрые сокращения. Это обусловлено переходом скелетных мышц от использования цитозольного гликолитического метаболизма к окислительному метаболизму со старением и, следовательно, мышечные волокна нуждаются в функционально активных митохондриях [390]. Саркопения тесно связана с дисфункцией митохондрий в скелетных мышцах, а также в двигательных нейронах. Митохондриальная дисфункция — это функциональное снижение качества и активности митохондрий из-за

разрушения их структуры, снижения количества, нарушения метаболизма митохондрий и окислительного фосфорилирования, накопления повреждений митохондриальной ДНК и нарушения регуляции динамики митохондрий (слияние и деление), что и представляет «признак старения» [390].

Исследования на людях и экспериментальных животных подтвердили влияние внутрипросветного микробиома кишки на массу и функцию скелетной мускулатуры, и наоборот [221, 247, 256, 261]. Пересадка кишечных микроорганизмов мышам стерильной линии увеличила объем мышечной массы и ее функциональную активность, что доказывает роль микробиома кишечника в регуляции массы и функции скелетных мышц у мышей [330, 390]. Влияние антибактериальной терапии на микробное биоразнообразие очевидно. Однако, ранее не задумывались об опосредованном воздействии антимикробной терапии на мышечную функцию [390].

Питание влияет на микробиом с одной стороны и на формирование мышечной массы с другой. Исследование, проведенное в сельской общине Западной Бенгалии, Индия, выявило превышение потенциально патогенных групп микробов (*Escherichia*, *Streptococcaceae* и *Shigella*) у детей с тяжелой недостаточностью питания по сравнению со здоровыми детьми в возрасте от 0 до 5 лет [332]. После белкового голодания изменяется видовой состав кишечного микробиома. Скудное биоразнообразие внутрипросветных микроорганизмов диагностировано неоднократно у голодающих детей [247]. Исследован микробиом кишечника малавийских близнецов, у одного из которых был диагностирован квашиоркор. При пересадке микробома от близнецовых стерильным мышам выявили изменение состава микроорганизмов в кишечнике и развитие квашиоркора в эксперименте на мышах. У мышей с квашиоркором выявили увеличение представителей протеобактерий, особенно *Bilophila wadsworthia*, которые вызывали системное воспаление при отсутствии специфических патогенов, а также выделили *Clostridium*

*innosciut*, семейства *Firmicutes*, связанные с синдромом внезапной детской смерти [247, 332].

Как известно, кишечные микроорганизмы помогают в пищеварении отдельных нутриентов, при этом образуются метаболиты, проникающие в кровоток и обладающие системным действием на органы и ткани, в частности, на мышечную ткань. Микробиом здорового кишечника способен метаболизировать витамины группы В, которые опосредованно улучшают анаболизм мышц, предотвращают окислительный стресс, и повреждение эндотелия, приводящее к снижению функции мышц. Микробиом кишечника способен синтезировать триптофан, опосредованно стимулирующий анаболизм мышечных белков [390].

Микроорганизмы (*Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Veillonella*) выделяют специфические метаболиты: ацетат, пропионат, и бутират, обладающие противоспалительными свойствами [247, 399]. Эти метаболиты активируют ряд регуляторных путей, что приводит к увеличению выработки аденоинтрифосфорной кислоты и улучшению метаболизма мышечных волокон. Бутират действует через ингибирование гистондеацетилазы, что предотвращает апоптоз и защищает от катаболизма мышечного белка. Введение бутирата в эксперименте на пожилых мышах предотвращало потерю мышечной массы [390, 330]. Инфузия ацетата восстанавливала толерантность к физической нагрузке у мышей после антибактериальной терапии [247]. Воздействуя на кишечник, жировую ткань и скелетные мышцы, микробные метаболиты влияют на метаболизм мышц. Бутират может улучшить функцию эпителиального барьера и проницаемость кишечника, модулируя экспрессию белков плотного соединения и муцинов, предотвращая тем самым эндотоксемию [247]. В эксперименте на животных бутират нормализует массу и улучшает состав тела, липидный профиль, чувствительность к инсулину и гликемию [144]. Микробиом кишечника определяется как «преобразователь» сигналов питательных веществ для хозяина [390], при этом важной составляющей является качественное и

адекватное питание. Первичность в модели «пища - микробиом – мышцы» определить сложно, скорее это замкнутый круг. Прервать его, вероятно, будут способны дотации пробиотическими штаммами с доказанной эффективностью; это требует дополнительного изучения.

Особый интерес представляет анализ соотношения видов бактерий в кишечнике у пациентов с саркопенией: наблюдается тенденция в виде роста патогенной микрофлоры за счет *Ruminococcus* (12,7%), *Atopobium* (4,3%), *Enterobacteriaceae* (0,3%) и уменьшения содержания здоровой микрофлоры за счет *Faecalibacterium* (0,7%), *Lactobacillus* (0,01%), *Bacteroides/Prevotella* (9,4%), *Eubacterium/Clostridium* (13,2%) [18]. Саркопения характеризуется уменьшением разнообразия микробиоты за счет сокращения видов *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Faecalibacterium* и *Actinobacteria* и усиления колонизации оппортунистических видов *Proteobacteria*, *Proteobacteria*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*.

Негативное воздействие на НС оказывает *Helicobacter pylori*. Есть данные о взаимосвязи между инфекцией *H. pylori* и саркопенией, положительные сывороточные инфекционные маркеры *H. pylori*, включая антихеликобактерные антитела и серопозитивность к CagA коррелируют с саркопенией и низким количеством мышц [459]. Роль микробиома выявлена в патогенезе мышечных судорог, связанных с гемодиализом. У пациентов с судорогами разнообразие микробиома кишечника казалось более низким, а некоторые виды, включая *Helicobacter*, *Lachnospira*, *Roseburia* и *Haemophilus*, казались чрезмерно выраженным, наблюдалось значительное увеличение цитратемии и значительное снижение функции митохондрий [314].

К сожалению, пока не сформировано единое мнение по поводу взаимосвязи кишечного микробиома и прогрессирования саркопении. Возможно, это обусловлено тем, что в исследованиях включались пациенты с разной степенью тяжести саркопении. Тем не менее очевидно, что уменьшение количества бактерий *Faecalibacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Clostridium* связано с прогрессированием заболевания [18]. Изменение

микробиома кишечника и увеличение количества патогенных бактерий приводят к повышению уровня эндотоксина. Таким образом, патогенные микроорганизмы кишечника вызывают хроническое воспаление, повреждающее мышечную ткань, и в результате способствует развитию саркопении. На сегодняшний день установлено, что микробиом кишечника оказывает влияние на прогрессирование саркопении за счет развития системного воспаления.

Противоположное состояние саркопении с миостеатозом - явление кахексии [56]. При этом истощается скелетная, гладкая мускулатура наравне с истощением жирового слоя как подкожной и висцеральной клетчатки. Состояние длительного стрессорного голода сопровождается изменением внутрипросветных микроорганизмов кишки: снижением численности бактерий, принадлежащих к порядку *Clostridiales*, классу клостридий, семейству лактобацилл и роду лактобацилл и увеличением численности вида *Bacteroidetes*, порядка *Enterobacteriales*, *Enterobacteriaceae* семейство, а также род *Parabacteroides* [257].

## **Способы лечения и коррекции нутритивного дефицита при дисфагии**

### **Нутритивная поддержка при тяжелой степени дисфагии**

Диетотерапия – важная часть ухода за больными с дисфагией, за паллиативными пациентами и в стационаре и дома. Процесс кормления детей с дисфагией длительный, часто сопровождается аспирациями, и является стрессовой ситуацией, как для ребенка, так и для ухаживающего [21, 96, 228, 241, 245]. Для профилактики БЭН и пищевой аспирации у детей с тяжелой степенью дисфагии, а также пациентам с хроническими нервно-мышечными заболеваниями в поздних стадиях заболевания рекомендуется энтеральное питание через гастростому [206, 216, 217]. Временным заменителем гастростомы для пациента с тяжелой дисфагией может быть зондовое питание [37, 56, 70, 96]. При кратковременных манипуляциях установка

зонда оправдана, длительное же нахождение зонда повышает риск осложнений [37, 70, 96, 111, 153, 153, 209, 241]. При длительном использовании гастрального зонда для энтерального питания могут быть пролежни в месте плотного прилегания инородного тела к пищеводу с последующим изъязвлением и деформацией самого пищевода, диапедезные кровоизлияния; затруднение дыхания ввиду закупорки одной ноздри зондом, зияние кардиального отдела пищевода, что может создать благоприятные условия для ГЭР и в конечном итоге развитие пищевода Барретта [56, 111, 153, 209, 235, 462]. Поэтому экспозиция назогастрального зонда не может быть более 3-х месяцев. При длительном использовании питательного зонда и сомнительности восстановления акта глотания встает вопрос о постановке постоянного девайса – гастростомы [70, 90, 95, 96, 209, 228, 241]. Гастростома показана пациенту со среднетяжелой и тяжелой степенью дисфагии, а также при выраженном нутритивном дефиците пациентам с легкой степенью дисфагии, особенно если время кормления пациента превышает 4 часа в день; при длительном стоянии назогастрального зонда [12, 14, 37, 56, 70, 206, 210].

По данным долгосрочных наблюдений отмечено минимальное количество хирургических и медицинских осложнений при наложении перкутанных эндоскопических гастростом. При этом, количество аспирационных осложнений, респираторных инфекций снижено [67, 111, 121, 156, 188, 209, 218, 267, 469].

### **Хирургические методы лечения дисфагии**

Наложение искусственного свища на желудок является наиболее распространенной операцией для обеспечения питания при невозможности перорального приема пищи [209]. Например, в Великобритании ежегодно накладывают 17000 чрескожных эндоскопических гастростом (ЧЭГ) [203]. На примере проведенного анализа случаев гастростомии Санкт-Петербургского территориального фонда ОМС с 01.01.2015 по 20.10.2020 для

коррекции дисфагии у пациентов выполнено 2391 операций по наложению гастростом [1, 90]. Наиболее часто использовались лапаротомные гастростомии, которые наложены в 1751 (73,2%) случае. ЧЭГ выполнена лишь в 640 (26,8%) случаев наложения искусственного питательного свища. Гастростомия детям до 18 лет выполнена в 272 случаях. Наиболее часто (190 случаев) детям выполнялись лапаротомные операции, что составило 70% операций у детей. ЧЭГ установлена только в 82 (30%) случаях. Причиной гастростомии, в первую очередь, были неврологические заболевания, приводящие к нарушению акта глотания. На втором месте - пороки развития; они были основной причиной наложения питательного свища детям первого года жизни. Механическая дисфагия вследствие патологии пищевода была причиной 1/3 всех случаев постановки гастростом в грудном возрасте и среди детей раннего возраста. У детей большинство гастростомий (139, 51,1%) выполняется на первом году жизни. Летальность в относительных цифрах в этой группе детей ниже, чем у детей старшего возраста [1]. Вероятными причинами этого являются жестко регламентированный способ питания детей первого года жизни адаптированными по возрасту формулами [44, 76] и больший реабилитационный потенциал.

Принятие решения о гастростомии — сложный, многогранный процесс для пациентов, особенно детского возраста. Решение принимает родитель или опекун, и всегда есть надежда, что ребенок научится глотать раньше, чем наступит истощение мускулатуры в структуре тяжелой нутритивной недостаточности и саркопении [216, 237, 458]. О трудности выбора гастростомии, а не регулярного зондового питания, пишет ряд исследователей [240]. Было замечено, что половая принадлежность, место возникновения и скорость прогрессирования заболевания вносят свой вклад в принятие решения о гастростомии. При этом, после постановки гастростомы ухаживающие отмечали снижение нагрузки по уходу, улучшение качества жизни, повышение независимости, постоянное участие в социальных мероприятиях и получение контроля над статусом питания [238, 240].

В настоящее время питательный свищ желудка можно наложить различными способами. Традиционные гастростомии через лапаротомию являются наиболее травматичными, но сохраняют свою актуальность. Применение лапароскопической техники позволяет выполнить дополнительные вмешательства. Например, при выраженном желудочно-пищеводном рефлюксе или необходимости интраоперационной диагностики и биопсии тканей для исследования. Наименьшей травматичностью обладают функциональные способы гастростомии под контролем фиброгастроскопии, рентгеноскопии или УЗИ-наведением [95].

Накопленный опыт позволил специалистам Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN) прийти к следующему консенсусу по выбору способа операции: в случаях ожидаемой продолжительности жизни и дисфагии более 6 недель операцией выбора считается ЧЭГ [209, 209]. При невозможности ЧЭГ рекомендуется использовать чрескожные функциональные методики под рентгенологическим наведением или лапароскопически-ассистированные функциональные гастростомы. Традиционные методы гастростомии рекомендованы при невозможности менее инвазивных вмешательств [37, 56, 209, 209, 238].

### **Лечение эзофагеальной дисфагии**

Ингибиторы протонной помпы играют ключевую роль в лечении ГЭРБ, но нет данных абсолютной эффективности их применения у младенцев с ГЭР [28, 64, 76]. Антирефлюксная хирургия играет незначительную роль при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [28]. Лечение назначают при наличии настораживающих признаков: задержка развития, кровавая рвота, неправильная поза, поперхивание/позывы на рвоту или кашель во время кормления, срыгивание в младенчестве. У детей старшего возраста и подростков с типичными симптомами рефлюкса оправдана терапия ингибиторами протонной помпы [64, 211]. У пациентов с персистирующей дисфагией, сочетанием орофарингеальной и эзофагеальной дисфагии

рекомендовано сочетанное хирургическое лечение, фундопликация по Ниссену. Однако, у 5,3% детей даже после фундопликации сохраняются признаки дисфагии [212]. В случае эзофагеальной дисфагии или сочетанной формы орофарингеальной и эзофагеальной в процессе постановки гастростомы лапаротомным методом параллельно с постановкой гастростомы производится антирефлюксная фундопликация по Ниссену [357, 448]. Минимально инвазивный подход к антирефлюксной хирургии сегодня является золотым стандартом, а использование полной фундопликации по Ниссену-Россетти обеспечивает высокую эффективность этих вмешательств [357, 448]. Ряд авторов указывают необходимость совмещения этих методов (гастростомии и фундопликации) для снижения риска серьезных хирургических осложнений у пациентов с неврологическими нарушениями и ГЭР [111, 112, 238].

### **Питание через гастростому**

Параллельно с развитием индустрии специализированной продукции энтерального питания развивались и варианты гастростомных трубок. Сами питательные трубы стали тонкими, изменился как внешний, так и внутренний диаметр. Гастростомы подбираются в соответствии с возрастом и массо – ростовыми показателями [209] и возможными сроками экспозиции. Первичная постановка гастростомы может быть проведена только в лечебном учреждении. Выбор способа и варианта постановки гастростомы зависит от патологии пациента, сроков экспозиции и возможностей смены девайсов пациентом или ухаживающими за ним родственниками, выбором пищевого субстрата для кормления [27, 35, 36, 37, 56, 71, 79, 85, 95, 209]. Гастростомы с прижимным механизмом меняются только в лечебном учреждении, замена баллонных гастростом может происходить в домашних условиях [85, 95, 209].

Многочисленные исследования показали, что постановка гастростомы и переход на питание через гастростому значительно улучшает НС пациентов и

предотвращает осложнения [209]. Между тем, отдалённые результаты изучены недостаточно, имеются сведения как о стабильном состоянии НС, так и об ухудшении через несколько лет, причины которого на сегодняшний день не ясны.

Длительное стояние инородного тела в верхних отделах желудочно-кишечного тракта приводит к изменению физического состояния трубки [239, 243]. Трубки становятся жесткими или, наоборот, структура их разрыхляется (в зависимости от состава материала), ослизываются, и покрываются биопленками. Чаще всего трубки заселяются грибами и бактериями из ротовой полости. Есть данные, что микробы способны метаболизировать некоторые полимерные добавки питательных трубок и возможен проникающий рост микроорганизмов в искусственные трубы [239, 243]. Доказательная база микробного заселения есть для трубок из поливинилхлорида и отсутствует для трубок из силикона. Однако, срок службы силиконовых трубок в организме иногда короче [79], чем это описано в инструкции по применению, что наводит на мысль о зависимости микробиома желудка, кишечника и наличии биопленки, покрывающей трубку. Длительное стояние девайса исключает возможность его стерилизации. Назогастральные зонды из силикона часто становятся очень жесткими, что может вызывать пролежни в пищеводе и в местах физиологических сужений. В гастростомических трубках самое частое место деструкции – это прижимные клапаны и баллоны [79]. Не исключена роль микроорганизмов в порче силикона. Ухудшение качества зондов для кормления необходимо систематически исследовать, чтобы решать вопросы микробиологической безопасности пациента и методик индивидуального подбора девайса. Ежедневный уход за девайсами продлевает срок их службы и предотвращает ряд осложнений [35, 71, 85, 209].

Уход за гастростомой, кормление, температурный режим, временной интервал кормления важен для профилактики нутритивного дефицита [85]. Введение питания комнатной температуры нарушает естественный процесс

пищеварения, угнетает активность пищеварительных ферментов [5], может ускорять перистальтику [36, 37, 71]. Ускорение транзита по кишечной трубке вызывает быстрое введение пищи или ее высокая осмолярность [36, 37, 71], что тоже может привести к ухудшению НС.

Внутренний диаметр питательной трубки небольшой. Протертая пища плохо проходит через тонкий внутренний диаметр стомы, часто закупоривает трубку и, соответственно, нуждается в разбавлении водой. Пациент получает достаточно жидкости [266], но при этом энергоценность разбавленного протертого рациона и его содержание по основным и минорным компонентам резко снижается [143, 334].

Пищевые субстраты для кормления пациента через гастростому подбираются индивидуально, с учетом возраста пациента, переносимости полимерных или цельных белков, состояния ферментативной системы пациента и аллергоанамнеза [12, 37, 47, 50, 52, 53, 56, 59, 70, 210]. Выбор пищевого субстрата для кормления через питательную трубку настолько же сложный, как и само решение о гастростомии пациента [449]. На протяжении большей части истории человечества врачи использовали протертые смешанные цельные блюда и продукты для стомированных пациентов. Сохранено кормление протертой пищей и в современных больницах [208]. К XXI веку достижения в области энтерального питания привели к постепенному замещению протертого питания специализированными продуктами энтерального питания с известным компонентным составом, обогащенными витаминно-минеральным премиксом [37, 56, 70, 209, 210]. Внедрение энтерального питания в практику происходило сложно, и до сих пор сильны мнения о ненатуральности ингредиентов искусственных смесей и преимуществах протертого питания из смешанных блюд [131, 341]. У пациентов, которые получают питание через гастростому, необходимо небольшое количество еды предлагать «на язык» для нервной стимуляции пищеварения [37, 70].

## **Блендированное (протертное) питание**

Сохранение семейного питания и выбор блюд в соответствии с конкретными диетическими потребностями и предпочтениями или с исключением определенных пищевых аллергенов особенно важно для пациента с сохранным интеллектом. Культурный сдвиг в сторону потребления более естественной диеты, состоящей из цельных продуктов, привел к тому, что в последние годы среди родителей, опекунов и медицинского персонала возросла популярность использования протертых блюд для кормления через питательный зонд [125, 137, 139, 222, 449]. Аргументами за питание протертой пищей стали адаптация диеты к потребностям пациентов (70,9%) и психологические преимущества (59,2%) [109, 215, 334]. Большинство врачей и медицинских работников готовы поддерживать применение протертой пищи для гастростомированного пациента, однако, отсутствие доказательной базы и увереных знаний вызывают сомнения [133, 215]. Ряд национальных опросов утверждают, что более половины стомированных пациентов получают рацион из смешанных протертых блюд. По данным канадского опроса 54% стомированных пациентов получают протертое питание [134, 139].

В обзоре 43 исследований по применению диет из смешанных продуктов для стомированных пациентов выявлены пробелы в доказательной базе в отношении влияния протертого питания на здоровье и благополучие детей и молодых людей до 25 лет. Воздействие смешанных диет на нутритивный статус до конца не изучено. Знания и взгляды специалистов, занимающихся уходом за теми, кто получает смешанное питание через гастростому, различаются [129, 130, 345]. В последнее время появился ряд сообщений об увеличении числа родителей использующих домашнее смешанное протертное питание для кормления своих детей [131, 428] и положительных эффектах этого выбора: купирование гастроэзофагеального рефлюкса, уменьшение эпизодов запоров и беспокойства [134, 222, 341, 444, 468]. Batsis ID с соавторами перевели 23 стомированных пациента на

протертное питание сроком на год. До эксперимента 35% из них получали специализированные смеси из цельного коровьего молока, 30% получали смеси на основе гидролизатов и 35% получали смеси на основе аминокислот. После смены формулы 65% получали смешанное питание домашнего приготовления, 17,5% получали коммерческие смешанные формулы, а 17,5% получали комбинацию обоих. В результате смены пищевого субстрата у 95% пациентов купирован ГЭР в течение первых 3 месяцев после начала смешанного питания. У 21% пациентов во время смены диеты развились легкие запоры, которые купировались повышенным потреблением воды и/или полиэтиленгликоля [193].

Электронный опрос 433 респондентов, ухаживающих за стомированным ребенком, выявил, что они высказались в пользу протертого рациона по причине натуральности блюд (20,2%) и поддержки семейного питания (12,2%), уменьшения симптомов непереносимости кормления через зонд (19,7%), возможности увеличения перорального потребления (10,8%), купирования аллергии (5,3%). Отказались от специализированных продуктов энтерального питания 19,7% опрошенных. К трудностям в осуществлении кормления протертой пищей отнесли отсутствие знаний (50,9%) или нехватку времени (20,0%), половина опрошенных нуждалась в рецептуре протертых блюд (49,3%) и обращалась к медработникам за контролем за кормлением [377].

По данным метаанализа, проведенного в 2020 г были определены четыре основных направления исследования, связанных с выбором пищевого субстрата для кормления стомированного пациента [109]. Результаты обзора показали несоответствие значений макро- и микроэлементов в протертой пище по сравнению со специализированными продуктами энтерального питания; отсутствие существенных различий между смешанным протертым рационом и специализированными продуктами энтерального питания по содержанию жира и белка в рационе. Рацион при использовании протертой пищи был дефицитен по энергоценности, по сравнению с коммерческими

энтеральными смесями, с общей средней разницей -29,17 ккал/100 мл ( $p<0,05$ ; 95% ДИ, -51,12, -7,22) и содержанию углеводов с общей средней разницей -5,32 г/100 мл (95% ДИ, -7,64, -3,00). Существенных различий по содержанию натрия, калия и витамина А не было выявлено между протертым и коммерческим энтеральным питанием. Содержание кальция, фосфора, магния, цинка, железа и витамина С значительно ниже в протертом рационе ( $p<0,05$ ). Смешанная протертая пища показала значительно более высокие уровни ( $p<0,05$ ) вязкости и осмоляльности, чем специализированные продукты энтерального питания. Дефицит макро и микронутриентов, а также энергоценности в блендированном рационе с использованием смешанных протертых блюд связан с выбором обычных пищевых продуктов, которые необходимо разводить водой для улучшения текучести и возможности введения в тонкий питательный зонд [109, 356]. Мультицентровое исследование Folwarski M с соавторами подтвердили резкий дефицит не только микронутриентов, но белка в рационе при переходе на протертую пищу через гастростомическую трубку [232]. Длительный энергетический и нутриентный дефицит приводит к развитию БЭН, а в случае с дефицитом белка к квашиоркор или саркопении [458], что является неблагоприятными клиническими последствиями выбора пищевого субстрата для питания стомированного пациента. На фоне развития БЭН и саркопении повышен риск развития сопутствующих заболеваний, продолжительности госпитализации, высокий риск летального исхода [28, 37, 70, 96]. Для амбулаторного лечения это может увеличить риск повторной госпитализации и высокие расходы на уход за пациентом на дому. Высокая вязкость и осмоляльность протертого рациона из смешанных блюд по сравнению со специализированными продуктами энтерального питания коммерческим энтеральным питанием может увеличить риск осложнений, включая закупорку трубки и нарушение доставки питания, воды и лекарств, что имеет значительные последствия для НС пациентов и исходов для здоровья [341].

К трудностям осуществления кормления через гастростому протертой пищевой называют трудности с ее приготовлением вне дома и потребность в специальных блендерах [139]. Больше всего беспокоили респондентов окклюзия питательных трубок из-за высокой вязкости (59,7%) [137, 215, 444] и недостаточность питания (47,6%) [109, 215, 334, 341]. Преимуществом протертой пищи из натуральных блюд считали поддержание кишечного микробиома. Отмечено уменьшение симптомов пищевой непереносимости, гастроэзофагеального рефлюкса, рвотных позывов и запоров после перехода на протертую семейную пищу [222, 341].

Протертая пища может вызвать задержку роста из-за дефицита как макро-, так и микроэлементов. Высокая стоимость полного энтерального питания стомированного пациента также является значительной проблемой не только для родственников [63, 341]. В детской больнице Цинциннати оценили среднюю ежедневную стоимость смешанных пищевых продуктов в 6,20 долларов США по сравнению с 8,00 долларов США для коммерческих смесей [341]. Похожие выводы о дороговизне полного энтерального питания для пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии сделаны исследователями в Екатеринбурге [63, 97]. Таким образом, выбор питания для кормления стомированного пациента зависит от ежемесячного дохода семьи или обеспеченности стационара специализированными продуктами энтерального питания, а также пищевых предпочтений пациента и его семьи [269].

### **Энтеральное питание**

В течение длительного времени лидировало мнение о необходимости использования только специализированных продуктов энтерального питания через гастростому при выключении ротовой полости из пищеварения, как одного из наиболее правильных путей кормления пациента. Энтеральное питание с заданной текстурой – жидкое, текучее, не закупоривает

внутренний диаметр трубки, с известным набором белков, жиров, углеводов и калорийностью [37, 56, 70, 96, 210].

Энтеральное питание в последние десятилетия неуклонно внедряется в практику стационаров, хосписов, домашний уход. Это научно обоснованная система назначения питательных веществ (смесей), вводимых в желудок или тонкую кишку через назогастральный или юнальный зонд или гастро-(энtero-) стому [12, 37, 46, 47, 50, 52, 53, 56, 59, 67, 70, 209, 210, 216, 267, 336, 338, 339]. Под энтеральным питанием подразумевают питание с использованием лечебных рационов и смесей, способных обеспечить возрастные потребности ребенка в основных пищевых веществах. Энтеральное питание, адаптированное к особенностям процессов пищеварения и метаболизма при различных видах патологии, используется в тех случаях, когда обычный путь введения пищи невозможен, либо с целью повышения эффективности лечебного процесса у части больных [12, 37, 46, 47, 50, 52, 53, 56, 59, 67, 70, 209, 210, 216, 267, 336, 338, 339].

Энтеральное питание - эффективный способ купирования БЭН, лечения ряда метаболических расстройств, заместительного питания при заболеваниях печени, почек, синдроме короткой кишки. Питательные смеси делятся на полимерные, олигомерные (полуэлементные), модульные, органспецифические (метаболически направленные) смеси [37, 56, 70]. Олигомерные и полуэлементные смеси на основе гидролизованного белка и среднепечечных триглицеридов усваиваются легко, без участия желчных кислот и панкреатических ферментов. Длительность применения полуэлементных смесей индивидуальна. Если имеет место аллергия к белкам коровьего молока, сое, то глубоко гидролизованный белок будет единственным правильным выбором. Вкусовые качества полуэлементных смесей оставляют желать лучшего, они горькие, но при введении смеси через назогастральный зонд или стому, вкус не важен. Детям с тяжелым нутритивным дефицитом предпочтительно начинать нутритивную поддержку с полуэлементных смесей [37, 44, 46, 47, 50, 52, 53, 56, 59, 67, 96, 153, 165, 210, 216, 324].

Полимерные смеси и большинство метаболически направленных формул содержат цельный белок. Во всех смесях лактоза заменена на мальтодекстрин, иногда с добавлением глюкозы или фруктозы. Состав формул разработан согласно возрастной потребности в отдельных нутриентах. Так, для детей первого года жизни и раннего возраста выделены отдельные продукты, маркированные соответствующим образом [37, 44, 56, 70].

Энтеральное питание может быть бесшлаковым, т.е. не содержать пищевых волокон, либо с пищевыми волокнами. Специализированные продукты энтерального питания могут целиком заменить обычное питание, полноценные по нутриентному составу, при необходимости можно выбрать органспецифическое или метаболически направленное питание с фармакологическими эффектами [37, 56, 70, 153, 206, 208, 209, 210].

Правильно подобранное энтеральное питание решает вопрос полноценной нутритивной поддержки пациента, обладает хорошей текучестью, однако более дорогостоящее, чем протертное питание [63, 97, 268].

Выбор смесей для кормления пациента через гастростому широкий. Этот вид питания в короткие сроки устраняет БЭН, улучшает трофику тканей, способствует раннему заживлению ран, консолидации переломов, нормализует иммунную систему, снижает риск развития системной бактериальной инфекции, способствует более быстрому выздоровлению больных, уменьшает потребление медицинских ресурсов и в связи с этим экономит финансовые расходы [37, 56, 63, 96, 97, 209, 210]. Однако, у 6% гастростомированных пациентов имеет место рефидинг-синдром после резкого перевода с протертого рациона на специализированные энтеральные смеси. Это следует учитывать при переводе на кормление специализированными продуктами энтерального питания и переводить с протертого питания на более высококалорийное питание энтеральными смесями постепенно [70, 238].

## **Смешанное питание: сочетание протертого стола и специализированных продуктов энтерального питания**

В настоящее время смешанное питание или сочетание протертой пищи со специализированными продуктами энтерального питания через гастростому рассматриваются как возможная альтернатива только питанию специализированными смесями. Предупредить или купировать нутритивный дефицит у стомированного пациента позволяет питание специализированными продуктами энтерального питания [63, 97, 268], но при этом есть данные о лучшем микробном биоразнообразии кишки при смешанном варианте кормления пациента [164, 182, 390].

Кормление исключительно протертой пищей ведет к развитию тяжелой БЭН [143, 232, 444, 458]. Золотая середина в выборе пищевого субстрата для кормления стомированного пациента в настоящее время не найдена.

Мнение авторов об использовании для кормления стомированного пациента пищевых субстратов промышленного приготовления (специализированных продуктов энтерального питания) или протертой пищи в настоящее время претерпевает эволюцию [129, 131, 130, 222, 341, 345]. Однако нет клинических рекомендаций, полноценных исследований по соотношению доли смешанного питания протертой пищей и энтеральных смесяй и эффективности такого питания у гастростомированного пациента [28, 35, 59, 70, 85, 341]. В тоже время приняты согласительные документы IDDSI, содержащие технологические карты для приготовления блюд с различной текстурой для пациентов с дисфагией [149, 171, 460]. Влияние натуральных продуктов на микробиом будет описано ниже.

### **Нутритивная поддержка при легкой и средней степени дисфагии.**

#### **Консервативные мероприятия у детей с дисфагией.**

Пациенты с дисфагией легкой и, отчасти, средней степени тяжести могут питаться протертой пищей, но с измененной текстурой и приданием особой позы во время кормления [116, 147]. Модификация пищи и различные способы загущения жидкостей имеют наибольшую комплаентность среди родителей и ухаживающего персонала, начиная с загущения младенческих молочных смесей для искусственного вскармливания детей с синдромом срыгиваний [44, 436]. Загустители эффективны для уменьшения регургитации и улучшения глотательной механики, хорошо переносятся и имеют мало побочных эффектов, но это вид лечения требует тщательного наблюдения за переносимостью питания и адекватностью улучшения симптомов [181]. Загущение пищи и жидкости должно быть стандартизировано под контролем видеофлюороскопии, и надежно устранять аспирацию. В качестве загустителей жидкости или дескриптеров в мировой практике используются тринадцать порошкообразных, гелевых или жидких загустителей и четыре марки коммерчески приготовленных загущенных жидкостей различных производителей [171, 231, 340, 437], среди них чаще встречаются картофельный или кукурузный крахмал [317], ксантановая камедь [303, 382, 467]. Другие вещества вызывают сомнение [114, 405]. Использование крахмала для загущения жидкостей может привести к повышению уровня глюкозы крови и не рекомендовано для пациентов с сахарным диабетом. Консистенцию пищи можно корректировать с помощью блендера, а жидкостей - с помощью «загустителя», например, Resource Thicken Up Clear [48]. Данный загуститель не меняет вкус и цвет пищи, не содержит глютен и не содержит крахмала. Основной компонент для загущения является ксантановая камедь. Ксантановая камедь (E415) разрешена Европейской Комиссией (ЕС) с 1980 как добавка к пище.

Пища, вводимая пациентам с дисфагией, должна иметь определенную температуру, причем подбор ее индивидуален [317]. Пища для больных с дисфагией должна иметь меньшую жесткость, но адекватную вязкость для облегчения жевания, глотания, для защиты от аспирации и уменьшения

остатков пищи в ротоглотке. Использование одного типа загустителя может быть не идеальным, синергетический эффект при смешивании дескриптеров может улучшить вязкостные и эластичные характеристики пищевых продуктов. При этом безопасная для проглатывания пища должна вызывать аппетит у пациента с дисфагией и улучшать сенсорный интерес [252, 280]. Блюда для пациентов с дисфагией с модификацией текстуры должны быть питательны и легки для проглатывания.

Стандартизация подхода к выбору продуктов и блюд для пациентов с дисфагией рассматривается IDDSI [99, 195]. Международный согласительный документ по стандартизации диеты при дисфагии (IDDSI) был предложен в 2016 г. и в настоящее время рекомендован для внедрения во всем мире [99, 195]. Согласно структуре модифицированных блюд IDDSI [310], в диетотерапии дисфагии различают пюреобразную диету, мягко-гладкую диету и мягкую диету. Схема IDDSI для пищевых продуктов и сгущенных жидкостей, используемых для лечения дисфагии у лиц всех возрастных групп во всех медицинских учреждениях. В основании перевернутой пирамиды – обычная еда, которая может быть на столе здорового человека, далее от 7-го до 4-го уровня представлены варианты ее модификации. Пюреобразная пища (гомогенизированное пюре) готовится с помощью блендера. Овощное, фруктовое пюре, муссы, йогурты соответствуют 4–5-му уровням пирамиды IDDSI. При мягко-гладкой консистенции пища однородная, овощи мелко размяты, пюре подается с подливой, рыба или мясо перемолоты или протертты с добавлением соуса (соответствует 6-му уровню пирамиды IDDSI) [310]. Мягкая пища включает пластинчатую рыбу, изделия из мясного фарша, распаренные овощи с добавлением масла, маргарина (соответствует 7-му уровню пирамиды IDDSI). Уровень 7 – это переходные блюда, представленные обычными продуктами с особыми текстурными свойствами, которые легко жевать, и при воздействии влаги (например, слюны) или изменении температуры они быстро меняют свою текстуру, пересекая границы между уровнями. Жевание

является отправной точкой пищеварения, после пережевывания пищи механизм глотка отличается от такового при глотании жидкой пищи [171, 252, 310]. Переход с уровня на уровень в употреблении блюд необходимо проводить под контролем специально обученного клинического логопеда и с проведением трехглотковой пробы [14, 29].

Для пациента и лиц, ухаживающих за ним, приверженцев натурального протертого питания, необходимо предложить выбор блюд с модифицированной текстурой, способной легко преодолевать барьер «нарушенного» глотка [48, 341].

Для преодоления нутритивного дефицита можно использовать специализированные продукты для пациентов с дисфагией, предлагаемые, с разным уровнем загущения: в виде сиропа, жидкого заварного крема, йогурта и крема. Эти гиперкалорийные высокобелковые продукты с полным набором нутриентов, витаминов и минералов и повышенной вязкостью готовы к употреблению, могут заменить один из приемов пищи [36, 70].

Традиционно основными потребителями блюд с модифицированной текстурой являются люди пожилого и старческого возраста. Дисфагия прогрессирует с развитием саркопении [458], причем сложно определить причину и следствие в этом континууме [118]. При помощи специалистов по кормлению у большинства пациентов при приеме загустителей наблюдается симптоматическое улучшение.

## **Позиционирование**

Во время кормления пациент должен бодрствовать, сидеть или находиться с поднятым не менее, чем на 75° изголовьем кровати, ноги желательно опустить, при возможности согнуть в тазобедренных и коленных суставах. Необходимо оценить степень усталости пациента во время глотания и давать ему достаточно времени для восстановления сил после глотка [29].

## Нутритивная поддержка пациента с саркопенией

Диетическая коррекция пациента с саркопенией перекликается с терапией пациента с тяжелой дисфагией, нуждающегося в энтеральной поддержке. Однако, есть ряд инновационных теорий, апробированные как на экспериментальных животных, так и запатентованные методики, примененные у пациентов.

На экспериментальных животных показано, что фактор роста фибробластов 19 (FGF19) оказывает гипертрофическое воздействие на скелетные мышцы и улучшает мышечную массу и силу в мышиных моделях с атрофией мышц. Столкнувшись с отсутствием терапевтических средств для лечения двигательных дисфункций при ДЦП, Pereira SDC с соавторами проверили гипотезу лечения FGF19 деградации мышечной ткани в экспериментальных моделях ДЦП на крысах. Результаты вмешательства с рекомбинантным FGF19 показали возможность восстановления скелетно-двигательной и локомоторной дисфункции [228]. Возможно, это будет одним из эффективных способов терапии саркопении в будущем.

У саркопенического пациента снижена анаболическая реакция на пищевые аминокислоты и белки, в аналогичной степени наблюдаемая у маломобильных пациентов с дисфагией [167]. Однако рекомендации по питанию при саркопении в основном касаются учета адекватного потребления белка и адекватного статуса витамина D. Учитывая роль недостаточного питания в патофизиологии саркопении, адекватное потребление энергии важно для предотвращения потери мышечной массы [167]. Исследование рациона питания в большой когорте показало, что потребление белка уменьшается с возрастом. У лиц с саркопенией наблюдалось более низкое потребление диетического белка по сравнению с лицами без саркопении. Адекватное потребление белка с пищей может быть ключевым фактором для поддержания массы скелетных мышц у людей с ДЦП [167].

Не только белковое обеспечение, но и состояние микробиома кишечника важны для профилактики саркопении, однако для изучения влияния кишечного микробиома на саркопению требуются дальнейшие исследования [18]. При этом, запатентован способ увеличения мышечной массы, включающий введение млекопитающему композиции, содержащей бактерию из рода *Bifidobacterium* или смесь таких бактерий и один или несколько пребиотиков и/или волокон, где за счет введения композиции мышечная масса у млекопитающего увеличивается [80].

### **Влияние пищевого субстрата и способа питания на микробиом пациента**

Исследование микробиома кишечной трубы проводились неоднократно. Раньше использовали культуральные методы [182, 239, 243], взаимосвязи между изменениями микробиома кишечника и выбором пищевого субстрата не проводили. В последнее время, с развитием генетических методов изучения микробиоты, появились публикации о биоразнообразии микробов в разных отделах кишечной трубы в зависимости от получаемого пищевого субстрата пациентом [163, 434].

Учитывая изменение естественного пассажа пищевого комка из ротовой полости по кишечной трубке, использование специализированного энтерального питания, можно предположить изменение микробиома в разных отделах желудочно-кишечного тракта. Содержащиеся в слюне муцины, лизоцим, нуклеазы, иммуноглобулины, факторы свертываемости крови и антитромбопластины, антитромбины, способствуют как начальному перевариванию пищи, так и защите слизистой оболочки ротовой полости и пищевода [70]. При питании через зонд или стому выключается пищеварение в ротовой полости, отсутствует воздействие ферментов слюны и контакт с микробиомом ротовой полости, не происходит полноценной стимуляции всех процессов пищеварения [5, 35, 37, 70].

Биоразнообразие микробиома ротовой полости значительно снижается в ранние сроки после прекращения питания через рот. В полости рта здоровых людей число бактерий рода *Veilonella* должно быть примерно равно числу бактерий рода *Streptococcus*. У детей, не получающих питание через рот, выявлено значительное снижение в слюне вейлонелл. Считается, что за счет катаболизма образованной стрептококками молочной кислоты вейлонеллы могут оказывать противокариозное действие [43]. Этот факт подтверждается частым развитием кариеса у детей с гастростомами на фоне отсутствия введения питательных веществ через рот. Увеличение бактерий рода *Porphyromonas* в 2 раза зафиксировано в группе детей с гастростомами. Этот представитель микробиома ротовой полости увеличивается при различных гнойно-воспалительных процессах ротовой полости [292]. Снижение уровня pH до 4,5 за счет избытка молочной кислоты - еще один фактор развития кариеса у пациента, не получающего питание через рот. Защищает от излишнего закисления *Leptotrichia*, количество которой значительно снижено у детей с гастростомами [43].

Согласно многочисленным исследованиям, включенными в базу данных микробиома ротовой полости человека (HOMD, [www.homd.org](http://www.homd.org)) насчитывается более 700 таксонов в 16 филах, а именно *Absconditabacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Chlamydiae*, *Chlorobi*, *Chloroflexi*, *Cyanobacteria*, *Euryarchaeota*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Gracilibacteria*, *Proteobacteria*, *Saccharibacteria*, *Spirochaetes*, *Synergistetes*, *WPS-2* [423]. По данным литературы наиболее часто встречающимися бактериями ротовой полости у лиц с неврологическими нарушениями, дисфагией и установленной гастростомой являются *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas* и *Streptococcus pneumoniae*, *Fusobacterium*, *E.Coli*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Capnocytophaga*, *Propionibacterium*, *Actinobacillus*, *Actinomyces emtcomitans*, *S.epidermidis* и *S.saprophyticus*, *Campylobacter rectus*, дрожжи [156, 342]. При этом, микробиом ротовой полости гастростомированного пациента изучен

мало, как и влияние длительности стояния гастростомы на него [286]. Своевременная и качественная гигиена полости рта гастростомированного пациента предотвращает воспалительные процессы, а также избыточное отложение зубного камня [19, 166, 219, 367, 423]. Доказано влияние на микробиом количества и качества потребляемой перорально пищи, массогастростовых прибавок [161], количества слюноотделения и медикаментозной терапии [388].

На протяжении последних десятилетий утверждалось мнение о необходимости кормления стомированного пациента специализированными продуктами энтерального питания из-за отсутствия контаминации [37, 70]. Гастростома является открытой системой, непосредственно контактирующей с микробиомом кожи, что тоже изменяет биоразнообразие микробов в желудке. Происходит инфицирование самого девайса – трубки, часть из патогенов (*Candida spp.*) имеют инвазивный рост [317].

В отсутствие естественного пассажа пищи и обсеменения пищевого комка в ротовой полости изменяется микробиом желудка. В 1981 году, за несколько месяцев до открытия *H. pylori*, в медицинской литературе сообщалось, что большое количество кислотоустойчивых штаммов бактерий обнаружены в желудке, среди которых *Streptococcus*, *Neisseria* и *Lactobacillus*. Данные микроорганизмы могут попасть в желудок из полости рта и путем рефлюкса из двенадцатиперстной кишки. Более 65% филотипов, идентифицированных в желудке, были описаны во рту человека [179]. Следовательно, такие виды бактерий, как *Veillonella*, *Lactobacillus* и *Clostridium*, которые обнаруживаются в желудочном соке, могут являться транзиторной флорой [176]. Исследователями было обнаружено, что в желудочном соке доминируют филы *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, а в образцах слизистой оболочки желудка - *Firmicutes* и *Proteobacteria* [319]. Кроме того, выявление штаммов бактерий традиционными культуральными методами не позволяет обнаружить все биоразнообразие желудочной микробиоты, поскольку более 80% микроорганизмов непригодны для

культивирования [120, 180]. В последнее время развитие молекулярных методов, основанных на выделении генов 16S рРНК, таких как флуоресцентная гибридизация *in situ*, дот-блот-гибридизация с рРНК-мишенью, гель-электрофорез, клонирование и секвенирование рДНК облегчило идентификацию и классификацию желудочно-кишечных бактерий [233].

Впервые в 2006 году была проанализирована микробиота слизистой оболочки желудка 23 здоровых взрослых субъектов с использованием 16S рДНК [319]. Было выделено 1056 видов бактерий (не-*H. Pylori*), 127 филотипов и пять доминирующих родов (*Streptococcus*, *Prevotella*, *Rothia*, *Fusobacteriales* и *Veillonella*). Несколько годами позже, Li et al. проанализировали микробиоту желудка 10 здоровых субъектов путем клонирования и секвенирования 16S рРНК и выявлено 1223 не-*H. pylori*, 133 филотипа и пять доминирующих родов (*Streptococcus*, *Prevotella*, *Neisseriae*, *Haemophilus* и *Porphyromonas*) [122]. В 2013 году, Engstrand с соавторами исследовали микробиоту желудка 13 здоровых испытуемых методом пиросеквенирования, выявив 200 филотипов и пять доминирующих родов (*Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia*, *Pasturellacea*) [204]. Состав микробиома желудка зависит от диеты [17], приема лекарственных препаратов [281, 417], наличия хронических заболеваний желудка [406, 452], колонизации *H. Pylori* [160, 328].

Gallagher K с соавторами методом 16S рРНК секвенирования исследовали влияние смешанной энтеральной диеты на состояние кишечного микробиома у детей, получающих питание через гастростому. Более 75% необходимой энергоценности рациона дети получали специализированными продуктами энтерального питания, с целью эксперимента в течение месяца были переведены на питание протертой пищей. Калорийность блендированной диеты, по сравнению со специализированным коммерческим питанием пришлось увеличить на 50%. На питании протертой пищей уменьшились гастроэнтерологические жалобы на срыгивание и рвоты,

консистенция и частота стула остались неизменными, но увеличилась необходимость использования смягчителей стула. Бактериальное разнообразие и богатство образцов микробиоты стула выросло на питании протертой пищей, а относительная численность *Proteobacteria* снизилась [132, 232].

В исследовании микробиома у длительно (6 месяцев) питающихся специализированными продуктами энтерального питания гастростомированных пациентов выявили [182] глубокое дисбиотическое состояние, при котором противовоспалительные таксоны были сильно истощены (семейства *Clostridiales* из *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, *Faecalibacterium* spp. и *Gemmiger* spp.), в то время как известные патобионты (*Gammaproteobacteria* и *Klebsiella*) или новые патогенные микроорганизмы (например, *Synergistales*, *Cloacibacilli* и *Fusobacterium*) превалировали. При этом, перевод на питание протертой пищей увеличил биоразнообразие микробиоты стула, при относительном снижении численности *Proteobacteria* [132]. Исследователи сделали вывод о значительном влиянии специализированных продуктов энтерального питания на таксономический состав кишечного микробиома у гастростомированных детей с неврологической патологией. Не исключено, что помимо фактора пищевого субстрата, у этих пациентов имеет место влияние лекарственной терапии, незрелость центральной нервной системы, отсутствие физической активности. [182].

Микробные сообщества влияют на клеточные реакции и формируют многие аспекты физиологических и патофизиологических процессов в организме [24, 25, 26, 415, 420, 421, 447]. Выключения из системы пищеварения ротовой полости, применение искусственного, заведомо стерильного пищевого субстрата отложило отпечаток на микробиом кишечной трубки stomированного пациента [319, 342, 423, 447, 461]. Уменьшение микробного сообщества и замещение его на условно - патогенные или заведомо патогенные штаммы усугубляет нутритивный

дефицит [422]. В тоже время подтверждено истощение *Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia inulinivorans*, а также *Alistipes shahii*, видов, известных своей метаболической способностью продуцировать КЦЖК у саркопенических пациентов. Кроме того, выявлено истощение генов, участвующих в синтезе КЦЖК, биотрансформации каротиноидов и изофлавонов, и взаимопревращении аминокислот [390, 422].

При выборе натуральных продуктов для кормления через гастростому необходимо учитывать соотношение белков, жиров и углеводов в рационе. Рацион с избытком белка способствует гнилостному брожению в кишечнике, изменению кишечного микробиома с увеличением *Bacteroides* spp., *Alistipes* spp. и *Bilophila* spp., и снижением количества полезных бактерий *Lactobacillus* spp., *Roseburia* spp. и *E. rectale* [124]. Биоразнообразие влияет на выделяемые метаболиты, которые формируют кишечную проницаемость для обладающих воспалительным потенциалом аллергенов и бактериальных липополисахаридов [124]. Смешанное белковое питание из сывороточных белков и говядины в сочетании с физической нагрузкой увеличивают продукцию аммиака и КЦЖК микробиомом кишечника после 10-недельного приема [470]. При этом, дотации только сывороточным белком в течение восьминедельного периода на группу взрослых не выявили значимых различий микробиома [429]. Вероятно, это слишком короткий период воздействия. Белковые добавки обычно используются для профилактики и лечения саркопении. Сравнили состав кишечных бактерий в слепой кишке у лабораторных крыс, которых кормили белками из белого мяса (курица и рыба), красного мяса (говядина и свинина) и других источников (казеин и соя). Выявлено большее количество *Lactobacillus* в группе, получавшей белое мясо, чем в группе, получавшей красное мясо или не мясные белки. В целом, отмечено снижение бактерий, производящих бутират, после добавления белка мышам; но авторы не исключают погрешности в проведении экспериментов [470]. Объяснением таких результатов может быть наличие гетероциклических аминов и гликанов, полученных из красного мяса. Эти

биологически активные вещества могут способствовать воспалению в кишечнике, особенно у лиц с инсулинерезистентностью. L-карнитин, присутствующий в красном мясе метаболизируется до оксида триметиламина, и может привести к увеличению частоты атеросклероза и ожирения [278]. Метаболит триметиламин, вырабатываемый бактериями из мяса и других продуктов, включая яйца, рыбу и ракообразных, содержащих фосфатидилхолин или L-карнитин, превращаясь в N-оксид триметиламина участвуют в метаболизме липидов и всасывается в скелетных мышцах. Есть данные о снижении общего триметиламина и общего креатина у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна [247].

Ферментация молочных продуктов происходит путем молочнокислого брожения посредством грамположительных бактерий вида *Lactobacillus*. *Lactobacillus* устойчивы к солям желчи, способны ингибировать кишечные патогены за счет выработки молочной кислоты, бактериоцинов и перекиси водорода. В тоже время, ферментированная сыворотка и сырный белок приводят к снижению популяции *Bacteroides fragilis* и *Clostridium perfringens*, увеличению выработки ацетата и большему биоразнообразию лактобацилл и бифидобактерий [278].

Растительные белки в рационе способствует более высокому содержанию *Bifidobacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus bromii*, *Lactobacillus* и *Roseburia*, в отличие от *Bacteroides*, *Alistipes*, *Bilophila* и *Clostridium perfrigens*, обнаруживаемых в основном при преобладании животных белков [278]. У вегетарианцев, предпочитающих соевый белок определяли *Bacteroidetes* и *Bifidobacterium* в просветном микробиоме [278]. Высокое потребление горохового белка способствует более высокой продукции *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и КЦЖК, подавляет секрецию воспалительных цитокинов: IL-6, TNF- $\alpha$ , и улучшает экспрессию интерлейкина-10 и гомеостаз глюкозы [278]. В эксперименте на лабораторных животных, получавших белок из морепродуктов, было обнаружено большее содержание

КЦЖК, повышенный уровень таурина и меньшее количество протеобактерий (*Helicobacter*) [278].

Преимуществом питания протертой пищей для стомированного пациента является содержание пребиотиков и фитонутриентов из фруктов и овощей [390, 415]. Включение в рацион пищевых волокон вызывает целый ряд метаболических эффектов, включая снижение системного воспаления за счет регуляции экспрессии цитокинов, в первую очередь интерлейкина-18, улучшения окисления жиров и чувствительности к инсулину [278]. Низкое потребление пищевых волокон связано с меньшим разнообразием микробиома и количеством антипатогенных бактерий и дефицитом производства КЦЖК [196]. Источником клетчатки являются зерновые, овощи, фрукты, орехи, увеличение которых в рационе иногда приводит к негативным для здоровья последствиям (метеоризм, флатуленция, диарея) [87]. Поскольку снижение функции кишечника связано с системным воспалением, косвенной стратегией для уменьшения атрофии мышц может быть введение про-, пре- и синбиотиков [417].

На фоне питания протертой больничной пищей, наблюдалось снижение количества лимфоцитов, гемоглобина, эритроцитов и повышение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови, снижался уровень зонулина, что свидетельствовало о снижении проницаемости кишечного барьера [291]. Зонулин - один из маркеров барьерной функции кишечника, который можно определить и в крови в стуле, синтезируется в печени, эпителиальных клетках кишечника и может быть выделен из мембранных комплексов, который образует плотные соединения в апикальной части эндотелия кишечника [426]. Зонулин способен обратимо повышать проницаемость кишечной стенки, изменяя структуру плотных контактов (tight junction) боковых поверхностей клеток кишечного эпителия. Секретированный в просвет ЖКТ зонулин, посредством активации рецепторов эпидермального фактора роста индуцирует процесс «открытия» эпителиальных соединений и повышая проницаемости внекишечного

эпителия, а именно сосудистого эндотелия [294]. Зонулин кала больше отражает кишечную секрецию этого белка. Известными эффективными индукторами секреции зонулина в кишечнике являются бактерии и глиадин. Физиологическая роль зонулина предположительно связана с регуляцией перемещения жидкости, макромолекул, лейкоцитов и защитой от бактериальной колонизации путем увеличения секреции воды в просвет кишечника и «вымывания» микроорганизмов, а также посредством стимуляции иммунного ответа. Патологическое повышение секреции зонулина может вести к избыточному и нерегулируемому парацеллюлярному проникновению чужеродных антигенов через эпителиальный барьер кишечной стенки, что может играть роль в патогенезе некоторых заболеваний. Дисрегуляция зонулинового пути может быть причиной синдрома повышенной проницаемости кишечника («leak gut» – «протекающий кишечник»). Дисфункция плотных контактов кишечного эпителия ассоциирована с пищевой аллергией, желудочно-кишечными инфекциями, аутоиммунными заболеваниями, воспалительными заболеваниями кишечника [61, 332]

Увеличение патобионтов в просвете кишечника может провоцировать увеличение проницаемости слизистой оболочки кишечника. При этом увеличивается абсорбция бактериальных метаболитов, активируя воспалительную реакцию и в конечном итоге приводя к увеличению циркулирующих уровней провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- $\alpha$  [105, 247, 251, 259, 390, 400]. Таким образом, формируется замкнутый круг изменения микробиома кишечной трубки, провоцирующего истощение мускулатуры с развитием БЭН по типу саркопении или кахексии, которые будут усугублять истощение самого микробиома.

В контролируемом рандомизированном перекрестном исследовании изучали влияние двух 3-х недельных периодов потребления 200 г вареной брокколи на микробиом кишечного тракта у здоровых добровольцев. Улучшилось бета-разнообразие ( $p=0,03$ ), уменьшились *Firmicutes* на 9% ( $p$

=0,05), увеличились *Bacteroidetes* на 10% ( $p=0,03$ ) и увеличились *Bacteroides* на 8% по сравнению с контролем ( $p=0,02$ ). Наиболее сильный эффект был среди участников с индексом массы тела  $<26$  кг/м<sup>2</sup> [141].

В исследовании Xu D с соавторами потребление в пищу овса значительно увеличило численность *Akkermansia muciniphila* и *Roseburia*, а также относительную численность *Dialister*, *Butyrivibrio* и *Paraprevotella* и уменьшило количество неклассифицированных *f-Sutterellaceae*. Выявлены эффекты на метаболическом уровне: на липидограмму и концентрации масляной и валериановой кислоты. *Akkermansia muciniphila*, *Roseburia*, *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii*, а также КЦЖК в плазме коррелировали с изменениями липидов в плазме, вызванными приемом овса. Вероятно, пребиотическая активность овса в модуляции кишечного микробиома может способствовать снижению уровня холестерина и холестерина низкой плотности и оказывать пребиотическое действие на микробиом кишечника [430]. Производство КЦЖК происходит в основном за счет потребления неперевариваемых углеводов или пищевых волокон во время бактериальной ферментации в толстой кишке. Конечным звеном ферментации будут ацетат, пропионат и бутират примерно в соотношении 60:20:20 соответственно [278, 415].

В эксперименте на лабораторных мышах инулин в сочетании с микробной трансплантацией улучшал выносливость, но не увеличивал мышечную массу [425]. Источником инулина выступал нанопузырчатый куркумин в высоких дозах, способный изменить соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes*. Именно соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* играет положительную роль в развитии мышц [425]. Особенно отчетливо это проявилось у потомства мышей, получавших с питанием пребиотики во время беременности [425]. После 13 недель приема смеси инулина и фруктоолигосахаридов пожилыми людьми с саркопенией в возрасте 65 лет и старше улучшилась мышечная сила и уменьшилась утомляемость. Действие пребиотиков опосредовано через влияние микробиома на иммунную

функцию организма, способствует росту полезных бактерий, подавляет рост патогенов и снижает уровень других провоспалительных цитокинов [301, 390, 415]. У экспериментальных животных на фоне приема модифицированных крахмалов увеличилось соотношение бифидобактерий, лактобацилл и бактероидов, снизилась потеря костной массы после овариэктомии [384]. В эксперименте у пожилых мышей, получавших спирулину, цианобактерию, используемую в качестве пищевой добавки, наблюдалось снижение системных биомаркеров воспаления и окислительного стресса [390].

Пребиотики посредством микробов стимулируют продукцию КЦЖК (ацетат, пропионат и бутират), повышают их уровни и в кишечнике, и в сыворотке, а также снижают pH кишечника. В кислой среде большинство минералов, таких как магний и кальций, становятся более растворимыми; улучшается их усвоение. Бутират действует как фактор роста энтероцитов и колоноцитов. Полученные из пробиотиков КЦЖК регулируют количество и функцию регуляторных Т-клеток в толстой кишке, тем самым контролируя воспаление [390]. Таким образом, независимо от измельчения пищи, важен ее качественный состав. Преимуществом питания протертой смешанной пищей является именно сохранение и преумножение микробиома, обладающего противоспалительными свойствами. Однако современная задача в разработке рационов для стомированного пациента состоит в сочетании нормализации нутритивного статуса и сохранении микробиома, разрыва замкнутого круга саркопении. Консенсус в выборе лучшего питания пока не найден.

## ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Общая характеристика пациентов с дисфагией и дизайн исследования

В период с 2014 по 2022 год на базе Клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ (главный врач Резник В.А.), в Санкт-Петербургском государственном бюджетном стационарном учреждении социального обслуживания Дом-интернат для детей с отклонениями в умственном развитии № 4 (директор Алексеенко А.А.) и ДДИ Новодвинска Архангельской области (директор Тараканова Н.А.) проводилось обследование нутритивного статуса и эффективности диетической коррекции детей с дисфагией. В рамках НИР (номер гос. учета НИОКТР AAAA-A18-118113090077-0 от 30.11.18) «Скрининг нутритивного статуса у детей с соматической, хирургической и неврологической патологией, возможности коррекции» были подписаны договора о сотрудничестве с ДДИ №4 Павловска, ДДИ Новодвинска Архангельской области с 2018.

Проанализирован 1501 случай дисфагии у детей от рождения до 18 лет. Создана база данных «Реестр детей, страдающих дисфагией» (№2023621033, 29.03.2023). Диагноз дисфагия устанавливался на основании анамнеза и клинической картины. Критерии диагностики дисфагии, представленные в клинических рекомендациях: хронометрированный тест с проглатыванием, рентгеноскопическое исследование процесса проглатывания, использовались у пациентов старшего возраста, не имеющих грубых ментальных нарушений [28, 29]. У детей раннего возраста и пациентов с неврологической патологией диагноз дисфагии устанавливали по шкале EDACS [192] и/или трехглотковой пробой совместно с клиническим логопедом [15, 29]. В подавляющем большинстве случаев у детей встречалась орофарингеальная дисфагия (85%); пищеводная диагностирована в 3% и смешанный вариант дисфагии – в 12% случаев.

Орофарингеальная дисфагия диагностировалась на основании шкал EDACS и оригинальной анкеты (приложение 3), в которой использовались элементы шкалы EDACS и PAS [15, 28, 29, 192]. Пищеводная дисфагия подтверждалась не только субъективными (по наличию специфических жалоб пациентов), но и объективными методами исследования (ФЭГДС). Смешанный вариант дисфагии диагностировался, если у пациента выявлялись ГЭР по данным ФЭГДС и ответы на оригинальную анкету были положительными.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Информированное согласие законные представители пациента подписывали перед началом исследования. Все процедуры, проводимые в рамках настоящего исследования, были безопасны как для субъектов исследования, так и для исследователей, персонала подразделений, окружающей среды. В ходе исследования соблюдены нормы действующего законодательства, нормативных актов, регулирующих документов. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта».

Критерии включения в исследование: подтвержденный диагноз дисфагия и наличие информированного согласия. Критерии исключения – несоответствие клинических симптомов диагнозу дисфагия, отказ от исследования или отсутствие информированного согласия.

**На первом этапе** производился набор пациентов с дисфагией (1501 пациент в возрасте от 6 месяцев до 18 лет) и анализ этиологической структуры дисфагии, а также определялась наиболее репрезентативная выборка (пациенты с ДЦП-1328 детей).

Анализ структуры пациентов с дисфагией представлен в таблице 2.1

Таблица 2.1- Причины возникновения дисфагии у обследованных пациентов

Основная патология		Количество детей, n (%)	Количество мальчиков, n, %	Средний возраст, лет (Q1-Q3)
Патология ЦНС	ДЦП с дисфагией	1328 (88,5%)	707 (53,2%)	8,5 (5,0-13,0)
	Генетическая патология ЦНС	37 (2,5%)	23 (62,2%)	9,7 (8 - 13)
	Органическая патология ЦНС	77 (5%)	40 (52%)	9,1 (3,1 - 14)
ВПР	Пороки развития ЛОР – органов	22 (1,5%)	12 (54,5%)	2,49 (0,4 -2,1)
	Атрезия пищевода	12 (0,8%)	7 (58,3)	3,9 (0,9 – 6,3)
Острые состояния	Постожоговые стриктуры пищевода	10 (0,7%)	6 (60%)	3,36 (2 – 3)
	Постинфекционное поражение ЦНС	4	(1%)	2 (50%)
	Травмы ЦНС (ДТП, кататравма)	7		3 (42,9%)
	Постинсультные состояния	1		1 (100%)
	Вегетативное состояние	3		1 (33,3%)
Итого		1501 (100%)	802 (53,4%)	
Var / Переменная		ANOVA F-test	Non-parametric test	Bartlett's test for equal variances
Для переменной возраст		7.46*** (p=0,000)	33.37*** (p=0,000)	5.83 (p=0,559)

Как следует из таблицы, средний возраст пациентов значимо отличался в группах в зависимости от причины дисфагии.

Реже всего дисфагия была связана с так называемыми «острыми состояниями». Среди них присутствовала группа из 10 детей с послеожоговыми стриктурами пищевода. У них отмечалась пищеводная дисфагия. 7 пациентов получали питание через гастростому; длительность стояния гастростомы варьировалась от нескольких дней до нескольких лет. Трое детей госпитализировались повторно для бужирования; эти пациенты получали питание через рот. Пациенты получали чаще всего смешанное блендированное питание из натуральных продуктов и специализированные

продукты энтерального питания. Объем и калорийность пищи соответствовали возрастной норме. Учитывая, что большинство детей получили ожоги ввиду несчастного случая и гастростома у них была установлена своевременно, нутритивный статус у большинства этих пациентов был удовлетворительный. БЭН (критерии ее диагностики будут описаны ниже) развивалась постепенно, и ее степень не превышала легкую (2 детей) или среднетяжелую (3 ребенка). В среднем дефицит массы тела у пациентов с послеожоговыми стриктурами пищевода составлял 13,8%. Все дети получили оперативное лечение – замещение стриктуры пищевода трансплантатом- участком резецированной толстой кишки.

Среди детей с посттравматическим поражением ЦНС ( $n=7$ ) у 5 пациентов диагностирована орофарингеальная дисфагия и у 2 смешанная форма. Шестеро детей получали питание через зонд, и только 1 пациент питался через гастростому. Тяжелая степень БЭН выявлена только у двоих пациентов, получающих длительное зондовое питание смешанной блендированной пищей. Дети с постинфекционным поражением ЦНС со смешанной дисфагией ( $n=4$ ) получали питание через зонд в 3 случаях и в одном случае - через гастростому. У всех пациентов диагностирована БЭН от легкой до средней степени тяжести. Пациенты с вегетативным состоянием ( $n=3$ ) на фоне осложнений основного заболевания (сахарный диабет с кетоацидозом и системная красная волчанка) имели смешанную дисфагию. Двое больных получали зондовое питание и один питался через гастростому. В случае длительной экспозиции назогастрального зонда у двух детей сформировалась тяжелая степень БЭН. Мальчик с постинсультной смешанной дисфагией получал блендированную пищу из различных продуктов на фоне позиционирования (принятия полусидячего положения, препятствующего регургитации пищи), при этом он имел БЭН средней степени тяжести.

Более часто дисфагия была связана с наличием врожденных пороков развития пищевода или ЛОР-органов. Группу из 22 (1%) пациентов с

патологией ЛОР органов составили дети с ларингомаляцией (12) и пациенты со стенозом гортани (10), демонстрировавшие клинику дисфагии. У 18 пациентов диагностирована орофарингеальная дисфагия, и у 3 смешанная форма. Дети раннего возраста, как правило, получали питание через назогастральный зонд с последующим переходом к питанию через гастростому. Двое двухлетних детей получали через гастростому базовую молочную смесь, не соответствующую возрасту. Трехмесячного ребенка кормили из бутылочки базовой молочной смесью. Учитывая позднюю диагностику данной патологии, неоднократные госпитализации по поводу аспирационной пневмонии, у трети этих пациентов встречалась тяжелая степень БЭН (у 8 пациентов). Дефицит массы тела составлял от 30 до 43% по отношению к длине тела. У 5 пациентов диагностирована легкая степень БЭН. Удовлетворительный нутритивный статус демонстрировали только 4 детей: двое стомированных и 2 питающихся через назогастральный зонд адекватно подобранный пищей.

Отдельно выделяли пациентов с атрезией пищевода (п-12), которые имели эзофагеальную дисфагию. Дети грудного и раннего возраста при поступлении в клинику получали питание через назогастральный зонд – 1 ребенок, 7 детей питались через гастростому. У 4 пациентов старшей возрастной группы гастростомы были удалены, пациенты поступали в стационар для контроля состояния трансплантата пищевода участком толстой кишки. Они получали питание через рот. Учитывая оперативную диагностику порока и ранний старт питания посредством питательной трубки у этих детей, как правило, диагностировалась легкая и средняя степень БЭН. С легкой степенью БЭН выявлено 5 детей, среднетяжелая степень БЭН выявлена у 4 детей. С тяжелой степенью БЭН был только 1 ребенок раннего возраста, питающийся через гастростому протертой пищей. Его рацион был дефицитным по энергоценности и белково-жировым компонентам.

Подавляющее число пациентов с дисфагией имели неврологические заболевания. Дети с генетической патологией (синдром Дауна, синдром

Рассела-Сильвера, неверифицированный генетический синдром) в большинстве случаев (36 из 37 пациентов, 97,3%) демонстрировали орофарингеальную дисфагию, и у 1 пациента был смешанный вариант с пищеводной дисфагией. В этой группе 5 (13,5%) детей получали питание через гастростому, 26 (70,2%) пациентов питались через назогастральный зонд, и 6 человек с легкой дисфагией получали загущенную блендинированную пищу с ложки. В этой группе детей БЭН тяжелой степени встречалась у 11 пациентов (29,7%). БЭН средней степени тяжести диагностирована у 14 (38%) пациентов. Легкая степень БЭН была у 5 (13,5%) детей. Удовлетворительный нутритивный статус демонстрировали 7 детей.

В группе из 77 детей с органической патологией ЦНС у 65 (84,4%) диагностирована орофарингеальная дисфагия. У 12 (15,6%) детей диагностирована смешанная форма с эзофагеальной дисфагией. Питание загущенной блендинированной пищей получали 28 (35,8%) детей, зондовое питание – 31 (39,7%) и питание через гастростому - 19 (24,5%) пациентов. Тяжелая степень БЭН выявлена у 13 (16,8%) детей. Средняя степень БЭН диагностирована у 17 (22%) детей. Легкую степень БЭН демонстрировали 24 (31%) детей. Надо отметить, что в этой группе 4 (5%) гастростомированных детей с орофарингеальной дисфагией имели избыточную массу тела.

Преобладающей среди детей с дисфагией и неврологической патологией были дети с ДЦП - 88,5% всей выборки. Именно поэтому **на втором этапе** нашего исследования мы рассматривали проблемы нутритивного статуса при дисфагии на примере однородной и репрезентативной группы пациентов с дисфагией на фоне основного диагноза ДЦП. В качестве группы сравнения использовали группу пациентов аналогичного возраста и пола, страдающих только ДЦП, без дисфагии ( $n=212$ ).

Для оценки взаимосвязи показателей физического развития, компонентного состава тела и лабораторных маркеров нутритивного статуса в зависимости от характера получаемого питания все пациенты с дисфагией были дополнительно распределены на 4 группы.

Группу № 1 составили 855 (64,4%) пациентов, питающиеся самостоятельно протертой (блендиованной) пищей.

В группу № 2 вошли 203 (15,3%) ребенка, питающиеся через назогастральный зонд.

В группу № 3 включено 228 (17,2%) гастростомированных пациентов. Создана база данных «Реестр гастростомированных пациентов детского возраста» (№2023621032, 29.03.2023). Установка гастростом проводилась в соответствии с методиками, разработанными совместно с хирургами: «Приспособление для формирования внутреннего каркаса искусственных свищев желудка и тонкой кишки» (патент на изобретение № 2730978 С1, 26.08.2020. Заявка № 2019137067 от 18.11.2019); «Приспособление для проведения гастростомической трубки» (патент на изобретение № 2669483 от 26.06.2017); «Способ формирования наружного свища желудка для питания у больных с тонкой передней брюшной стенкой» (патент на изобретение №2745655 С1, 30.03.2021. Заявка № 2020120252 от 11.06.2020.); «Приспособление для наружной фиксации питательной трубки в просвете искусственных свищев желудка и тонкой кишки» (патент на изобретение №2759574 С1, 15.11.2021. Заявка № 2020144356 от 30.12.2020).

В группу № 4 вошли 42 ребенка (3,1%), которые ели из бутылочки с соской.

Группу сравнения (5 группу) составили 212 пациентов с ДЦП без дисфагии, получавших физиологическое питание по возрасту. Изучаемые признаки и количество обследованных пациентов в изучаемых группах детей представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 - Изучаемые признаки и количество обследованных пациентов в группах детей с ДЦП

Изучаемая группа	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	Итого
Изучаемый признак						
Количество детей, n (%)	855 (55,5%)	203 (13,2%)	228 (14,8)	42 (2,7)	212 (13,8)	1540 (100)

## Продолжение таблицы 2.2

Изучаемая группа	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	Итого
Изучаемый признак						
Скрининг: EDACS / оригинальная анкета, п	815	183	215	40	205	1458
Физическое развитие, п	855	203	228	42	212	1540
Окружность запястья, п	667 (50.2%)	184 (13.84%)	218 (16.39%)	32 (2.4%)	181 (85.37%)	1282 (83.14%)
Окружность плеча, п	389 (29.25%)	128 (9.62%)	78 (5.86%)	24 (1.8%)	148 (69.81%)	767 (49.74%)
Окружность талии, п	281 (21.12%)	87 (6.54%)	57 (4.28%)	8 (0.6%)	81 (38.2%)	514 (33.53%)
Окружность бедра, п	251 (18.87%)	88 (6.62%)	53 (3.97%)	7 (0.53%)	83 (39.15%)	482 (31.25%)
Окружность груди, п	509 (59,5%)	112 (55,2%)	164 (72%)	24 (57,1%)	111 (52,4)	920 (59,7%)
Биоимпедансометрия, п	518 (38.95%)	150 (11.28%)	203 (15.26%)	25 (1.88%)	111 (52.36%)	1007 (65.31%)
Лабораторная диагностика						
Клинический анализ крови, п	505 (38%)	77 (5.79%)	72 (5.41%)	27 (2.03%)	66 (31.13%)	747 (48.44%)
АЛТ, АСТ, п	505 (38%)	77 (5.79%)	72 (5.41%)	27 (2.03%)	66 (31.13%)	747 (48.44%)
Общ белок, п	234 (17.59%)	30 (2.26%)	23 (1.73%)	7 (0.52%)	20 (9.43%)	314 (20.36%)
Альбумин, п	54 (4.1%)	11 (0.83%)	15 (1.13%)	2 (0.15%)	4 (1.87%)	86 (5.56%)
Трансферрин, п	54 (4.1%)	11 (0.83%)	15 (1.13%)	2 (0.15%)	4 (1.87%)	86 (5.56%)
С реактивный белок, п	54 (4.1%)	11 (0.83%)	15 (1.13%)	2 (0.15%)	4 (1.87%)	86 (5.56%)
Мочевина, п	359 (27%)	35 (2.63%)	35 (2.63%)	10 (0.75%)	28 (13.21%)	467 (30.29%)
Креатинин, п	330 (24.81%)	32 (2.4%)	31 (2.33%)	10 (0.75%)	25 (11.8%)	428 (27.75%)
Триглицериды, п	18 (1.35%)	4 (0.3%)	4 (0.3%)	1 (0.075%)	2 (0.94%)	29 (1.88%)
Витамин D, п	72 (5.41%)	8 (0.6%)	4 (0.3%)	2 (0.15%)	3 (1.42%)	89 (5.77%)
Железо сыворотки, п	23				1	24
Ретинолсвязывающий белок, транстиретин, п	24	1	4	-	11	40
IL-6, FНО- $\alpha$ , тропонин, ферритин, п	29	5	12	4	-	50
Зонулин кала, п	16	-	19	-	-	35
16S рРНК, п	-	-	64	-	-	64

Для оценки нутритивного статуса проводилась диагностика компонентного состава тела методом биоимпедансометрии (пациентам, рост которых превышал 95см и психоэмоциональное состояние позволяло провести данный вид обследования). На этом этапе по данным компонентного состава тела было сформировано 2 кластера пациентов: с типичным для детей с дефицитом массы тела компонентным составом тела и кластер детей с дефицитом массы тела и саркопенией. Создана база данных «Реестр пациентов с саркопенией детского возраста» №2023620963, дата поступления 13.02.2023, дата государственной регистрации в Реестре баз данных 22.03.23.

Лабораторная диагностика проводилась в рамках госпитализации или в период диспансеризации пациентов из ДДИ.

Исследование микробиома кишечной трубки из трех биотопов у гастростомированных детей стало отдельный фрагментом исследования. Это исследование проведено в рамках НИР «Исследование микробного пейзажа биопленок зондов и гастростомных трубок у детей, получающих питание через гастростому или зонд» на средства гранта ректора для поддержки научно-исследовательской деятельности аспирантов и молодых ученых в ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России в 2021г. Методом 16S rRNK секвенирования проведено обследование микробиома ротовой полости, содержимого гастростомы, и стула у 20 гастростомированных пациентов. Договор с генетической лабораторией CERBALAB № 94-СЛ/21, ответственный врач-генетик В.В. Дудурич. Забор слюны осуществляется путем сбора в микропробирку утром перед кормлением пациента самотеком. Забор содержимого из гастростомы проводится утром во время ее плановой обработки и промывания. Забор кала проводится после дефекации ребенка с подгузника. Исследование микробиома одобрено этическим комитетом при ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России 26.04.2021г, протокол № 04/07. Исследование проведено в соответствии с международными стандартами GCP. Стадии исследования соответствовали законодательству РФ,

международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Исследование проводилось после подписания родителями или законными представителями ребенка информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями включения были: дисфагия, наличие гастростомы, возраст пациента старше 2 лет, подписанное информированное согласие и отсутствие приема пробиотиков на протяжении последних 6 месяцев.

Дополнительно пациентам с дисфагией, получающим питание через гастростому (гр.№3) и получающим протертное питание (гр.№1) исследовали уровень зонулина в стуле.

Создана база данных «Секвенирование 16SrRNK микробиома из трех биотопов у гастростомированного пациента детского возраста» №2023620969, дата поступления 13.02.2023, дата государственной регистрации в Реестре баз данных 22.03.23.

**На третьем этапе** проводился анализ диетологических стратегий лечения дисфагии и сопутствующих осложнений в каждой из групп (белково-энергетической недостаточности и ее крайней степени выраженности – саркопении). Алгоритм диагностики саркопении представлен в главе 3.5. Подана заявка на патент 202290643/28 «Способ диагностики саркопении».

У пациентов были применены различные диетологические стратегии в зависимости от тяжести дисфагии и степени нутритивного дефицита.

Эффективность выбранных стратегий оценивали по данным антропометрии и компонентного состава тела. Контрольные точки оценки нутритивного статуса: 6 месяцев, 12 месяцев, 1,5-2 года, и более 3 лет.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.



Рисунок 2.1 - Дизайн исследования.

## 2.2. Методы клинического исследования

К клиническим методам исследования относились сбор субъективных данных: жалоб, анамнеза жизни и анамнеза заболевания; данные объективного обследования: антропометрия, осмотр пациента, а также лабораторные и инструментальные методы исследования.

Жалобы, анамнез жизни и заболевания, сведения о фармакологическом лечении и нутритивной поддержке (если она была) структурировали и заносили в оригинальную анкету (приложение1). Гастроэнтерологические жалобы: рвота, тошнота, диарея, запоры также заносили в оригинальную анкету. Выkopировку данных основного диагноза и сопутствующей патологии проводили из медицинской карты стационарного больного (форма 003/у) и истории развития ребенка (форма 112/у).

Подробное описание процесса кормления, продолжительности кормления, позы ребенка при кормлении, консистенции употребляемой пищи и жалоб, указывающих на дисфагию (слюнотечение, поперхивание, позывы на рвоту), субъективных ощущений от процесса кормления со стороны ребенка и ухаживающего, субъективную оценку нутритивного статуса

ребенка ухаживающим заносили в оригинальную базу данных для статистической обработки (приложение 3).

У детей с дисфагией во время диетологической консультации рассчитывали необходимую калорийность питания. Для этого опирались на расчет основного обмена программой, сопряженной с биоимпедансометрией, а действительный расход энергии рассчитывали по формуле Крика (приложение 4). У детей, которым не проводили биоимпедансометрию, основной обмен рассчитывали по формуле ВОЗ (приложение 4), затем использовали формулу Крика. Для оценки питания, которым кормили ребенка пользовались калькуляторами, доступными в интернете (<http://fitaudit.ru>), с учетом разведения водой. В случае кормления только специализированным энтеральным питанием – информацией на упаковке смеси.

### **2.3. Оценка физического развития детей**

Антropометрия: для измерения массы тела и роста детей в зависимости от возраста и двигательных возможностей использовались электронные медицинские весы ВЭМ-150-Масса-К (А1) и Весы медицинские ТВЕС ВМЭН-200-50/100-И-СТ-А\*, Ростомер медицинский механический ТВЕС РП эконом. Для маломобильных пациентов использовался метод тарирования и сегментарные измерения голени с расчетом предполагаемой длины тела по формуле:

$$\text{Длина тела (см)} = (3,26 \times \text{ДГ}) + 30,8;$$

где длина тела ребенка в см., ДГ (см) – это длина голени, см.

Вычисление индекса массы тела (ИМТ) проводилось по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса, кг} / (\text{рост, м}^2)$$

Кроме стандартных показателей массы тела, роста (длины тела) и ИМТ проводили измерение окружности плеча (ОП) и окружности запястья (ОЗ), окружность груди, талии, бедра с помощью сантиметровой ленты-рулетки для измерения окружностей.

Оценка физического развития и нутритивного статуса детям без ДЦП проводилась по Международным критериям ВОЗ - антропометрическим калькуляторам программе WHO Antro для детей до 5 лет и WHO Antro Plus для детей старше 5 лет. Для пациентов с ДЦП – по специальным центильным графикам для оценки роста, массы тела и ИМТ детей с ДЦП в зависимости от уровня мобильности по шкале GMFCS, возраста и пола (с 2 до 20 лет).

Для диагностики дефицитного или избыточного нутритивного статуса можно пользоваться как отклонениями критериев Z-score по классификации предложенной ВОЗ, так и отечественными разработками. Если для ожирения утверждены критерии диагностики степени ожирения по отклонению SDS ИМТ, то для БЭН у детей таких клинических рекомендаций на данный момент не существует. В отечественной педиатрической литературе представлена оценка тяжести БЭН у детей (помимо клинической симптоматики) степенью дефицита фактической массы тела (в процентах) по отношению к долженному массе по росту: 1 степень (легкая) БЭН соответствовала дефициту массы тела на 11-20 % от долженному; 2 степень (средняя) – 21-30 % от долженному и 3 степень (тяжелая) – > 30 % от долженному массы по Е.В. Неудахину (ранее предложенная Г.И. Зайцевой). Хроническая БЭН - соответственно: дефицит для 1 степени – 5-10 %; для 2 степени – 11-15 %; для 3 степени – более 15 %. Международная классификация также предлагала аналогичный принцип оценки тяжести острой и хронической НП по Waterlow J.C.1973г. (табл.2.3).

Таблица 2.3 - Классификация степеней белково-энергетической недостаточности (Waterlow, 1973)

Только А — истощение (относительно острое и недавнее).	
Только В — отставание в длине тела (статинг) как проявление недостаточности питания в прошлом.	
А+В — хроническая текущая недостаточность питания.	
«А» По массе на длину тела	Процент от медианы стандарта
Норма	90-110
БЭН легкая	80-89
БЭН умеренная	70-79
БЭН тяжелая	69 и менее

### Продолжение таблицы 2.3

«В» По длине тела на возраст	Процент от медианы стандарта
Норма	95-105
БЭН легкая	90-94
БЭН умеренная	85-89
БЭН тяжелая	84 и менее

Кроме данной классификации существует объединенная классификация (табл. 2.4) Gomez F., Waterlow J.C. (1996).

Таблица 2.4 - Объединенная классификация недостаточности питания (Gomez F., Waterlow J.C. 1996, цит. по Воронцов И.М., Мазурина А.В., 1999).

Недостаточность питания	Исхудание Масса на возраст	Задержка роста Длина тела на возраст	Масса на длину тела
Нормальное	Более 90%	Более 95%	Более 90%
Легкая недостаточность питания	75-90%	90-95%	81-90%
Умеренная недостаточность питания	60-74%	85-89%	70-80%
Тяжелая недостаточность питания	Менее 60%	До 85%	Менее 70%

Недостаточность питания определялась нами с помощью критериальных таблиц (Gomez F., Waterlow J.C., 1996), которые содержат среднюю величину признака и границы параметра (роста, массы, окружности). Окончательное суждение о степени недостаточности питания проводилось на основании объединенной классификации недостаточности питания (Gomez F., Waterlow J.C., 1996). С позиций скрининговой оценки, данные классификации тяжести наиболее просты в употреблении и в большей степени соответствуют клинической картине и дальнейшему прогнозу [5].

На основании полученных данных созданы программные комплексы: «Программный комплекс оценки и коррекции нутритивного статуса госпитализированного пациента педиатрического стационара» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018662238 от 03.10.2018) для оценки физического развития, нутритивного статуса и маршрутизации госпитализированных детей с нарушениями нутритивного статуса и «Программный комплекс оценки физического

развития и нутритивного статуса (энергоценности, потребностей в белке, жирах, углеводах) пациентов с церебральным параличом в зависимости от двигательной активности» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2020614472 от 27.12.2019) для оценки физического развития и нутритивного статуса детей с ДЦП.

## **2.4. Скрининг**

Для оценки антропометрических показателей использовались Международные критерии ВОЗ - специализированные центильные таблицы для детей с ДЦП в зависимости от половой принадлежности и уровня моторной активности по шкале GMFCS.

Оценка дисфагии проводилась на основании классификации способности принятия пищи и жидкости EDACS (приложение 1). Данная система классификации используется для детей с 3-х летнего возраста. У детей до 3 лет дисфагию определяли клинически.

Диагностика гастроэзофагеального рефлюкса и диагностика запора базировались на критериях современных отечественных и европейских рекомендаций [11, 16, 28, 206, 235], а также с учетом рекомендаций Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания по оценке и лечению желудочно-кишечных и пищевых осложнений у детей с неврологическими нарушениями [216]. У всех пациентов оценивали клинические проявления ГЭР; инструментальная диагностика (эзофагогастродуоденоскопия) была проведена по показаниям 705 пациентам.

## **2.5. Методы инструментального исследования нутритивного статуса - биоимпедансометрия**

Исследование компонентного состава тела у пациентов входит в стандарты оценки нутритивного статуса [12].

Биоимпедансометрия – метод изучения состава тела, основанный на измерении электрической проводимости биологических тканей, позволяющий по измеренному импедансу (электрическому сопротивлению) оценить количественно различные компоненты состава тела: анализ жировой массы, тощей массы, активной клеточной массы и общего содержания жидкости в организме. Для оценки компонентного состава тела методом биоимпедансометрии использовался четырехэлектродный, с двойными боковыми четырехтоковыми и четырехтактными электродами портативный переносной аппарат Диамант Аист мини (Россия, Санкт-Петербург) с набором компьютерных программ для расшифровки данных. После проведения исследования формировался графический протокол с наглядным представлением нормальных, сниженных и избыточных значений компонентов состава тела. Дополнительных специфических факторов, действие которых в период исследования могли бы повлиять на выводы, не отмечено. Во время исследования нежелательных явлений в процессе и после проведения биоимпедансометрии не выявлено.

Нутритивный статус пациента оценивали по наиболее информативным показателям биоимпедансометрии, как безжировая масса (БЖМ), отклонение безжировой массы (%БЖМ) от индивидуальной нормы, жировая масса (ЖМ) доля (процент) жировой массы (%ЖМ), отклонение ЖМ от индивидуальной нормы (+/-%ЖМ), активная клеточная масса (АКМ), отклонение АКМ от индивидуальной нормы (+/-%АКМ) и доля (процент) активной клеточной массы (%АКМ), позволяющей оценить запасы и функциональную активность мышечной ткани, а также насыщенность мышечной ткани и тканей внутренних органов протеином, и диагностировать жировую дегенерацию тканей в ряде случаев. Водный баланс (общая вода (ОВ), отклонение доли общей воды в организме от индивидуальной нормы (%ОВ), общая жидкость, внеклеточная и внутриклеточная жидкость) оценивали по данным биоимпедансометрии. БЖМ - часть массы тела, включающая в себя все, что не является жиром: мышцы, все органы, мозг, нервы, кости и все жидкости,

находящиеся в организме. АКМ является частью БЖМ и зависит от возраста, роста, генетических особенностей, и состоит из мышц, органов, мозга и нервных клеток. Низкие значения БЖМ и АКМ могут свидетельствовать о недостаточности белкового компонента питания или потере белка при длительной обездвиженности и хронических заболеваниях катаболической направленности. Процентная доля АКМ – используется как коррелят двигательной активности. При оценке компонентного состава тела суммарная масса жировых клеток в организме определяется как жировая масса.

## **2.6 Методы лабораторного исследования**

Лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови с оценкой эритроцитов, лейкоцитов и лимфоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, HCV, MCH, MCHC. Биохимический анализ крови включал следующие параметры: концентрация уровней альбумина, общего белка, С-реактивного белка, сывороточного железа, трансферина, мочевины и креатинина, глюкозы, С-реактивного белка, АЛАТ, АСАТ, уровня витамина D. Общий и биохимический анализ крови выполнены в лаборатории Клиники Университета (заведующая лабораторией Крылова С.А.). Общий анализ крови проводился на гематологических автоматических анализаторах: Beckman Coulter DxH 800 (5 diff анализатор) и Micro ES60 (3 diff анализатор). Биохимический анализ крови исследовали с использованием колориметрического фотометрического метода на биохимических автоматических анализаторах Beckman coulter DxС 700 AU, ArchiTest Plus c400.

Для более точной оценки висцерального пула белка использовали показатели, имеющие короткий период полураспада. Преальбумин (транстиреин) - белок, синтезируемый в печени; основной функцией его является транспортирование тиреоидных гормонов - тироксина и трийодтиронина. Преальбумин имеет короткий период полураспада (1 - 2

дня). Определение его концентрации в крови широко используется для диагностики и контроля нутритивного статуса. Концентрация сывороточного преальбумина выше 0,11 г/л — это та величина, которая должна быть получена у любого пациента при переводе его с энтерального питания на питание через рот. Преальбумин является белком острой фазы, однако проявляет себя как "негативный" острофазовый белок, т.е. его содержание снижается при развитии воспалительного процесса. Ретинолсвязывающий белок (RBP) относится к группе быстросинтезируемых белков, с периодом полураспада (12 час – 1 сутки). RBP представляет собой семейство белков, из которого наибольший интерес представляют внутриклеточные RBP-1 и RBP-2, интерстициальный RBP-3 и плазменный RBP-4 [263, 378]. RBP-4 синтезируется в гепатоцитах, в меньшей степени в адипоцитах. В плазме крови секретируемый гепатоцитами RBP-4, будучи связанным с молекулой ретинола, соединяется с крупным гомотетрамером транстиретином (преальбумином) и в таком состоянии транспортируется в ткани. Помимо непосредственно транспортировки ретинола к тканям функции RBP-4 в организме человека многообразны, что отражено в ряде работ. В гастроэнтерологической практике измерение уровня RBP-4 нашло отражение в оценке нутритивного статуса. Влияние RBP-4 на воспаление обсуждается в научной литературе, при этом также получены взаимно противоположные результаты. Показано стимулирующее влияние RBP-4 на высвобождение интерлейкина IL-6 макрофагами и эндотелиоцитами [379, 380]. Однако прямая зависимость между уровнями RBP-4 и IL-6 выявлена только некоторыми авторами [105]. В то же время в других работах показана обратная связь между уровнями RBP-4 и IL-6 [375]. Кроме того, P.M. Moraes-Vieira и J. Norseen и соавт. показали стимулирующее влияние RBP-4 на продукцию TNF- $\alpha$  в Т-клетках и макрофагах [374, 380]. Исследование проводили иммунонефелометрическим (электрохемилюминесценция) методом на анализаторе автоматизированной модульной платформе Roche Cobas 8000 с биохимическим модулем c702, Roche Diagnostics, Швейцария

(аналитическая чувствительность тест системы 0,03г/л). Определение уровней преальбумина, ретинолсвязывающего белка, альбумина проводили в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний (заведующий лабораторией к.м.н. Лапин С.В.), отдельного подразделения ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова, НМЦ по молекулярной медицине МЗ РФ. Референтные значения специфических лабораторных показателей представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 - Референтные значения лабораторных показателей

Показатель	Нормативные значения	Единицы измерения
Ретинол связывающий белок (RBP)	0,03-0,06 г/л п/п 10-12 часов	г/л
Преальбумин	1-5 лет: 0,14-0,3 г/л; 6-9 лет: 0,15-0,33 г/л; 10-13 лет: 0,22-0,36 г/л; 14-19 лет: 0,22-0,45 г/л, ≤ 20 лет: 0,2-0,4 г/л, п/п 2 суток	г/л
Альбумин	от 5 дней жизни до 14 лет: 38-54 г/л; с 15 до 60 лет: 35-50 г/л, п/п 21 день	г/л

Для более детального изучения функциональной активности мышечной ткани изучали отдельные миокины. Исследование IL-6 и TNF- $\alpha$  проводили в лаборатории медико-социальных проблем (иммунологической лаборатории), руководитель проф. Новикова В.П., ответственный врач лаборант Блинов А.Е. Метод определения IL-6 основан на трехстадийном «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к IL-6. Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации IL-6 в сыворотке крови и моче (Чувствительность: 0.5 пг/мл; Диапазон измерений: 0-300 пг/мл) предоставлен Акционерным обществом «ВЕКТОР-БЕСТ», Новосибирск. Набор реактивов для иммуноферментного определения концентрации TNF- $\alpha$  в сыворотке крови (Чувствительность: 1.0 пг/мл; Диапазон измерений: 0-250 пг/мл) предоставлен Акционерным обществом «ВЕКТОР-БЕСТ», Новосибирск. Тропонин I и ферритин - изучали качественным методом

иммуноблотов в лаборатории НИЦ ФГБОУ ВО СПбГПМУ. Набор реагентов для определения ферритина: FRT-CHECK-1 Quantitative determinationof Ferritin in whole blood, serum or plasma samples FOR EASY READER Ref.:25091(VEDA-LAB). Набор реагентов для определения тропонина I: TROPONIN I-CHECK-1 Quantitative determinationof Ferritin in whole blood, serum or plasma samples Ref.:28091 (VEDA-LAB). Набор реагентов для иммуноферментного определения витамина D – 25OH Vitamin D total ELISA предоставлен группой компаний ВСМ «БиоХимМак» от Termofisher Scaentific. Дефицит витамина D определяли при его референсном диапазоне менее 10 нг/мл, недостаточность – в диапазоне от 10 до 29 нг/мл, от 30 нг/мл и выше считали достаточным уровнем, токсичность определяли при уровне витамина D более 100 нг/мл. Человеческий VEGF «Human VEGF-A ELISA Kit» определяли иммуноферментным методом. Набор для количественного определения человеческого васкулоэндотелиального фактора роста А (VEGF-A) предоставлен группой компаний ВСМ «БиоХимМак» от Termofisher Scaentific.

Исследование кала на зонулин (Fecal Levels of Zonulin; Zonulin in Stool) проводилось на базе НИЦ ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, (лаборант Блинов А.Е.) методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы IDK Zonulin ELISA («Immundiagnostik AG», Германия). Среднее значение показателя, заявленное производителем тест-системы, по данным обследования 40 практически здоровых лиц, —  $61 \pm 46$  нг/мл. При значениях показателя  $<83,15$  нг/мл результат расценивался как норма, при  $83,15 - 110,0$  нг/мл — как повышенная концентрация,  $>110$  нг/мл — как высокая концентрация. Референтные значения интерлейкина-6, фактора некроза опухоли, VEGF-A, витамина D и фекального зонулина представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6 - Референтные значения специфичных лабораторных показателей

Показатель	Нормы	Единицы измерения
Интерлейкин-6 (IL-6)	0 - 10	Пг/мл
Фактор некроза опухоли - $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	1 - 6	Пг/мл
VEGF-A	0 - 45	Пг/мл
Витамин D	30-100	Нг/мл
Зонулин фекальный	61 $\pm$ 46	Нг/мл

## 2.7. Методы исследования микробиома

Исследование микробиома трех биотопов проводилось в генетической лаборатории CERBALAB № 94-СЛ/21, ответственный врач-генетик Дудурич В.В. Для изучения микробиома ротовой полости осуществлялся сбор шприцом жидкости из ротовой полости испытуемого объемом 0.5 мл в стерильные пробирки с транспортной средой «Транспортная среда с муколитиком» (ЦНИИ эпидемиологии ЦНИИ, Россия) и хранили в среде при + 4°C до экстракции ДНК. Для изучения микробиома желудка, его содержимое собирали натощак, непосредственно перед утренним кормлением пациента посредством экстракции шприцом желудочного содержимого объемом 0.5 мл в стерильные пробирки с транспортной средой. Для изучения просветного микробиома после дефекации собирали 0,5г каловых масс в стерильные пробирки с транспортной средой. Перед хранением биологический материал тщательно смешивали с транспортной средой.

Тотальную ДНК экстрагировали из образцов с помощью набора «RhizoPrep» (ЦНИИ эпидемиологии, Россия) в соответствии с рекомендациями производителя.

Библиотеки ДНК 16S получали в соответствии с протоколом Illumina «Подготовка библиотеки для метагеномного секвенирования 16S» (деталь № 15044223 Rev. B). В ходе исследования использовано 5 нг тотальной ДНК для амплификации целевого фрагмента гена 16S рРНК с применением

рекомендованных праймеров для областей V3 и V4. Далее проведено 25 циклов ПЦР с использованием KAPA HiFi HotStart ReadyMix (2X) (RocheDiagnostics, Швейцария). После очистки продуктов ПЦР с помощью гранул SPRI проиндексировано 5 нг полученных ампликонов с помощью KAPA HiFi HotStart Ready Mix (2X) (RocheDiagnostics, Швейцария) и Nextera XT Index Kit (Illumina, США). Затем выполнено 8 циклов индексной ПЦР по протоколу Illumina. (Библиотеки секвенировали в системе Illumina MiSeq System).

Анализ данных секвенирования проводился с использованием настраиваемого биоинформационического конвейера, реализованного в R v.3.6 [376] и языках программирования Python. На первом этапе конвейера последовательности праймеров были обрезаны от начала считывания парных концов, при этом пары считывания, не содержащие последовательности праймеров, были отброшены. Далее 25 пар оснований вырезали в конце каждого считывания как низкокачественные базы и обработали полученные данные с помощью рабочего процесса DADA2 для точной идентификации вариантов последовательности [163]. После вывода точных вариантов последовательности прямые и обратные чтения были объединены путем конкатенации, и полученные последовательности были использованы для наивной байесовской таксономической классификации [327] с использованием базы данных SILVA v132 в качестве ссылки [434]. Присвоение видов было выполнено с использованием алгоритма точного сопоставления в DADA2 с использованием последовательностей SILVA v132, предварительно обработанных соответствующим образом с использованием пользовательских сценариев. Таким образом, были выделены фили, классы, роды и виды, в том числе патогенные в процентном соотношении.

## **2.8. Методы статистической обработки**

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Однако, известно, что в комплексных медико-социальных исследованиях можно использовать уже заранее рассчитанное примерное необходимое число наблюдений (таблица 2.7), в зависимости от желаемой точности и уверенности в результатах исследований по Отдельновой К.А. [3].

Таблица 2.7 - Необходимый объем выборки исследования [3]

Вид исследования	Желаемая точность исследования, $K =$	$t = 2,0$	$t = 2,5$	$t = 3,0$
		$P = 0,95$	$P = 0,98$	$P = 0,99$
Ориентировочное знакомство	0,5	16	25	36
	0,4	25	39	56
	0,3	44	69	100
Исследование средней точности	0,2	100	156	225
Исследование повышенной точности	0,1	400	625	900

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26 и Jamovi 2.3.21. Описание количественных данных представлены в виде медианы ( $Me$ ) и квартилей  $Q1$  и  $Q3$  в формате  $Me (Q1-Q3)$ . Гипотеза о нормальности распределения проверялась критериями Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. С целью обнаружения различий между выборками использовался критерий Краскелла-Уоллиса, для апостериорных сравнений использовалась поправка Бонферрони.

Качественные данные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей. Проверку статистических гипотез о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот осуществляли с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера (если минимальное предполагаемое число меньше 10). Сила связи между номинальными переменными оценивалась с помощью V Крамера. Для бинарных признаков вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ).

Для оценки взаимосвязи бактериальных составляющих с показателями здоровья пациентов на небольшой выборке пациентов, параметрический коэффициент корреляции Пирсона дополнили ранговым коэффициентом корреляции Спирмена. Значимыми считались коэффициенты, имеющие значение ниже 0.1 у коэффициентов. Для коэффициента Пирсона (параметрического) принципиально отсутствие выбросов и наличие нормального распределения (тест на нормальное распределение дан в скобках). Если значимую связь показывает только коэффициент Пирсона и при этом распределение не нормальное — можем считать этот показатель справочным, но не основным.

Коэффициент Спирмена (непараметрический) имеет несколько меньшую мощность, но может использоваться в случае наличия выбросов или отклонений от нормальности, особенно в случае малой выборки. С целью оценки микробиома разных биотопов у одного и того же пациента, а не в группе в целом, использовали метод связанных выборок, серии тестов для одного и того же пациента. Парные выборки сравнивались критерием Вилкоксона, если выборок было 3 и более, то использовался критерий Фридмана с поправкой Дурбина-Коновера, основанные на различии измерений по каждому пациенту: показывающий насколько существенны отклонения бактериального состава у каждого пациента при сопоставлении слюна-стома или слюна-кал. Для оценки ассоциации рассчитывали Хиквадрат.

Для выделения группы с саркопенией в структуре исследуемой совокупности детей с ДЦП был проведен двухэтапный кластерный анализ. Оптимальное значение порога классификации (точка «cut off») находили с помощью ROC-анализа. Для определения вероятности саркопении в зависимости от показателей биоимпедансометрии и типа питания было построено дерево решений с помощью метода CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection).

Для оценки рисков развития саркопении у пациентов с дисфагией с разными способами питания в зависимости показателей компонентного состава тела, от состава микробиоты исследованных биотопов в разное время применялся анализ ROC-кривых.

Скорректированные отношения шансов значимых для развития очень низкого ИМТ и задержки роста были получены с помощью бинарной логистической регрессии.

При уровне  $p < 0,05$  результаты считали статистически значимыми.

## ГЛАВА 3. ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ И НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ ПРИ ДИСФАГИИ

### 3.1. Клиническая характеристика детей при дисфагии

Моделью для исследования влияния дисфагии и ее тяжести на физическое развитие и нутритивный статус стала группа детей с ДЦП. Проведен анализ зависимости нутритивного статуса у детей не только от наличия дисфагии, но и от пола, возраста и уровня моторной активности по шкале GMFCS. Средний возраст детей в группе с дисфагией составил 8,5 [5,0-13,0] лет, в группе сравнения 11,0 [7,0-15,0] ( $p>0,05$ ). Среди детей с дисфагией одинаково встречались и мальчики, и девочки, в то время как в группе сравнения преобладали мальчики (таблица 3.1).

Таблица 3.1 - Распределение детей по полу в изучаемых группах

Группа	Пол		Всего
	девочки	мальчики	
Дети с дисфагией №1-4	n	621	707
	%	46,8	53,2
Дети без дисфагии №5	n	63	149
	%	29,7	70,3
Всего	n	684	856
	%	44,4	55,6
Тест $\chi^2$	Значение	df (степеней свободы)	$p<0,001$
$\chi^2$	21,5	1	Отличаются по полу
N	1540		

В группах (№№1-4) детей с дисфагией и в группе сравнения преобладали маломобильные пациенты, однако в группе детей с дисфагией наблюдалась статистически более значимое нарушение мобильности по шкале GMFCS. (таблица 3.2).

Таблица 3.2 - Распределение детей по уровню двигательной активности (шкала GMFCS)

Группа	Уровень двигательной активности GMFCS					Всего		
	I	II	III	IV	V			
Дети с дисфагией №1-4, n	25	25	44	106	1128	1328		
%	1,9	1,9	3,3	8	84,9	100		
Дети без дисфагии №5, n	7	5	21	30	149	212		
%	3,3	2,4	9,9	14,2	70,3	100		
Всего, n	32	30	65	136	1277	1540		
%	2,1	1,9	4,2	8,8	82,9	100		
Тест $\chi^2$	Значение	df (степеней свободы)			P			
$\chi^2$	33,4	4			<0,001			
N	1539							
Фи-коэффициент		NaN						
Крамер V		0.147						

Жалобами, которые предъявляли законные представители пациентов, были как специфические (дисфагические жалобы), так и неврологические, ортопедические и другие. В основной группе детей преобладали дисфагические жалобы: вытекание жидкости при кормлении (66%), поперхивание при кормлении через рот (63%), слюнотечение (59,2%). В группе сравнения подобных жалоб не наблюдалось, различия статистически значимы ( $p<0,05$ ). У 60,3% детей основной группы отсутствовал навык жевания, в группе сравнения этот признак имелся у 46,7%. Полностью отсутствовало глотание у 35,1% детей с дисфагией. Эти дети получали питание через гастростому или назогастральный зонд.

Следующие по частоте были гастроэнтерологические жалобы (группа с дисфагией / группа сравнения): сниженный аппетит (60,1% / 34,4%), запоры (97,7% / 93,9), метеоризм (23,5% / 5%) ( $p<0,01$ ), позывы на рвоту (17,5%). В основной группе 9,6% детей насищенно вызывали себе рвоту, в группе сравнения таких детей 3,3% ( $p>0,05$ ). Длительное отсутствие прибавок в

росте детей отмечали 61% ухаживающих в основной группе и только 24% в группе сравнения ( $p<0,05$ ).

Отсутствие положительной динамики массы тела или ее отрицательную динамику отмечали в обеих группах: 77,3% / 74,5% опрошенных ( $p>0,05$ ). Болевой синдром различной локализации отмечался у 67,2% детей основной группы и у 21% детей в группе сравнения ( $p>0,05$ ), деформации конечностей и суставов и контрактуры отметили 38,1% респондентов основной группы и 21,9% в группе сравнения. Однаково часто в обеих группах отсутствовал контроль за мочеиспусканием и отмечались нарушения акта дефекации в структуре неврологических нарушений.

Частота предъявляемых жалоб представлена на рисунке 3.1

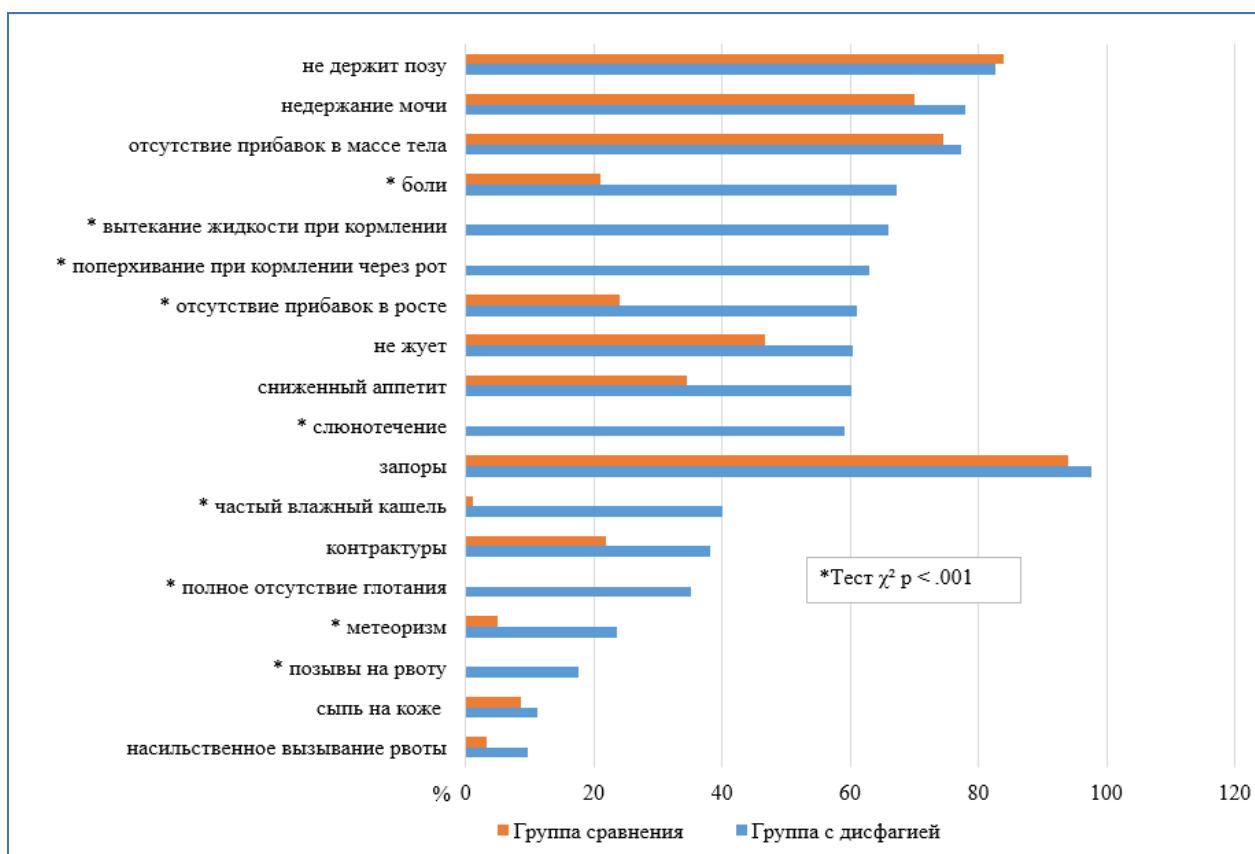


Рисунок 3.1- Основные жалобы, предъявляемые законными представителями

У большинства обследованных детей наблюдался отягощенный перинатальный анамнез: недоношенность и низкая оценка по шкале APGAR, асфиксия в родах, многоглодная беременность. У детей с дисфагией значимо чаще отмечались внутриутробная инфекция и токсические воздействия

(рис.3.2). Выявленные нами возможные причины дисфагии сопоставимы с Российскими и международными данными [9, 248].



Рисунок 3.2 - Перинатальный анамнез детей с дисфагией и группы сравнения

В анамнезе жизни у пациентов с дисфагией отмечали частые (более 3-4 раз в год) респираторные заболевания с использованием антибактериальной терапии, аспирационные пневмонии ( $p<0,001$ ) и эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки ( $p<0,001$ ), ГЭР ( $p<0,001$ ), задержка роста, судорожные приступы в анамнезе, и кожные и гастроинтестинальные проявления аллергии к белкам коровьего молока (таблица 3.3, рисунок 3.3).

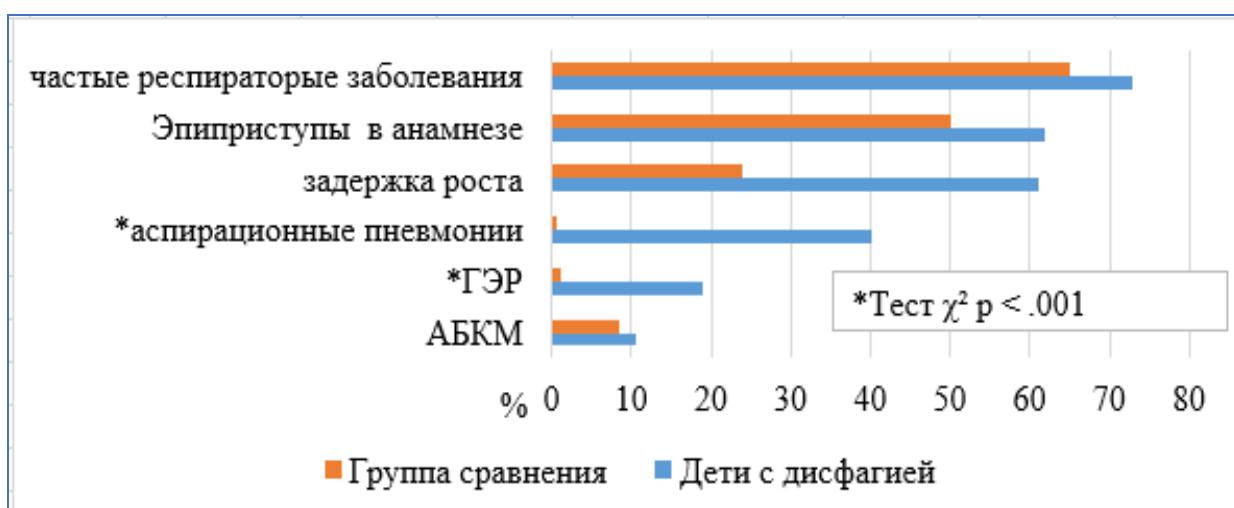


Рисунок 3.3 - Структура наиболее частых состояний и заболеваний у детей с ДЦП и дисфагией и группы сравнения

Таблица 3.3 - Межгрупповые различия наиболее значимых клинических признаков в группах детей с дисфагией и группы сравнения

Статистика Признак	N: №1-4 №5	OR	95%ДИ:	$\chi^2$	Точный тест Фишера	Фи- коэф.	Крамер V
Запоры	668(97,7%)	2,7	0,6;12,2	0,182	0,199	0,0498	0,0498
	31(93,9%)			1,78			
Эрозивно-язвен. поражения желудка и 12ПК	560 (99,6%)	326,8	55,9; 1908,4	<.001	<.001	0,641	0,641
	6 (46,2%)			236			
Контрактуры	461 (99,8%)	129,0	15,3; 1090,5	<.001	<.001	0,422	0,422
	25 (78,1%)			88,1			
ГЭР	253 (98,8%)	253,2	35,5; 1801,8	<.001	<.001	0,697	0,697
	2 (25%)			128			
АБКМ	134 (99,3%)	29,8	3,2; 281,7	<.001	=0,001	0,345	0,345
	18 (81,8%)			18,7			
Эпи приступы	748 (99,9%)	14,1	1,3; 157,0	0,005	0,043	0,0966	0,0966
	106 (98,1)			7,99			
Аспирации; аспир. бронхиты; аспир. пневмонии	484 (98,2%)	375,9	41,8; 3389,8	<.001	<.001	0,611	0,611
	1 (12,5%)			187			

При объективном обследовании детей с дисфагией обращала на себя внимание сухая и тонкая кожа, равномерно истощенный подкожно жировой слой, в крайних случаях отсутствие комочеков Биша на лице. Данные клинические признаки особенно были выражены при крайних степенях БЭН у детей старших возрастных групп. Слизистые оболочки полости рта чаще всего обычного бледно-розового цвета. Осмотр ротовой полости проводился совместно с детским стоматологом Афанасьевой У.В. Обращает на себя внимание разные варианты нарушения прикуса почти у всех пациентов (87% детей): дистальный асимметричный, дистальный открытый, сужение челюсти, аномалии расположения зубов. Гипосаливация, густая вязкая тягучая слюна, ксеростомия отмечена у 61% детей с дисфагией вне зависимости от способа питания. Зубной камень выявлен у 72% детей, питающихся через гастростому и назогастральный зонд (на фоне ежедневных гигиенических процедур).

Осмотр детей проводили в период отсутствия катаральных явлений, соответственно значимых изменений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы не отмечали. Дискомфорт и мышечная защита при пальпации живота присутствовали у 45,5% детей, а явные болезненные ощущения и вздутие живота у 11% детей. Запоры отмечали у 97,7% детей. При этом, каловых завалов не пальпировалось, что объясняется регулярным применением слабительных средств и опорожнением кишечника с помощью свечей. К очистительным клизмам прибегали у 55,6% детей, питающихся протертой пищей, что объясняется более редким системным применением слабительных средств; 46,3% у зондовых, 37% у гастростомированных и в 35% случаев у детей, получающих питание из бутылочки с соской. Форма кала по Бристольской шкале соответствовала 3 или 4 типу при питании протертой пищей, и 2 и/или 3 типу при питании энтеральными смесями. При смене энтерального питания периодически наблюдали 5 тип формы стула по Бристольской шкале.

Диарейный синдром наблюдался как правило при вирусном инфекционном процессе, что купировалось назначенным лечением. Метеоризм отмечали у 24% детей, питающихся протертой пищей; 16,1% зондовых; 14,3% гастростомированных и у 35% детей, питающихся из бутылочки с соской. Возможно, это связано с ферментативной недостаточностью или клиническими проявлениями непереносимости молочного белка, максимально представленного в рационах детей с дисфагией. Непереносимость молочного белка, подтвержденная лабораторными методами отмечена у 9,1% детей, питающихся протертой пищей, 19,7% детей на зондовом питании, 11,3% гастростомированных и 20% питающихся из бутылочки.

ГЭР и эрозивно-язвенные поражения верхних отделов ЖКТ были диагностированы в стационаре, данные выкопированы из заключений ФЭГДС из выписок или историй болезни пациентов. Эзофагит н/з пищевода выявлен у 18,8% детей, питающихся протертой пищей; 12,6% зондовых

пациентов; 26,9% гастростомированных детей перед постановкой гастростомы, и у 10% детей, получающих питание из бутылочки с соской. Дуодено-гастральный рефлюкс также часто был отмечен в группах детей с дисфагией. Наиболее тяжелое поражение верхних отделов ЖКТ, эрозивно-язвенные изменения слизистой пищевода, антравального отдела желудка или луковицы двенадцатиперстной кишки отмечено у 50% детей с дисфагией, питающихся протертой пищей; 31,7% зондовых детей; 66% детей гастростомированных и 20% детей, получающих питание из бутылочки. Практически у 50% детей уреазный тест на *Helicobacter pylori* был положительным.

Желудочные кровотечения отмечали в группе истощенных пациентов (12%) с длительно стоящими назогастральными зондами и поздно установленными гастростомами.

Пищевод Барретта отмечен у 3% детей всей выборки, в основном при длительно стоящем назогастральном зонде.

Таким образом, в группе детей с дисфагией значимо чаще встречался отягощенный перинатальный анамнез, гастроэнтерологические и пульмонологические проблемы.

### **3.2. Физическое развитие**

Физическое развитие детей оценивали по специализированным центильным графикам в зависимости от уровня GMFCS.

Пациенты с дисфагией чаще демонстрировали задержку роста (снижение темпов увеличения длины тела), в отличие от детей группы сравнения ( $p = 0,001$ ) (рисунок 3.4).

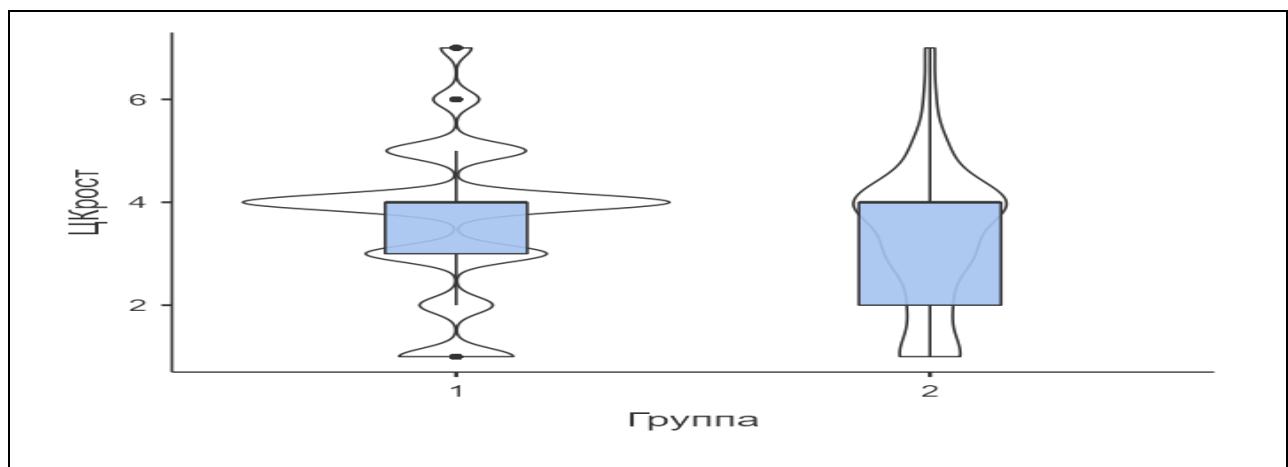


Рисунок 3.4 - Распределение длины тела пациентов с дисфагией (1) и группы сравнения (2) (№5) по центильным коридорам

Во всех группах имеет место смещение кривой роста /длины тела в зону низких величин (рис.3.5).

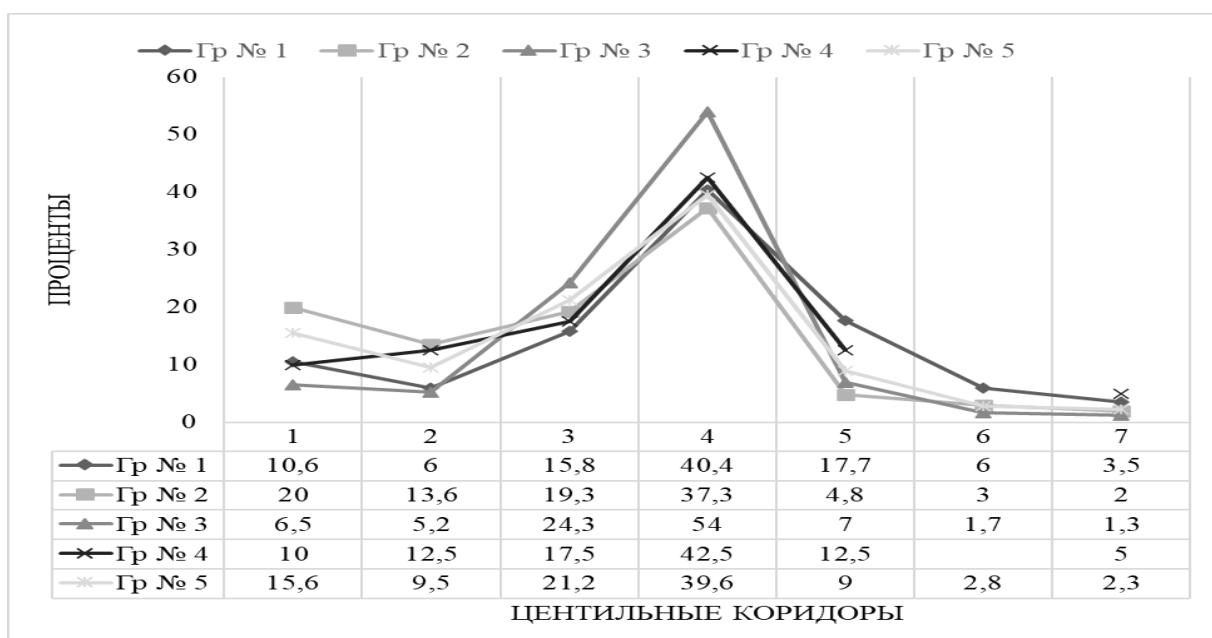


Рисунок 3.5 - Графики распределения роста / длины тела детей разных групп с дисфагией и группы сравнения по центильным коридорам (%)

Распределение по ЦК массы и ИМТ детей обеих групп не отличалось (рисунок 3.6). Надо отметить, масса тела у большинства пациентов находилась в зоне низких и очень низких величин, т.е. пациенты были с разной степенью БЭН. При этом, встречались дети с избыtkом массы тела (рисунок 3.7). ИМТ наиболее часто в зоне очень низких величин отмечен в

группе детей №2 с зондовым питанием и №4, получающих питание из бутылочки с соской (рисунок 3.8).

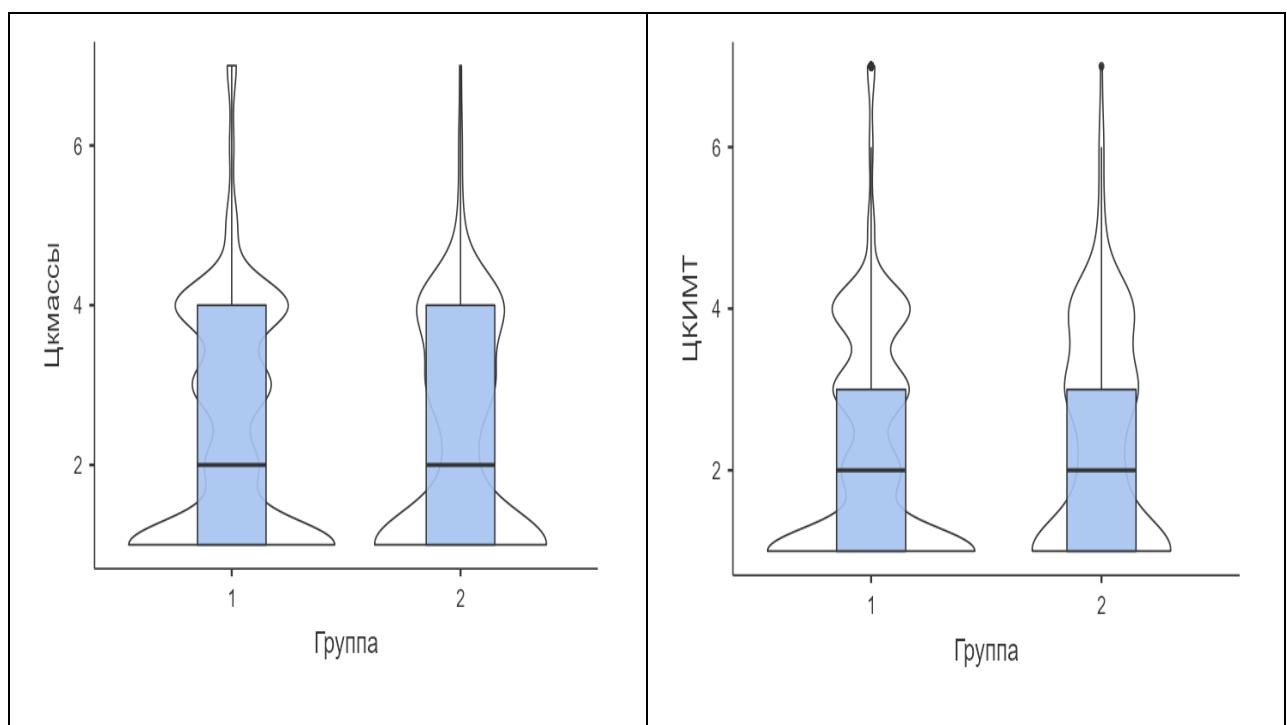


Рисунок 3.6 - Распределение массы и ИМТ пациентов с дисфагией (1) (Гр № 1-4) и группы сравнения (2) (Гр №5) по центильным коридорам

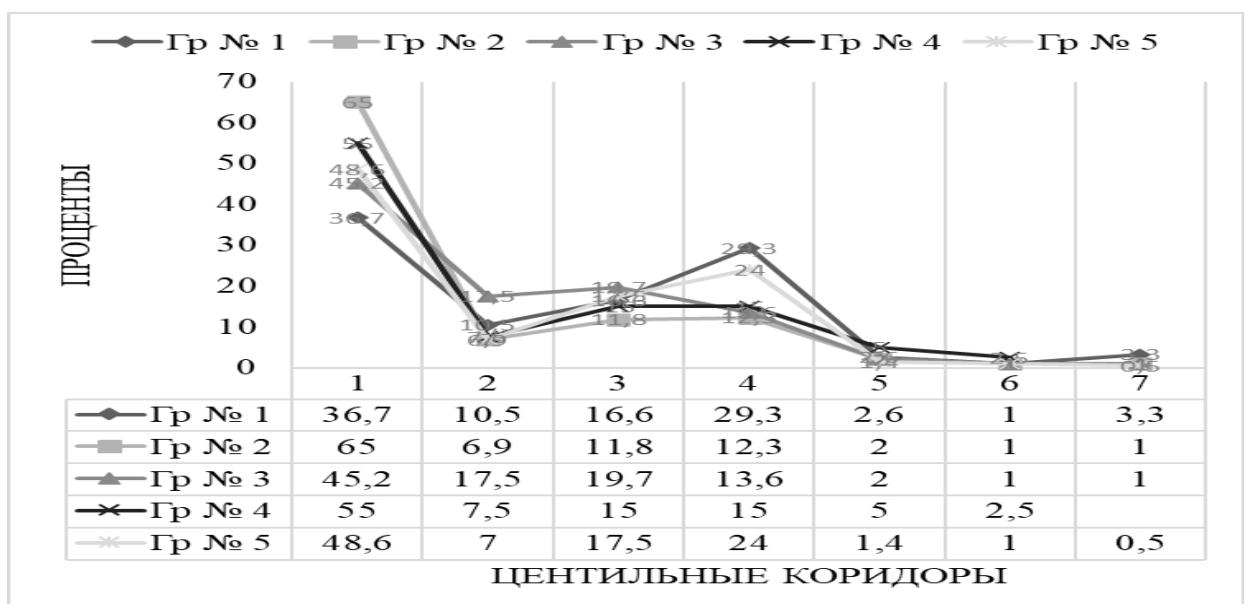


Рисунок 3.7 - Распределение массы тела по центильным коридорам

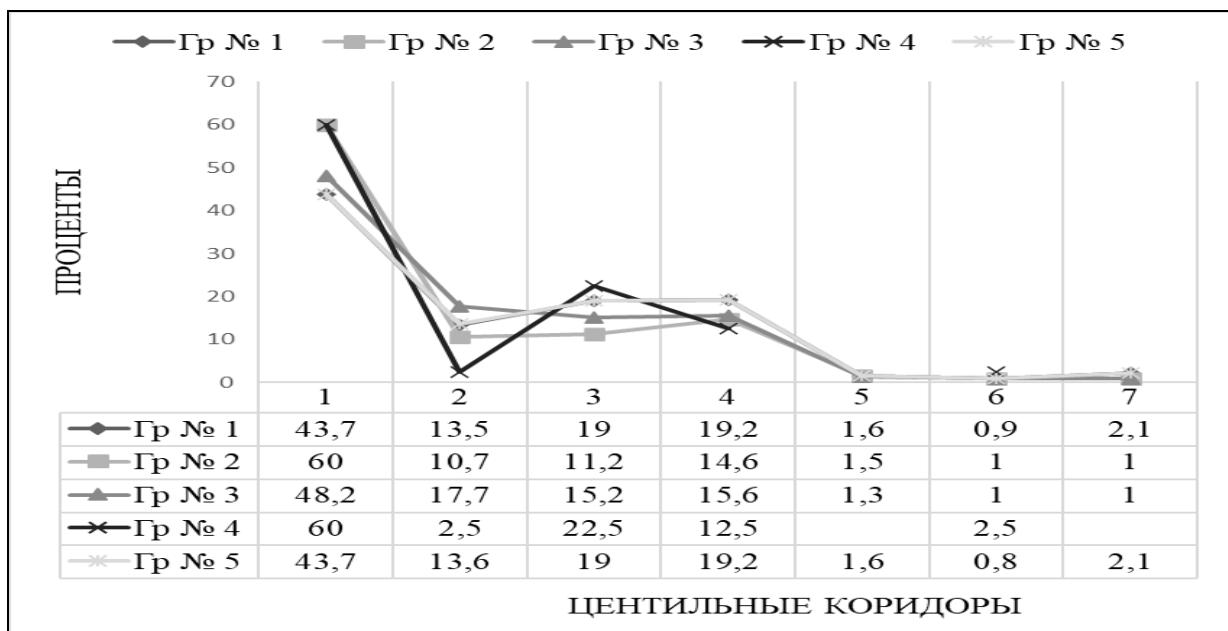


Рисунок 3.8 - Распределение ИМТ по центильным коридорам

Подавляющее число пациентов во всех группах были маломобильные, с IV-V уровнем по шкале больших моторных функций GMFCS. Среди детей с I - III уровнем были единичные пациенты с легкой степенью дисфагии. Наиболее интересна группа именно маломобильных пациентов. Физическое развитие этих детей представлено на рисунках 3.9; 3.10; 3.11. Эти группы детей мы рассматривали с позиции возрастных периодов. Кривые роста, массы тела, и особенно ИМТ у них смешены в зону низких и крайне низких величин (рис.3.9).

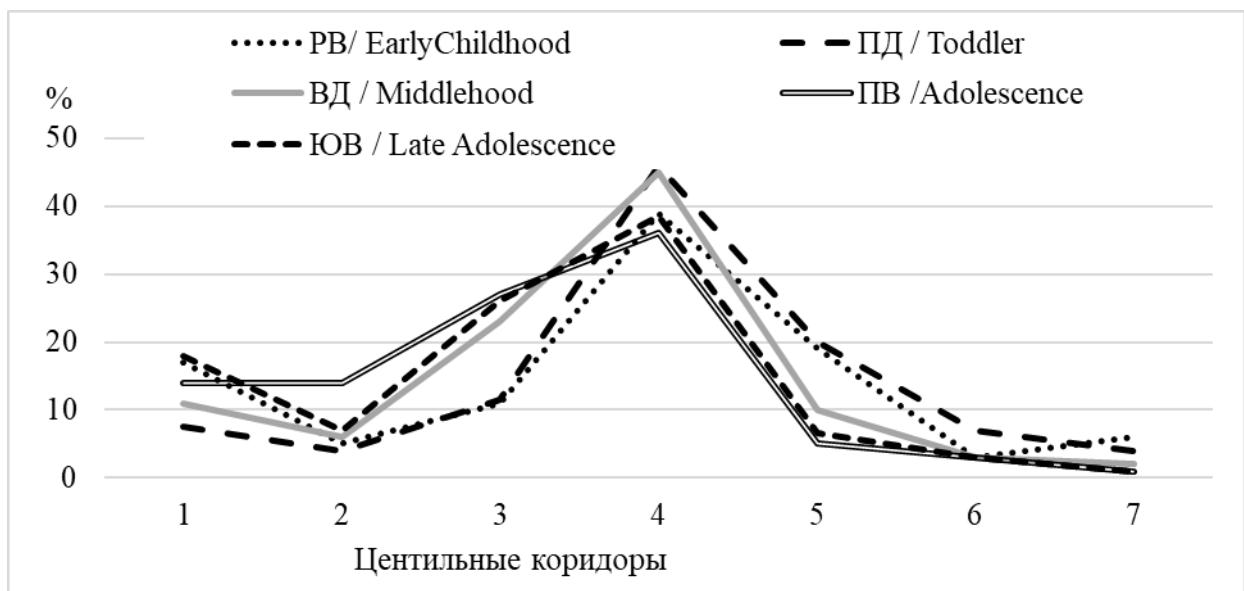


Рисунок 3.9 - Распределение показателей длины тела по центильным коридорам (%) детей с IV-V GMFCS

Распределение длины тела детей с IV-V GMFCS по центильным коридорам в процентном соотношении представлено на рисунке 3.9, таблице 3.4. Кривая длины тела во всех группах смещена влево, в зону низких величин.

Таблица 3.4 - Распределение случаев наблюдения детей с IV-V GMFCS по возрасту и ЦК длины тела, в т.ч. в процентах от категории ЦК длины тела у детей с дисфагией

Переменные	ЦК по длине тела детей с IV-V GMFCS							
	возрастные группы	1	2	3	4	5	6	7
РВ	34	9	22	78	38	6	12	199
В %	19.65	9.09	8.06	13.07	21.11	10.34	30.00	14.01
ПД	29	14	44	179	78	27	16	387
В %	16.76	14.14	16.12	29.98	43.33	46.55	40.00	27.25
ВД	43	25	90	179	39	12	9	397
В %	24.86	25.25	32.97	29.98	21.67	20.69	22.50	27.96
ПВ	43	41	82	109	16	9	2	302
В %	24.86	41.41	30.04	18.26	8.89	15.52	5.00	21.27
ЮВ	24	10	35	52	9	4	1	135
В %	13.87	10.10	12.82	8.71	5.00	6.90	2.50	9.51
Итого	173	99	273	597	180	58	40	1,42
В %	100	100	100	100	100	100	100	100

Коэффициент Крамера показывает отсутствие связи между распределением случаев наблюдения между возрастными группами и группами ЦК ( $V=0,16$ ).

Распределение массы тела по ЦК в зависимости от возрастного периода представлено в таблице 3.5. Дефицит массы тела по отношению к длине тела выявлен во всех возрастных группах детей с IV-V GMFCS чаще, чем избыток.

Таблица 3.5 - Распределение случаев наблюдения по возрасту и ЦК массы тела у детей с дисфагией

Переменные	ЦК массы тела детей с IV-V GMFCS								
	1	2	3	4	5	6	7	11	Итого
возрастные группы									
PB	73	18	32	61	5	3	6	0	198
B %	11.51	12.50	14.04	17.89	15.15	23.08	25.00	0.00	13.96
ПД	145	37	69	110	13	4	7	1	386
B %	22.87	25.69	30.26	32.26	39.39	30.77	29.17	100.00	27.22
ВД	177	33	60	105	11	5	6	0	397
B %	27.92	22.92	26.32	30.79	33.33	38.46	25.00	0.00	28.00
ПВ	164	36	47	47	3	1	4	0	302
B %	25.87	25.00	20.61	13.78	9.09	7.69	16.67	0.00	21.30
ЮВ	75	20	20	18	1	0	1	0	135
B %	11.83	13.89	8.77	5.28	3.03	0.00	4.17	0.00	9.52
Итого	634	144	228	341	33	13	24	1	1,418
B %	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Масса тела в группе пациентов с дисфагией чаще находилась в зоне 1 и 2 центильных коридоров (рисунок 3.10). Коэффициент Крамера показывает отсутствие связи между распределением случаев наблюдения между возрастными группами и группами по ЦК ( $V=0,10$ ).

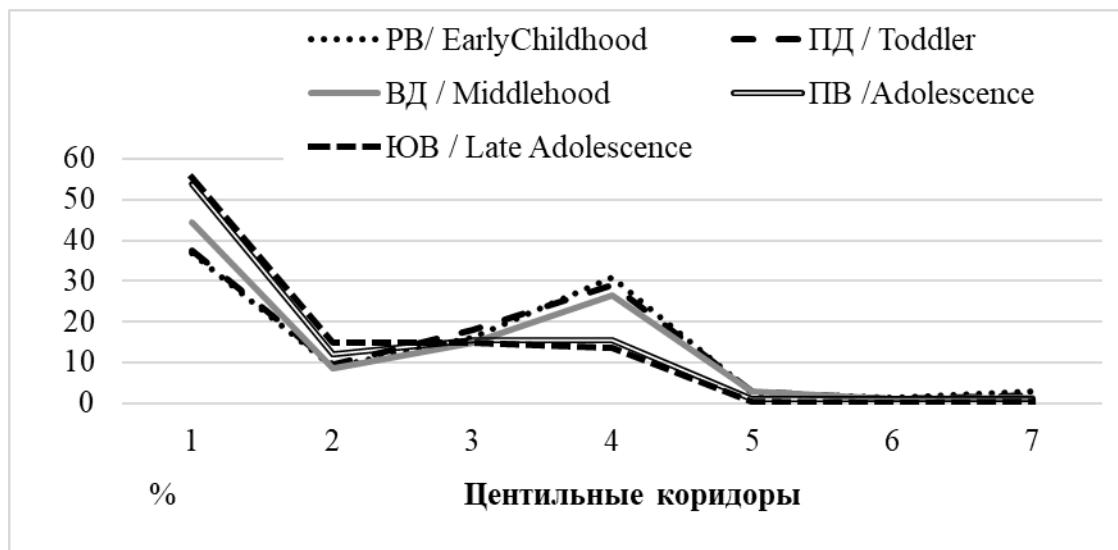


Рисунок 3.10 - Распределение показателей массы тела по центильным коридорам (%) у детей с IV-V GMFCS

Интегральным показателем физического развития является ИМТ. При проведении однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) выявлены статистически значимые на уровне 1% различия между групповыми средними значениями ИМТ по возрастным группам, выделенным по признаку распределения детей по ЦК длины тела (таблица 3.6). Тест на попарные различия (Bonferroni test) подтверждает наличие различий между групповыми средними для юношеского возраста, и отличается от группы детей ПД, ВД и ПВ. Таким образом, более низкий уровень ИМТ, а соответственно ухудшение нутритивного статуса более выражены в старших возрастных группах. Эти данные подтверждены тестом на равенство дисперсий (Bartlett's test) и тестом на равенство медиан соответствующих групп (Median test).

Таблица 3.6 - Показатели групповых различий ИМТ для групп детей с дисфагией

Группа по ЦК длина тела	Показатели для групп				Межгрупповые различия средних по ЦК					
	Средняя	СКО / SD	Медиана	Частота	1	2	3	4	5	6
1	13.40	3.46	12.60	173						
2	12.52	2.90	12.30	99	-0.88					
3	12.35	2.47	12.25	273	1.00	-0.17				
4	12.99	2.66	12.63	597	-0.41	0.47	0.64			
5	14.07	2.66	13.19	180	0.67	1.56*	1.72	1.08		
6	14.28	4.54	13.44	57	0.88	1.76	1.93		1.29	0.21
7	14.16	6.00	12.60	40	0.76	1.64	1.81	1.17	0.09	-0.12
Общее по всей совокупности	13.11	4.09	12.63	1419	*** - различия значимы на уровне 1%, ** - различия значимы на уровне 5%, * - различия значимы на уровне 10%					
P-значение для теста равенства	0.00	0.00	0.00							

Выявлены статистически значимые различия между групповыми средними значениями ИМТ в центильных коридорах выделенных по

признаку ЦК массы тела, проведенные однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA) ( $p<0,001$ ). Тест на попарные различия (Bonferroni test) подтверждает наличие различий между групповыми средними практически для всех групп (таблица 3.7). Эти данные также подтверждены тестом на равенство дисперсий (Bartlett's test) и тестом на равенство медиан соответствующих групп (Median test). Остальные различия носят случайный характер и тестом не подтверждаются.

Таблица 3.7 - Показатели групповых различий ИМТ, выделенных по ЦК массы тела у детей с дисфагией

Группа по ЦК массы тела	Показатели для групп				Межгрупповые различия средних по ЦК					
	Средняя	СКО	Медиана	Частота	1	2	3	4	5	6
1	11.61	2.13	11.56	11.61						
2	12.83	2.01	12.71	12.83	1.21** *					
3	13.44	7.12	12.85	13.44	1.82** *	0.61				
4	14.45	2.36	14.20	14.45	2.83** *	1.62** *	1.01**			
5	16.71	3.58	15.62	16.71	5.10** *	3.88** *	3.27***	2.26* *		
6	19.38	3.11	19.50	19.38	7.76** *	6.55** *	5.93***	4.93* **	2.66	
7	23.73	5.02	23.41	23.73	12.12* **	10.59* **	10.29** *	9.28* **	7.02* **	4.35** *
Общее по всей совокупности	13.11	4.09	12.63	13.11	*** - различия значимы на уровне 1%, ** - различия значимы на уровне 5%, * - различия значимы на уровне 10%					
P-значение для теста равенства	0.00	0.00	0.00							

Значимые различия по половому признаку выявлены по ЦК массы тела, ИМТ, и ЦК ИМТ. Среди пациентов мужского пола чаще были пациенты с дефицитом массы тела, низким ИМТ, располагавшемся в зоне крайне низких величин. Чаще пациенты мужского пола демонстрировали более тяжелую БЭН (таблица 3.8).

Таблица 3.8 - Критерий различий для основных показателей по полу.

Показатель	Критерий Манна-Уитни, U	p- значение
ЦК длины тела	214792	0,423
Масса тела	225215	0,437
Дефицит массы тела	198523***	0,003
ЦК массы тела	202063**	0,011
ИМТ	192692.5***	<0,001
ЦК ИМТ	203226.5**	0,011

Таким образом, задержка роста (снижение темпов прироста длины тела) и степень БЭН детей с дисфагией становилась наиболее выраженной с возрастом и при уровне мобильности V GMFCS. Дефицит массы тела прослеживался при всех уровнях мобильности, но был наиболее выражен у детей с IV - V GMFCS. Низкие значения ИМТ, как абсолютные, так и по значению ЦК также демонстрировали пациенты старших возрастных групп и малой мобильности с уровнем IV - V GMFCS.

### 3.3. Нутритивный статус детей с дисфагией

Нутритивный статус подразумевает определение степени упитанности или дефицита массы тела по отношению к росту (длине тела). В структуре нутритивного статуса оценивают соматический пул белка и висцеральный пул.

Одной из задач нашего исследования стояло выявить степень дефицита массы тела в разных возрастных группах.

БЭН усугубляется по мере взросления пациентов с ДЦП. Наибольшая степень мальнутриции выявлена в группе пациентов юношеского возраста. Группа детей второго детства, т.е. дети, которые находятся в периоде препубертатного округления, имеют наибольший разброс массы тела и реже демонстрируют тяжелую нутритивную недостаточность (рисунок 3.11, таблица 3.9). Нет разницы в распространенности и тяжести БЭН по половому признаку (таблица 3.10)

Таблица 3.9 - Средние значения дефицита массы тела по возрастным группам

Возрастные группы	Средняя	Минимум	Q1	Медиана	Q3	Максимум	N пациентов
РВ	-13,701	-48,1	-24,6	-15,67	-4,5	51,16	(n=197)
ПД	-18,306	-50,2	-29,273	-19,785	-10,47	50,36	(n=384)
ВД	-18,279	-55,12	-30,94	-21,74	-11,153	110	(n=398)
ПВ	-22,388	-60,5	-33,73	-23,31	-13,118	56,05	(n=302)
ЮВ	-25,457	-55,59	-37,68	-30	-18,35	55	(n=135)

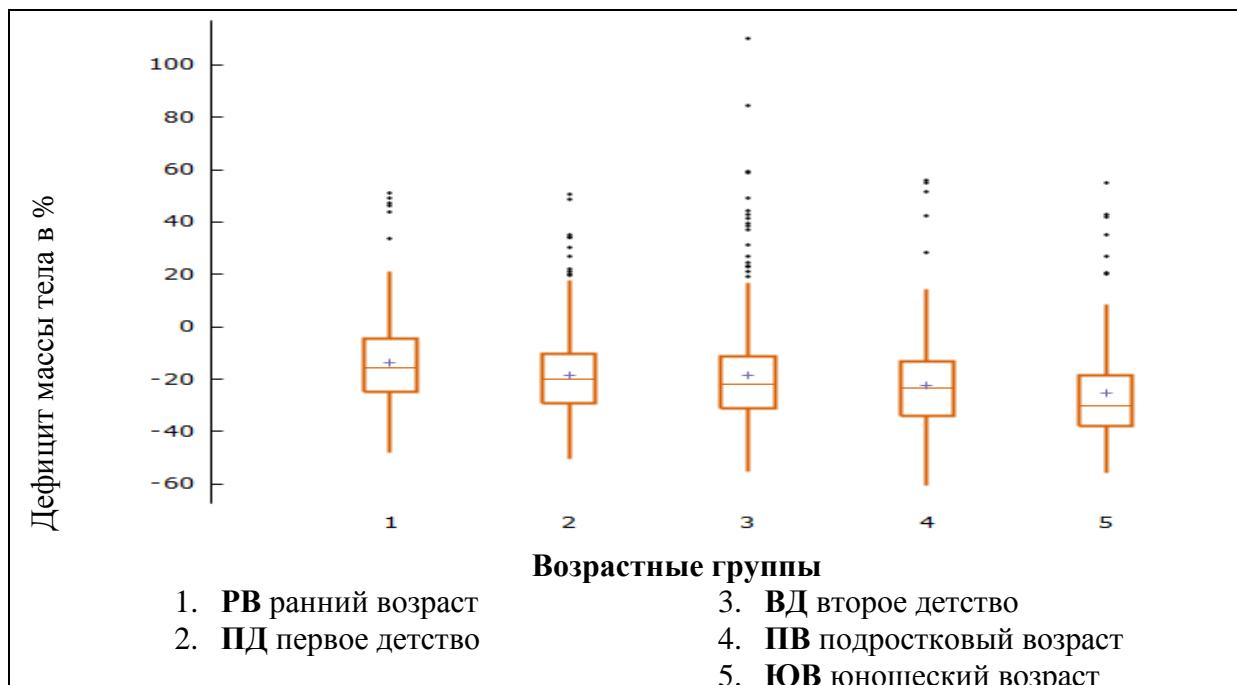


Рисунок 3.11 - График распределения дефицита массы тела по возрастным группам детей с дисфагией

Таблица 3.10 - Средние значения дефицита массы тела в зависимости от пола и возраста

Возрастные группы	Девочки				Мальчики			
	Средняя	Медиана	N=	Коэффициент вариации	Средняя	Медиана	N=	Коэффициент вариации
РВ	-18.01	-19.59	72	-0.73	-11.22	-13	125	-1.52
ПД	-18.91	-20.84	174	-0.91	-17.81	-19.195	210	-0.82
ВД	-19.30	-23.36	159	-1.11	-17.60	-20.6	239	-1.02
ПВ	-21.76	-22.06	137	-0.84	-22.91	-23.4	165	-0.73
ЮВ	-25.56	-29.85	72	-0.84	-25.34	-30	63	-0.71
Итого	-20.32	-22.54	614	-0.93	-18.36	-20	802	-0.94

Пациентов с дефицитом массы тела распределили по группам в зависимости от степени тяжести дефицита (таблица 3.11). Удельный вес детей с дефицитом от 10% становится больше в более старших возрастных группах. Если в группе раннего возраста БЭН легкой степени отмечена у 67,5% детей, то в юношеском возрасте дети с дефицитом массы составляют уже 85,2%.

Таблица 3.11 - Распределение детей, имеющих дефицит массы тела по возрастным группам и степени нарастания дефицита

Возрастные группы	10 - 20%	20,1 - 30%	>30,1%	N с дефицитом	В % от общей численности	Медианный дефицит, %
РВ	62	48	23	133	67,5	-21,2
ПД	111	101	83	295	76,8	-23,7
ВД	91	111	106	308	77,4	-25,4
ПВ	66	81	102	249	82,5	-28,0
ЮВ	22	29	64	115	85,2	-31,5
Итого	352	370	378	1100	77,7	-25,6

Распределение массы тела только для детей с дефицитом представлено на рисунке 3.11. В группе подросткового и юношеского возраста разброс дефицита больше по сравнению с группами раннего возраста и первого детства. В группах раннего возраста и первого детства выбросы распределения короче, и основная сумма частот концентрируется на более низких значениях, что также видно из соотношения медиан (таблица 3.11).

Для всех возрастных групп рассчитаны доверительные интервалы среднего дефицита массы в каждой группе (таблица 3.12), полученных с учетом эффекта объема выборки (бутстреп анализ). В группе пациентов подросткового и юношеского возраста увеличивается не только процент детей с глубоким дефицитом, но степень дефицита (таблицы 3.11, 3.12).

Таблица 3.12 - Результаты бутстреп-анализа для расчета доверительных интервалов для среднего дефицита массы тела детей по возрастным группам

Возрастные группы	Предельное значение средней	95% Доверительный интервал для средней		SE
		Нижняя граница	Верхняя граница	
РВ	-21.959	-23.649	-20.269	0.861
ПД	-24.872	-26.007	-23.737	0.578
ВД	-26.097	-27.208	-24.986	0.566
ПВ	-28.269	-29.505	-27.034	0.630
ЮВ	-31.839	-33.656	-30.021	0.926

При выполнении дисперсионного анализа по возрастным группам (ANOVA тест с учетом неравных дисперсий), получили статистически надежный результат ( $F$ -test 19,5 и  $p$ -value < 0,001), значимый при 1% уровне. По результатам апостериорного теста Тьюки и Бонферрони получили, что группы ПД и ВД, а также ВД и ПВ надежно не отличаются по величине среднего дефицита массы тела. Между остальными группами зафиксированы статистически значимые различия (таблица 3.13).

Таблица 3.13 - Результаты попарного сравнения среднего дефицита массы тела возрастных групп у детей с дисфагией и с белково – энергетической недостаточностью

Разность средних					
Возрастные группы		SE	t	ptukey	pbonf
РВ	ПД	1.038	1.038	2.807	0.041
	ВД	1.031	1.031	4.014	<0.001
	ПВ	1.067	1.067	5.914	<0.001
	ЮВ	1.265	1.265	7.809	<0.001
ПД	ВД	1.225	0.809	1.514	0.554
	ПВ	3.397	0.855	3.974	<0.001
	ЮВ	6.967	1.092	6.379	<0.001
ВД	ПВ	2.172	0.847	2.566	0.078
	ЮВ	5.742	1.086	5.288	<0.001
ПВ	ЮВ	3.569	1.120	3.186	0.013
Примечание. Р-значение скорректировано для сравнения группы из 5 человек					

Таким образом, возрастной аспект значимо влияет на тяжесть БЭН, при этом усугубление нутритивного дефицита происходит в период полового созревания, начиная с подросткового и юношеского возраста.

### 3.4. Компонентный состав тела у детей с дисфагией

Компонентный состав тела оценен у детей старше 3 лет. Группы детей с дисфагией и группой сравнения значимо отличались по компонентному составу тела (таблица 3.14).

Таблица 3.14 - Сравнительные данные компонентного состава тела детей с дисфагией и без

Признак	Группа	% ЖМ	% БЖМ	%АКМ	Вариации % ЖМ	Вариации % АКМ
N	1-4	894	894	893	890	893
	5	111	109	108	110	108
25 перцентиль	1-4	15	-34.8	47.0	-41.1	-35.6
	5	11	-23.3	53.0	-56.9	-23.6
50 перцентиль	1-4	19	-21.9	52.0	-15.9	-23.3
	5	16	-17.4	54.5	-24.5	-18.9
75 перцентиль	1-4	27	-9.96	56.0	3.44	-11.8
	5	19	-6.77	58.3	-9.26	-9.46
Т-тест независимых выборок. Манн-Уитни U						
Статистика		33997	36975	31364	37637	37075
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Примечание. $H_a \mu 1 \neq \mu 2$						

У пациентов с дисфагией наиболее часто имел место дефицит жировой составляющей %ЖМ ( $U=33997$ ;  $p<0,001$ ), более глубокий дефицит индивидуального отклонения ЖМ от нормы ( $U=37637$ ;  $p<0,001$ ). Дети с дисфагией значимо чаще демонстрировали дефицит %БЖМ ( $U=36975$ ;  $p<0,001$ ), низкую долю АКМ ( $U=31364$ ;  $p<0,001$ ), что может говорить о нарушении мышечных функций; и более тяжелый дефицит АКМ относительно индивидуальной нормы ( $U=37075$ ;  $p<0,001$ ).

Далее изучен компонентный состав тела в группах детей с дисфагией, оценен возрастной фактор, способ кормления и выбор пищевого субстрата.

Для выяснения наиболее уязвимой возрастной группы по нарушению нутритивного статуса оценили процентное соотношение ЖМ и АКМ в зависимости от возраста (таблица 3.15). Наибольшие нарушения в компонентном составе тела выявлены в группе второго детства, подросткового и юношеского возраста ( $p<0,001$ ). Именно в эти возрастные периоды имеет место утрата мышечной массы в структуре процентной доли АКМ, с замещением последней на ЖМ.

Таблица 3.15 - Показатели ЖМ, АКМ в % отношении и БЖМ в зависимости от возрастного периода

Показатель			%ЖМ	%АКМ	БЖМ
Возраст	Первое детство	n=252	18,00 (16,00; 22,00)	54,00 (51,00; 55,00)	17,99 (27,42; 4,76)
	Второе детство	n=269	21,00 (15,00; 33,50)	51,00 (44,00; 55,00)	22,67 (36,94; 9,72)
	Подростковый и юношеский возраст	n=289	17,00 (10,00; 26,00)	52,00 (47,00; 58,00)	24,11 (34,62; 11,04)
p			<0,001 $p_{12}=0,001$ $p_{23}<0,001$	<0,001 $p_{12}<0,001$ $p_{23}=0,013$	<0,001 $p_{12}=0,001$ $p_{13}<0,001$

Процентное соотношение ЖМ и АКМ не имеет статистических различий в зависимости от уровня двигательной активности. Однако, как видно на рисунке 3.13, появляется отдельная группа детей с высокими значениями доли ЖМ и низкими доли АКМ в % отношении на IV - V уровне GMFCS, что может свидетельствовать о преобладании ЖМ над АКМ, что требует углубленного изучения. Дефицит БЖМ усугубляется с ухудшением моторных функций по шкале GMFCS к V уровню (таблица 3.16).

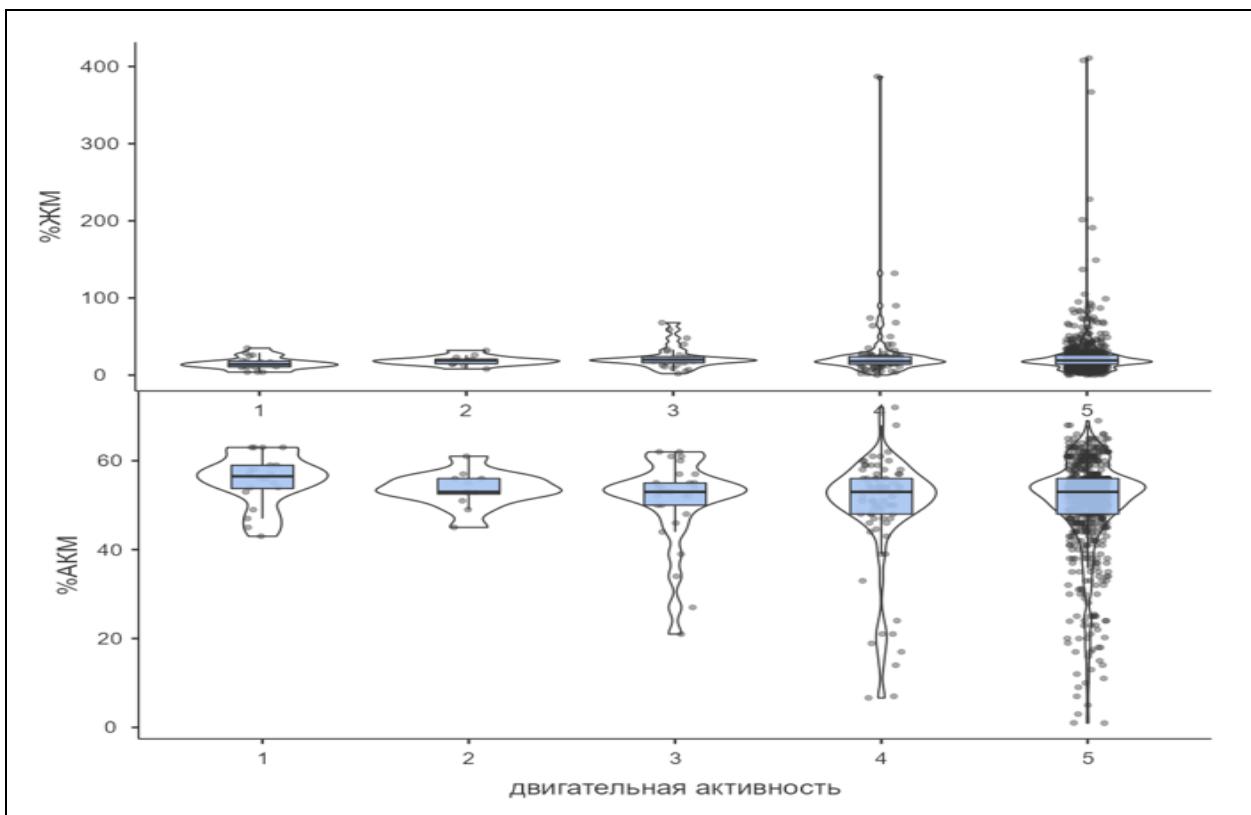


Рисунок 3.13 - Соотношение % ЖМ и % АКМ среди пациентов с разным уровнем моторной активности по шкале GMFCS

Таблица 3.16 - Показатели ЖМ, АКМ в % отношении и степень дефицита БЖМ в зависимости от уровня двигательной активности по шкале GMFCS

Показатель			%ЖМ	%АКМ	%БЖМ
Двигатель-ная активность GMFCS	I	n=20	14,00 (10,25; 18,75)	56,50 (53,25; 59,00)	-9,73 (-16,95; 1,67)
	II	n=12	19,00 (14,25; 22,25)	53,00 (51,50; 56,00)	-7,51 (-15,37; 3,18)
	III	n=29	20,00 (14,50; 25,00)	53,00 (49,00; 56,00)	-16,61 (-26,66; -7,43)
	IV	n=89	18,00 (14,00; 24,00)	53,00 (48,00; 56,00)	-18,20 (-29,51; -8,17)
	V	n=659	19,00 (14,00; 26,00)	53,00 (48,00; 56,00)	-22,31 (-34,48; -10,49)
р			0,199	0,077	<0,001 p <sub>15</sub> =0,001 p <sub>25</sub> =0,010

### 3.5. Лабораторные маркеры недостаточности питания

Висцеральный пул белка представлен лабораторными показателями. Традиционно рассматривается значение общего белка, альбуминов и абсолютное число лимфоцитов. Однако, в детском возрасте существуют 2

возрастных перекреста в лейкоцитарной формуле, что необходимо учитывать при оценке висцерального пула белка по этому показателю. Ранее исследователями выявлены дефициты как белкового компонента, так и по обеспеченности витаминами и рядом минеральных веществ детей с ДЦП, причем наиболее тяжелые дефициты отмечены у маломобильных детей (IV-V GMFCS) с дисфагией [67].

Сравнение лабораторных показателей детей с дисфагией и без представлены в таблице 3.17. Надо отметить, что уровень С-реактивного белка у всех пациентов был в пределах референтных значений. Показатели мочевины ( $U=4740.00$ ;  $p=0,049$ ) и креатинина ( $U=3633.50$ ;  $p=0,009$ ) в группе детей с дисфагией были ниже, чем в группе сравнения, что может отражать низкий уровень белка в их рационе.

Таблица 3.17 - Результаты лабораторного исследования в группах детей с дисфагией и группе сравнения

показатели	Группа	N	25 перцентиль	50 перцентиль	75 перцентиль
<b>Биохимические показатели</b>					
Общий белок	№1-4	291	64,0	67,3	70,4
	№5	20	62,1	69,5	71
Альбумины	№1-4	81	34,9	39,7	41,9
	№5	4	37,6	40	41,1
*Мочевина	№1-4	435	2,65	3,7	4,9
	№5	28	3,18	4,5	5,4
*Креатинин	№1-4	402	0,0390	0,0423	0,0470
	№5	26	0,0426	0,0465	0,0545
Триглицериды	№ 1-4	25	0,78	1,0	1,33
	№ 5	2	1,08	1,1	1,13
Сывороточное железо	№1-4	23	6,12	9,1	15,8
	№ 5	1	15,5	15,5	15,5
Витамин D	№1-4	86	12,5	25,9	35
	№5	3	12,5	19	32,5
<b>Показатели клинического анализа крови</b>					
показатели	Группа	N	25 перцентиль	50 перцентиль	75 перцентиль
Эритроциты	№1-4	660	4,19	4,5	4,89
	№ 5	63	4,03	4,42	4,91

## Продолжение таблицы 3.17

показатели	Группа	N	25 перцентиль	50 перцентиль	75 перцентиль
Гемоглобин	№ 1-4	678	117	126	134
	№ 5	66	114	127	139
MCV	№ 1-4	36	82,2	85,1	90,5
	№ 5	7	82,2	85,0	88,8
MCHC	№ 1-4	36	28,4	29,9	311,4
	№ 5	7	29,4	30,8	31,1
MCHV	№ 1-4	36	333	351	357
	№ 5	7	350	355	360
Лейкоциты	№ 1-4	674	6,61	8,0	9,9
	№ 5	66	6,73	7,8	9,68
*Лимфоциты	№ 1-4	640	2,51	3,45	4,71
	№ 5	58	2,47	3,15	3,82

Т-тест независимых выборок. Манн-Уитни U

Показатели	Статистика	p
Общий белок	2715.00	0,617
Альбумины	141.50	0,678
Мочевина	4740.00	0,049
Креатинин	3633,50	0,009
Триглицериды	18,0	0,547
Железо	7,50	0,613
Витамин D	110,00	0,674
Гемоглобин	19208.00	0,318
Эритроциты	21769.50	0,717
Лейкоциты	20731,0	0,362
Лимфоциты	15883,00	0,069
MCV	121,00	0,882
MCHC	105,50	0,510
MCHV	96,0	0,331
Примечание.	H <sub>a</sub> $\mu$ 1 $\neq$ $\mu$ 2	

Средние значения биохимических показателей у детей разного пола и возраста и у детей с разной двигательной активностью по GMFCS не имели значимых различий. В тоже время, выявлены взаимосвязи некоторых лабораторных показателей со значениями ИМТ и данными компонентного состава тела.

В таблице 3.18 представлены коэффициенты корреляции с выделением значимых на уровне от 10%. Выявлена положительная умеренная связь

между показателем массы тела и уровнем сывороточного железа. Сильная прямая связь выявлена между АКМ и уровнем сывороточного железа, а также между БЖМ и уровнем сывороточного железа.

Таблица 3.18 - Коэффициенты корреляции показателей биоимпеданса с лабораторными результатами по всем наблюдениям

	Длина тела	ЦК длины тела	Масса тела	% массы тела	ЦК массы тела	ИМТ	ЖМ	%ЖМ	/-%жм	БЖМ	% БЖМ	АКМ	% АКМ
<b>Все наблюдения</b>													
общ белок	0,025	0,038	0,078	0,079	0,112	0,103	0,042	0,034	0,129	-0,007	0,136	-0,007	<b>-0,197*</b>
альбумины	-0,089	0,046	0,114	0,249	0,183	0,272	0,163	0,173	0,175	0,277	0,391	0,295	-0,100
гемоглобин	0,013	0,073	0,067	<b>0,121*</b>	<b>0,118*</b>	<b>0,099*</b>	0,001	0,004	0,117	-0,002	<b>0,14*</b>	0,073	-0,032
эритроциты	0,030	0,064	0,020	0,024	0,037	0,007	-0,015	-0,010	-0,0005	-0,01	0,035	-0,001	0,02
лейкоциты	0,046	-0,075	-0,018	-0,049	<b>-0,145*</b>	-0,075	-0,117	-0,117	<b>-0,131*</b>	-0,029	-0,078	-0,072	-0,072
лимф	0,081	-0,088	0,011	<b>0,108*</b>	-0,082	<b>0,107*</b>	-0,008	-0,016	-0,096	-0,019	-0,118	0,009	-0,014
железо	0,316	0,126	<b>0,440*</b>	-0,028	0,222	0,167	0,389	-0,103	0,075	<b>0,819*</b>	0,22	<b>0,794*</b>	0,045
мочевина	0,033	-0,013	0,050	0,065	0,047	0,061	0,009	-0,005	0,057	0,013	<b>0,15*</b>	0,027	0,006
креатинин	0,025	-0,088	0,054	0,07	0,006	0,081	0,13	0,07	0,031	-0,014	0,016	0,085	-0,053
вит Д	-0,102	0,129	-0,082	0,005	0,119	0,089	-0,055	-0,024	-0,016	-0,067	-0,11	-0,071	-0,010

Коэффициенты корреляции показателей биоимпедансометрии с лабораторными результатами в разных возрастных группах представлены в таблице 3.19. В возрастной группе детей раннего возраста и первого детства (до 7 лет) выявлена значимая умеренная связь (больше 0,3, но меньше 0,5) между уровнем общего белка в сыворотке крови и показателем жировой массой (ЖМ), а также уровнем дефицита жировой массы. Умеренная прямая связь наблюдается между уровнем сывороточного железа и значением центильного коридора массы тела (0,45) (таблица 3.19).

Таблица 3.19 - Коэффициенты корреляции показателей биоимпеданса с лабораторными результатами в разных возрастных группах

	Длина тела	ЦК длины тела	Масса тела	% массы тела	ЦК массы тела	ИМТ	ЖМ	%ЖМ	/-%ЖМ	БЖ М	% БЖМ	АКМ	% АКМ
<b>Дети до 7 лет (ранний возраст + первое детство)</b>													
общ белок	-0,014	0,118	0,014	0,0574	0,137	0,045	<b>0,309*</b>	0,108	<b>0,311*</b>	-0,009	0,124	-0,003	<b>-0,298*</b>
альбу мины	0,044	0,084	0,207	0,0609	0,027	0,176	0,068	-0,004	-0,35	0,339	0,446	0,387	0,0099
гемог лобин	0,060	0,037	<b>0,152*</b>	<b>0,142*</b>	<b>0,132*</b>	0,104	<b>0,213*</b>	0,067	<b>0,257*</b>	-0,008	<b>0,197</b> *	0,161	-0,076
эритр оцит	0,097	0,078	0,101	0,031	0,044	0,005	0,052	0,007	-0,005	-0,015	0,043	0,083	0,019
лейко цит	0,052	0,045	0,005	-0,0037	-0,070	-0,050	-0,167	<b>-0,225*</b>	-0,183	-0,04	-0,025	-0,046	-0,107
лимф	-0,007	-0,001	-0,048	0,0562	0,0027	-0,073	-0,082	-0,096	-0,085	-0,018	-0,052	-0,075	-0,062
желез о	0,1296	0,410	0,057	0,3068	<b>0,449*</b>	-0,007	-0,506	-0,464	-0,54	0,571	0,634	0,66	0,465
мочев ина	0,108	0,015	<b>0,158*</b>	0,0887	0,093	0,072	0,175	0,063	0,141	0,003	0,182	0,138	-0,021
креати нин	-0,107	-0,018	-0,028	<b>0,140*</b>	0,090	<b>0,171*</b>	-0,003	-0,044	0,038	-0,017	0,090	0,052	0,051
вит Д	0,178	0,25	0,114	0,0271	0,244	0,057	-0,045	-0,133	-0,007	0,008	-0,13	0,008	0,133
<b>Второе детство</b>													
общ белок	<b>0,390*</b>	-0,192	0,29	0,071	0,015	0,195	0,052	0,042	0,033	0,085	0,114	0,061	-0,138
альбу мины	<b>0,943*</b>	0,343	<b>0,812*</b>	0,743	0,741	0,804	0,775	0,712	0,723	0,781	0,781	0,781	-0,79
гемог лобин	<b>0,232*</b>	0,130	0,199	0,146	0,159	0,133	0,031	-0,042	0,026	<b>0,25*</b>	0,158	<b>0,263*</b>	0,10
эритр оцит	-0,059	0,100	0,052	0,086	0,148	0,139	0,085	-0,036	0,089	0,092	0,126	0,086	0,009
лейко цит	-0,193	-0,141	-0,105	-0,003	-0,163	-0,021	-0,066	0,147	0,031	-0,143	-0,026	-0,160	-0,1699
лимф	-0,029	-0,023	-0,063	-0,043	-0,029	-0,056	-0,004	0,129	-0,017	-0,093	-0,070	-0,094	-0,143
Желез о	0,591	-0,627	0,709	0,551	0,418	0,692	0,018	-0,173	0,087	<b>0,90*</b>	<b>0,87*</b>	<b>0,905*</b>	0,1795
мочев ина	-0,129	<b>-0,263*</b>	0,039	0,139	-0,032	0,128	-0,013	-0,201	0,0017	0,045	<b>0,24*</b>	0,0395	0,168
креати нин	0,036	-0,096	0,016	0,018	-0,110	0,012	-0,055	-0,118	-0,052	0,070	0,077	0,072	0,149
вит Д	0,2406	-0,1632	-0,1125	0,3955	-0,1298	-0,339	0,0079	0,1022	-0,4168	-0,159	-0,349	-0,158	-0,126
<b>Юношеский и подростковый возраст</b>													
общ белок	-0,125	-0,033	0,03	0,188	0,171	0,113	0,072	-0,058	0,097	0,013	0,224	0,040	0,173
альбу мины	0,088	-0,256	0,325	0,46	0,205	0,445	0,0696	-0,137	0,2497	0,276	0,437	0,2797	0,169

## Продолжение таблицы 3.19

	Длина тела	ЦК длины тела	Масса тела	% массы тела	ЦК массы тела	ИМТ	ЖМ	%ЖМ	/-%ЖМ	БЖ М	% БЖМ	АКМ	% АКМ
гемоглобин	-0,095	0,118	0,01	0,042	0,002	0,061	-0,029	-0,055	0,058	0,081	0,043	0,069	-0,0189
эритроцит	-0,224	<b>-0,387*</b>	-0,25	-0,118	-0,268	-0,178	-0,243	-0,119	-0,139	-0,262	-0,128	-0,247	0,178
лейкоцит	-0,085	<b>-0,403*</b>	-0,188	-0,178	<b>-0,332*</b>	-0,169	-0,264	-0,149	-0,202	-0,199	-0,191	-0,219	0,0717
лимф	-0,095	<b>-0,313*</b>	-0,160	-0,230	-0,289	-0,185	-0,118	-0,079	-0,133	-0,121	-0,190	-0,0995	0,1459
железо	0,488	-0,58	0,967	0,633	0,421	0,719	0,47	-0,794	0,465	0,933	0,727	0,982	<b>0,996*</b>
мочевина	0,154	0,122	0,047	-0,134	-0,146	-0,061	0,0195	0,115	-0,086	0,069	-0,051	0,083	-0,012
креатинин	0,010	-0,22	0,05	0,066	-0,018	0,064	0,248	<b>0,373*</b>	0,239	-0,091	-0,018	-0,079	-0,3495
витамин Д	-0,252	-0,554	0,191	-0,533	-0,554	0,267	-0,475	-0,832	-0,009	0,263	0,337	0,192	0,126

\* - коэффициенты, значимые на уровне 10% и ниже.

В группе второго детства показатели длины тела имели слабую прямую связь с уровнем общего белка сыворотки крови и сильную прямую связь с уровнем альбуминов (коэффициент 0,94). Сильная прямая связь выявлена также между показателями массы тела и уровнем альбуминов в сыворотке крови (0,81). Уровень сывороточного железа в этой группе имеет сильную прямую связь с показателями БЖМ, % БЖМ и АКМ (коэффициенты 0,8 — 0,9).

Для группы подросткового и юношеского возраста характерна слабая обратная связь значения ЦК длины тела с уровнем эритроцитов, лейкоцитов и лимфоцитов, а значение ЦК массы тела — с уровнем лейкоцитов в клиническом анализе крови. Положительная умеренная связь выявлена в этой группе между уровнем креатинина в сыворотке крови и %ЖМ (0,37); сильная прямая связь между показателями сывороточного железа и % АКМ (0,996).

Таким образом, из рутинных лабораторных показателей у детей нами выявлены те, которые наиболее точно отражают состояние нутритивного статуса: это уровень общего белка, уровень альбуминов, уровень

сывороточного железа, а в старших возрастных группах - уровень лейкоцитов в клиническом анализе крови.

При более глубокой оценке нутритивного статуса у пациентов с дисфагией и ДЦП и детей ДЦП без дисфагии оценивали пул «быстрых» белков: преальбумина и ретинолсвязывающего белка (RBP). Параллельно у этих пациентов изучали уровень альбумина, а также оценивали компонентный состав тела методом импедансометрии. В группе детей ДЦП без дисфагии и нормальным нутритивным статусом уровень всех маркеров был в пределах возрастных норм. Отмечались единичные случаи (12,5%) низкого уровня RBP и преальбумина (18,75%) (таблица 3.20).

Таблица 3.20. Уровни ретинолсвязывающего белка, преальбумина и альбумина в группах детей с разным нутритивным статусом

	RBP		Prealbumin		Albumin	
Пациенты с ДЦП	< 0,3 г/л	> 0,6 г/л	< для своей возрастной нормы	> своей возрастной нормы	< 38 г/л	>54 г/л
Нормальный НС (n=16) Гр сравнения	12,5% (2)	12,5% (2)	18,75 % (3)	0	0	0
Умеренный нутритивный дефицит (n=14)	22% (3)	14% (2)	43% (6)	12,5% (2)	28,5% (4)	7% (1)
Тяжелый дефицит (n=6)	16% (1)	16% (1)	33% (2)	16,6% (1)	16,6% (1)	0

В группе детей с БЭН легкой и средней степени наиболее разнородные результаты по показателям альбумина и RBP. При этом, обращают на себя внимание единичные пациенты с дефицитом RBP в группе с нормальным нутритивным статусом (рис.3.14).

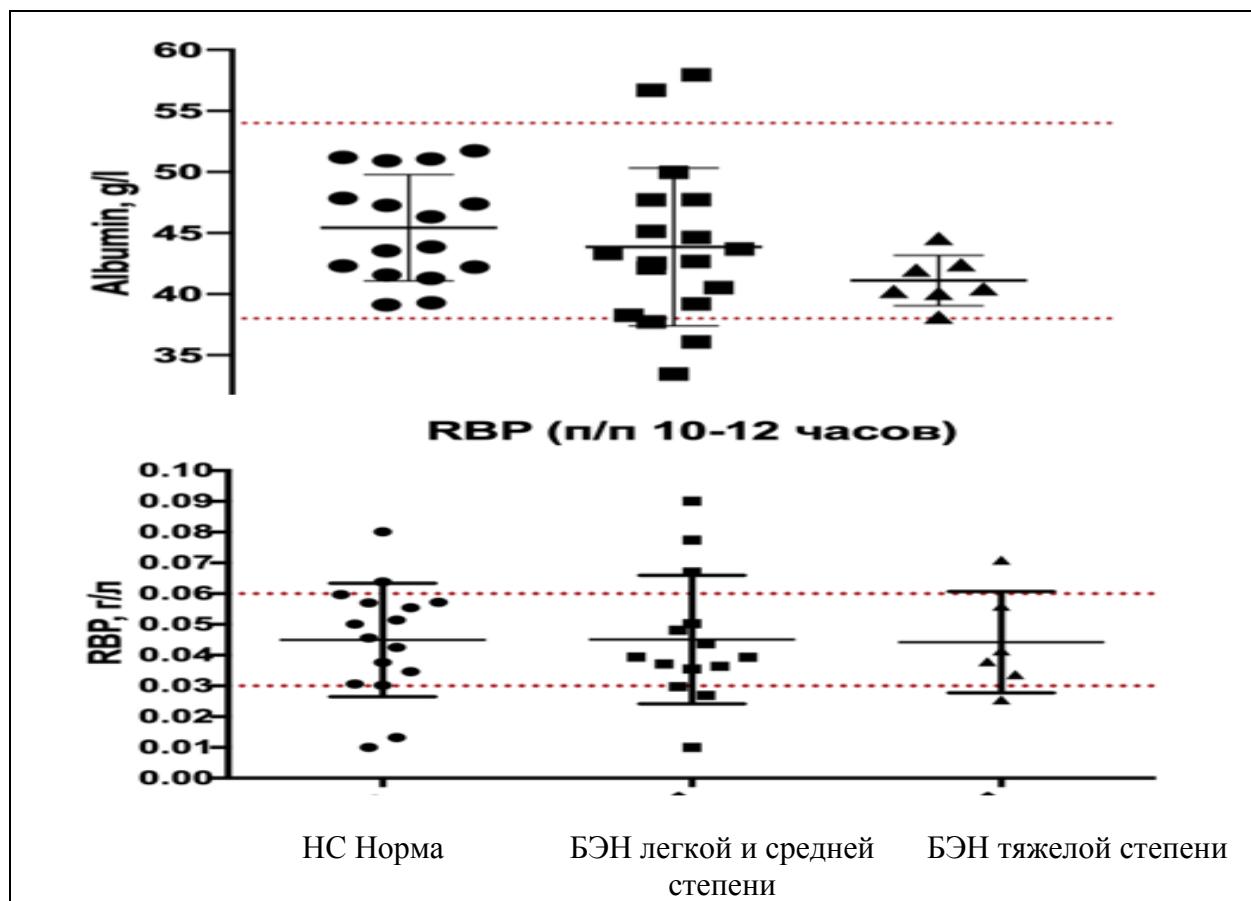


Рисунок 3.14 - Распределение уровня ретинолсвязывающего белка и альбумина в зависимости от нутритивного статуса (границы референтных значений нормы отмечены курсивом).

Учитывая, что референтные значения преальбумина отличаются в разном возрасте (таблица 3.20), пациенты были разделены в зависимости от уровня нутритивного статуса и возраста.

Также, как и для RBP, выявляется группа пациентов с нормальным нутритивным статусом, но низким уровнем преальбумина, особенно в старшей возрастной группе пациентов (рис. 3.15).

Полученные результаты проанализировали с основными клиническими параметрами пациентов, включая возможные клинико-лабораторные ассоциации концентраций RBP, преальбумина и альбумина со степенью тяжести нутритивного дефицита; центильными коридорами массы тела, длиной тела, ИМТ пациентов, а также с АКМ, БЖМ и ЖМ в компонентном составе тела.

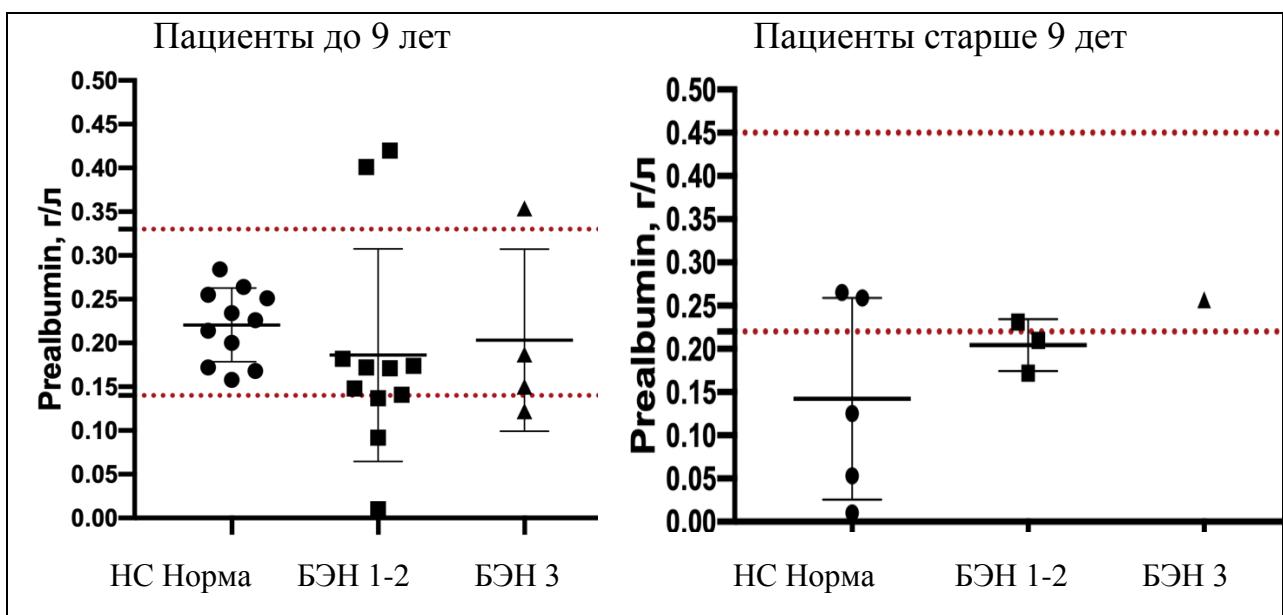


Рисунок 3.15 - Распределение уровня преальбумина в зависимости от нутритивного статуса и возраста (границы референтных значений нормы отмечены курсивом).

Выявлены значимые взаимосвязи между уровнем RBP со значением ЦК массы тела и значением ЦК длины тела (рис.3.16).

Результаты проведенного исследования показали отсутствие значимых различий концентраций преальбумина в зависимости от значений центильных коридоров длины, массы тела и ИМТ. Показаны слабые корреляции уровня данных маркеров со степенью тяжести нутритивного дефицита, (низкие значения RBP были у 22% с умеренным дефицитом и 16% -тяжелым, преальбумин — 43% и 33% соответственно) (рис.3.16).

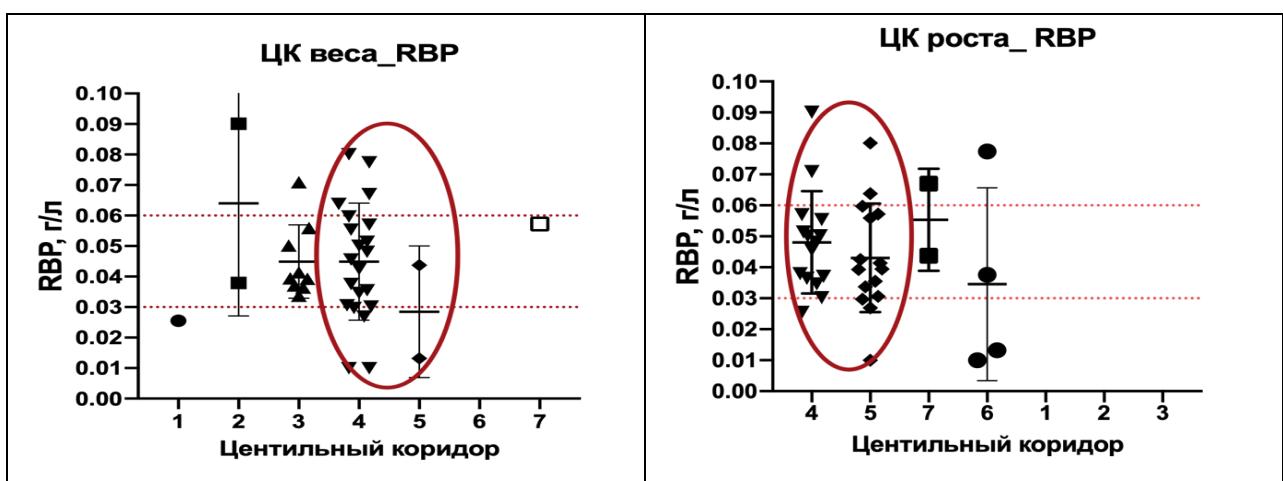


Рисунок 3.16 - Концентрации RBP в зависимости от центильного коридора массы и длины тела (границы референтных значений нормы отмечены курсивом).

При этом, необходимо отметить, что низкие значения уровня преальбумина отмечались в группе пациентов старшего возраста, показатели длины тела, массы и ИМТ, которых отнесены в 4 ЦК, т.е. к средним (нормальным) значениям (рис.3.17; рис.3.18).

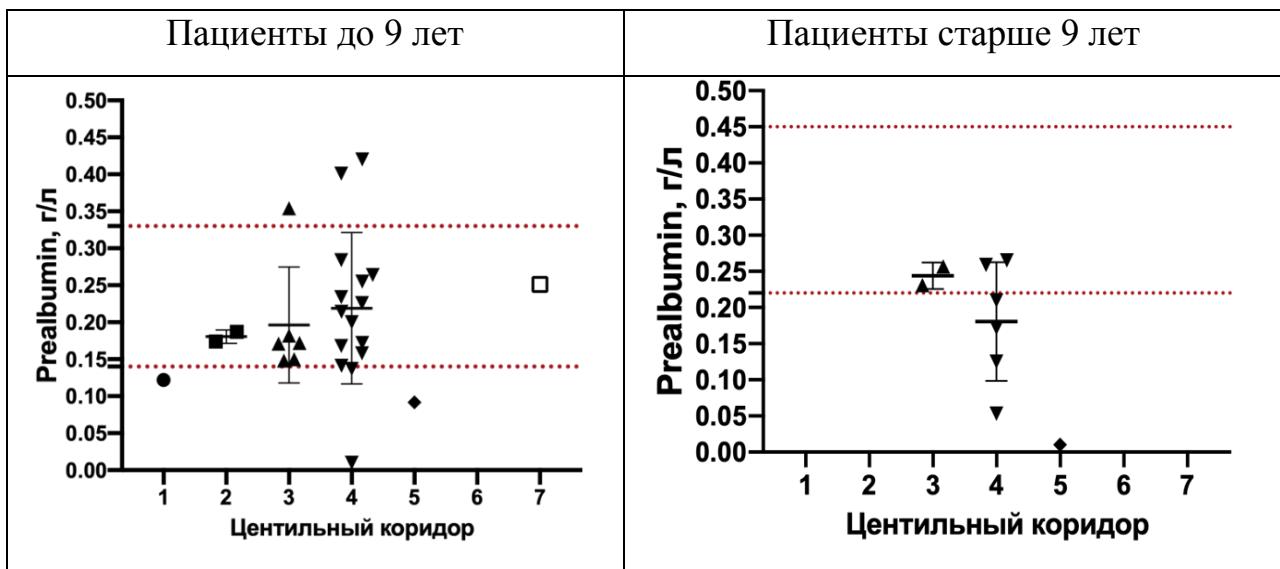


Рисунок 3.17 - Концентрации преальбумина в зависимости от центильного коридора массы тела и возраста (границы референтных значений нормы отмечены курсивом).

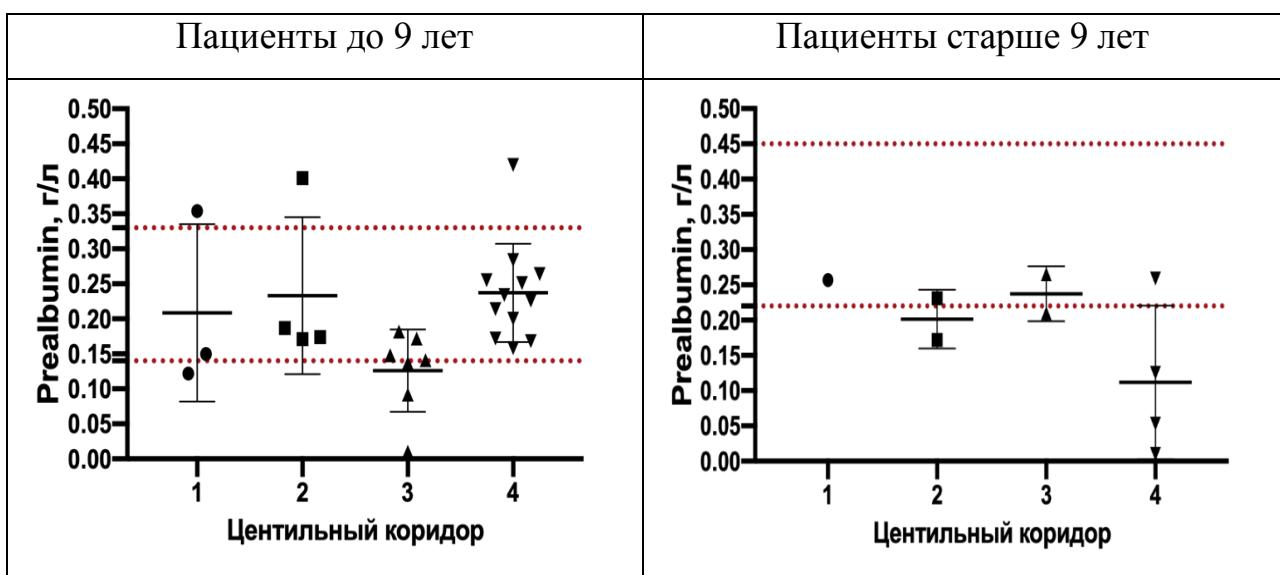


Рисунок 3.18 - Концентрации преальбумина в зависимости от центильного коридора ИМТ и возраста (границы референтных значений нормы отмечены курсивом).

Такая же тенденция отмечалась и при изучении RBP в зависимости от значений ЦК ИМТ (рис.3.19). Вероятно, преальбумин и RBP можно

расценивать как маркеры нутритивного дефицита и старта БЭН, еще до больших клинических проявлений.

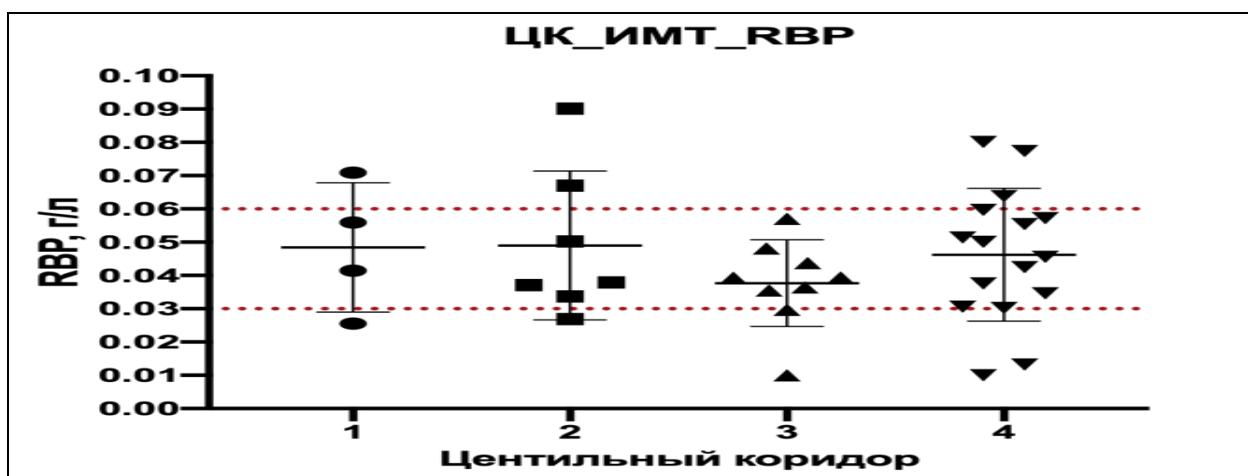


Рисунок 3.19 - Концентрации RBP в зависимости от центильного коридора ИМТ (границы референтных значений нормы отмечены курсивом).

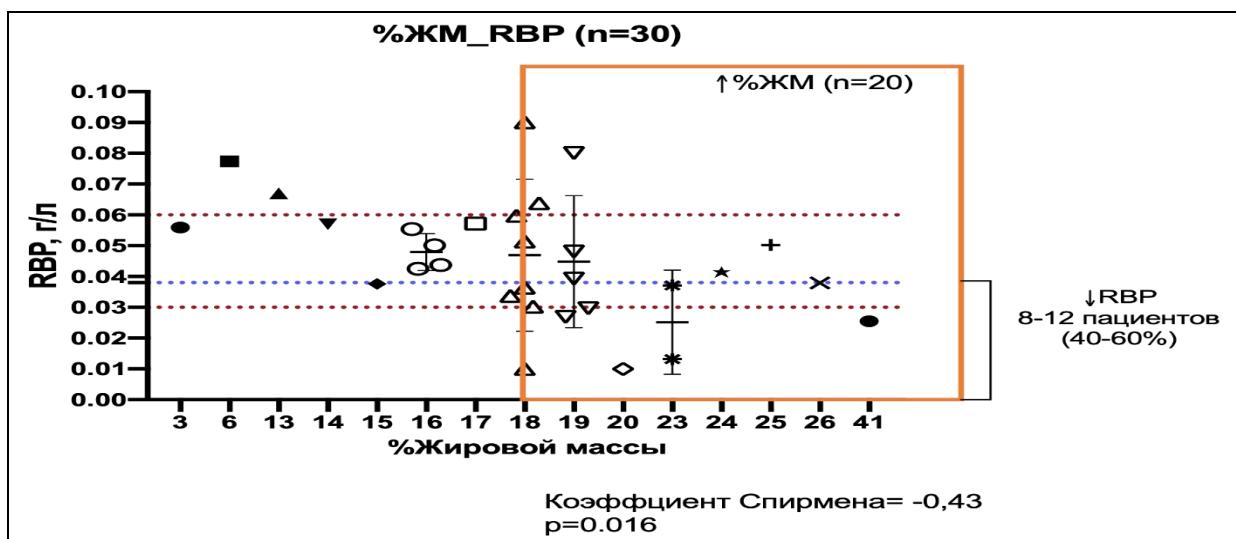


Рисунок 3.20 - Корреляция концентраций RBP и показателей компонентного состава тела (% ЖМ)

Корреляций между уровнем RBP и преальбумина и показателями АКМ, БЖМ установлено не было. Однако, у 40-60% пациентов с высоким %ЖМ (от 18 и выше) отмечались низкие значения уровня RBP и устойчивая взаимосвязь с показателем %ЖМ (коэффициент Спирмена = — 0,43, p=0,016, что указывает на сильную отрицательную зависимость) (рис.3.20). Похожие результаты установлены при изучении уровня преальбумина: у 44-56%

пациентов с высоким %ЖМ отмечались низкие концентрации маркера (коэффициент Спирмена= —0,503, p=0,005, что также указывает на сильную отрицательную зависимость) (рис. 3.21; рис. 3.22).

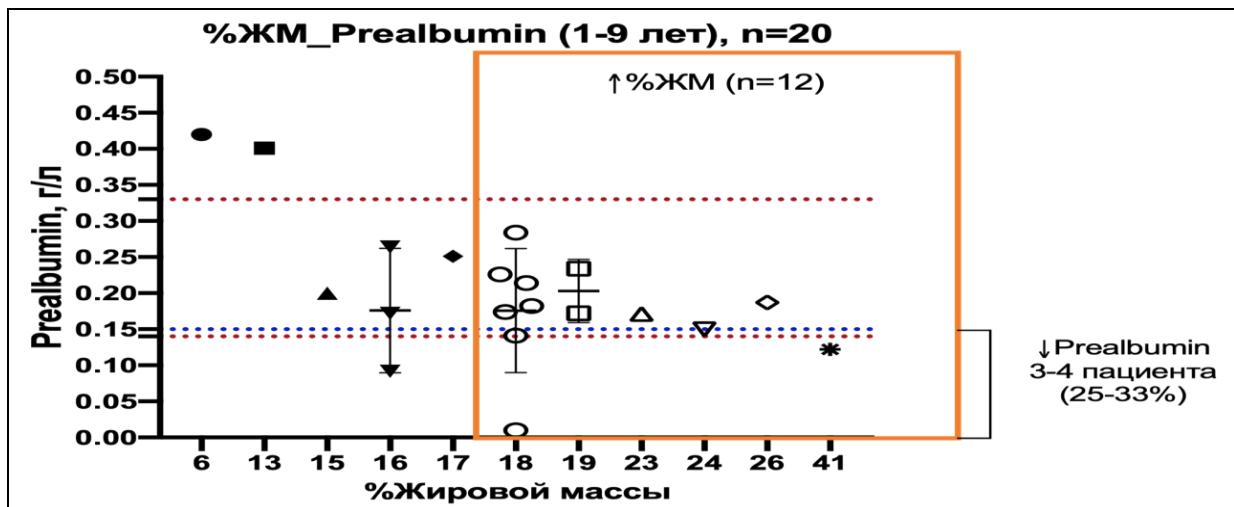


Рисунок 3.21 - Корреляция концентраций преальбумина и показателей компонентного состава тела у детей до 9 лет (% ЖМ)

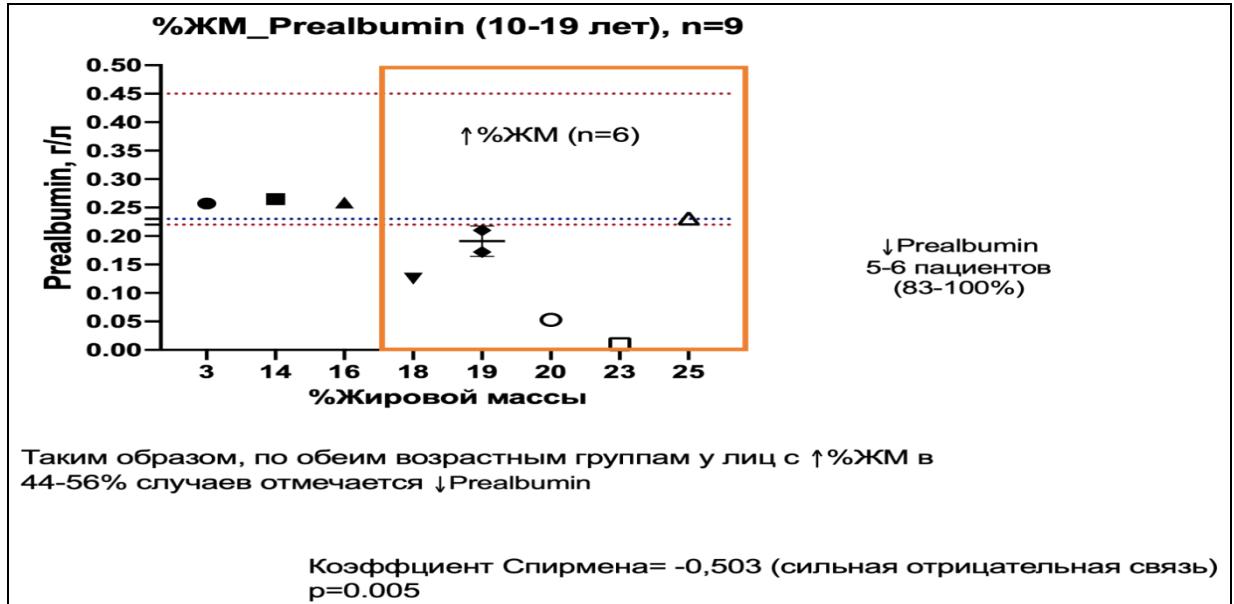


Рисунок 3.22 - Корреляция концентраций преальбумина и показателей компонентного состава тела у детей старше 9 лет (% ЖМ)

Таким образом, это подтверждает гипотезу о замещении мышечной ткани жировой у детей с ДЦП, страдающих дисфагией.

Для подтверждения или опровержения теории замещения мышечной ткани на жировую у детей исследуемых групп изучали отдельные миокины (IL-6 и TNF- $\alpha$ ), а также особо чувствительные маркеры возможных воспалительных процессов – фактор эндотелиальной дисфункции VEGF-A; показатели тропонина и ферритина на фоне нормального уровня С-реактивного белка.

Средние значения миокинов (IL-6 и TNF- $\alpha$ ) не отличались от референтных значений. Уровень тропонина и ферритина у пациентов в пределах нормы. В то время как фактор эндотелиальной дисфункции VEGF-A был превышен в 1,5 раза, что свидетельствует о высоком риске миокардиодистрофии у этих детей (табл.3.21).

Таблица 3.21 - Средние значения уровней миокинов и фактора эндотелиальной дисфункции

Показатель	Ме (Q1-Q3)	Коэффициент превышения нормы; Ме (Q1-Q3); min – max
VEGF-A, пг/мл	66,13 (33,42 – 92,64)	1,5 (1,0-2,2); min1 – max 10,8
IL-6, пг/мл	6,74 (5,23 – 8,60)	1,0 (1,0-1,0); min1 – max 7
TNF- $\alpha$ , пг/мл	3,84 (2,56-5,19)	1,0 (1,0-1,0); min1 – max 2

## ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ НУТРИТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСФАГИЕЙ И ФАКТОРЫ, ЕЕ ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ

### **4.1. Характер питания и коморбидная патология пациентов с дисфагией**

Все пациенты с дисфагией были рандомизированы на 4 группы. Группу № 1 составили 855 пациентов, питающихся самостоятельно протертой (блендиованной) пищей. В группу № 2 вошли 203 ребенка, питающиеся через назогастральный зонд. В группу № 3 включено 228 гастростомированных пациентов. В группу № 4 вошли 42 ребенка, которые ели из бутылочки с соской.

Питание детей зависело от того, где наблюдается ребенок, от степени тяжести и выраженности клинических проявлений дисфагии и возможностей родственников и ухаживающего персонала обеспечивать все необходимое.

Нами проанализированы разные практики кормления детей в зависимости от тяжести дисфагии.

Пациенты с легкой степенью дисфагии могли есть протертую пищу из смешанных продуктов, с загущением жидких блюд при условии правильного позиционирования во время и после кормления (группы 1 и 4). Анализ практики кормления детей с дисфагией и верифицированным диагнозом ДЦП IV – V уровнем двигательной активности по шкале больших моторных функций GMFCS дома родителями и в условиях специализированных домов-интернатов, где кормления осуществляли специально обученные медицинские сестры и ухаживающий персонал (воспитатели, дефектологи, волонтеры) выявил значимые различия (таблица 4.1) [60].

Таблица 4.1 - Поза и консистенция пищи, используемы при кормлении детей с дисфагией

Признак		Дома	ДДИ	V Крамера	ОШ (95% ДИ)	P
Стресс во время приема пищи	Нет	249 (62,9%)	578 (66,4%)	0,035	1,16 (0,91-1,50)	0,217
	Да	147 (37,1%)	292 (33,6%)			
Не держит позу	Нет	101 (25,5%)	185 (21,3%)	0,047	0,79 (0,60-1,04)	0,094
	Да	295 (74,5%)	685 (78,7%)			
Кормление в специальном стуле	Нет	269 (67,9%)	597 (68,6%)	0,007	1,03 (0,80-1,33)	0,806
	Да	127 (32,1%)	273 (31,4%)			
Кормление на коленях	Нет	332 (83,8%)	842 (96,8%)	0,231	5,80 (3,65-9,20)	<0,001
	Да	64 (16,2%)	28 (3,2%)			
Кормление лежа	Нет	187 (47,3%)	587 (67,5%)	0,191	2,31 (1,81-2,94)	<0,001
	Да	208 (52,7%)	283 (32,5%)			
Ест пищу кусочками	Нет	297 (75,0%)	797 (91,6%)	0,225	3,64 (2,62-5,06)	<0,001
	Да	99 (25,0%)	73 (8,4%)			
Ест пищу протертую	Нет	117 (29,5%)	341 (39,2%)	0,093	1,55 (1,20-2,00)	0,001
	Да	279 (70,5%)	529 (60,8%)			
Ест загущенную пищу (как жидкий кисель)	Нет	246 (62,1%)	372 (42,8%)	0,180	0,46 (0,36-0,58)	<0,001
	Да	150 (37,9%)	498 (57,2%)			
Может есть жидкую пищу	Нет	374 (94,4%)	663 (76,2%)	0,220	0,19 (0,12-0,30)	<0,001
	Да	22 (5,6%)	207 (23,8%)			

Дома детей чаще, чем в ДДИ, кормили сидя на коленях у родителей (лучший вариант позиционирования). Процент детей, которых кормили в специализированном стуле с правильным позиционированием был одинаков в обеих группах. В то же время, дома дети чаще, чем в ДДИ получали пищу лежа, что не рекомендуется, если ребенок не держивает позу, что создает опасность аспирации. Полученные данные подчеркивают важность обучения родителей и ухаживающего персонала методикам ухода и позиционирования детей.

Время приема пищи детей дома чаще было более 30 минут, в отличие от детей из ДДИ ( $V$  Крамера = 0,176;  $p<0,001$ ), что отражает индивидуальный подход родителей к кормлению своих детей с дисфагией.

Дома детям чаще давали пробовать разные консистенции пищи, чаще они получали не только протертую еду, но и мягкие по консистенции блюда небольшими кусочками, в отличие от детей из домов-интернатов; редкий

процент детей дома (5,6%) находился на питании только смесями. Воспитанников домов-интернатов чаще кормили в течение 15 минут, чаще присутствовала протертая пища из бутылочки с соской, жидкая киселеобразная, что всегда сокращает калорийность еды, если в бутылочку помещают не стандартное энтеральное питание, а смешанные протертые блюда. Учитывая, что кормление тяжелобольных детей в ДДИ проводится средним медицинским персоналом, и количество детей, одновременно получающих пищу, может быть 5-8 человек, возможности индивидуального подхода к каждому воспитаннику не было. Вопрос об испытываемом стрессе во время кормления ребенка, добавленный в анкете отражал субъективное мнение ухаживающих на процесс кормления пациента или воспитанника. И обслуживающий персонал, и родители детей отмечали в одинаковом проценте случаев стресс при кормлении детей. Часть родителей отмечали поведенческие особенности, отражающие нежелание есть, а также жесты отрицания перед приемом блюд, которые не нравились детям. Необходимо отметить, что дети с дисфагией насыщаются значительно быстрее, чем их здоровые сверстники, и не могут съесть весь предложенный объем. Длительное кормление, трудности глотания, поперхивания приводили к уменьшению объема получаемой пищи и развитию нутритивного дефицита.

Несоблюдение позиционирования во время кормления приводило к аспирации пищи и развитию аспирационных пневмоний в 27,6% в этой группе детей ( $r=8.132$ ;  $p=0,004$ ).

Дети, госпитализированные в стационар с аспирационной пневмонией, как правило, переводились на зондовое питание (группа 2).

Вопрос об установке гастростомы решался мультидисциплинарно с привлечением неврологов, гастроэнтерологов, врачей-диетологов, оториноларингологов, эндоскопистов и хирургов (группа 3).

Основной проблемой питания пациентов с дисфагией, получающих пищу через зонд или гастростому, явилось несоответствие используемых рационов потребностям пациентов. Специализированные смеси энтерального

питания были доступны не всем категориям граждан [63]. В этих случаях практиковалось кормление смешанной протертой пищей, разбавленной водой до киселеобразной консистенции, или смесями для детей до года, наиболее известными родителям. Калорийность этих рационов питания была низкой, поскольку детские смеси для вскармливания младенцев до 1 года не отвечают потребностям пациентов. Они составлены в соответствии с требованиями для питания детей раннего возраста, максимально приближены к составу грудного молока женщин [44]; акцент в них делается на жировой и углеводный состав и минимизацию содержания белка в составе продукта, так как необходимо для развития именно ребенка первого года жизни [44]. В 100 мл готового продукта белка может содержаться не более 1,5 г, в отличии от смеси энтерального питания, где белка должно быть не менее 2,8-3 г на 100 мл готовой смеси, а иногда и больше. Жировой компонент различен только по химическому составу, а вот углеводный – кардинально отличается. В детских смесях приоритетно содержание лактозы – молочного сахара, основного углеводного компонента грудного молока [44]. В смесях энтерального питания лактоза отсутствует, поскольку активность фермента лактазы у пациентов, нуждающихся в энтеральном питании, снижена за счет атрофии слизистой оболочки тонкой кишки [37].

Следующей проблемой, выявленной у гастротомированных пациентов, является нарушение техники кормления: редкое введение больших объемов пищи, не соответствующих физиологическим возможностям организма, высокая скорость введения пищи и использование непрогретой до физиологических значений температуры ( $37^{\circ}\text{C}$ ). Первоначально после операции объем вводимого питания зависит от объема желудка, от массостовых показателей ребенка и составляет у детей старше 1 года около 200 мл, затем объем питания постепенно увеличивается. Объем более 300 - 400 мл при одномоментном введении не усваивается пациентом.

Введение протертых блюд в гастростому или назогастральный зонд приводит к разведению сбалансированного по калорийности и основным

ингредиентам рациона таким образом, что пациент не получает необходимой калорийности и белков с питанием. Протертая пища не может обеспечить пациента необходимыми витаминами и минералами, минорными компонентами для восстановления и реабилитации. Натуральные продукты, безопасные для употребления здоровыми людьми не всегда полезны для пациентов, питающихся через гастростому или назогастральный зонд. При использовании самостоятельно приготовленных протертых блюд необходимо тщательно следить за содержанием поваренной соли в пище, которое должно соответствовать физиологическим потребностям человека (1-2 г в сутки). Поскольку в желудке отсутствуют вкусовые рецепторы, легко передозировать соль, перец и другие специи, нарушить соотношение нутриентов и их сочетание с получаемым фармакологическим лечением.

Таким образом, в каждой из групп детей с дисфагией выявлены проблемы с качественным и количественным составом рациона, которые могут обуславливать развитие белково-энергетической недостаточности.

Дети с дисфагией и разными способами кормления имели различия в коморбидной патологии и получали с пищей дополнительно разные фармакологические препараты по показаниям (таблица 4.2).

**Таблица 4.2 - Коморбидная патология в группах детей с дисфагией и разными способами кормления**

Изучаемая группа Признак		№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
Количество детей, n (%)		855 (55,5%)	203 (13,2%)	228 (14,8)	42 (2,7)
Пол	Д = 0	381	97	125	22
	М = 1	479	105	104	20
Ментальный дефицит		795 (93%)	203 (100%)	228 (100%)	41 (98%)
Симптоматическая эпилепсия		415 (48,5%) 1.2714 (p=0.26)	139 (68,5%) 0.2258 (p=0.635)	165 (72,4%) 3.5228* (p=0.061)	30 (71,4%) 3.5718 (p=0.467)
Не купированный спастический тетрапарез и контрактуры		294 (34%) 0.56 (p=0.456)	79 (38,9%) 0.20 (p=0.652)	82 (36,0%) 0.22 (p=0.642)	7 (16,7%) 0.5628 (p=0.905)
Аспирационные пневмонии		236 (27,6%) 8.132*** (p=0.004)	104 (51,2%) 2.4086 (p=0.121)	136 (59,6%) 3.4726* (p=0.062)	10 (32,8%) 10.255** (p=0.036)

## Продолжение таблицы 4.2

Изучаемая группа Признак	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
АБКМ (аллергия к белкам коровьего молока)	78 (9,1%) 1.4654 (p=0.226)	22 (10,8%) 0.1961 (p=0.658)	26 (11,4%) 4.0299** (p=0.045)	8 (19,0%) 4.1851 (p=0.242)
Хронический гастродуоденит	427 (49,9%) 0.61 (p=0.434)	65 (32,0%) 0.2614 (p=0.609)	87 (38%) 2.35 (p=0.125)	14 (33,3%) 0.3763 (p=0.945)
Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ	205 (23,9%) 0.3632 (p=0.547)	33 (16,3%) 0.1309 (p=0.718)	62 (21,5%) 0.2479 (p=0.619)	8 (19,0%) 0.6408 (p=0.958)
ГЭР	164 (19,2%) 0.0044 (p=0.947)	177 (87,2%) 1.6706 (p=0.196)	61 (21,5%) 0.9701 (p=0.325)	5 (11,9%) 2.3914 (p=0.495)
ГЭР, различия по полу	Д=67 / М=97 6.6530** P=0.036	Д=88 / М=89 5.38* P=0.068	Д=31 / М=30 2.0315 P=0.362	Д=4 / М=1 16.96*** P=0.009
Упорные запоры	475 (55,5%) 6.24** (p=0.012)	95 (46,8%) 2.60 (p=0.107)	86 (37,7%) 2.35 (p=0.125)	14 (33,3%) 6.47 (p=0.091)

Наиболее значимые различия в группах были связаны с частотой гастроэнтерологической патологии: ГЭР, хронический гастродуоденит, эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ, упорные запоры. Представленные в таблице данные подтверждают наличие более тяжелой коморбидной патологии у пациентов, питающихся через зонд или гастростому, что и обусловило выбор такого способа кормления. В этой группе чаще наблюдались ментальный дефицит, аспирационные пневмонии. Проведенный статистический анализ подтверждает более высокую частоту аспирационных пневмоний в анамнезе группы 2 и 3, о чем было сказано выше. Аспирации съеденной пищей более часто отмечены в группе детей 2 и 3, чем среди питающихся протертой пищей с ложки (8.132; p=0,004) и из бутылочки (10.255; p=0,036), в группах 1 и 4. Родители, детей 3 группы, находящихся на питании через гастростому в анамнезе указали неоднократные аспирационные пневмонии (3.4726; p=0,062), что тоже служило поводом гастростомии. Эпилептические приступы чаще отмечали у детей в группе № 3, питающихся через гастростому (3.5228; p=0,061).

Вероятно, именно фактор наличия эпиприступов и отказов от еды в период после приступов способствовал более ранней постановке гастростомы.

В изучаемых группах с высокой частотой отмечена патология ЖКТ (хронический гастродуоденит 49,9 – 32%, ГЭР 87,2 – 11,9%), причем в группах 1, 2 и 4 чаще у мальчиков [241, 289]. ГЭР чаще диагностировали у мальчиков в группе №1 (6.6530;  $p=0,036$ ), а также мальчиков группы №2 (5.38;  $p=0,068$ ), и группе №4 (16.96;  $p=0,009$ ). Учитывая отсутствие отягчающих признаков, таких как курение, алкоголизация и ожирение [241], которые традиционно считают предикторами развития ГЭР у лиц мужского пола, механизм более частой встречаемости ГЭР у мальчиков с дисфагией может быть иной. Вероятно, в данном случае имеет место противовоспалительная роль эстрогенов в более редком развитии ГЭР среди девочек с дисфагией [289], а также более высокое внутрибрюшное давление у лиц мужского пола [98]. Значимых половых различий в другой коморбидной патологии не было выявлено. Частота хеликобактерного поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ была одинакова во всех группах, в пределах 50%.

Несмотря на поступление пищевых волокон с протертой пищей, запоры значимо чаще беспокоили детей группы №1 с легкой степенью дисфагии (6.24;  $p=0,012$ ), которых кормили с ложки. Учитывая низкую энергоценность и нутриентную насыщенность протертого питания можно предположить, что запоры в этой группе носят голодный характер. Аллергические реакции на белок коровьего молока отмечали пациенты группы №3 (4.0299;  $p=0,045$ ).

Частота встречаемости отклонений массы тела в группах детей с дисфагией с разным вариантом питания и группы сравнения представлена в таблице 4.3.

В группе сравнения №5 распределение детей по степени дефицита массы тела было равномерное, с умеренным преобладанием детей с тяжелой степенью БЭН. Среди детей с дисфагией наиболее высокий процент с

тяжелым дефицитом массы тела зафиксирован в гр. №2 и № 4, сопоставимый с группой сравнения в других изученных группах (таблица 4.3).

Таблица 4.3 - Частота встречаемости отклонений массы тела в группах детей с дисфагией и группы сравнения

Изучаемый Признак\ Изучаемая группа			№ 1 N=855	№ 2 N=203	№ 3 N=228	№ 4 N=42	№ 5 N=212
	-9 / +19	N	159	27	32	9	50
Отклонение % массы тела от роста		%	18,6	13,3	14	21,6	23,8
		N	226	36	60	6	52
		%	26,4	17,7	26,3	14,5	24,4
		N	222	60	62	13	47
		%	26	29,6	27,2	30,5	22,2
		N	214	73	66	14	60
		%	25	36	29	33,4	28,2
		N	34	7	8	0	3
		%	4	3,4	3,5	0	1,4

Таким образом, каждый из вариантов питания детей характеризуется особенностями коморбидной патологии и изменениями массы тела, что необходимо учитывать при комплексном лечении этих больных.

#### **4.2. Оценка и анализ эффективности нутритивной коррекции в зависимости от фактора доставки питательного субстрата**

Одной из версий изменений в нутритивном статусе считается зависимость от способа приема пищи. При этом, есть данные о корреляции шкал больших моторных функций GMFCS и способа принятия пищи EDACS [191]. Чем хуже мобильность, тем хуже способность глотать, что прогрессирует с нарушением мобильности и взрослением [33, 74, 93, 115, 190].

Дети с легкой степенью дисфагии чаще демонстрировали нормальное соотношение жировой и активной клеточной массы при умеренном дефиците

безжировой массы. Учитывая, что назогастральный зонд устанавливается при выраженных явлениях дисфагии, и как правило у детей с выраженным нутритивным дефицитом, в этой группе имеет значимое ( $p=0,001$ ) отличие в процентной доле ЖМ (с преобладанием ее у детей с зондовым способом питания) и тенденцию к утрате АКМ и БЖМ ( $p<0,001$ ). Степень дефицита БЖМ усугубляется в зависимости от способа кормления. Наиболее выражен дефицит БЖМ у детей, которых кормили через назогастральный зонд или из бутылочки ( $p<0,001$ ) (таблица 4.4).

Таблица 4.4 - Показатели компонентного состава тела в зависимости от способа кормления

Показатель			%ЖМ	%АКМ	%БЖМ
Способ кормления	1.Кормление с ложки протертой смешанной пищей	n=509	18,00 (13,00; 25,00)	53,00 (49,00; 57,00)	-20,05 (-31,56; -7,99)
	2.Зондовое питание	n=112	21,00 (16,00; 31,00)	52,00 (45,00; 55,00)	-26,54 (-43,36; -13,81)
	3.Гастростома	n=164	18,50 (15,25; 25,75)	53,00 (48,00; 55,00)	-20,94 (-32,73; -10,80)
	4.Кормление из бутылочки с соской	n=24	26,00 (17,25; 35,50)	46,00 (37,75; 52,00)	-30,43 (-45,06; -15,75)
	p		0,001 $p_{12}=0,005$	<0,001 $p_{12}=0,034$ $p_{14}=0,001$ $p_{34}=0,013$	<0,001 $p_{23}=0,046$ $p_{12}=0,001$

В группе №1 детей с легкой дисфагией и питающихся с ложки, наибольший разброс данных процентного соотношения жировой массы, с превышением ее более 50% (рис.4.1), что свидетельствует о недостаточности нутритивного обеспечения ребенка с дисфагией смешанным протертым питанием и возможности развития саркопении у этих детей.

В 4 группе дети утратили или не наработали навык еды с ложки и, несмотря на возраст, продолжали получать жидкое питание исключительно из бутылочки с соской, которое не обладает необходимой калорийностью и пищевой плотностью. В группе детей, получающих питание из бутылочки, диагностирован дефицит активной клеточной массы ( $p<0,001$ ) (рис 4.1).

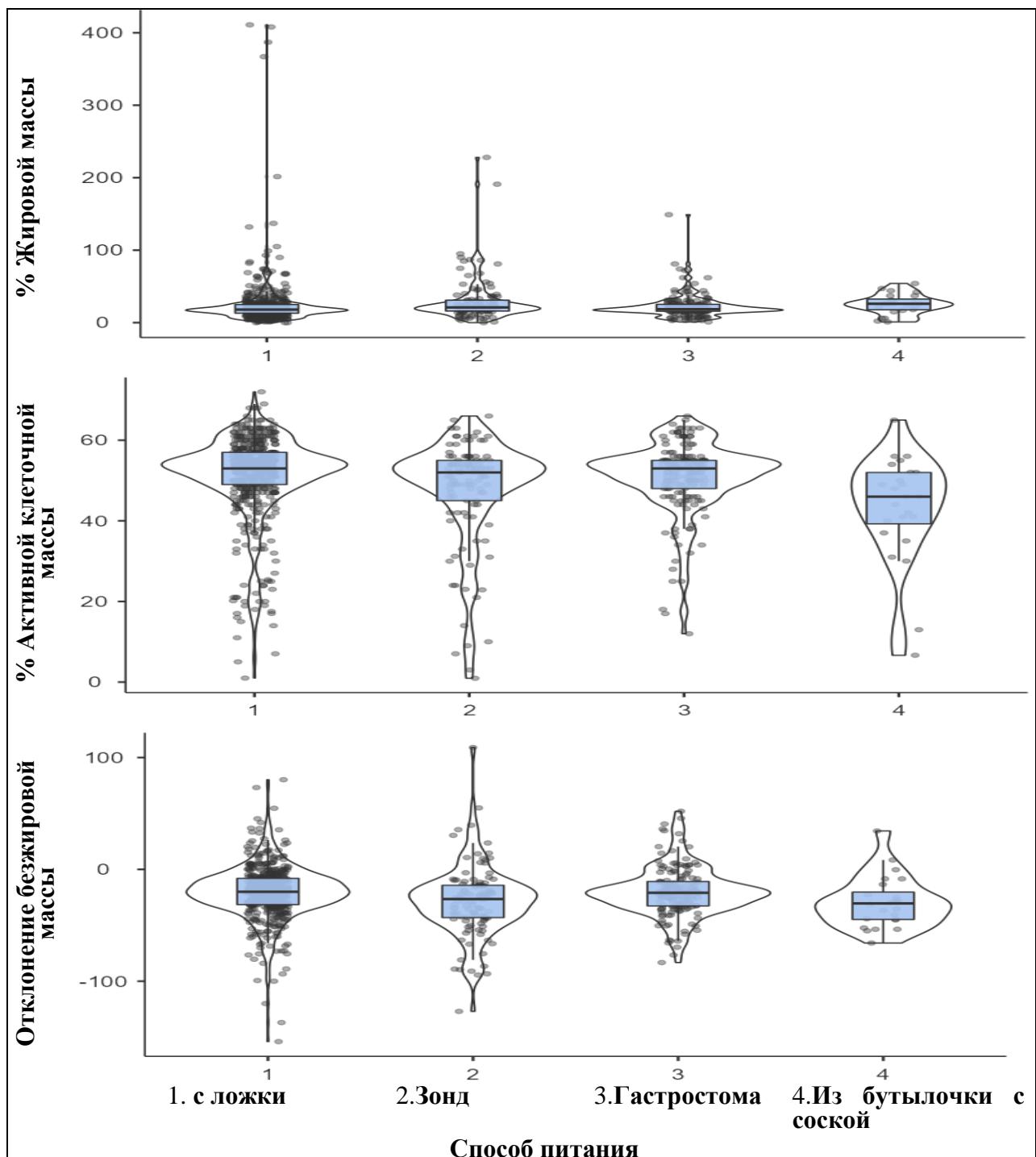


Рисунок 4.1 - Показатели компонентного состава тела в % отношении в зависимости от способа питания.

#### 4.3. Оценка нутритивного статуса пациента с дисфагией с разными вариантами питания

Нами проведен анализ диетологических стратегий лечения дисфагии и сопутствующих осложнений в каждой из групп (белково-энергетической недостаточности и ее крайней степени выраженности – саркопении).

У обследованных пациентов были выявлены следующие диетологические стратегии

1. У гастростомированного пациента:
  - 1.1. строго специализированное энтеральное питание на основе полимерного белка на фоне полноценного ухода за пациентом (уход за ротовой полостью, за гастростомой, контроль дефекации, позиционирование)
  - 1.2. смеси на основе глубоко гидролизованного белка на фоне полноценного ухода за пациентом (уход за ротовой полостью, за гастростомой, контроль дефекации, позиционирование)
  - 1.3. смешанное протертное питание, разбавленное водой (анализ домашней практики – родительского выбора пищевого субстрата)
2. У зондового пациента: строго специализированное энтеральное питание на основе полимерного белка на фоне полноценного ухода за пациентом (уход за ротовой полостью, за гастростомой, контроль дефекации, позиционирование)
  - 2.1. смеси на основе глубоко гидролизованного белка на фоне полноценного ухода за пациентом (уход за ротовой полостью, за гастростомой, контроль дефекации, позиционирование)
  - 2.2. смешанное протертное питание, разбавленное водой (анализ домашней практики – родительского выбора пищевого субстрата)
3. У детей с дисфагией легкой степени
  - 3.1. Дотации специализированным энтеральным питанием на основе полимерного белка на фоне полноценного ухода за пациентом
  - 3.2. Смешанное протертное питание, разбавленное водой (анализ домашней практики – родительского выбора пищевого субстрата)

Мы оценили зависимость компонентного состава тела от качества пищевого субстрата, который получали наши пациенты (рисунок 4.2). Как следует из рисунка наиболее выраженный дефицит безжировой массы и изменение соотношения %АКМ и %ЖМ в пользу жировой массы отмечался

у детей, получающих низкобелковый продукт, не соответствующий возрасту -смеси для детей первого года жизни. У этих детей можно было думать о наличии саркопенических изменений компонентного состава тела. Следует также отметить, что дефицит безжировой массы отмечался у всех пациентов с дисфагией вне зависимости от пищевого субстрата.

Среди детей, получающих энтеральное питание полимерными смесями, отмечены наибольшие вариации компонентного состава тела (рис. 4.2), но в среднем по группе процентное соотношение жировой массы и активной клеточной массы имело небольшие отклонения (табл.4.5). Пациенты, получающие питание специализированными смесями для энтерального питания на основе глубоко гидролизованного белка с заменой части жирового компонента на среднеподцепочечные триглицериды, демонстрировали низкий процент активной клеточной массы, но без явного преобладания жировой массы над активной клеточной массой (табл.4.5). Надо отметить, что показаниями для назначения формул на основе глубоко гидролизованного белка являлась тяжелая нутритивная недостаточность или непереносимость молочного белка [13, 48]. Во всех группах имели место нарушения нутритивного статуса.

Таблица 4.5 - Компонентный состав тела в зависимости от выбора питательного субстрата

Показатель		%ЖМ	%АКМ	%БЖМ
Питание	1.Протертая пища	n=312	18,00 (13,00;24,00)	54,00 (50,00;57,00)
	2.Смесь на цельном белке	n=344	19,00 (14,00;26,75)	52,00 (48,00;55,00)
	3.Смеси ГГБКМ+МСТ	n=64	19,00 (15,00;32,50)	52,50 (44,25;56,00)
	4. Протертая пища+ смесь	n=59	20,00 (15,00;30,00)	52,00 (45,00;55,00)
	5.Смесь для детей до года	n=31	26,00 (19,00;49,00)	48,00 (33,00;53,00)
P		<0,001 $p_{15}<0,001$ $p_{25}=0,012$	<0,001 $p_{15}<0,001$ $p_{25}=0,026$ $p_{12}=0,015$	<0,001 $p_{25}=0,015$ $p_{15}<0,001$ $p_{13}=0,039$ $p_{12}=0,002$

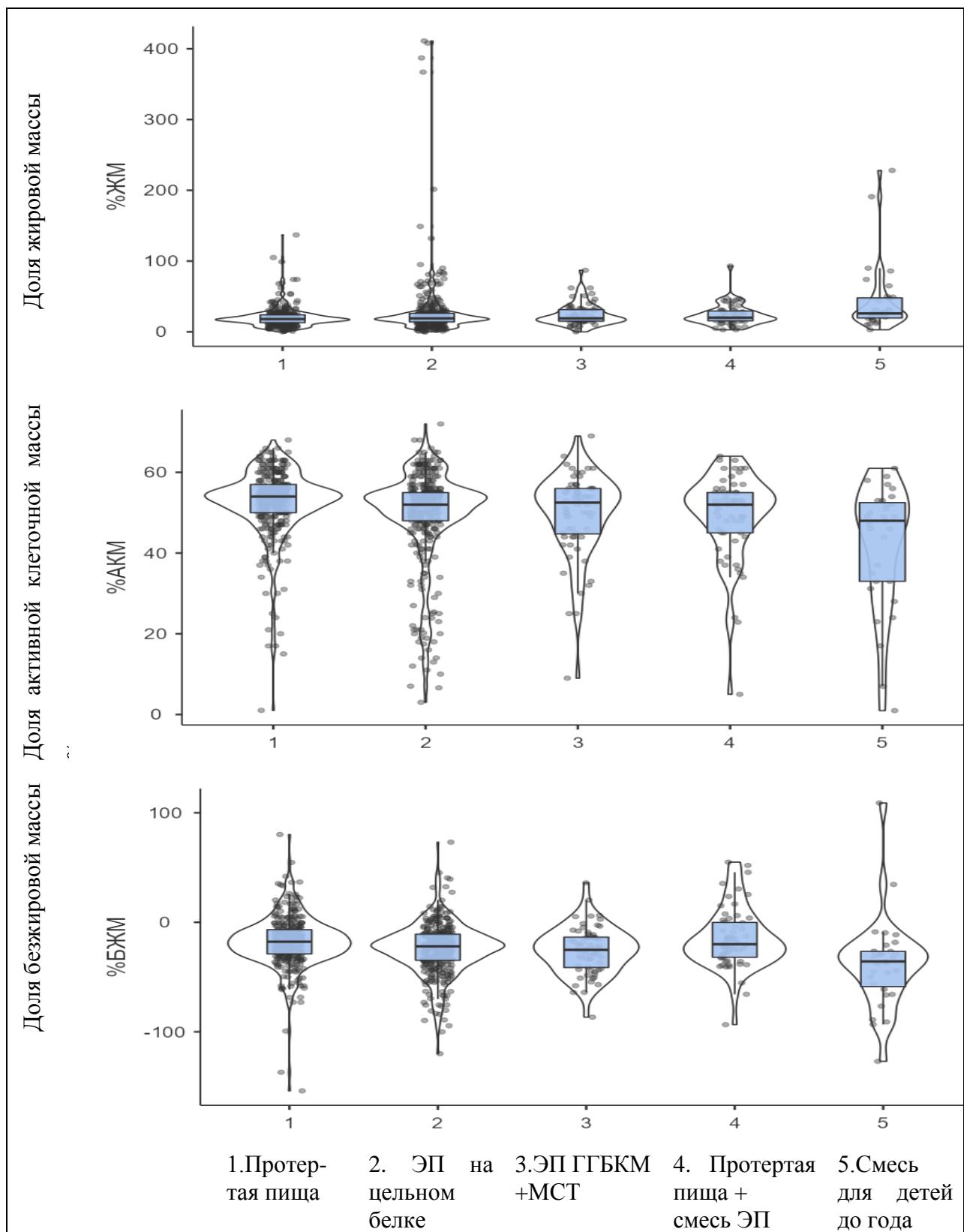


Рисунок 4.2 - Показатели компонентного состава тела в зависимости от выбора питательного субстрата

Таким образом, дети с дисфагией, получающие только протертую пищу или смеси для детей до года демонстрировали самые тяжелые нутритивные нарушения, ставящие вопрос о диагностике саркопении.

#### 4.4. Динамика маркеров воспаления в зависимости от способа питания и пищевого субстрата

Маркеры воспаления также реагировали на способ питания и выбор пищевого субстрата у пациентов с дисфагией. Фактор сосудистого воспаления VEGF-A оказался в пределах референтных значений или превышал их в 1,2 раза у пациентов, питающихся протертой пищей; и повышен у детей с гастростомой (табл. 4.6). Однако в виду неравномерности распределения данных, статистической достоверности различий не получено.

Таблица 4.6 - Сравнительная таблица средних значений миокинов и коэффициентов превышения нормы между группами пациентов гр №1 и №3

Группы Показатель	Дети, получающие протертое питание (группа №1)		Гастростомированный пациент (группа №3)	
	Ме (Q1-Q3)	Коэффициент превышения нормы; Ме (Q1-Q3); min - max	Ме (Q1-Q3)	Коэффициент превышения нормы; Ме (Q1-Q3); min – max
VEGF-A, пг/мл	49,5 (23,94 – 91,57)	1,5 (1,0-2,1);	71,96 (45,24– 87,13)	1,5 (1,0 – 2,0)
IL-6, пг/мл **(p < 0,001)	6,17 ** (3,84 – 7,81)	1,0 (1,0-1,0);	11,39 ** (37,96 – 19,66)	1,1 (1,0 – 1,9)
TNF-α, пг/мл *(p < 0,031)	4,21 * (3,57-6,30)	1,0 (1,0-2,0);	2,54 (2,39-4,26)*	1,0 (1,0 – 1,0)

Фактор сосудистого воспаления VEGF-A имел значимые корреляционные связи с показателем процентной доли БЖМ и уровнем общей воды в организме по данным компонентного состава тела в группе пациентов с дисфагией, имеющих гастростому и значимые корреляции с процентной %АКМ у пациентов с легкой степенью дисфагии.

IL-6, TNF-α, тропонин, ферритин - маркеры острых системных воспалений. Средние значения уровня IL-6 и TNF-α не превышали референтных значений. Однако, были выявлены отличия между группами пациентов, получающих питание через гастростому и пациентов, питающихся протертым столом. У пациентов без явлений дисфагии средние значения IL-6 не превышали референтных значений. У всех стомированных

пациентов с дисфагией, получающих специализированную энтеральную смесь, уровень IL-6 превышал референтные значения в 1,1 раза (1,1 — 1,9), что имело статистически значимое различие ( $p<0,001$ ). Возможно, такое явление свидетельствует о постоянном травматическом / воспалительном поражении тканей в области гастростомы, либо по ходу кишечной трубки. В группе питающихся через рот протертой пищей уровень TNF- $\alpha$  превышал норму, а у некоторых пациентов превышение было в 2 раза; в то время как у гастростомированных пациентов TNF- $\alpha$  не превышал нормативов (таблица 4.6).

Выявлены корреляционные взаимосвязи между дефицитом ЖМ и TNF- $\alpha$  в группе № 1 ( $\rho=0,344$ ;  $p=0,022$ ), а избытком ЖМ, уровнем БЖМ и TNF- $\alpha$  ( $\rho=0,345$ ;  $p=0,022$ ) в группе гастростомированных детей. Выявлены прямые взаимосвязи между дефицитом общей воды и VEGF-A и IL-6 в группе гастростомированных пациентов, а у детей, питающихся протертой пищей только с IL-6. Значимое отклонение от референтных значений основного обмена в сторону уменьшения выявлено в обеих группах. У глотающих самостоятельно ( $\rho=0,428$ ;  $p=0,004$ ), у стомированных выявлены более сильные взаимосвязи ( $\rho=0,479$ ;  $p=0,001$ ).

Таким образом, IL-6 и TNF- $\alpha$  могут быть лабораторными маркерами утраты БЖМ. Прирост ЖМ и утрата БЖМ, сопровождающийся нарастанием провоспалительных цитокинов, может свидетельствовать о развитии саркопении у этих пациентов.

#### **4.5. Многофакторный анализ причин задержки роста и дефицитного нутритивного статуса**

С помощью бинарной логистической регрессии были получены скорректированные отношения шансов значимых для развития очень низкого ИМТ. Из таблицы 4.7 видно, что при прочих равных условиях увеличение возраста на 1 год шансы дефицита массы тела, а в частности низкого ИМТ увеличиваются в 1,07 раза, увеличение коэффициента двигательной

активности на 1 – в 1,21 раза. Если кормление ребенка занимает более 30 минут, то это увеличивает шансы низкого ИМТ в 1,41 раз, а наличие аспирации – в 1,28 раз.

Таблица 4.7 - Многофакторный анализ дефицитного нутритивного статуса (низкий ИМТ) у детей с дисфагией

Факторы	Скорректированное ОШ	
	AOR; 95% CI	p
Возраст	1,07 (1,05-1,10)	<0,001
Двигательная активность	1,21 (1,06-1,39)	0,005
Ест больше 30 минут	1,41 (1,13-1,77)	0,002
Аспирационные пневмонии и бронхиты	1,28 (1,01-1,62)	0,043

На рисунке 4.3 сопоставлены значения скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов.

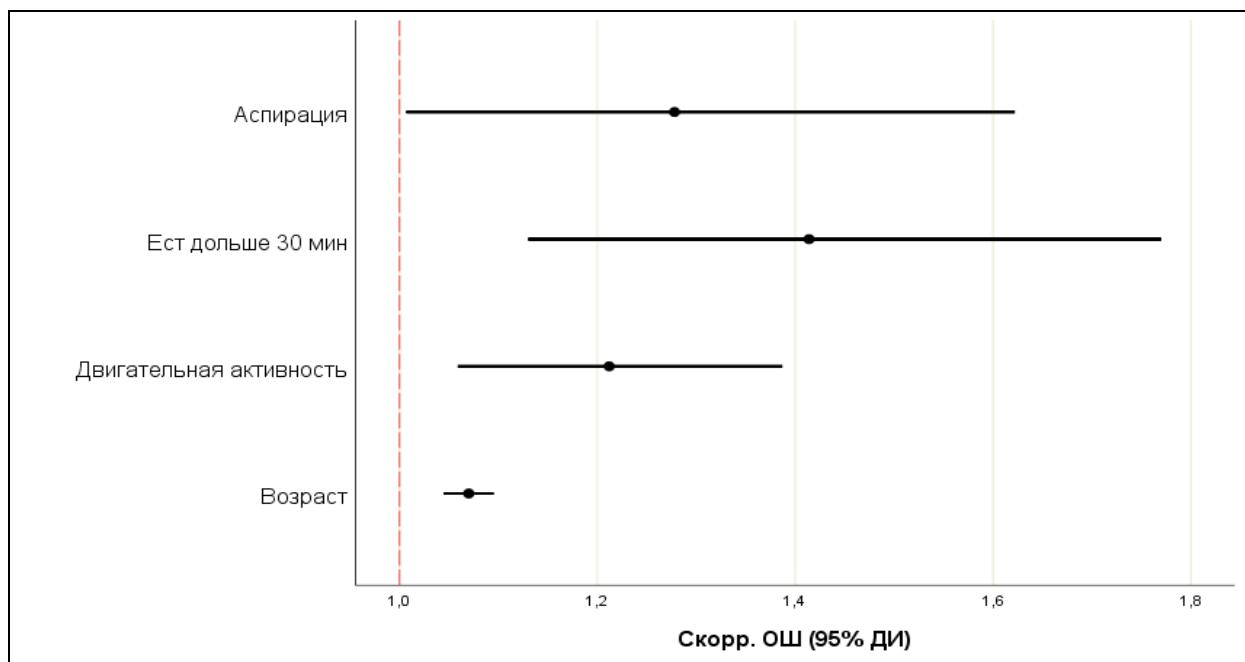


Рисунок 4.3 - Изображение скорректированного ОШ с 95% ДИ низкого уровня ИМТ для изучаемых факторов

Что касается задержки роста (длины тела) среди пациентов с дисфагией, при прочих равных условиях увеличение возраста на 1 год шансы задержки роста увеличиваются в 1,07 раза. Если кормление ребенка занимает более 30 минут, то это увеличивает шансы задержки роста в 1,57 раз, однако у

пациентов с эзофагеальной дисфагией и ГЭР шансы уменьшаются в 1/0,68 =1,47 раз (таблица 4.8, рис 4.4). Вероятно, ГЭР и эзофагеальная дисфагия быстрее корректируются позиционными и хирургическими методиками.

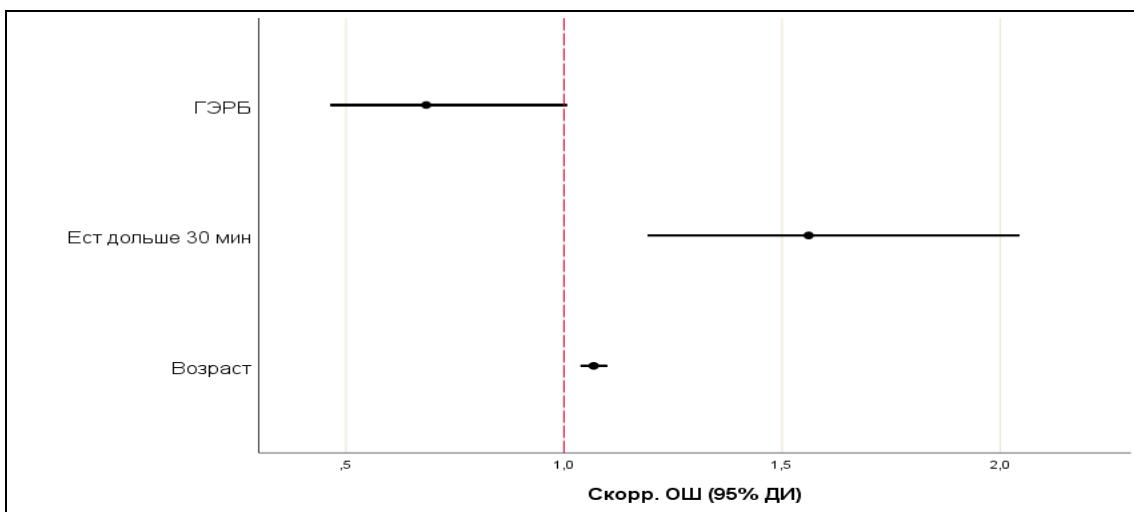


Рисунок 4.4 - Графическое изображение скорректированного ОШ с 95% ДИ задержки роста для изучаемых факторов

Таблица 4.8 - Многофакторный анализ задержки роста у детей с дисфагией

Факторы	Скорректированное ОШ	
	AOR; 95% CI	p
Возраст	1,07 (1,04-1,10)	<0,001
Ест больше 30 минут	1,57 (1,19-2,04)	0,001
ГЭРБ	0,68 (0,46-1,01)	0,054

#### 4.6. Кластерный анализ компонентного состава тела

Преобладание процентного содержания ЖМ над АКМ в компонентном составе тела у детей с нутритивным дефицитом дает основание думать о развитии саркопении у детей с ДЦП [40, 373]. Наглядно графическое изображение саркопении представлено на рисунке 4.5. Преобладание абсолютных и относительных значений ЖМ над АКМ у пациента с дефицитом массы тела и низким ИМТ. При этом, должно быть выполнено условие: сочетание доли ЖМ равной 40,5% или более, и при АКМ 37% и ниже диагностируют саркопению. Для подтверждения положения о развитии у некоторых детей с ДЦП саркопении нами проведен кластерный анализ. В

результате двухэтапного кластерного анализа в структуре исследуемой совокупности детей с ДЦП были выделены два полярных кластера: доля первого кластера (мин показатели АКМ при максимальной ЖМ в процентном соотношении) в общей структуре составляла 10% (81 ребенок). Эту группу мы рассматривали как группу детей с саркопенией. Второй кластер состоял из детей с нормальным распределением этих показателей – 90% (728 детей). Силуэтная мера связности и разделения составила 0,8, что соответствует хорошему качеству кластеров. Результаты сравнения полученных кластеров по изучаемым признакам представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9 - Сравнение кластеров детей с дисфагией по исследуемым признакам

	Показатели	Исследуемые кластеры		р
		Первый (n=81)	Второй (n=728)	
	Возраст, лет	10,00 (9,00; 13,00)	10,00 (6,05;14,00)	0,113
	ИМТ	11,57 (10,09;12,86)	12,50 (11,08-13,98)	<0,001*
	ЦК ИМТ	1 (1;2)	2 (1;3)	0,002*
Тип питания	Протертное питание	18 (22,2%)	293 (40,2%)	0,002*
	Смесь ЭП на цельном белке	40 (49,4%)	304 (41,8%)	0,188
	Смеси ГГБКМ+МСТ	7 (8,6%)	57 (7,8%)	0,798
	Протертное питание+ смесь	6 (7,4%)	53 (7,3%)	0,967
	Смесь для детей до года	10 (12,3%)	21 (2,9%)	<0,001*
Способ питания	Ест с ложки	47 (58,0%)	461 (63,4%)	0,350
	Зондовое питание	17 (21,0%)	95 (13,1%)	0,050
	Через гастростому	12 (14,8%)	152 (20,9%)	0,198
	Бутылочка с соской	5 (6,2%)	19 (2,6%)	0,073
	Ест дольше 30 минут	17 (24,6%)	229 (33,9%)	0,118
	Ест лежа	16 (23,2%)	237 (35,1%)	0,046*
	Не держит позу	51 (73,9%)	520 (77,0%)	0,558
	Поперхивается	23 (33,3%)	344 (51,5%)	0,005*

\*статистически значимые отличия, р<0,05

Кластеры не отличались по возрастному и половому составу. В 1 кластере пациенты имели более выраженный нутритивный дефицит по данным ИМТ 11,57 кг/м<sup>2</sup> (ДИ 10,09- 12,86), (р<0,001\*), как правило ниже 5 перцентиля и соответствовавший 1 центильному коридору при оценке ФР по специализированным центильным таблицам [12]. Дети, относящиеся ко 2

кластеру, также могли иметь низкий уровень ИМТ 12,5 кг/м<sup>2</sup> (ДИ 11,08-13,98), который находился в пределах 1- 3 центильных коридоров ( $p<0,002$ ) (табл.4.9). Кластерный анализ на выявление саркопении у пациентов с дисфагией (смотри главу 3.6; 3.7) выявили ряд закономерностей. Значимо чаще детей, демонстрировавших саркопению, кормили лежа ( $p=0,046$ ), через назогастральный зонд ( $p=0,050$ ) и протертым питанием ( $p=0,002$ ) или смесью для детей первого года жизни ( $p<0,001$ ) (табл.4.9).

Площадь под ROC-кривой (рис.4.5), соответствующей взаимосвязи %АКМ и номером кластера, составила  $0,994\pm0,002$  (95% ДИ 0,993-0,999). Полученная модель статистически значима ( $p<0,001$ ). Пороговое значение доли %АКМ в точке cut-off равно 43,5. При %АКМ равном или большем данного значения прогнозируется высокий риск принадлежать второму кластеру. А при меньшем 43,5 – первому кластеру. Чувствительность и специфичность метода составили 94,1% и 98,8% соответственно.

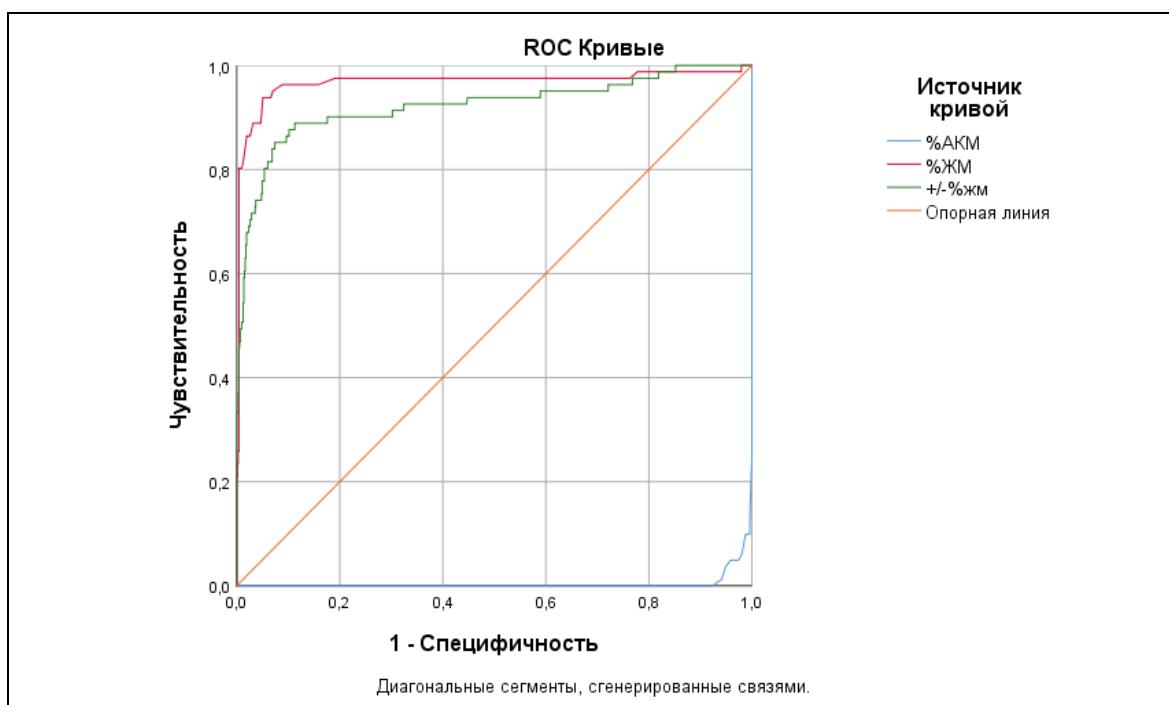


Рисунок 4.5 - ROC – анализ данных биомпедантометрии

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи доли %ЖМ и номером кластера, составила  $0,968\pm0,015$  (95% ДИ 0,938-0,998). Полученная

модель статистически значимая ( $p<0,001$ ). Пороговое значение %ЖМ в точке cut-off равно 30,5. При доле %ЖМ равной или большей данного значения прогнозируется высокий риск принадлежать первому кластеру. Чувствительность и специфичность метода составили 96,3% и 91,2% соответственно. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи отклонения процентного содержания ЖМ и номером кластера, составила  $0,923 \pm 0,021$  (95% ДИ 0,881-0,964). Полученная модель статистически значима ( $p<0,001$ ). Пороговое значение процентного содержания ЖМ в точке cut-off равно 2,015. При процентном содержании ЖМ равном или большем данного значения прогнозируется высокий риск принадлежать 1 кластеру. Чувствительность и специфичность метода составили 96,3% и 91,2% соответственно (таблица 4.10).

Таблица 4.10 - Кластерный анализ данных биоимпедансометрии

	Значение кластера	Площадь	Станд. ошибка	p	95% ДИ		точка Cut-off	Se %	Sp %
%АКМ	2	0,994	0,002	<0,001	0,993	0,999	43,5	94,1	98,8
%ЖМ	1	0,968	0,015	<0,001	0,938	0,998	30,5	96,3	91,2
+/- %ЖМ	1	0,923	0,021	<0,001	0,881	0,964	2,015	90,1	82,4

На основании оценки компонентного состава тела методом биоимпедансометрии и соотношении доли %ЖМ и %АКМ, а также индивидуального отклонения процента %ЖМ от нормы, соответствующей данному показателю роста, можно диагностировать саркопению, пресаркопению или ее отсутствие. Так, при сочетании снижения процента ЖМ более 40,5% и при проценте АКМ равной или менее 37% диагностируют саркопению. Пресаркопения диагностируется при сочетании % ЖМ от 30 до 37% и АКМ от 50% до 37%.

#### 4.7. Алгоритм диагностики саркопении у детей

Для создания алгоритма диагностики саркопении было построено дерево решений для определения вероятности саркопении в зависимости от показателей биоимпедансометрии и типа питания с помощью метода CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection). В результате была получена следующая модель (рисунок 4.6). В полученном дереве решений наблюдались 6 терминальных узлов, характеристики которых представлены в таблице 4.11.

Таблица 4.11 - Характеристика терминальных узлов дерева решений для саркопении

№ узлов		Число пациентов		Отклик, %	Индекс, %
		Всего	с саркопенией		
5	• % АКМ ≤ 37,00 • +\-% ЖМ > 40,45	50	50	100,0%	998,8%
8	• % АКМ ≤ 37,00 • +\-% ЖМ ≤ 40,45 • Питание: смесь до года или смесь на цельном белке	24	21	87,5%	873,9%
7	• 37,00 < % АКМ ≤ 45,00 • +\-% ЖМ > 40,45	14	8	57,2%	570,7%
9	• % АКМ ≤ 37,00 • +\-% ЖМ ≤ 40,45 • Питание: протертый стол или протертый стол в сочетании со смесью	8	2	25,0%	249,7%
3	• % АКМ > 45,00	657	0	0,0%	0,0%
6	• 37,00 < % АКМ ≤ 45,00 • +\-% ЖМ ≤ 40,45	56	0	0,0%	0,0%

Согласно представленным данным, сочетание таких факторов, как

- % АКМ≤37,00 и +\-% ЖМ> 40,45;
- % АКМ≤37,00, +\-% ЖМ≤40,45 и использование для питания смесь для детей до года или смесь на цельном белке;

- % АКМ от 37,00 до 45,00 и +\-% ЖМ>40,45;

сильно увеличивает наличие саркопении, по сравнению с общей частотой саркопении в исследуемой выборке (100%, 87,5% и 57,2% в сравнении с 10%).

Значения % АКМ $\leq$ 37,00; +\-% ЖМ $\leq$ 40,45 и использование для питания протертой пищей или протертой пищи в сочетании с детской молочной смесью (малокалорийной для возраста) тоже увеличивали вероятность саркопении (25% в сравнении с 10%).

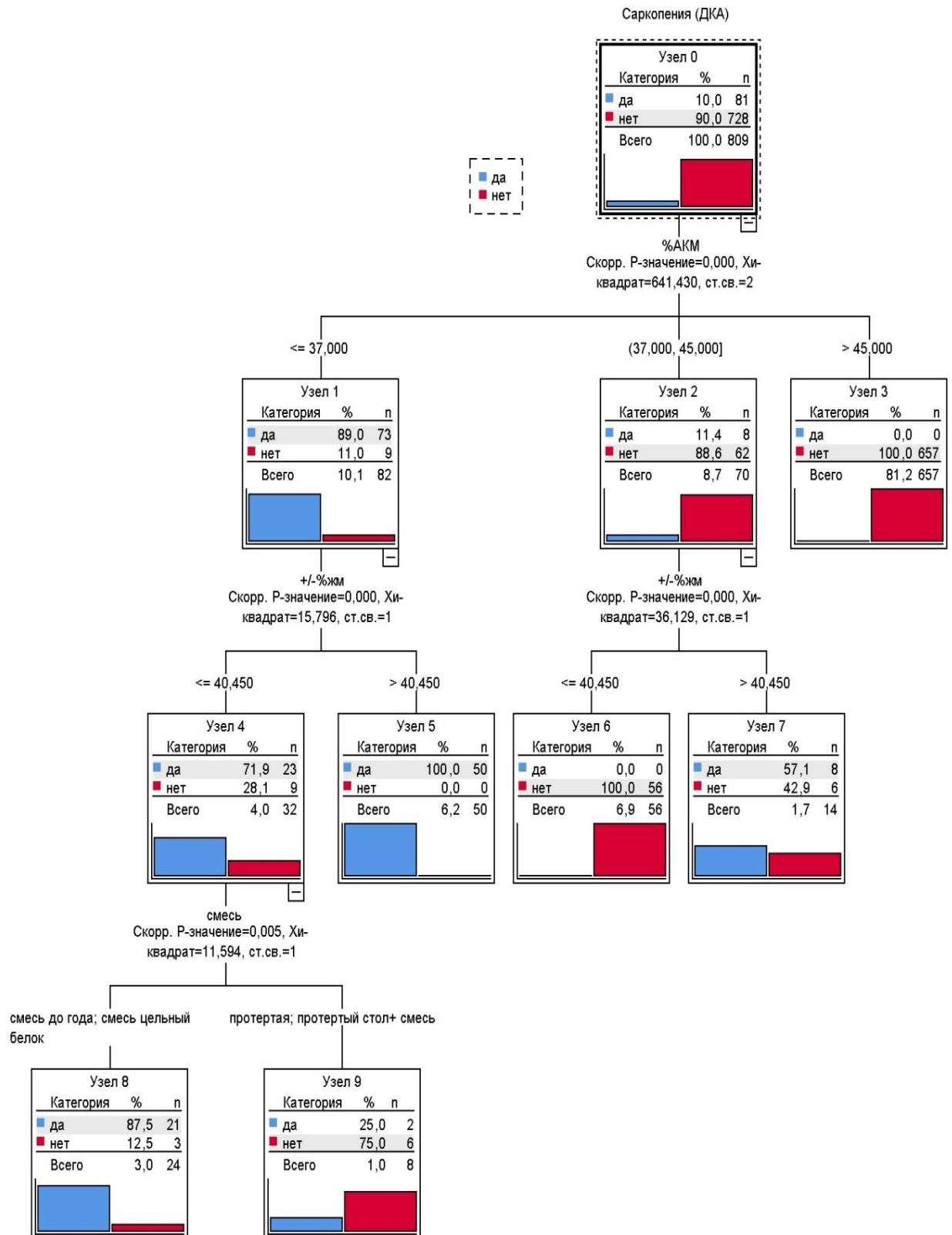


Рисунок 4.6 - Дерево решений, определяющее вероятность саркопении в зависимости от показателей биоимпеданса и типа питания

## ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ У ДЕТЕЙ С ДИСФАГИЕЙ

Независимо от выявленного способа кормления ребенка с дисфагией алгоритм диетологического сопровождения состоял из следующих компонентов:

- оценка нутритивного статуса и диагностика степени тяжести БЭН, саркопении или ожирения;
- расчет основного обмена пациента;
- расчет потребностей пациента в основных и минорных эссенциальных нутриентах;
- расчет необходимого суточного и разового объема питания, максимально возможного объема питания;
- оценка возможности правильного нутритивного обеспечения при существующем способе кормления;
- смена способа кормления при несоответствии нутритивного обеспечения пациента возможностям глотания;
- составление конкретного меню для пациента

В качестве примеров приводим протоколы диетологического сопровождения пациента в зависимости от тяжести дисфагии (приложение 4). Непосредственный контроль за состоянием пациента после диетологической консультации и при необходимости коррекция назначений проводился нами через 1-3; 6 месяцев и далее.

### **5.1. Катамнез нутритивного статуса у детей с дисфагией**

Для оценки эффективности диетических мероприятий и практик мы оценили динамику нутритивного статуса в контрольных точках: 6 месяцев; 1 год; 1,5-2,5 года и более 3 лет. У ряда пациентов период наблюдения

составил 6-7 лет. Выбор контрольных точек обусловлен тем, что у детей старших возрастных групп (наибольшая часть выборки) изменение нутритивного статуса, определяемое неинвазивными методами в ответ на любые диетические мероприятия, возможно зафиксировать не ранее, чем через 3 – 6 месяцев [58, 67].

Для описания изменений нутритивного статуса в динамике приняли четыре признака: динамика роста/длины тела; ИМТ; изменения отношения массы тела к росту в процентах (изменение % дефицита массы тела) и изменение доли АКМ (%АКМ), наличие или отсутствие аспирации. Учитывая, что наиболее значимым оказался признак изменения % дефицита массы тела, другие признаки, такие как динамика роста, изменение массы тела, изменения в компонентном составе тела или в лабораторных показателях соотносили с этим признаком. Поэтому однозначно сказать об ухудшении нутритивного статуса нельзя, если дети выросли и на фоне прибавки в росте у них масса тела и показатели компонентного состава тела относительно роста ухудшились, усугубился дефицит массы тела по отношению к росту. Анализ представлен ниже (таблица 5.1).

Таблица 5.1 - Изменение нутритивного статуса в течение всего времени наблюдения

Время наблюдения	Ухудшение	Стабильное	Улучшение	Итого
<b>Пациенты с дисфагией легкой степени</b>				
6 месяцев	26 (45,6%)	10 (17,6%)	21 (36,8%)	57 (100%)
1 год	16 (33,3%)	9 (18,8%)	23 (47,9%)	48 (100%)
1,5 - 2,5 года	10 (50%)	2 (10%)	8 (40%)	20 (100%)
3 и более лет	3 (37,5%)	0	5 (62,5%)	8 (100%)
Всего	55 (41,4%)	21 (15,8)	57(42,9)	133(100%)
<b>Пациенты на зондовом питании</b>				
6 месяцев	8 (44,4%)	3 (16,7%)	7 (38,9%)	18 (100%)
1 год	5 (35,7%)	1 (7,1%)	8 (57,1%)	14 (100%)
1,5 - 2,5 года	0	0	1 (100%)	1 (100%)
3 и более лет	0	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (100%)
Всего	13 (36,1%)	5 (13,9%)	18 (50%)	36 (100%)
<b>Гастростомированные пациенты</b>				
6 месяцев	10 (27,8%)	8 (22,2%)	18 (50%)	36 (100%)
1 год	23 (53,5%)	5 (11,6%)	15 (34,9%)	43 (100%)
1,5 - 2,5 года	8 (44,4%)	2 (11,1%)	8 (44,4%)	18 (100%)
3 и более лет	4 (26,7%)	3 (20,0%)	8 (53,3%)	15 (100%)
Всего	45 (40,2%)	18 (16,1%)	49 (43,8%)	112 (100%)

Под ухудшением НС мы имели в виду снижение показателей массы тела, ИМТ, доли АКМ, увеличение % дефицита массы тела по отношению к росту, даже при ростовом скачке. Стабилизацией НС считали отсутствие какой-либо динамики в % дефицита массы тела, а под улучшением уменьшение % дефицита массы тела у детей.

Учитывая, что наиболее значимые изменения НС и у большинства пациентов с дисфагией отмечались через 1 год, мы выделили основные показатели НС и провели анализ их прогностической роли. С помощью бинарной логистической регрессии были получены скорректированные отношения шансов значимых для ухудшения состояния факторов. Из таблицы 5.2 видно, что при увеличении возраста на 1 год шансы ухудшения НС увеличивались в 1,13 раз, при прочих равных условиях. Шансы ухудшения НС при увеличении роста на 1 см увеличивались в 1,25 раза. При равном возрасте и увеличении роста шанс ухудшения НС уменьшается в  $1/0,66 \approx 1,52$  раза при увеличении массы тела на 1 кг. Данные характерны для всех вариантов дисфагии, как легкой степени, так и тяжелой, у гастростомированного пациента. На рисунке 5.1 сопоставлены значения скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов.

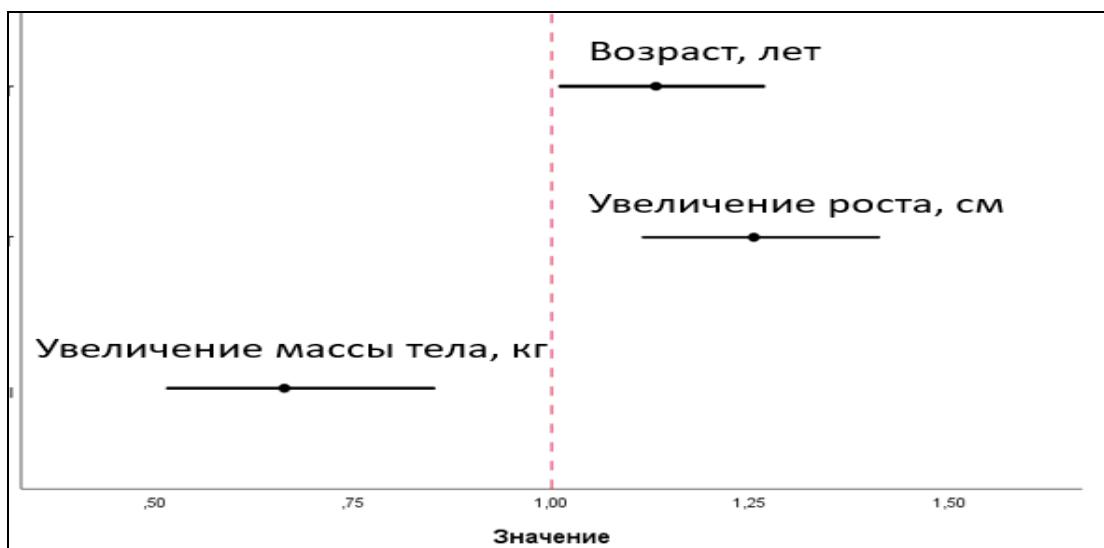


Рисунок 5.1 - Сопоставление значений скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов

Таблица 5.2 - Прогноз динамики нутритивного статуса у пациента с дисфагией

Факторы	Грубое ОШ		Скорректированное ОШ	
	COR; 95% CI	p	AOR; 95% CI	p
Возраст, лет	1,10; 1,00-1,21	0,055	1,13; 1,01-1,27	0,034
Увеличение роста, см	1,20; 1,08-1,32	0,001	1,25; 1,11-1,41	<0,001
Набор массы, кг	0,72; 0,56-0,91	0,007	0,66; 0,52-0,85	0,001

Необходимо отметить, что распределение переменной «увеличение роста» асимметрично (рисунок 5.2), имеет правостороннее распределение, основной массив значений собран в интервале (0; 15). Коэффициенты корреляции для переменной «увеличение роста» показывают наличие слабой прямой связи с набором массы тела (0.1843; p<0.05), умеренной связи с изменением НС (0.3834; p=0.0000), а также дефицитом массы тела в процентах (0.2936; p=0.0019), уровнем ИМТ (0.2238; p<0.01), дефицитом доли АКМ (0.2972; p=0.0042), и долей БЖМ (0.2759; p=0.0089) при старте диетологического наблюдения.

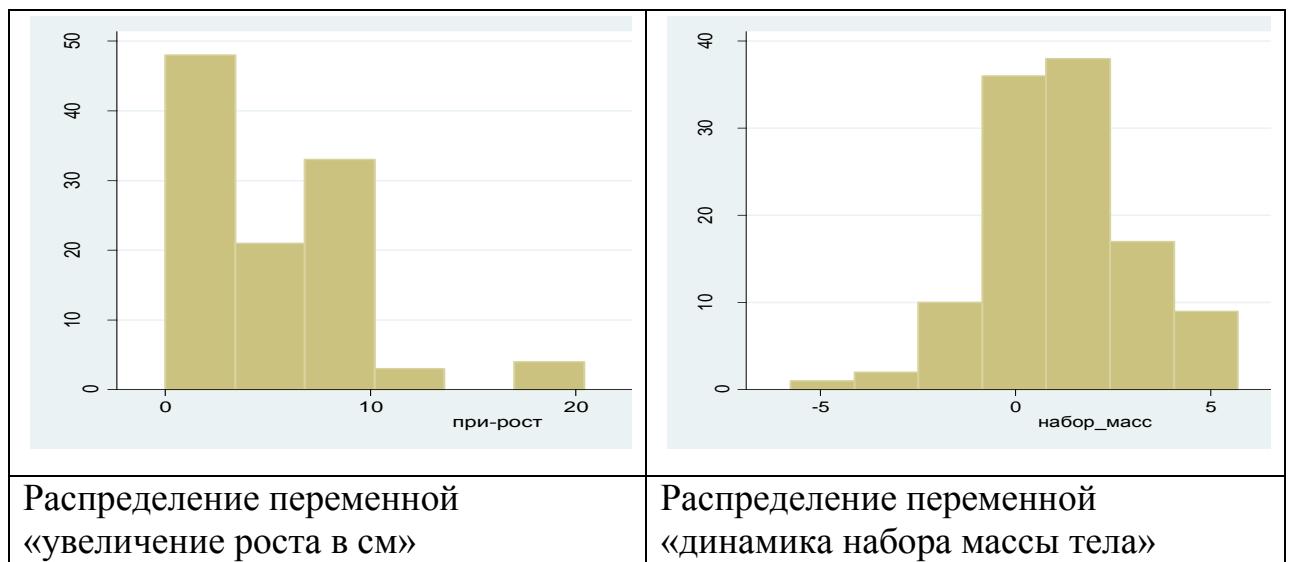


Рисунок 5.2 - Распределение переменных динамики роста и массы тела

Переменная «набор массы тела» симметрична, значения находятся в интервале (-5;5), имеет один выброс равный 10 (рисунок 5.2). Коэффициенты корреляции для переменной «набор массы тела» показывают наличие

существенной прямой связи средней силы для дефицита массы тела в процентах ( $0.5577; p<0.01$ ), ИМТ ( $0.5451; p<0.01$ ); умеренной прямой связи с переменными %БЖМ ( $0.3498; p=0.0003$ ), а также изменением доли АКМ ( $0.3535; p=0.0003$ ) и влиянием на изменение доли ЖМ ( $0.3791; p=0.0001$ ) у пациентов с саркопенией.

Для группы саркопении при однофакторном анализе значимыми факторами для ухудшения оказались набор массы (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,36-0,97;  $p=0,037$ ), постоянное слюнотечение (ОШ 7,50; 95% ДИ 1,60-35,08;  $p=0,010$ ) и частые аспирации (ОШ 8,75; 95% ДИ 1,93-39,75;  $p=0,005$ ). Однако после включения этих факторов в бинарную логистическую регрессию, значимым при прочих равных условиях оказался только факт аспирации. Таким образом, наличие аспирации увеличивает шансы ухудшения при саркопении в 8,75 раз.

## **5.2. Характеристика динамики нутритивного статуса детей с дисфагией, получающих консервативную терапию**

В течение **6 месяцев** наблюдалось 57 детей. Группа была поделена в зависимости от динамики нутритивного статуса: улучшения, стабилизации или ухудшения. Улучшение нутритивного статуса отмечали у 21 ребенка с легкой степенью дисфагии, средний возраст  $7,8 \pm 5,63SD$  (2,5; 12,5). Динамика увеличения роста в среднем  $2,38 +2,45\text{см}$  (0;4), набор массы тела  $1,45 \pm 0,924$  кг (0,912; 2,00). Уменьшился процент дефицита массы тела с  $-26,84 \pm 11,9$  (-34,255; -17,665) до  $-18,64 \pm 12,992$  (-25,470; -13,120), таким образом, основная масса детей с тяжелой и средней степенью БЭН перешла в группу БЭН-1, с легкой степенью. Изменение процента дефицита массы тела было статистически значимо ( $\chi^2=43,39; p<0,001$ ). Изменение ИМТ с  $12,32 \pm 1,79$  кг/м<sup>2</sup> (10,82; 13,55) до  $13,13 \pm 1,68$  кг/м<sup>2</sup> (11,81; 14,04), в среднем ИМТ увеличился в группе детей с улучшением нутритивного статуса на  $1,3998 \pm 2,4$  (0,138; 11,892) ( $\chi^2=18,62; p<0,001$ ). Улучшились показатели

компонентного состава тела: дефицит БЖМ с -25,37 (-34,61; -11,73) увеличился до -18,29 (-29,50; -9,02). Таким образом, изменение в динамике доли БЖМ группе детей с улучшением нутритивного статуса было значимым 7,13 (0,14; 11,89), ( $\chi^2=11,82$ ;  $p=0,003$ ). Доля АКМ в динамике изменялась с -29,18 (-33,015; -18,968) до -20,13 (-29,195; -9,887), прирост доли АКМ составил 8,98 (3,105; 15,135), что также было значимо ( $\chi^2=9,22$ ;  $p=0,010$ ). Висцеральный пул белка: общий белок, альбумины, гемоглобин, абсолютное число лимфоцитов; а также эритроциты и лейкоциты имели тенденцию к улучшению в динамике.

Практически без изменений нутритивный статус в течение 6 месяцев был у 17,6% пациентов, что также можно считать положительным моментом. Так, у 2/3 пациентов можно считать положительной динамику нутритивной поддержки. Дотации смесями для энтерального питания были в пределах от 200 до 450 мл дробно в течении дня. При этом, детям с БЭН-1 (легкой степени) дотировали по 200 мл, а детям с БЭН -2 и БЭН -3 по 450 мл, что составляло от 200 до 450 ккал в сутки дополнительно.

1/3 пациентов демонстрировали ухудшение нутритивного статуса. В зависимости от комплаентности к назначениям диетологических пособий родители либо изменяли питание, либо оставляли питание своего ребенка без изменений. 2/3 (69,2%) ухаживающих не изменили питания своим детям, у которых нутритивный статус ухудшился в динамике за полгода (табл.5.3). В таблице 5.3 представлены данные выбора и приверженности родителей диетологическим назначениям. Более 78,9% детей получали исключительно смешанное протертное питание с загущением, 14% - смеси для энтерального питания, и только 3 (5,3%) ребенка протертное питание с обогащением энтеральными смесями. Улучшение или стабилизацию нутритивного статуса демонстрировали 37,8% и 15,6% соответственно детей, питающихся смешанной протертой пищей. Ухудшение нутритивного статуса 46,5% детей отмечалось при сохранении протертой смешанной пищи, несмотря на ее загущение. Добавление энтеральных продуктов для обогащения протертой

пищи плохо принимается ухаживающим персоналом и родителями, ввиду дороговизны данных продуктов и мнения о ненатуральности продуктов энтерального питания.

**Таблица 5.3 - Изменение нутритивного статуса пациента с дисфагией легкой степени в зависимости от пищевого субстрата за 6 месяцев**

Выбор пищевого субстрата	Ухудшение	Стабильное	Улучшение	Итого
Протертое питание с загущением	21 (80,8%)	7 (70%)	17 (81%)	45 (78,9%)
	46,6%	15,6%	37,8%	100%
Энтеральное питание	4 (15,4%)	2 (20%)	2 (9,5%)	8 (14,0%)
	50%	25%	25%	100%
ЭП с ГГБКМ	0	1 (10%)	0	1 (1,8%)
Смешанное: протертое питание + ЭП	1 (3,8%)	0	2 (9,5%)	3 (5,3%)
Всего	26 (100%)	10 (100%)	21 (100%)	57 (100%)
$\chi^2 = 6,67; p=0,343$				
Изменение пищевого субстрата	Ухудшение	Стабильное	Улучшение	Итого
Питание без перемен	18 (69,2%)	9 (90%)	18 (85,7%)	45 (78,9%)
Питание изменили (по разным причинам)	8 (30,8%)	1 (10%)	3 (14,3%)	12 (21,1%)
Всего	26 (100%)	10 (100%)	21 (100%)	36 (100%)
$\chi^2 = 2,79; p=0,248$				

Учитывая опыт, приобретенный за 6 месяцев, приверженность к диетологическим назначениям со временем увеличивалась. При наблюдении за пациентами в более отдаленной перспективе – в течение **1 года** отмечается более частая положительная динамика нутритивного статуса у 47,9% пациентов, а стабилизация у 18,8%. Только треть находившихся под наблюдением демонстрировали ухудшение нутритивного статуса, что предполагало изменить тактику ведения данной группы пациентов и готовить ребенка к гастростомии. Родители 10 пациентов упорно кормили своих поперхивающихся детей через рот в течении еще более длительного времени, отказываясь от гастростомии (табл.5.1).

Средний возраст ухудшивших свой НС - 10 лет, при этом прибавки в росте были наиболее значимые, в среднем 8,2 см. Набор массы тела в среднем 1,27 кг, от умеренной убыли до набора 2,4 кг, что тоже можно считать положительным моментом. Дефицит массы тела изменился с БЭН-1 (-15,35%) до БЭН 2 (-20,37), что отразилось на среднем % дефицита массы тела. Динамика ИМТ отрицательная. В компонентном составе тела выявлен значимый дефицит доли АКМ, без значимых изменений других параметров. Средний возраст детей, стабилизировавших свой НС 11,7 лет, прибавки в росте составили 2,44 см, набор массы тела от 0 до 200 г, и, соответственно, динамика ИМТ отрицательная. В компонентном составе тела выявлен дефицит процентной доли АКМ. Средний возраст детей, улучшивших свой НС, 7,9 лет. Они дали умеренные прибавки в росте, при значительном наборе массы тела и выхода их БЭН 2 -3 (-27,44%) в БЭН 1 (-17,3%), что отразилось на положительной динамике ИМТ, а также наборе активной клеточной массы в компонентном составе тела (таблица 5.4). Значимых изменений в лабораторных показателях не выявлено.

Таблица 5.4 - Анализ изменений нутритивного статуса пациентов с легкой степенью дисфагии **через год** наблюдения по отношению к основному признаку (Me (Q1;Q3))

Динамика изменений	Ухудшение	Стабильное	Улучшение	$\chi^2$	p
Возраст, года	10,2 (6,4;12,3)	11,7 (11,0; 14,0)	7,9 (5,0; 10,0)	5,53	0,064
Прибавки в росте, см	8,2 (6,0; 10,0)	2,44 (0,0; 6,0)	4,13 (1,0; 5,5)	9,47	0,009
Набор массы тела, кг	1,27 (-0,350; 2,40)	0,82 (0,0; 0,200)	2,53 (1,55; 3,43)	10,95	0,004
<b>Дефицит массы тела по отношению к росту, %</b>	<b>-4,09 (-8,25; -1,56)</b>	<b>-0,49 (-0,26; 0,91)</b>	<b>10,15 (3,22; 13,19)</b>	<b>28,89</b>	<b>&lt;0,001</b>
Динамика ИМТ (+/-)	-0,64 (-1,54; -0,09)	-0,08 (0,0; 0,15)	1,39 (0,49; 1,83)	19,24	<b>&lt;0,001</b>
Дефицит %АКМ	-3,11 (-6,76; 0,95)	-0,84 (-2,61; 0,48)	10,83 (1,35;16,28)	9,28	0,010
Крускалл-Уоллис					

В течение года ухудшили НС дети, питавшиеся протертой пищей. При переводе на специализированное энтеральное питание с загущением у 64,3% детей отметили улучшение НС, при этом большинство родителей не меняли режим, консистенцию и качество питания. Дети, получающие загущенное энтеральное питание, как на основе полимерного цельного белка, так и на основе глубокогидролизованного белка молочной сыворотки, также чаще демонстрировали улучшение нутритивного статуса. После диетологической консультации улучшение нутритивного статуса отмечалось у 73,9% пациентов, подавляющее большинство из них проконсультированы повторно.

**Таблица 5.5 - Изменение нутритивного статуса пациента с дисфагией легкой степени в зависимости от пищевого субстрата за 1 год**

Выбор пищевого субстрата	Ухудшение	Стабильное	Улучшение	Итого
Протертое питание с загущением	12 (42,9%)	5 (17,9%)	11 (39,3)	28 (100%)
	75%	55,6%	47,8%	58,3%
Энтеральное питание	2 (14,3%)	3 (21,4%)	9 (64,3%)	14 (100%)
	12,5%	33,3%	64,3%	2,2%
ЭП с ГБКМ	2 (40,0%)	0	3 (60%)	5 (100%)
	12,5%		13%	10,4%
Смешанное: протертое питание + ЭП	0	1 (100%)	0	1 (100%)
		11,1%		2,1%
Всего	16 (33,3%)	9 (18,8%)	23 (47,9%)	48 (100%)
$\chi^2 = 6,0; p=0,170$				
Изменение пищевого субстрата	Ухудшение	Стабильное	Улучшение	Итого
Питание без перемен	13 (81,3%)	8 (88,9%)	17 (73,9%)	38 (79,2%)
Питание изменили	3 (18,8%)	1 (11,1%)	6 (26,1%)	10 (20,8%)
Всего	16 (100%)	9 (100%)	23 (100%)	48
	33,3%	18,8%	47,9%	100%

Таблица 5.6 - Анализ изменений нутритивного статуса пациентов с легкой степенью дисфагии **через 1,5-2,5 года** наблюдения по отношению к основному признаку (Me (Q1;Q3))

Динамика изменений	Ухудшение	Улучшение	U	p
Возраст, года	8,4 (5,3; 10,9)	8,6 (4,9; 11,3)	36,5	0,788
Прибавки в росте, см	7,67 (4,0; 10,0)	9,0 (7,0; 11,25)	28,0	0,469
Набор массы тела, кг	0,01 (-1,88; 1,08)	3,49 (2,68; 4,0)	6,0	0,003
<b>Дефицит массы тела по отношению к росту, %</b>	<b>-8,84 (-13,14; -3,45)</b>	<b>9,09 (3,7; 10,6)</b>	<b>2,0</b>	<b>&lt;0,001</b>
Динамика ИМТ (+/-)	-0,56 (-2,1; -0,41)	1,11 (0,42; 1,33)	13,0	0,016
Дефицит % БЖМ	-12,81 (-12,95; -8,9)	23,49 (10,31; 31,55)	0,00	0,036
Дефицит % АКМ	-12,36 (12,35; -8,81)	23,33 (10,33; 31,37)	0,00	0,036
<b>Примечание.</b> $H_a \mu_{\text{ухудшение}} \neq \mu_{\text{улучшение}}$				

Средний возраст детей, которых наблюдали **от 1,5 до 2,5 лет** - 8 лет 6 мес, прибавки в росте значимо не отличались и были в пределах 8-9 см. У детей с улучшением НС прибавки в массе тела были от 2,6 кг до 4кг. У детей, ухудшивших НС, отмечали как убыль массы тела, так и не значимый набор: около 1 кг. Дефицит массы тела изменился с БЭН 2 (-20,1%) до БЭН 3 (-31,46), что отразилось на среднем % дефицита массы тела (**<0,001**). Динамика ИМТ отрицательная. В компонентном составе тела выявлен значимый дефицит % БЖМ и доли АКМ, без значимых изменений других параметров. Детей со стабильным НС было 2 человека, они удалены из статистической обработки. Улучшившие НС набрали массу тела от 2,6 до 4 кг, изменения по степени БЭН 2-3 (-28,19%) до БЭН 1 (-19,11%), что отразилось на положительной динамике ИМТ, а также наборе активной клеточной и безжировой массы в компонентном составе тела. Значимых изменений в лабораторных показателях не выявлено (таблица 5.7).

Более длительный период наблюдения стал возможен для 8 пациентов. Среди них 3 ухудшили свой НС, а 5 улучшили, но только по изменению %

БЭН. Средний возраст детей 12-13 лет; увеличение роста в среднем составило 17,6 см среди детей с ухудшением НС, и 10,8 см среди улучшивших НС. Дефицит массы тела с -10,18% (БЭН 1) до -17% ( $p<0,001$ ) среди детей с ухудшением НС, в тоже время среди детей с улучшением НС – изменения степени БЭН не произошло. Однако выборка слишком малочисленна. Как правило дети с длительным ухудшением НС переходили в группу питания через зонд или гастростому.

**Таблица 5.7 - Изменение нутритивного статуса пациента с дисфагией легкой степени в зависимости от пищевого субстрата за 1,5-2,5 года**

Пищевой субстрат	Ухудшение	Стабильное	Улучшение	Итого
Протертое питание с загущением	9 (60%)	1 (6,7%)	5 (33,3%)	15 (75%)
	90%	50%	62,5%	
Энтеральное питание	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	3 (15%)
	10%	50%		
ЭП с ГГБКМ	0	0	1 (100%)	1 (5%)
			12,5%	
Смешанное: протертое питание + ЭП	0	0	1	1 (5%)
			12,5%	
Всего	10 (50%)	2 (10%)	8 (40%)	20 (100%)
<hr/>				
Изменение пищевого субстрата	Ухудшение	Стабильное	Улучшение	Итого
Питание без перемен	7 (53,8%)	2 (15,4%)	4 (30,8%)	13 (65%)
	70%	100%	50%	
Питание изменили (по разным причинам)	3 (42,9%)	0	4 (57,1%)	7 (35%)
	30%		50%	
Всего	10	2	8	20

Трехлетний катамнез нутритивного статуса детей с легкой степенью дисфагии показал похожие тенденции: на фоне ухудшения степени БЭН имели место более значимые прибавки в росте. У детей, улучшивших свой нутритивный статус за счет уменьшения дефицита массы тела по отношению к росту, имело место сокращение доли АКМ и БЖМ в компонентном составе тела, что свидетельствовало о развитии саркопении у этой категории пациентов (табл. 5.8).

Таблица 5.8 - Анализ изменений нутритивного статуса пациентов с легкой степенью дисфагии **более 3-х лет наблюдения** по отношению к основному признаку (Me (Q1;Q3))

Динамика изменений	Ухудшение N=3	Улучшение N=5	U	p
Возраст, года	12 (10,0; 13,5)	15 (12,0; 16,0)	36,5	0,788
Прибавки в росте, см	17,66 (10,0; 23,0)	10,8 (6,0; 11,0)	28,0	0,469
Набор массы тела, кг	4,9 (2,5; 6,45)	4,09 (2,3; 4,2)	6,0	0,003
<b>Дефицит массы тела по отношению к росту, %</b>	<b>-6,86 (-8,8; -3,24)</b>	<b>-1,76 (1,99; 7,37)</b>	<b>2,0</b>	<b>0,001</b>
Динамика ИМТ (+/-)	-0,697 (-0,94; -0,23)	-0,128 (0,02; 0,79)	13,0	0,016
Дефицит % БЖМ	11,27 (-6,53; 22,46)	-11,37 (-23,74; 3,09)	0,0	0,036
Дефицит % АКМ	8,033 (-6,18; 17,26)	-9,05 (-21,59; 3,23)	0,0	0,036
Примечание. H <sub>a</sub> μ <sub>ухудшение</sub> ≠ μ <sub>улучшение</sub>				

Относительно улучшили свой НС 60% пациентов, питающихся протертой загущенной пищей, однако тенденция изменения компонентного состава тела свидетельствовала о развитии саркопении (табл.5.8, 5.9)

Таблица 5.9 - Изменение нутритивного статуса пациента с дисфагией легкой степени в зависимости от пищевого субстрата **более, чем за 3 года**

Пищевой субстрат	Ухудшение	Улучшение	Итого
Протертое питание с загущением	2 (40%) 66,7%	3 (60%) 60%	5 (62,5%)
Энтеральное питание	0	1 (100%) 20%	1 (12,5%)
ЭП с ГГБКМ	1 (100%) 33,3%	0	1 (12,5%)
Смешанное: протертое питание + ЭП	0	1 (100%) 20%	1 (12,5%)
Всего	3 (37,5%)	5 (62,5%)	8 (100%)
$\chi^2=2,88$ ; p=0,410			

## Продолжение таблицы 5.9

Изменение пищевого субстрата	Ухудшение	Улучшение	Итого
Питание без перемен	2 (33,3%)	4 (66,7%)	6 (75%)
	66,7%	80%	
Питание изменили	1 (50%)	1 (50%)	2 (25%)
	33,3%	20%	
Всего	3 (37,5%)	5(62,5%)	8 (100%)
$\chi^2=0,178$ ; $p=0,678$			

**5.3. Особенности динамики нутритивного статуса у зондового пациента**

Длительность наблюдения за пациентами, питающимися через назогастральный зонд составила 6 месяцев и 1 год, более 2,5 лет находилась на питании одна девочка, сформировавшая пищевод Барретта. Большинству зондовых пациентов установлены гастростомы, и далее эти дети рассматривались в разделе 5.4.

По прошествии 6 месяцев от диетологической консультации улучшение демонстрировали 38,9% детей, придерживающихся рекомендаций. При этом необходимо отметить, что кормление протертым субстратом в зонд сохраняли 14,3% родителей (таблица 5.10).

**Таблица 5.10 - Изменение нутритивного статуса пациента на зондовом питании в зависимости от пищевого субстрата за 6 месяцев**

Пищевой субстрат	Ухудшение	Стабильное	Улучшение	Итого
Протертое питание	1 (12,5)	0	1 (14,3%)	2 (11,1%)
Энтеральное питание	3 (37,5%)	1 (33,3%)	2 (28,6%)	6 (33,3%)
ЭП с ГГБКМ	4 (50%)	1 (33,3%)	1 (14,3%)	6 (33,3%)
Смесь для детей до года	0	1 (33,3%)	1 (14,3%)	2 (11,1%)
Смешанное: протертое питание + ЭП	0	0	2 (28,6%)	2 (11,1%)
Всего	8 (100%)	3 (100%)	7 (100%)	18(100%)
$\chi^2 = 7,36$ ; $p=0,499$				

## Продолжение таблицы 5.10

Время наблюдения	Ухудшение	Стабильное	Улучшение	Итого
Питание без перемен	4 (30,8%)	3 (23,1%)	6 (46,2%)	13(72,2%)
Питание изменили	4 (80%)	0	1 (20%)	5 (27,8%)
Всего	8 (44,4%)	3 (16,7%)	7 (38,9%)	18(100%)
$\chi^2 = 3,76; p=0,153$				

Дети, ухудшившие свой НС были подросткового возраста, увеличили дефицит массы тела и не показали значимых прибавок в росте, а также ухудшили компонентный состав тела (табл. 5.11).

Таблица 5.11 - Анализ изменений нутритивного статуса пациентов на зондовом питании **6 мес наблюдения (Me (Q1;Q3))**

Динамика изменений	Ухудшение N=8	Стабильное N=3	Улучшение N=7	$\chi^2$	p
Возраст, года	14 (11,3; 17,6)	11,3 (8,6; 13,8)	9,1 (6,5; 11,8)	4,735	0,094
Прибавки в росте, см	2,5 (0; 4,3)	1,0 (0,5; 1,5)	3,43 (1,0; 5,5)	1,427	0,490
Набор массы тела, кг	-0,54 (-1,25; 0,025)	0,6 (0,45; 0,7)	2,29 (1,1; 3,43)	13,105	<b>0,001</b>
<b>Дефицит массы тела по отношению к росту, %</b>	<b>-5,46 (-5,22; -2,7)</b>	<b>-1,77 (-4,37; 0,96)</b>	<b>10,62 (4,14; 14,89)</b>	<b>10,15</b>	<b>0,006</b>
Динамика ИМТ (+/-)	-0,64 (-0,97; -0,52)	0,086 (-0,15; 0,33)	1,47 (0,68; 2,48)	6,985	<b>0,03</b>
Дефицит % АКМ	-5,82 (-13,38; 0,84)	-0,673 (-3,73; 2,33)	11,51 (9,11; 16,32)	6,225	0,044
Крускалл-Уоллис					

Средний возраст детей, получающих питание в зонд в течение года, одинаковый. Выросли на 4,2 см в группе ухудшивших свой НС, в отличии от улучшивших – 2 см. При этом изменение процентного соотношения дефицита массы тела к росту статистически значимо. Надо отметить, что в группе ухудшивших НС из БЭН 1 пациенты перешли в БЭН 2 (изменили дефицит в среднем с -14,1% до -29,36%), в то время как улучшившие НС из

БЭН 1 улучшили НС до нормальных значений (средние показатели с -18,86% до 2,5%) (табл.5.12).

**Таблица 5.12 - Анализ изменений нутритивного статуса зондового пациента через 1 год наблюдения по отношению к основному признаку (Ме (Q1;Q3))**

Динамика изменений	Ухудшение	Улучшение	U	p
Возраст, года	8,3 (5,0; 10,0)	8,5 (6,0; 11,0)	18,5	0,882
Прибавки в росте, см	4,2(1,0; 6,0)	2,0 (0,0; 2,5)	9,0	0,112
Набор массы тела, кг	-0,86 (-3,0; 0,95)	3,38 (2,05; 5,23)	5,0	<b>0,03</b>
<b>Дефицит массы тела по отношению к росту, %</b>	<b>-15,28 (-23,62; -7,73)</b>	<b>21,37 (12,69; 32,75)</b>	<b>0,00</b>	<b>&lt;0,002</b>
Динамика ИМТ (+/-)	-2,03 (-3,83; 2,13)	3,48 (2,06; 4,73)	4,0	<b>0,019</b>
Дефицит % АКМ	-5,31 (-11,92; 2,56)	19,86 (16,34; 27,21)	2,0	<b>0,038</b>
<b>Примечание.</b> $H_a \mu_{\text{ухудшение}} \neq \mu_{\text{улучшение}}$				

Изменения нутритивного статуса в зависимости от пищевого субстрата в течение 1 года наблюдения представлены в таблице 5.13.

**Таблица 5.13 - Изменение нутритивного статуса пациента на зондовом питании в зависимости от пищевого субстрата за 1 год**

Пищевой субстрат	Ухудшение	Стабильное	Улучшение	Итого
Энтеральное питание	4 (44,4%)	1 (11,1%)	4 (44,4%)	9 (64,3%)
ЭП с ГГБКМ	0	0	2	2 (14,3%)
Смесь для детей до года	1 (33,3%)	0	2 (66,7%)	3 (21,4%)
Всего	5 (35,7%)	1 (7,1%)	8 (57,1%)	14 (100%)
$\chi^2 = 2,41; p=0,661$				
Время наблюдения	Ухудшение	Стабильное	Улучшение	Итого
Питание без перемен	4 (44,4%)	1 (11,1%)	4 (44,4%)	9 (64,3%)
Питание изменили	1 (20%)	0	4 (80%)	5 (35,7%)
Всего	5 (35,7%)	1 (7,1%)	8 (57,1%)	14 (100%)
$\chi^2 = 1,80; p=0,406$				

Динамику нутритивного статуса зондовых пациентов проследили на протяжении более чем 3-х лет. Отмечена стабилизация нутритивного статуса у одного пациента и улучшение у 2 при кормлении специализированными

смесями для энтерального питания. Все пациенты придерживались диетологических рекомендаций, при этом отказывались от гастростомии.

#### **5.4. Особенности динамики нутритивного статуса у гастростомированного пациента**

Оценить катамнез НС гастростомированных детей в течение 6 месяцев удалось у 36 пациентов.

Диетическая коррекция выявленных нарушений предполагает изменение пищевого субстрата. У одного пациента выявлена тенденция к улучшению нутритивного статуса при добавлении к протертому смешанному питанию смесей для энтерального питания, но более хорошие результаты улучшения нутритивного статуса были у пациентов, переведенных на специализированное лечебное энтеральное питание в соответствии с переносимостью молочного белка (табл.5.14).

**Таблица 5.14 - Динамика нутритивного статуса гастростомированного пациента в зависимости от пищевого субстрата за 6 месяцев**

Выбор пищевого субстрата	Ухудшение	Стабильное	Улучшение	Итого
1. Протертное питание	1 (10%)	1 (12,5%)	2 (11,1%)	4 (11,1%)
2.Энтеральное питание	5 (50%)	4 (50%)	7 (38,9%)	16 (44,4%)
3.ЭП с ГГБКМ	3 (30%)	3 (37,5%)	7 (38,9%)	13 (36,1%)
4.Смесь для детей до года	1 (10%)	0	1 (5,6%)	2 (5,6%)
5.Смешанное: протертное питание + ЭП	0	0	1 (5,6%)	1 (2,8%)
Всего	10 (100%)	8 (100%)	18 (100%)	36 (100%)

$\chi^2 = 2,22; p=0,973$

Время наблюдения	Ухудшение	Стабильное	Улучшение	Итого
Питание без перемен	8 (89%)	6 (75%)	13 (72,2%)	27 (75%)
Питание изменили	2 (20%)	2 (25%)	5 (27,8%)	9 (25%)
Всего	10 (100%)	8 (100%)	18 (100%)	36 (100%)

$\chi^2 = 0,207; p=0,901$

Через год наблюдения у половины пациентов выявили ухудшение нутритивного статуса. Однако, среди ухудшивших НС по состоянию дефицита массы тела по отношению к росту средняя прибавка в росте составила 9 см ( $\chi^2 = 8,9$ ;  $p=0,011$ ).

Таблица 5.15 - Анализ изменений нутритивного статуса гастростомированного пациента через 1 год наблюдения по отношению к основному признаку (Me (Q1;Q3))

Динамика изменений	Ухудшение	Стабильное	Улучшение	$\chi^2$	p
Возраст, года	11,8 (9,5;14,5)	9,4(8,0;11,0)	8,6 (7,0; 9,0)	8,20	0,017
Прибавки в росте, см	9 (4,0;10,0)	4,8(0,0; 8,0)	3,0(0,0; 5,0)	8,94	0,011
Набор массы тела, кг	0,31 (-0,45; 1,05)	-0,01 (-0,10; 0,60)	1,3 (0,80; 1,95)	6,48	0,039
Дефицит массы тела по отношению к росту, %	<b>-9,36 (-12,62;-2,82)</b>	<b>-4,58 (-7,41;-0,60)</b>	<b>7,85 (3,48;9,87)</b>	<b>20,75</b>	<b>&lt;0,001</b>
Динамика ИМТ (+/-)	-0,75 (-1,69; -0,24)	-0,19 (-1,38; 0,58)	0,79 (-0,13; 1,51)	9,36	0,009
изм% БЖМ	-9,63 (-16,22;-1,42)	-21,46 (-30,53;1,31)	8,32 (1,81;23,58)	11,98	0,003
Дефицит % АКМ	-9,39 (-15,72;-1,13)	-21,13 (-30,04;1,28)	6,17 (-1,08;20,25)	10,44	0,005
*Крускалл-Уоллис					

Значимыми признаками ухудшения нутритивного статуса у стомированных детей с дисфагией стали: подростковый возраст, при этом именно у этих детей наблюдали большие прибавки в росте, что отразилось и на уменьшении ИМТ, а также на изменении компонентного состава тела, а в частности дефиците БЖМ и АКМ. У пациентов, не изменивших свой нутритивный статус по основному признаку меньшие прибавки в росте 4,8 см; незначительные изменения ИМТ, однако в компонентном составе тела наиболее выраженная убыль БЖМ и АКМ. Дети с улучшением нутритивного статуса в среднем выросли всего на 3 см, при этом улучшили значение ИМТ, а также параметры компонентного состава тела. Статистически значимых

изменений висцерального пула белка (изменений в лабораторных показателях) ни у кого не выявлено.

Динамика НС пациентов группы «tube fed» в зависимости от выбора пищевого субстрата была неоднозначной (табл.5.16). Возможные причины данного феномена кроются в недавней гастростомии и длительных попытках кормить пациента с ложки. При анализе всех переменных для «tube fed» пациентов, высокую значимость имела аспирация в анамнезе.

**Таблица 5.16 - Динамика нутритивного статуса гастростомированного пациента в зависимости от пищевого субстрата за 1 год**

Выбор пищевого субстрата	Ухудшение	Стабильное	Улучшение	Итого
1. Протертное питание	1 (50%)	0	1 (50%)	2 (4,7%)
2.Энтеральное питание	10 (43,5%)	3 (13%)	10 (43,5%)	23 (53,5%)
3.ЭП с ГГБКМ	9 (64,3%)	2 (14,3%)	3 (21,4%)	14 (32,6%)
4.Смесь для детей до года	2 (66,7%)	0	1 (33,3%)	3 (7%)
5.Смешанное: протертное питание + ЭП	1 (100%)	0	0	1 (2,3%)
Всего	23 (53,5%)	5 (11,6%)	15 (34,9%)	43 (100%)

$$\chi^2 = 3,76; p=0,878$$
  

Время наблюдения	Ухудшение	Стабильное	Улучшение	Итого
Питание без перемен	14 (46,7%)	5 (16,7%)	11 (36,7%)	30 (69,8%)
Питание изменили	9 (69,2%)	0	4 (26,7%)	13 (30,2%)
Всего	23 (53,5%)	5 (11,6%)	15 (34,9%)	43 (100%)

$$\chi^2 = 3,12; p=0,210$$

От 1,5 до 2,5 лет катамнез проследили у 18 гастростомированных и зондовых пациентов. Ухудшение НС демонстрировали пациенты подросткового возраста ( $p=0,013$ ), с более высокой скоростью роста ( $p=0,042$ ), но при этом демонстрировавшие убыль массы тела и ухудшение компонентного состава тела (табл. 5.17). Данная тенденция прослежена у детей, получающих специализированное энтеральное питание через гастростому (табл.5.18). И только изменение питательного субстрата с

полимерной энтеральной смеси (на цельном белке) на смеси на основе глубокого гидролизата белков молочной сыворотки улучшало показатели НС «tube fed» пациентов.

**Таблица 5.17 - Динамика НС объединенной группы пациентов с дисфагией, «tube fed» через 1,5-2,5 года**

Динамика изменений	Ухудшение	Улучшение	U	p
Возраст, года	13,75 (13,75; 15,25)	8,67 (7,0; 11,0)	10,5	0,013
Прибавки в росте, см	10,87 (7,0; 15,25)	5,44 (1,0; 10,0)	14,5	0,042
Набор массы тела, кг	1,22 (0,95; 1,63)	4,2 (0,54; 6,6)	24	0,277
<b>Дефицит массы тела по отношению к росту, %</b>	<b>-14,89 (-22,82; -5,45)</b>	<b>17,10 (0,62; 25,47)</b>	<b>5,0</b>	<b>0,002</b>
Динамика ИМТ (+/-)	-2,0 (-2,35; -0,86)	2,53 (-0,03; 3,99)	9,0	0,008
Дефицит % БЖМ	-14,94 (-24,84; -4,75)	18,1 (4,2; 27,37)	9,5	0,037
Дефицит % АКМ	-13,34 (-20,74; -6,22)	15,92 (4,22; 20,21)	7,0	0,014
<b>Примечание. <math>H_a \mu_{\text{ухудшение}} \neq \mu_{\text{улучшение}}</math></b>				

**Таблица 5.18 - Динамика нутритивного статуса гастростомированного пациента в зависимости от пищевого субстрата за 1,5 - 2,5 года**

Выбор пищевого субстрата	Ухудшение	Стабильное	Улучшение	Итого
2.Энтеральное питание	6 (50%)	1 (8,3%)	5 (41,7%)	12 (66,7%)
3.ЭП с ГБКМ	2 (33,3%)	1 (16,7%)	3 (50%)	6 (33,3%)
Всего	8 (44,4%)	2 (11,1%)	8 (44,4%)	18 (100%)
$\chi^2 = 0,563; p=0,755$				
Время наблюдения	Ухудшение	Стабильное	Улучшение	Итого
Питание без перемен	6 (46,2%)	1 (7,7%)	6 (46,2%)	13 (72,2%)
Питание изменили	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)	5 (27,8%)
Всего	8 (44,4%)	2 (11,1%)	8 (44,4%)	18 (100%)
$\chi^2 = 0,554; p=0,758$				

В дальнейшем, через 3-7 лет питания «tube fed» происходила стабилизация и улучшение НС, уменьшался дефицит массы тела по отношению к росту ( $p=0,001$ ), улучшался компонентный состав тела.

Однако, возраст, прибавки в росте в группе длительно наблюдавшихся «tube fed» пациентов не имел значимых отличий. В группе улучшивших свой НС отмечали значимые изменения ИМТ ( $p=0,006$ ), изменение дефицита массы тела по отношению к росту ( $p=0,001$ ), при стабилизации показателей компонентного состава тела (табл.5.19).

Таблица 5.19 - Динамика НС объединенной группы пациентов с дисфагией, «tube fed» через 3-7 лет

Динамика изменений	Ухудшение N=4	Стабилизация N=4	Улучшение N=10	$\chi^2$	p
Возраст, года	11,0 (10,0; 12,5)	15,0 (14,5; 15,5)	12,9 (12,0; 14,0)	5,15	0,076
Прибавки в росте, см	12,0 (7,2; 18,25)	12,0 (6,0; 18,0)	14,0 (6,75%; 14,25)	0,05	0,978
Набор массы тела, кг	0,55 (0,33; 1,28)	3,34 (1,54; 4,8)	3,73 (2,8; 5,56)	4,94	0,084
<b>Дефицит массы тела по отношению к росту, %</b>	<b>-21,48 (-30,44; -14,68)</b>	<b>0,49 (-0,03; 1,1)</b>	<b>10,05 (4,85; 12,58)</b>	<b>13,75</b>	<b>0,001</b>
Динамика ИМТ (+/-)	-3,39 (-4,57; -2,45)	0,28 (-0,01; 0,53)	1,55 (0,66; 2,1)	10,32	0,006
Дефицит % БЖМ	0,46 (-29,39; 16,17)	23,34 (2,89; 32,54)	14,66 (1,0; 13,91)	2,0	0,368
Дефицит % АКМ	0,64 (-28,81; 15,98)	21,77 (3,35; 33,07)	12,8 (1,34; 14,25)	2,0	0,368
Крускал-Уоллис					

Обращает на себя внимание группа с ухудшением НС (табл.5.20). При этом, она включает в себя пациентов, которые длительно питались специализированными смесями энтерального питания.

Таблица 5.20 - Динамика нутритивного статуса гастростомированного пациента в зависимости от пищевого субстрата более чем за 3 - 7 лет

Выбор пищевого субстрата	Ухудшение	Стабильное	Улучшение	Итого
2.Энтеральное питание	3 (30%)	2 (20%)	5 (50%)	10 (66,7%)
3.ЭП с ГГБКМ	1 (25%)	0	3 (75%)	4 (26,7%)
4.Смесь для детей до года	0	1 (100%)	0	1 (6,7%)
Всего	4 (26,7%)	3 (20%)	8 (53,3%)	15 (100%)

$\chi^2 = 5,22; p=0,266$

Время наблюдения	Ухудшение	Стабильное	Улучшение	Итого
Питание без перемен	3 (30%)	1 (10%)	6 (60%)	10 (66,7%)
Питание изменили	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)	5 (33,3%)
Всего	4 (26,7%)	3 (20%)	8 (53,3%)	15 (100%)

$\chi^2 = 1,88; p=0,392$

Таким образом, несмотря на адекватный выбор нутритивной поддержки и способа питания, имеет место группа детей с дисфагией, ухудшивших свой НС. Для детей с дефицитом массы тела по отношению к росту приведены значимые ассоциации между переменными дисфагических и гастроэнтерологических симптомов (табл. 5.21) и вариантами питания (табл.5.22).

Таблица 5.21 - Коэффициенты ассоциации для переменных наблюдения

Переменны е	Поперхива ется	Запоры	ЯБ_Эроз поражение	АБКМ	ГЭРБ	Аспирации
Слюнотече ние	<b>0.4441***</b> <b>(p=0.000)</b>	<b>0.2627***</b> <b>(p=0.005)</b>	0.1055 (p=0.260)	0.0121 (p=0.897)	0.0955 (p=0.308)	<b>0.2286**</b> <b>(p=0.015)</b>
Поперхива ется	-	<b>0.2300**</b> <b>(p=0.014)</b>	<b>0.1741*</b> <b>(p=0.063)</b>	-0.0486 (p=0.604)	0.0977 (p=0.297)	<b>0.2317**</b> <b>(p=0.013)</b>
Запоры	<b>0.2300**</b> <b>(p=0.014)</b>	-	<b>0.4805***</b> <b>(p=0.000)</b>	0.0610 (p=0.515)	<b>0.2933***</b> <b>(p=0.002)</b>	<b>0.1663*</b> <b>(p=0.076)</b>
ЯБ_Эроз поражение	<b>0.1741*</b> <b>(p=0.063)</b>	<b>0.4805***</b> <b>(p=0.000)</b>	-	0.0946 (p=0.312)	<b>0.4880***</b> <b>(p=0.000)</b>	<b>0.2662***</b> <b>(p=0.004)</b>
АБКМ	-0.0486 (p=0.604)	0.0610 (p=0.515)	0.0946 (p=0.312)	-	0.1143 (p=0.222)	0.0576 (p=0.539)
ГЭР	0.0977 (p=0.297)	<b>0.2933***</b> <b>(p=0.002)</b>	<b>0.4880***</b> <b>(p=0.000)</b>	0.1143 (p=0.222)	-	<b>0.1829*</b> <b>(p=0.051)</b>

Таблица 5.22 - Коэффициенты ассоциации для типа питания

Перемен-ные	Пол	Смесь базовая	Смесь изменили	изменение способа питания	изменение степени БЭН	улучш1; ухудш2	Запоры
Способ питания	0.1412 (p= 0.321)	<b>0.3550*** (p=0.001)</b>	<b>0.4872*** (p=0.000)</b>	<b>0.7451*** (p=0.000)</b>	0.1276 (p=0.715)	0.1358 (p=0.654)	0.1923 (p=0.121)
Смесь базовая	0.1993 (p=0.476)	-	-	<b>0.6048*** (p=0.000)</b>	0.1817 (p= 0.731)	<b>0.2802** (p=0.032)</b>	0.2154 (p=0.382)
Смесь изменили	0.1602 (p=0.716)	-	-	<b>0.5930*** (p=0.000)</b>	0.1531 (p=0.926)	0.2026 (p=0.542)	<b>0.3498** (p=0.017)</b>
Изм способа питания	0.1911 (p=0.384)	<b>0.6048*** (p=0.000)</b>	<b>0.5930*** (p=0.000)</b>	-	0.1530 (p=0.784)	0.2175 (p=0.190)	0.2908** (p=0.047)
Изменени е степени БЭН	0.0838 (p=0.849)	0.1817 (p= 0.731)	0.1531 (p=0.926)	0.1530 (p=0.784)	-	<b>0.2609*** (p=0.006)</b>	0.1569 (p=0.422)
Улучш1; ухудш2	0.1373 (p=0.546)	<b>0.2802** (p=0.032)</b>	0.2026 (p=0.542)	0.2175 (p=0.190)	<b>0.2609*** (p=0.006)</b>	-	<b>0.2681** (p=0.044)</b>

Остаются невыясненными причины ухудшения НС у пациентов с адекватно подобранным пищевым субстратом и способом кормления, развития саркопении среди группы детей, длительно питающихся через гастростому.

Поскольку одним из важных факторов влияния на всасывание нутриентов, обмен жировой ткани и состояния мышечной ткани является кишечная микробиота [247, 251, 258, 259, 390], нами проведена оценка состояния микробиоты гастростомированных пациентов (см главу 6).

## ГЛАВА 6. МИКРОБИОМ СТОМИРОВАННОГО ПАЦИЕНТА

### 6.1. Микробиом ротовой полости стомированного пациента

Идентификация таксономических групп микробиома ротовой полости проведена у 22 пациентов, питающихся через гастростому, у 41% мальчиков (n=9) и 59% девочек (n=13), в возрасте от 1 года до 17 лет. Все дети на момент исследования находились в хосписе и ежедневно получали соответствующий уход за ротовой полостью и гигиенические процедуры. Участники разделены на 2 группы в зависимости от длительности стояния гастростомической трубки: 1 группа -стояние трубки сроком до 1года, 2 группа - больше года.

В ходе исследования выделены следующие таксономические уровни: филы, классы, роды, патогенные роды, виды, патогенные виды (таблица 6.1.).  
 Таблица 6.1 - Сравнительная характеристика таксономических уровней в группах гастростомированных детей 1, 2

Таксономический уровень	1 группа	2 группа
Филы (медиана)	9	10
Филы (максимум)	15	14
Неклассифицируемые филы	0,1%	0,08%
Классы (медиана)	13	14
Классы (максимум)	22	24
Неклассифицируемые классы	0,1%	0,2%
Роды (медиана)	71,0	69,5
Роды (максимум)	170,0	177,0
Неклассифицируемые роды	3,7%	8%
Патогенные роды (медиана)	66	68
Неклассифицируемые патогенные роды	5,2%	9,6%
Патогенные роды	63	52
Виды (медиана)	53	59,5
Виды (максимум)	184	218
Неклассифицируемые виды	26,2%	36,8%
Патогенные виды (медиана)	48	59,5
Патогенные виды (максимум)	142	215
Неклассифицируемые патогенные виды	30%	48%
Индекс биоразнообразия (медиана)	2,14	2,28

У детей, питавшихся через гастростому менее 1 года (1 группа) в ротовой полости обнаружено от 8 до 11 фил (таблица 6.2), медиана составляла 9. У детей (2 группа), питавшихся через гастростому более года было также от 8 до 11 фил, медиана – 10. Основные филы были представлены *Bacteroidota* 26,2 и 37,8%, ( $p>0,05$ ); *Firmicutes* 37,7 и 15,8%, ( $p>0,05$ ); *Proteobacteria* 20,9% и 21,5%, ( $p>0,05$ ); *Fusobacteriota* 12,7% и 11,2%, ( $p>0,05$ ); *Patescibacteria* 2,7% и 2,4%, ( $p>0,05$ ); неклассифицированные роды 0,1 и 0,08% соответственно ( $p>0,05$ ). Статистически значимых различий между двумя группами не выявлено (таблица 6.2).

Таблица 6.2 - Сравнение микробиома ротовой полости (Phylum) в группах гастростомированных детей, в зависимости от длительности использования одной гастростомической трубы

Представители микробиома	Группа	Минимум	Максимум	Процентили			U *
				25	50	75	
<i>Firmicutes</i>	2	9.01928	31.91965	13.89621	21.75717	29.23906	55,0
	1	6.25921	65.86678	15.13165	20.92748	42.26801	0,748
<i>Proteobacteria</i>	2	5.66837	40.90593	13.25064	22.69563	30.45450	55,0
	1	5.68376	40.86186	20.58801	23.29458	28.49559	0,748
<i>Bacteroidota</i>	2	22.20959	46.61934	30.79307	35.29006	44.42751	43,0
	1	7.97907	47.89312	21.16118	31.80819	38.52428	0,270
<i>Fusobacteriota</i>	2	3.90792	17.56161	5.82687	7.10256	11.63370	54,0
	1	0.00000	20.17011	4.98615	11.20230	13.29914	0,699
<i>Actinobacteriota</i>	2	1.24700	13.71020	1.35974	2.94024	4.17105	43,0
	1	0.02907	12.95451	1.02501	1.56864	3.43375	0,270
<i>Patescibacteria</i>	2	0.64901	9.13660	1.31757	2.34836	4.50980	45,0
	1	0.00000	9.40639	0.44723	1.61993	4.45223	0,332
<i>Campylobacterota</i>	2	0.22206	2.48002	0.41725	0.77973	1.15458	55,0
	1	0.02180	3.05123	0.64586	0.84228	1.46963	0,748
<i>Unclassified</i>	2	0.03540	0.21504	0.04760	0.09710	0.16960	57,0
	1	0.00423	0.30256	0.03901	0.11540	0.19666	0,847
<i>Spirochaetota</i>	2	0.01160	13.63261	0.50636	0.85756	2.53378	48,0
	1	0.00000	3.17576	0.24512	0.97489	2.69393	0,647
<i>Synergistota</i>	2	0.00000	1.06666	0.02517	0.14054	0.18975	54,5
	1	0.00000	0.88904	0.05587	0.12021	0.20167	1,000
<i>Chloroflexi</i>	2	0.00000	0.01754	0.00000	0.00000	0.00000	45,5
	1	0.00000	0.25645	0.00000	0.00000	0.04496	0,396
<i>Desulfobacterota</i>	2	0.00000	0.43646	0.00000	0.01023	0.06944	45,5
	1	0.00000	1.32758	0.00000	0.00000	0.05668	0,776

## Продолжение таблицы 6.2

Представители микробиома	Группа	Минимум	Максимум	Процентили			U *
				25	50	75	
<i>Verrucomicrobiota</i>	2	0.00000	0.00767	0.00000	0.00000	0.00000	40,5
	1	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0,215
<i>Parabasalia</i>	2	0.00000	0.01503	0.00000	0.00000	0.00000	52,0
	1	0.00000	0.01803	0.00000	0.00000	0.00000	0,797
<i>Myxococcota</i>	2	0.00000	0.01252	0.00000	0.00000	0.00000	45,0
	1	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0,421
<i>Euryarchaeota</i>	2	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	44,0
	1	0.00000	0.13107	0.00000	0.00000	0.00000	0,315

\* Манн-Уитни U. Примечание.  $H_a \mu_1 \neq \mu_2$

Всего в обеих группах выделено 27 классов. Число классов в 1 группе составляло от 11 до 17, во 2 группе – от 10 до 21, медиана в 1 группе – 13, во 2 группе – 14, значимые различия отсутствуют. Наибольшее число микроорганизмов в 1 и 2 группах представлены классами *Bacteroidia* 26,2% и 37,8%, ( $p>0,05$ ); *Gammaproteobacteria* 20,8% и 23,5%, ( $p>0,05$ ); *Bacilli* 15,7% и 11,7%, ( $p>0,05$ ); *Fusobacteriia* 12,7% и 9,5%, ( $p>0,05$ ); *Clostridia* 5,1% и 2,4%, ( $p>0,05$ ); неклассифицированные 0,1 и 0,2% соответственно ( $p>0,05$ ) (рис.6.1).

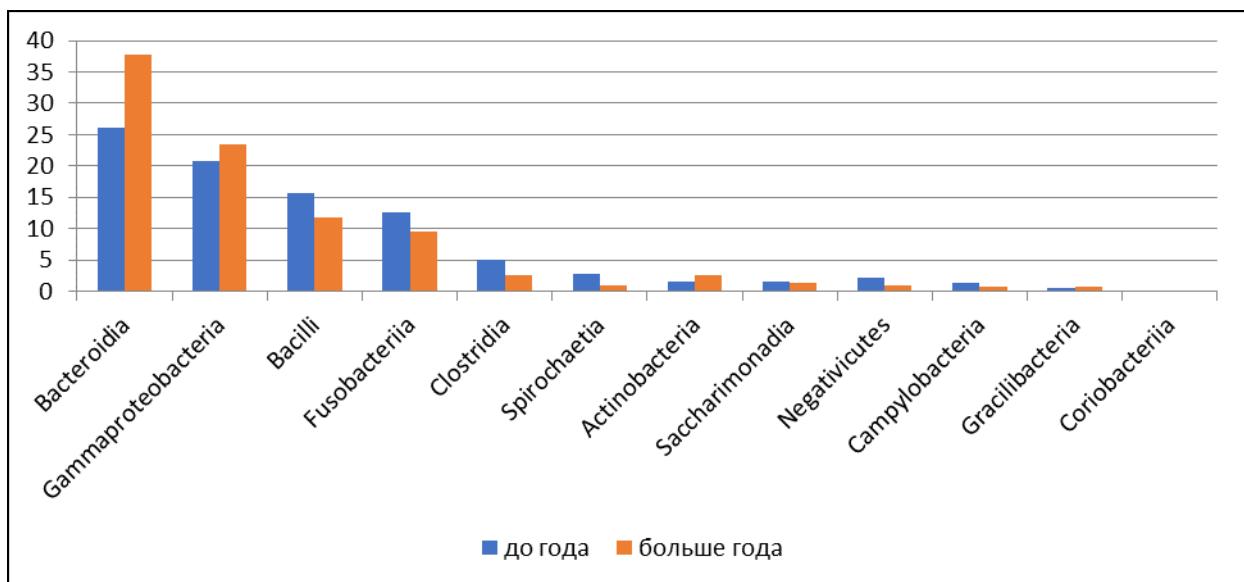


Рис. 6.1 - Распределение микроорганизмов ротовой полости по классам в 1 и 2 группах.

В обеих группах суммарно обнаружено 186 родов бактерий. В 1-ой группе было от 47 до 89 рода, медиана составила 71. Во 2-ой группе выделено от 43 до 90 родов, медиана – 69,5. Наиболее часто бактерии были представлены родами *Streptococcus* 13,6% и 8,6% ( $p>0,05$ ), *Fusobacterium* 8,6% и 7,4% ( $p>0,05$ ), *Prevotella* 4,1% и 11,0% ( $p>0,05$ ), *Alloprevotella* 7,3% и 7,7% ( $p>0,05$ ), *Gemella* 4,7% и 1,8% ( $p>0,05$ ), *Porphyromonas* 4,2% и 6,1% ( $p>0,05$ ) соответственно.

Среди стрептококков было идентифицировано не менее 27 видов, в большинстве своем представленные «оральными стрептококками» *Streptococcus anginosus/ australis/ cristatus/ infantis/ mitis/ oralis/ peroris/ phage/ pneumoniae/ pseudopneumoniae/ pyogenes/ sanguinis/ timonensis*. Из рода *Fusobacterium* идентифицировано не менее 10 видов, среди которых *Fusobacterium nucleatum/ periodonticum/canifelinum/hwasookii*. Род *Prevotella* был представлен 19 видами, наиболее часто встречающимися из которых были *Prevotella melaninogenica/nanceiensis/intermedia*. Недавно выделен очень близкий к *Prevotella* род *Alloprevotella*, который был представлен видами *Alloprevotella brava/tannerae* [292]. *Gemella haemolysans/ sanguinis/taiwanensis/morbillorum* были основными бактериями рода *Gemella*. Род *Porphyromonas* в основном представляли *Porphyromonas gingivalis/endodontalis/ catoniae*.

Результаты сравнения классов микробов 1 и 2 группы с помощью критерия Манна-Уитни свидетельствуют об отсутствии значимых различий ( $p>0,05$ ). Учитывая данный факт, было принято решение объединить результаты 1 и 2 групп и сравнить микробиом ротовой полости детей, питающихся через гастростому (группы 1 и 2) с микробиомом детей, питающихся через рот- дополнительная группа сравнения.

В группе сравнения было 12 пациентов, 6 мальчиков и 6 девочек в возрасте от 2 до 16 лет. Были выделены филы, классы, роды и виды микробов (в том числе патогенные) и оценены в процентном соотношении. Путем оценки нормальности распределения исследуемых величин при помощи

критерия Шапиро-Уилка было установлено существенное отклонение от нормального распределения. Вследствие чего был использован непараметрический анализ и медианное значение.

Выявлено широкое распределение фил *Bacteroidota*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* у пациентов с гастростомой, по сравнению с детьми группы сравнения; выявлено преобладание медианы у *Firmicutes* в группе сравнения ( $p\leq 0.05$ ) и преобладание медианы у *Proteobacteria* ( $p=0.06$ ) в группе детей с гастростомой (рис.6.2). Такие фили, как *Fusobacteriota*, *Campylobacterota* с широким разбросом показателей значимо преобладали ( $p\leq 0.05$ ) в группе сравнения (рис.6.3). Распределение фил *Patescibacteria*, *Actinobacteriota* у пациентов группы сравнения и группах с гастростомой было примерно одинаковым ( $p>0.05$ ).

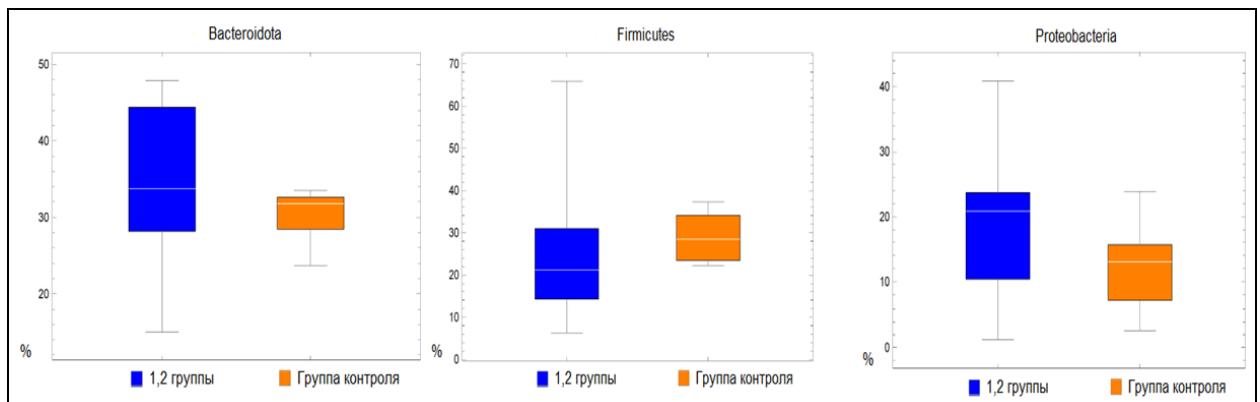


Рис. 6.2 - Распределение фил *Bacteroidota*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* в группах детей с гастростомой и группе сравнения.

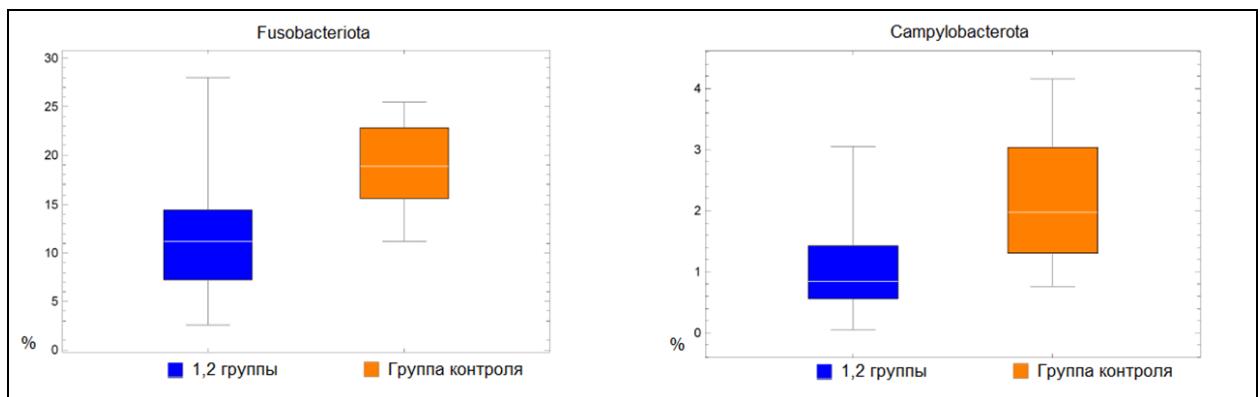


Рис. 6.3 - Распределение фил *Fusobacteriota*, *Campylobacterota* в группах детей с гастростомой и группе сравнения.

Отмечается широкое распределение показателей классов *Bacteroidia* и *Bacilli*, у пациентов с гастростомой, по сравнению с детьми группы сравнения, однако медиана приблизительно одинакова ( $p>0.05$ ) (рис.6.4). При этом доля представителей класса *Gammaproteobacteria* значимо выше в ротовой полости детей с гастростомами ( $p\leq0,05$ ). Распределение классов *Clostridia*, *Actinobacteria* и *Saccharimonadia* у детей группы сравнения и детей группы с гастростомой было примерно одинаковым ( $p>0,05$ ). Микроорганизмы класса *Coriobacteriia*, *Negativicutes*, *Campylobacteriia*, *Fusobacteriia* с широким разбросом показателей значимо чаще превалировали в ротовой полости детей, питающихся через рот ( $p\leq0,05$ ) (рис.6.5, рис.6.6).

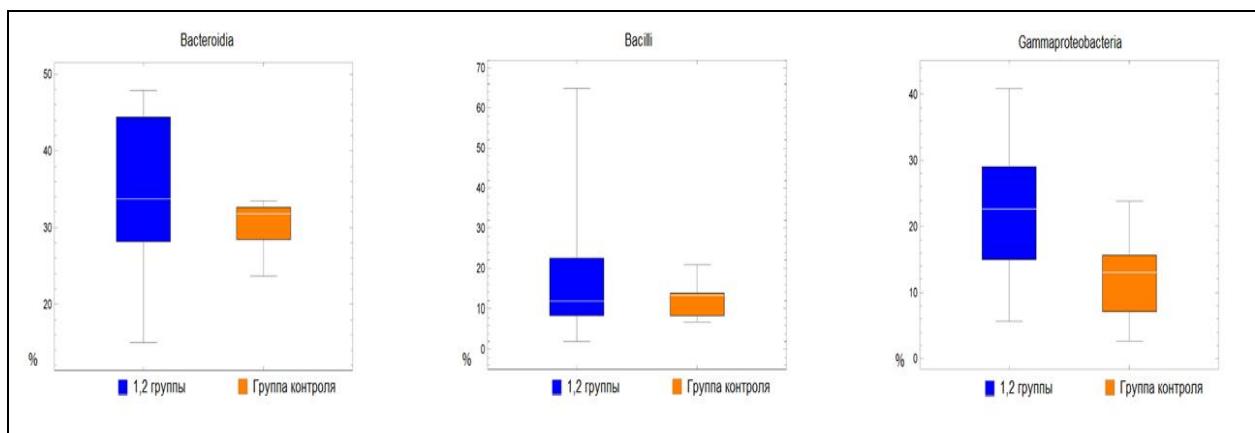


Рис. 6.4 - Распределение классов *Bacteroidia*, *Bacilli*, *Gammaproteobacteria* в группах детей с гастростомой и группе сравнения.

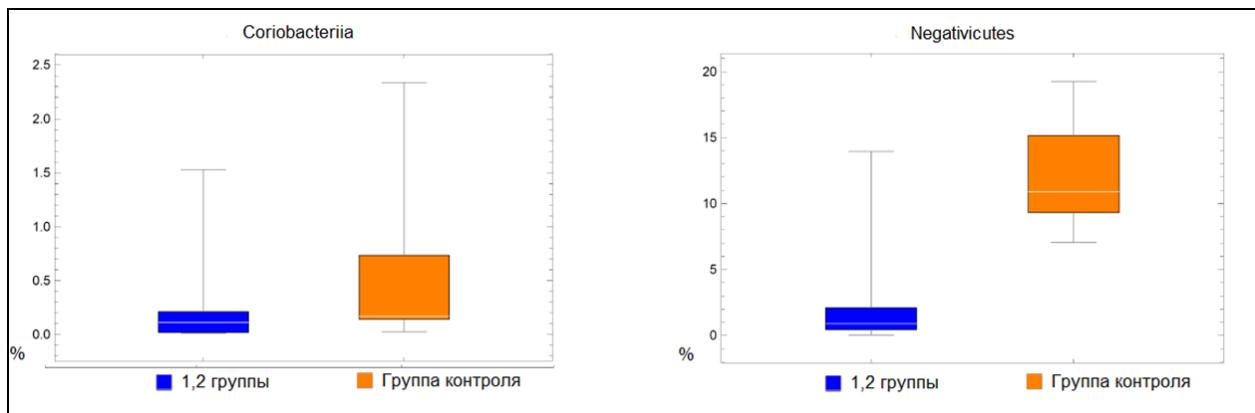


Рис. 6.5 - Распределение классов *Coriobacteriia*, *Negativicutes* в группах детей с гастростомой и группе сравнения.

В группе детей, получающих питание через рот, всего идентифицировано 228 родов микробов. При этом доминирующими родами были: *Prevotella* (16,8), *Leptotrichia* (9,2), *Veillonella* (8,8), *Fusobacterium* (6,8), *Streptococcus* (6,5) (табл.6.3). У детей, питающихся через гастростому, идентифицировано 277 родов. Основными микроорганизмами ротовой полости у детей с гастростомами были *Streptococcus* (9,4), *Prevotella* (8,8), *Fusobacterium* (7,8), *Alloprevotella* (7,5), *Neisseria* (6,1). У детей с гастростомами доля микроорганизмов рода *Streptococcus* была значимо выше, данные бактерии занимали 1 место в микробиоме ротовой полости по численности.

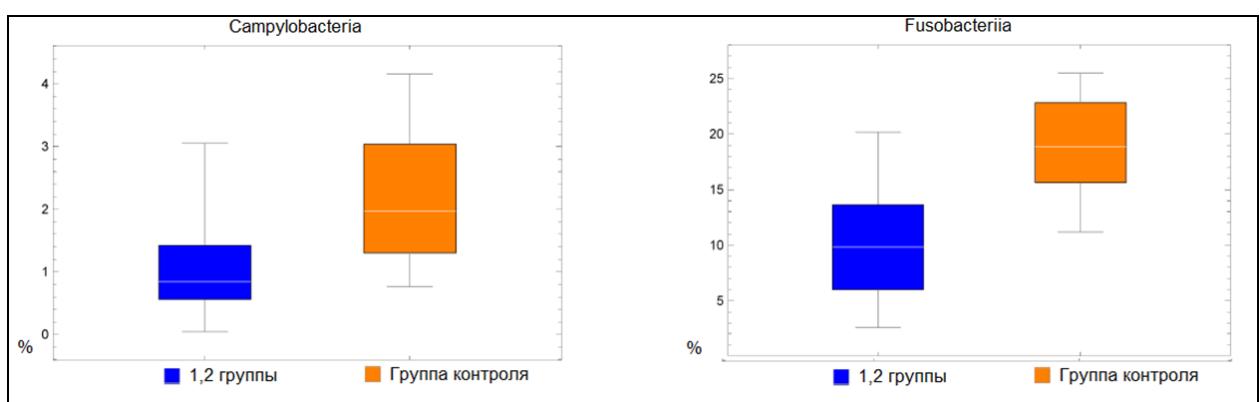


Рис. 6.6 - Распределение классов *Campylobacteria*, *Fusobacteriia* в группах детей с гастростомой и группе сравнения.

Представители рода *Prevotella* занимали 2 место в группе детей с гастростомами, однако численность их была в 2 раза меньше, чем у детей без гастростом. На 3 месте в микробиоме детей с гастростомами располагался род *Fusobacteriia*; численность данных микроорганизмов не имела значимых различий в обеих группах, так же как не имела различий численность родов *Alloprevotella* и *Neisseria*. Обращает на себя внимание, что численность родов *Leptotrichia* и *Veillonella* была значительно снижена в микробиоме детей, не питающихся через рот, а доля представителей рода *Porphyromonas* в их микробиоме, напротив, увеличена. Для оценки биоразнообразия микробиома

использовался индекс Шеннона [316], который составил 2,17 у детей с гастростомами и 3,78 в группе контроля ( $p<0,01$ ).

Таблица 6.3 - Медианные значения родов микробов ротовой полости в исследуемых группах пациентов

Род	Группа сравнения	1, 2 группы	Род	Группа сравнения	1, 2 группы
<i>Prevotella*</i>	16,8	8,8	<i>Campylobacter*</i>	1,6	0,8
<i>Leptotrichia*</i>	9,2	1,2	<i>Rothia*</i>	1,5	0,4
<i>Veillonella*</i>	8,8	0,2	<i>Granulicatella*</i>	1,1	0,5
<i>Fusobacteria</i>	6,8	7,8	<i>Actinomyces</i>	1	1,1
<i>Streptococcus*</i>	6,5	9,4	<i>Oribacterium*</i>	1	0,1
<i>Alloprevotella</i>	5,1	7,5	<i>Capnocytophaga*</i>	0,6	2,5
<i>Neisseria</i>	3,9	6,1	<i>Catonella</i>	0,4	0,3
<i>Porphyromonas*</i>	3,1	5,1	<i>Aggregatibacter*</i>	0,2	2,7
<i>Haemophilus</i>	3	1,1	<i>Treponema*</i>	0,01	1
<i>Gemella</i>	2,1	2,6			

Примечание: \*  $p \leq 0,05$

Микробиом ротовой полости у детей, питающихся через гастростому менее 1 года и более 1 года, не имел достоверных отличий, однако имелись значимые отличия от микробиома детей, осуществляющих питание через рот. Следовательно, изменения микробиома происходят в ранние сроки после прекращения питания через рот и носят стойкий характер. Выявлены изменения, характеризующие состояние микробиома после постановки гастростомы: доля микроорганизмов фил *Firmicutes* снижается, за счет увеличения доли филы *Proteobacteria*. Число представителей филов *Fusobacteriota*, *Campylobacterota* достоверно снижается после прекращения питания детей через рот. Изменения, имеющие значимые отличия, выявлены в появлении большого числа микроорганизмов класса *Gammaproteobacteria* и снижении представителей классов *Coriobacteriia*, *Negativicutes*, *Campylobacteria* и *Fusobacteriia* после установки гастростомы.

## 6.2. Микробиом гастростомы у пациентов детского возраста

Идентификация таксономических групп микробиома содержимого желудка проведена у 21 гастростомированного пациента в возрасте от 1 года

до 17 лет, у 38% мальчиков (n=8) и 62% девочек (n=13). Средний возраст детей составлял  $12,1 \pm 4,68$  лет. Участники исследования разделены на 2 группы: 1 группа (11 детей), питающихся через гастростому менее 1 года и 2 группа (10 детей), питающихся через гастростому более 1 года. Обнаруженные микроорганизмы сгруппированы в 23 бактериальных фила (*Phylum*) (таблица 6.4).

Таблица 6.4 - Сравнение микробиома желудочного содержимого (*Phylum*) в группах гастростомированных детей, в зависимости от времени смены гастростомической трубки

Представители микробиома	Группа	Минимум	Максимум	Процентили			U *
				25	50	75	
<i>Firmicutes</i>	2	13.7732 2	96.24073	0.04639	53.03789	71.00090	34,0
	1	1.47434	95.45856	0.99286	33.92857	51.55034	0,152
<i>Proteobacteria</i>	2	3.53041	85.64393	0.00000	24.44875	47.92989	48,0
	1	0.21794	81.86874	0.00000	51.78571	71.20476	0,654
<i>Bacteroidota</i>	2	0.00000	34.60053	0.00545	1.44628	7.64713	46,0
	1	0.02356	30.63676	0.00000	6.57012	11.60484	0,832
<i>Fusobacteriota</i>	2	0.00000	7.57268	0.00600	0.86847	1.69827	33,0
	1	0.00000	8.37094	0.00000	0.42914	2.58550	0,130
<i>Actinobacteriota</i>	2	0.00000	9.71021	0.00000	0.75847	1.99284	48,0
	1	0.00000	13.12514	0.00000	3.57143	3.78007	0,628
<i>Deinococcota</i>	2	0.00000	2.14948	0.00000	0.01786	0.12774	48,5
	1	0.00000	2.18473	0.00000	0.00000	0.02645	0,664
<i>Patescibacteriota</i>	2	0.00000	3.40008	0.00000	0.15274	0.72490	53,0
	1	0.00000	1.16463	0.00000	0.18943	0.68471	0,914
<i>Campylobacterota</i>	2	0.00000	2.30211	0.00811	0.08496	1.71433	51,5
	1	0.00000	4.19980	0.00000	0.65438	1.03442	0,823
<i>Spirochaetota</i>	2	0.00000	0.18936	0.00000	0.00600	0.05355	50,5
	1	0.00000	0.58555	0.00000	0.00627	0.05510	0,766
<i>Cyanobacteria</i>	2	0.00000	3.80478	0.00000	0.01697	0.05527	53,0
	1	0.00000	21.00100	0.00000	0.01590	0.32685	0,904
<i>Synergistota</i>	2	0.00000	0.04100	0.00000	0.00000	0.01806	30,5
	1	0.00000	0.04105	0.00000	0.00000	0.01580	0,087
<i>Unclassified</i>	2	0.00000	0.34749	0.00000	0.02752	0.06542	45,0
	1	0.00000	0.06482	0.00000	0.01108	0.01915	0,189
<i>Bdellovibrionota</i>	2	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	49,5
	1	0.00000	0.04388	0.00000	0.00000	0.00000	0,638
<i>Desulfobacterota</i>	2	0.00000	0.02538	0.00000	0.00000	0.00572	49,5
	1	0.00000	0.02809	0.00000	0.00000	0.00000	0,563
<i>Euglenozoa</i>	2	0.00000	0.02656	0.00000	0.00000	0.00000	55,0
	1	0.00000	3.57143	0.00000	0.00000	1,000	

## Продолжение таблицы 6.4

Представители микробиома	Группа	Минимум	Максимум	Процентили			U *
				25	50	75	
<i>Parabasalia</i>	2	0.00000	0.00508	0.00000	0.00000	0.00000	45,0
	1	0.00000	0.01512	0.00000	0.00000	0.00000	0,189
<i>Planctomycetota</i>	2	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	45,0
	1	0.00000	0.15464	0.00000	0.00000	0.00000	0,189
<i>Verrucomicrobiota</i>	2	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	45,0
	1	0.00000	0.01672	0.00000	0.00000	0.00000	0,189
<i>Acidobacteriota</i>	2	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	45,0
	1	0.00000	0.68543	0.00000	0.00000	0.00000	0,189
<i>Chloroflexi</i>	2	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	50,0
	1	0.00000	0.52661	0.00000	0.00000	0.00000	0,391
<i>Gemmatimonadota</i>	2	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	50,0
	1	0.00000	0.01045	0.00000	0.00000	0.00000	0,391
<i>Abditibacteriota</i>	2	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	50,0
	1	0.00000	0.00418	0.00000	0.00000	0.00000	0,391
<i>Dependentiae</i>	2	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	50,0
	1	0.00000	0.00209	0.00000	0.00000	0.00000	0,391

\* Манн-Уитни U. Примечание.  $H_a \mu_1 \neq \mu_2$

Суммарно в 1 группе идентифицировано от 8 до 19 фил, медиана 12,0. Во второй группе от 4 до 13, медиана 7,5, различия значимы ( $p<0,05$ ). Однако, если рассматривать по отдельности филы в группах, то статистически значимых различий не получено (таблица 6.4). В образцах обеих групп доминировали филы *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidota*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*. Микроорганизмов филов *Proteobacteria* (медиана 29,0), *Bacteroidota* (медиана 7,48) и *Fusobacteria* (медиана 1,73) было больше в 1 группе, чем во 2-ой (25,74; 0,71; 0,43 соответственно). Представителей филов *Firmicutes* (медиана 37,39) и *Actinobacteria* (медиана 2,0) в 1 группе было меньше, чем во 2-ой (48,09 и 3,79 соответственно).

Распределение доминирующих бактериальных классов (Class) представлено в таблице 6.5. Наблюдалось широкое распределение класса *Bacteroidia* у пациентов 1 группы со значимым преобладанием медианы. У детей с питательными трубками, стоящими длительное время, число представителей данного класса было существенно снижено (рис.6.7). Сходная картина отмечалась в отношении микроорганизмов класса *Fusobacteriia* (рис.6.8). У детей, питающихся через гастростому или зонд

более 1 года, достоверно прогрессивно снижалось число бактерий данного класса. Среди представителей классов *Bacilli*, *Gammaproteobacteria*, *Alphaproteobacteria*, *Actinobacteria* значимых изменений с течением времени стояния гастростомы не отмечалось (рис.6.9; 6.10; 6.11; 6.12).

Таблица 6.5 - Доминирующие бактериальные классы (Class) у пациентов 1 и 2 группы.

Класс	Группа1 (медиана)	Группа 2 (медиана)	p
<i>Bacilli</i>	41,17	49,01	> 0,05
<i>Gammaproteobacteria</i>	28,01	31,27	> 0,05
<i>Bacteroidia</i>	13,75	4,56	≤ 0,05
<i>Alphaproteobacteria</i>	8,34	6,54	> 0,05
<i>Fusobacterii</i>	2,99	1,66	≤ 0,05
<i>Actinobacteria</i>	1,71	4,96	> 0,05

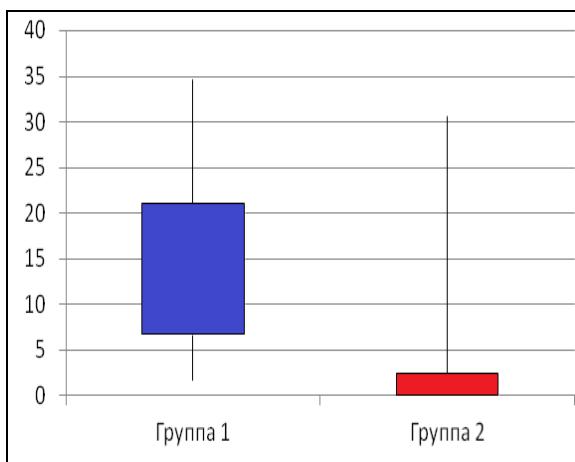


Рисунок 6.7 - Распределение представителей класса *Bacteroidia* в группах 1 и 2

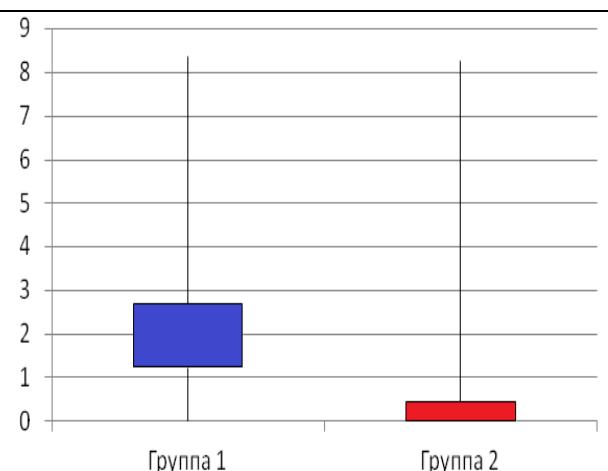


Рисунок 6.8 - Распределение представителей класса *Fusobacterii* в группах 1 и 2

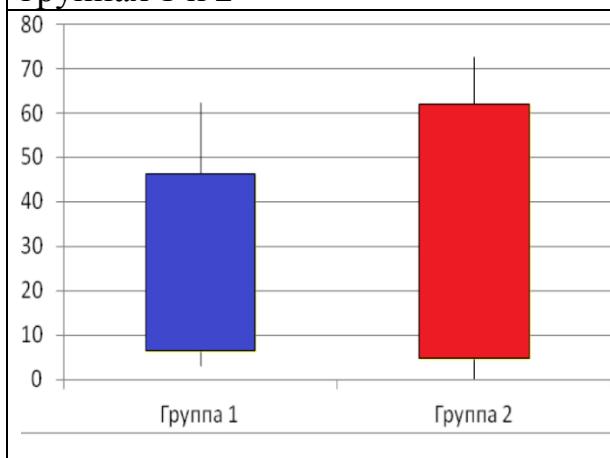


Рисунок 6.9 - Распределение представителей класса *Gammaproteobacteria* в группах 1 и 2

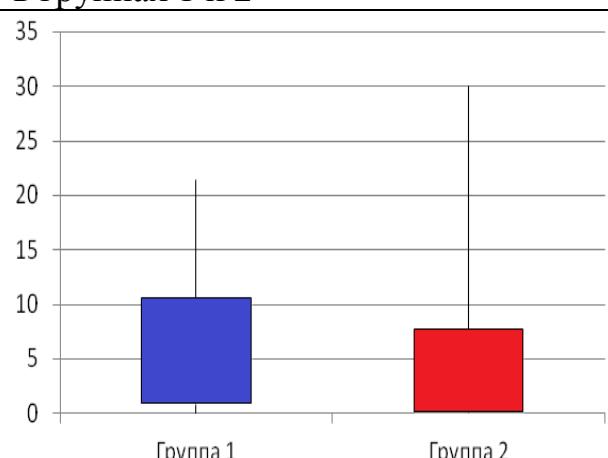
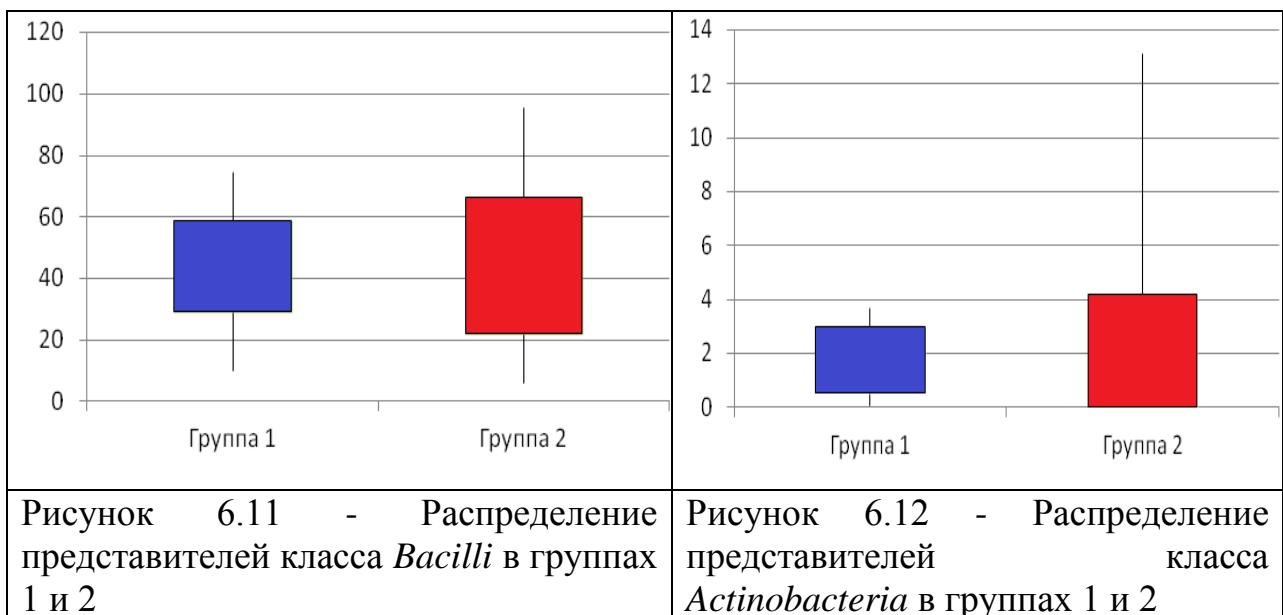


Рисунок 6.10 - Распределение представителей класса *Alphaproteobacteria* в группах 1 и 2



У детей 1 группы выявлено от 6 до 26 классов микроорганизмов (медиана 14,8). У детей 2 группы число классов составляло от 6 до 17 (медиана 10,5). При этом малое количество классов (6-8) наблюдалось у больных с длительным стоянием гастростомы (медиана 79,8 мес.), а также у пациентов с имеющейся патологией гастродуodenальной зоны (ГЭР, язвенная болезнь желудка). В анамнезе, в течение 1 месяца до момента забора биоматериала, у некоторых пациентов отмечались рвота, задержка стула. У части больных имело место нарушение микробиома ротовоглотки с высевом патогенной микрофлоры (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*).

У больных, микробиом желудка которых содержал 15-17 классов микроорганизмов, длительность нахождения гастростомы в желудке была меньше и составляла около 36,2 месяцев. Хронических заболеваний верхних отделов ЖКТ у данных больных не отмечалось, в течение 1 месяца до забора биоматериала патогенная микрофлора из полости ротовоглотки не выявлена.

Было идентифицировано 310 OTU (operation taxonomic units), представленных родами (Genus). На каждый образец приходилось около 66 OTU на уровне родов. При этом у детей, питающихся через гастростому менее 1 года, медиана была 69,5 OTU. У детей, питающихся через гастростому более 1 года, даже при регулярной ее замене медиана была значительно меньше – 41 OTU.

Поскольку число представителей класса *Bacteroidia* было значительно снижено во 2 группе пациентов, мы проанализировали состав родов внутри данного класса. Класс *Bacteroidia* включает в себя такие роды как *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Tannerella*, *Prevotella* [34]. В таксономической базе NCBI к семейству *Tannerella* относится также род *Parabacteroides*, к семейству *Prevotella* относится также род *Alloprevotella*. Представители *Prevotella* и *Alloprevotella*, а также *Tannerella* и *Parabacteroides* являются противовоспалительными симбионтами [244].

Таблица 6.6 - Состав микробиома (Genus) групп 1 и 2 по родам микробов

<b>Род/ Genus</b>	<b>1 группа (медиана)</b>	<b>2 группа (медиана)</b>	<b>p</b>
<i>Bacteroides</i>	0,12	0,22	> 0,05
<i>Porphyromonas</i>	2,56	1,3	≤ 0,05
<i>Tannerella</i> , <i>Parabacteroides</i>	0,17	0,02	≤ 0,05
<i>Prevotella</i> , <i>Alloprevotella</i>	4,34	1,74	≤ 0,05

С увеличением длительности стояния питательной трубки снижалось число бактерий рода *Prevotella*, *Alloprevotella*, *Tannerella* и *Parabacteroides* (таблица 6.6). Часто уменьшение числа противовоспалительных симбионтов при увеличении длительности стояния гастростомической трубы сопровождалось увеличением числа заболеваний гастродуodenальной зоны. Бактерии рода *Porphyromonas* обнаруживались ранее в желудке здоровых людей при условии отсутствия в нём в доминирующем количестве *Helicobacter pylori* [204]. В группе детей с длительно существующими гастростомами число представителей рода *Porphyromonas* значительно снижено, что, вероятно, может служить одним из показателей воспаления, связанного с *Helicobacter pylori*.

*Helicobacter pylori* выявлен у половины всех обследованных детей, при этом он выявлен у 6 детей, питающихся через гастростому менее 1 года. В их микробиоме процентное содержание данного микроорганизма составляло от 0,21% до 1,72% (медиана 1,02) всего микробиома. У 4 детей, питающихся

через трубку более 1 года, доля *Helicobacter pylori* составляла в среднем от 0,06% до 4,10% (медиана 1,6) среди всех обнаруженных микроорганизмов.

Выявлено значимое уменьшение микробного биоразнообразия с увеличением времени стояния гастростомы, медианное значение индекса Шеннона в 1 группе составило 1,95, во 2 группе 1,69 ( $p \leq 0,05$ ).

Всего в обеих группах идентифицировано 404 вида микроорганизмов, около 30% обнаруженных бактерий идентифицировать не удалось.

Таким образом, у детей, находящихся на питании через гастростому более 1 года число бактериальных филов и биоразнообразие микробиома желудка было значимо меньше, чем у детей, питающихся через гастростому менее 1 года. При длительном питании через гастростому статистически значимо снижалось число представителей классов *Bacteroidia* и *Fusobacteriia*. При этом малое количество классов наблюдалось у больных с длительным стоянием гастростомы, а также у пациентов с имеющейся патологией верхних отделов ЖКТ. У пациентов с длительным нахождением питательной трубки в желудке было снижено число противовоспалительных симбионтов. Обсемененность желудка *Helicobacter pylori* составляла 50%, что еще больше усиливало предрасположенность слизистой оболочки желудка к воспалению.

### **6.3. Особенности внутрипросветного микробиома кишечника у гастростомированных детей**

Внутрипросветный микробиом кишечника наиболее изучен у пациентов с различными заболеваниями, но не изучался у детей, питающихся через гастростому. Идентификация таксономических групп микробиома стула проведена у 22 гастростомированных пациентов, из которых 41% мальчики ( $n=9$ ) и 59% девочки ( $n=13$ ) в возрасте от 1 года до 17 лет. Группы поделены по времени экспозиции гастростомы и в зависимости от сроков замены гастростомической трубки на новую.

Таблица 6.7 - Сравнение микробиома каловых масс (Phylum) в группах гастростомированных детей, в зависимости от времени замены гастростомической трубки (1 - до года; 2 группа – более года)

Представители микробиома	Группа	Минимум	Максимум	Процентили			U *
				25	50	75	
<i>Firmicutes</i>	2	8.42195	44.92686	25.04861	30.95942	36.57120	37,0
	1	22.73834	71.42550	33.96236	35.80911	44.20228	0,133
<i>Proteobacteria</i>	2	0.24247	18.30101	0.41580	1.10782	4.66687	52,0
	1	0.20952	62.24532	0.90098	1.58763	3.80020	0,606
<i>Campylobacterota</i>	2	0.00000	11.21249	0.00000	1.02920	7.33995	48,0
	1	0.00000	13.47283	0.20564	7.20779	9.59133	0,423
<i>Fusobacteriota</i>	2	0.00000	10.33865	0.02500	1.28724	3.24954	54,5
	1	0.00000	20.39840	0.01142	0.15034	2.61961	0,715
<i>Actinobacteriota</i>	2	0.69411	36.60189	1.64005	3.19800	5.28433	47,0
	1	0.00000	8.76798	1.14864	2.32951	3.28123	0,401
<i>Patescibacteria</i>	2	0.00000	0.01250	0.00000	0.00000	0.00476	59,0
	1	0.00000	1.18384	0.00000	0.00000	0.00460	0,933
<i>Cyanobacteria</i>	2	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	49,5
	1	0.00000	0.00614	0.00000	0.00000	0.00000	0,167
<i>Unclassified</i>	2	0.04992	0.41434	0.09341	0.13878	0.17251	44,0
	1	0.00000	0.48229	0.04835	0.11934	0.13249	0,300
<i>Bacteroidota</i>	2	<b>27.18132</b>	<b>67.56925</b>	<b>45.89349</b>	<b>52.76857</b>	<b>57.98741</b>	<b>30,0</b>
	1	<b>0.00000</b>	<b>51.87690</b>	<b>22.99381</b>	<b>43.77521</b>	<b>49.60780</b>	<b>0,049</b>
<i>Desulfobacterota</i>	2	0.00000	1.96470	0.31248	0.47099	0.94082	35,0
	1	0.00000	1.60247	0.00000	0.17368	0.46321	0,099
<i>Euryarchaeota</i>	2	0.00000	0.17859	0.00000	0.01039	0.09145	45,0
	1	0.00000	0.20224	0.00000	0.00000	0.02431	0,293
<i>Spirochaetota</i>	2	0.00000	4.82651	0.00000	0.00000	0.00000	56,0
	1	0.00000	0.56428	0.00000	0.00000	0.00000	0,660
<i>Synergistota</i>	2	0.00000	4.09094	0.00000	0.11462	0.38883	58,5
	1	0.00000	2.23031	0.00000	0.02392	0.46759	0,918
<i>Verrucomicrobiota</i>	2	0.00000	9.02965	0.00000	0.08961	1.23643	53,0
	1	0.00000	3.74497	0.00000	0.00000	0.57228	0,623
зонулин	2	76.9600	126.70000	83.91250	97.01500	111.7000	5,0
	1	100.1000	102.20000	100.6250	101.1500	101.6750	0,857

\* Манн-Уитни U. Примечание.  $H_a \mu_1 \neq \mu_2$

Сравнение филов (Phylum) микробиома каловых масс представлено в таблице 6.7. Суммарно в 1 группе идентифицировано от 6 до 12 филов, медиана 8,9. Во второй группе идентифицировано от 7 до 12 филов, медиана 8,8. В образцах обеих групп доминировали филы *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidota* и *Campylobacterota*. При этом, на уровне филов есть значимые различия между группой 1 и 2. В группе детей с экспозицией гастростомы менее 1 года содержание *Bacteroidota* значимо ниже, чем у детей,

продолжительное время получающих питание через гастростому ( $p = 0,049$ ) (рисунок 6.13).

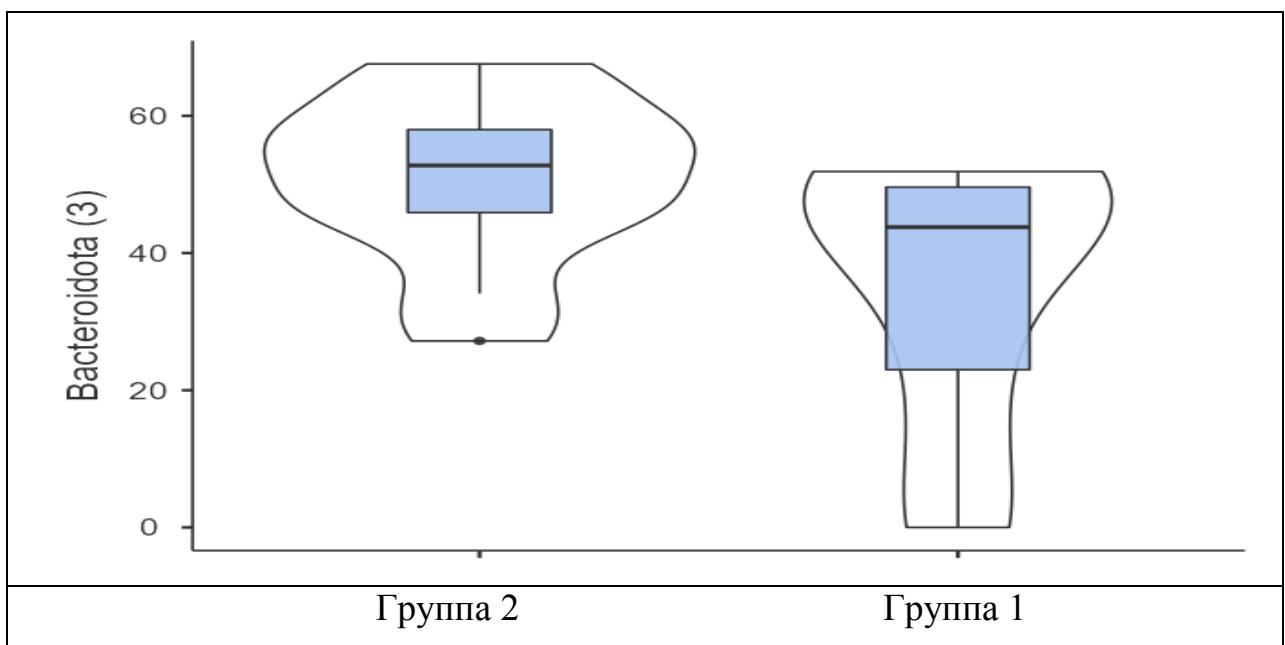


Рисунок 6.13 - Сравнение содержания Phylum *Bacteroidota* в микробиоме каловых масс в группах гастростомированных детей 1 и 2, в зависимости от сроков замены гастростомической трубки

Для оценки качества моделей и анализа чувствительности и специфичности моделей, а также подбора порога отсечения использовали ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи Phylum *Bacteroidota* в кале и принадлежности к группе 2 (длительное стояние гастростомы без замены трубки), составила  $0,752 \pm 0,107$  (95% ДИ 0,543-0,961). Полученная модель была статистически значимой ( $p=0,045$ ). Пороговое значение Phylum *Bacteroidota* в кале в точке cut-off равно 44,327. При значении Phylum *Bacteroidota* в кале равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск принадлежности к 2 группе. Чувствительность и специфичность метода составили 81,8% и 54,5% соответственно (табл.6.8; рис. 6.14).

Таблица 6.8 - ROC-анализ содержания Phylum *Bacteroidota* в микробиоме каловых масс в группах гастростомированных детей 1 и 2, в зависимости от сроков замены гастростомической трубки

	Площадь	Станд. ошибка	$p$	95% ДИ		точка Cut-off	Se	Sp
<i>Bacteroidota</i> в кале	0,752	0,107	0,045	0,543	0,961	44,3268 705	81,8%	54,5%

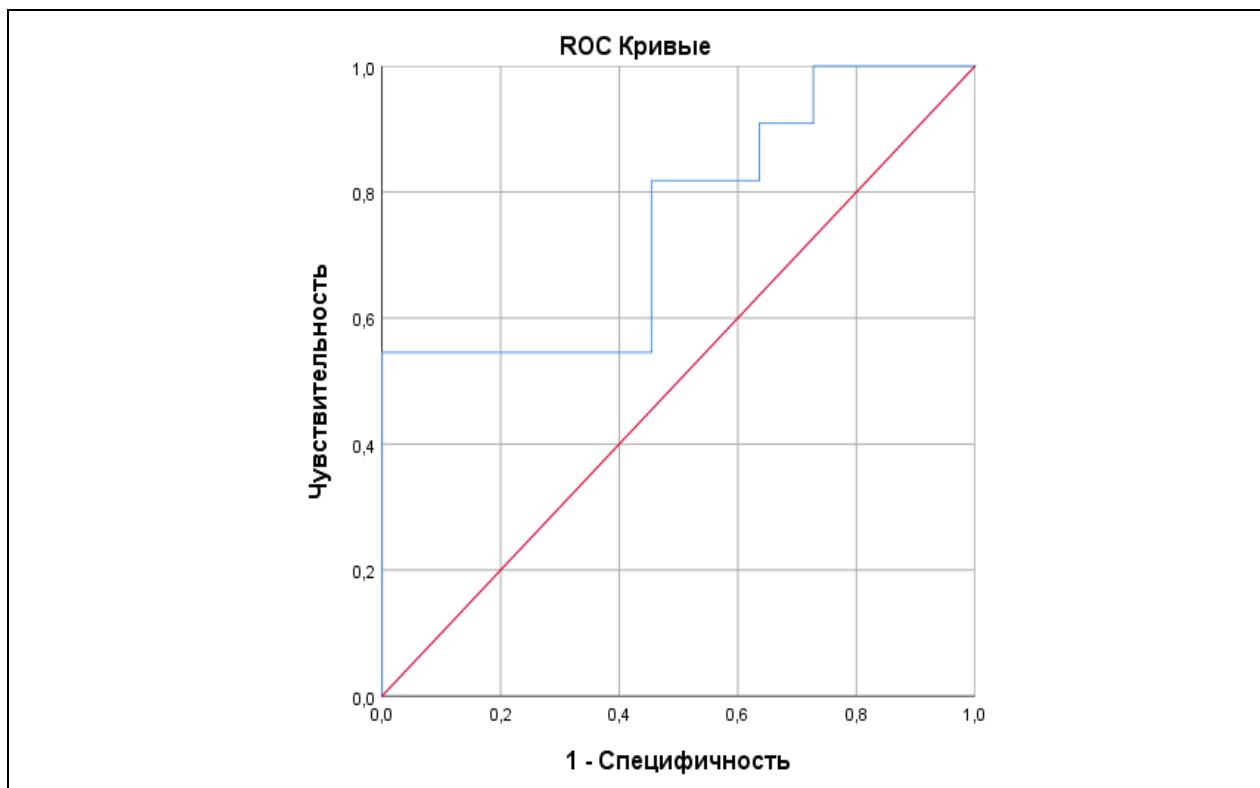


Рисунок 6.14 - ROC-кривая принадлежности к группам гастростомированных детей 1 и 2, в зависимости от сроков замены гастростомической трубы

В зависимости от времени постановки первой гастростомической трубы и длительности выключения ротовой полости из акта пищеварения также имелись отличия в микробиоме каловых масс. В группе 1-1 гастростома установлена менее 1 года назад (медиана 4,6 мес.), в группе 2-2 – гастростома установлена более 1 года назад (медиана 3 года).

В группе недавно гастростомированных детей Phylum *Firmicutes* в микробиоме каловых масс преобладает, в отличие от детей с давно установленной гастростомой (табл. 6.9; рис.6.15).

Таблица 6.9 - Сравнение микробиома каловых масс (Phylum) в группах гастростомированных детей, в зависимости от времени установки гастростомической трубы (1-1 группа – менее года назад; 2-2 - более года назад) и выбора пищевого субстрата.

Представители микробиома	Группа	Минимум	Максимум	Процентили			U *
				25	50	75	
<i>Firmicutes</i>	2-2	8.42195	50.64989	26.06411	32.27415	35.68977	19,0
	1-1	33.93151	71.42550	36.04980	37.26327	50.22186	0,033

## Продолжение таблицы 6.9

Представители микробиома	Группа	Минимум	Максимум	Процентили			U *
				25	50	75	
<i>Proteobacteria</i>	2-2	0.20952	18.30101	0.38504	1.17847	2.76620	25,0
	1-1	0.65307	62.24532	1.79217	3.80020	12.54222	0,098
<i>Campylobacterota</i>	2-2	0.00000	13.47283	0.00000	1.82375	7.84829	38,0
	1-1	0.00000	12.67447	1.89080	8.06711	10.10148	0,477
<i>Fusobacteriota</i>	2-2	0.00000	20.39840	0.02351	0.85076	4.12014	35,0
	1-1	0.00000	2.87223	0.00571	0.08659	1.81282	0,352
<i>Actinobacteriota</i>	2-2	0.69411	36.60189	1.67646	2.68684	4.54786	38,0
	1-1	0.00000	8.76798	0.87791	1.91084	4.60965	0,494
<i>Patescibacteria</i>	2-2	0.00000	1.18384	0.00000	0.00000	0.00961	38,5
	1-1	0.00000	0.00920	0.00000	0.00000	0.00000	0,398
<i>Cyanobacteria</i>	2-2	0.00000	0.00482	0.00000	0.00000	0.00000	42,5
	1-1	0.00000	0.00614	0.00000	0.00000	0.00000	0,460
<i>Unclassified</i>	2-2	0.01153	0.48229	0.07576	0.13249	0.16753	35,0
	1-1	0.00000	0.19637	0.06175	0.10489	0.12086	0,367
<i>Bacteroidota</i>	2-2	17.62694	67.56925	44.60094	48.21530	56.27504	26,0
	1-1	0.00000	51.87690	7.09017	36.06795	49.54592	0,113
<i>Desulfobacterota</i>	2-2	0.00000	1.96470	0.26132	0.41737	0.86711	24,0
	1-1	0.00000	0.60685	0.00000	0.05470	0.31885	0,081
<i>Euryarchaeota</i>	2-2	0.00000	0.20224	0.00000	0.01484	0.08785	25,0
	1-1	0.00000	0.02933	0.00000	0.00000	0.00000	0,076
<i>Spirochaetota</i>	2-2	0.00000	4.82651	0.00000	0.00000	0.00000	39,0
	1-1	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0,294
<i>Synergistota</i>	2-2	0.00000	4.09094	0.00000	0.06927	0.46904	44,5
	1-1	0.00000	0.61992	0.00000	0.05346	0.40256	0,816
<i>Verrucomicrobiota</i>	2-2	0.00000	9.02965	0.00000	0.15247	1.45415	32,0
	1-1	0.00000	0.92400	0.00000	0.00000	0.01734	0,222
зонулин	2-2	76.96000	126.70000	90.25750	100.3500	105.5000	
	1-1	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	

\* Манн-Уитни U. Примечание.  $H_a \mu_1 \neq \mu_2$

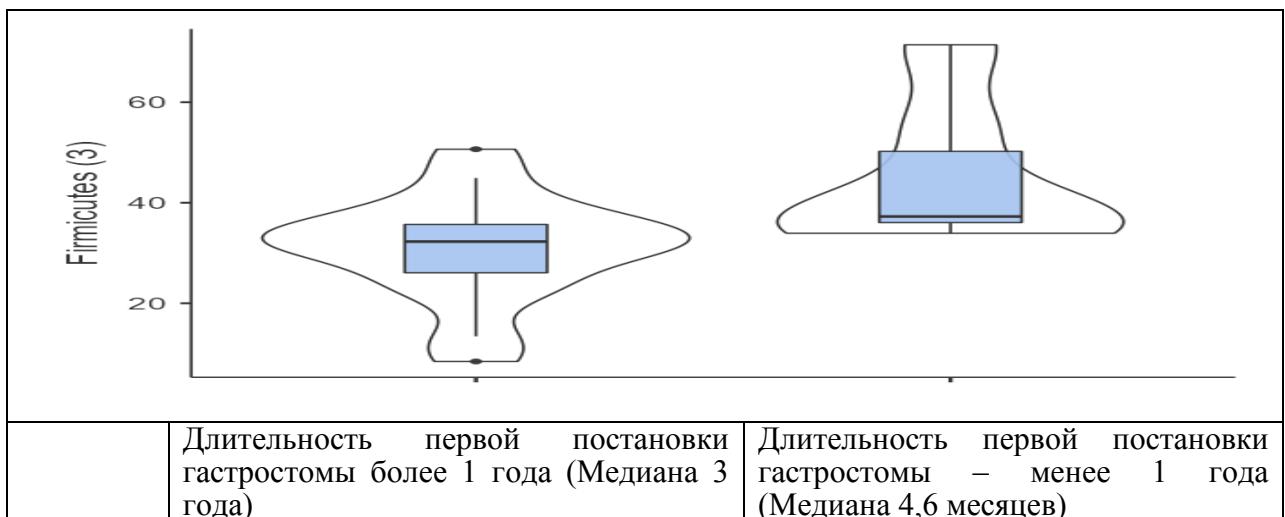


Рисунок 6.15 - Сравнение содержания Phylum *Firmicutes* в микробиоме каловых масс в группах гастростомированных детей в зависимости от времени постановки гастростомической трубки.

Для оценки качества моделей и анализа чувствительности и специфичности моделей, а также подбора порога отсечения использовали ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи количества Phylum *Firmicutes* в кале и принадлежности к группе детей с длительностью менее 1 года от момента гастростомии, составила  $0,802 \pm 0,097$  (95% ДИ 0,543-0,961). Полученная модель была статистически значимой ( $p=0,033$ ). Пороговое значение количества Phylum *Firmicutes* в кале в точке cut-off равно 35,308. При значении Phylum *Firmicutes* в кале равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск принадлежности к группе детей, гастростомированных недавно. Чувствительность и специфичность метода составили 75,0% и 83,3% соответственно (табл.6.10; рис.6.16).

Таблица 6.10 - ROC-анализ Phylum *Firmicutes* в микробиоме каловых масс в группах гастростомированных детей 1 и 2, в зависимости от смены гастростомической трубы

<i>Firmicutes</i> в кале	Площадь	Станд. ошибка	p	95% ДИ		точка Cut-off	Se	Sp
	0,802	0,097	0,033	0,612	0,992	35,3087 245	75,0%	83,3%

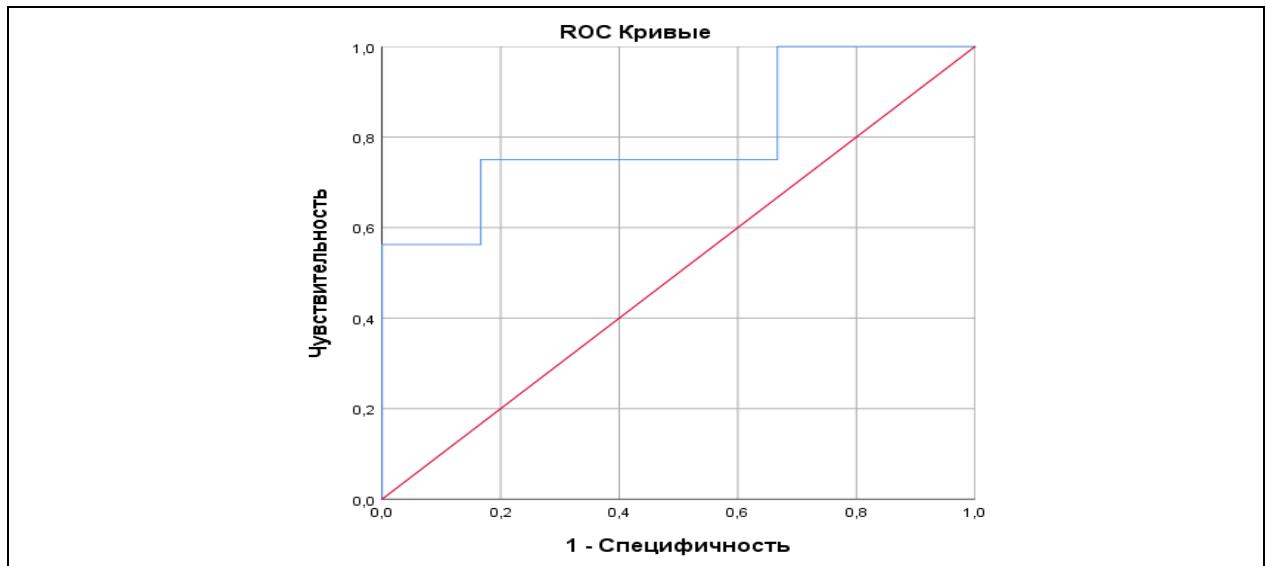


Рисунок 6.16 - ROC-кривая принадлежности к группам гастростомированных детей 1 и 2, в зависимости от времени смены гастростомической трубы

## 6.4. Влияние микробиома стомированного пациента на его нутритивный статус

Микробиом биотопов гастростомированного ребенка имеет отличия как от типично развивающихся и здоровых детей, так и от времени экспозиции или замены гастростомической трубы. Учитывая ранее выявленные изменения нутритивного статуса у детей в зависимости от длительности стояния гастростомы и развитие у ряда детей саркопении. Изучены взаимосвязи между отдельными представителями микробиома разных биотопов с нутритивным статусом. Выделение *Actinobacteriota*, *Planctomycetota*, *Verrucomicrobiota*, *Acidobacteriota*, *Chloroflexi*, *Gemmamimonadota*, *Abditibacteriota*, *Dependentiae* из желудочного содержимого и *Fusobacteriota* из каловых масс, как правило, коррелировало с меньшим дефицитом массы тела (табл.6.11). В таблицах 6.11 – 6.14 отмечены только значимые коэффициенты.

Таблица 6.11 - Влияние отдельных представителей Phylum микробиома из разных биотопов на дефицит массы тела.

Variable	Pearson's r	p-value	Spearman's rho	p-value
<b>Стома</b>				
<i>Actinobacteriota</i> (SW=0.748, p<0.001 распределение не нормальное)	<b>0.489**</b>	0.029	0.222	0.346
<i>Planctomycetota</i> (SW=0.284, p<0.001 распределение не нормальное)	<b>0.478**</b>	0.033	0.147	0.535
<i>Verrucomicrobiota</i> (SW=0.299, p<0.001 распределение не нормальное)	<b>0.463**</b>	0.04	0.147	0.535
<i>Acidobacteriota</i> (SW=0.243, p<0.001 распределение не нормальное)	<b>0.508**</b>	0.022	0.147	0.535
<i>Chloroflexi</i>	<b>0.515**</b>	0.02	<b>0.389*</b>	0.09
<i>Gemmamimonadota</i>	<b>0.515**</b>	0.02	<b>0.389*</b>	0.09
<i>Abditibacteriota</i>	<b>0.515**</b>	0.02	<b>0.389*</b>	0.09
<i>Dependentiae</i>	<b>0.515**</b>	0.02	<b>0.389*</b>	0.09

## Продолжение таблицы 6.11

Variable	Pearson's r	p-value	Spearman's rho	p-value
<b>Кал</b>				
<i>Fusobacteriota</i> (SW=0.983, p=0.9 распределение нормальное, можно доверять коэффициенту Пирсона)	<b>0.454*</b>	0.039	0.335	0.138

\* - различия, значимые на уровне 10%; \*\* - различия, значимые на уровне 5%; \*\*\* - различия, значимые на уровне 1%

Выявлены значимые прямые корреляционные взаимосвязи между уровнем *Actinobacteriota* (на уровне 1%) и *Bdellovibrionota*, *Acidobacteriota*, *Chloroflexi*, *Gemmatimonadota*, *Abditibacteriota*, *Dependentiae* в желудочном содержимом и абсолютным значением ИМТ, а также центильным коридором ИМТ (табл.6.12). В стуле высокое содержание *Actinobacteriota* и *Patescibacteria* коррелировало с низким ЦК ИМТ (табл.6.13).

Таблица 6.12 - Влияние отдельных представителей Phylum микробиома из разных биотопов на ИМТ гастростомированных пациентов

Variable	Pearson's r	p-value	Spearman's rho	p-value
<b>Стома</b>				
<i>Actinobacteriota</i>	<b>0.594***</b>	0.006	<b>0.405*</b>	0.076
<i>Bdellovibrionota</i>	<b>0.559**</b>	0.01	<b>0.408*</b>	0.074
<i>Planctomycetota</i> (SW=0.284, p<0.001 распределение не нормальное)	<b>0.481**</b>	0.032	-0.003	0.99
<i>Verrucomicrobiota</i> (SW=0.299, p<0.001 распределение не нормальное)	<b>0.458**</b>	0.042	-0.003	0.99
<i>Acidobacteriota</i> (SW=0.243, p<0.001 распределение не нормальное)	<b>0.546**</b>	0.013	0.326	0.16
<i>Chloroflexi</i> (SW=0.228, p<0.001 распределение не нормальное)	<b>0.544**</b>	0.013	0.338	0.145
<i>Gemmatimonadota</i> (SW=0.228, p<0.001 распределение не нормальное)	<b>0.544**</b>	0.013	0.338	0.145
<i>Abditibacteriota</i> (SW=0.228, p<0.001 распределение не нормальное)	<b>0.544**</b>	0.013	0.338	0.145
<i>Dependentiae</i> (SW=0.228, p<0.001 распределение не нормальное)	<b>0.544**</b>	0.013	0.338	0.145

\* - различия, значимые на уровне 10%; \*\* - различия, значимые на уровне 5%; \*\*\* - различия, значимые на уровне 1%

Таблица 6.13 - Взаимосвязь отдельных представителей Phylum с переменной ЦК ИМТ (только значимые коэффициенты)

Variable	Pearson's r	p-value	Spearman's rho	p-value
<b>Стома</b>				
<i>Actinobacteriota</i> (SW=0.748, p<0.001 распределение не нормальное)	<b>0.546**</b>	0.013	0.257	0.274
<i>Bdellovibrionota</i>	<b>0.543**</b>	0.013	<b>0.516**</b>	0.02
<i>Acidobacteriota</i> (SW=0.243, p<0.001 распределение не нормальное)	<b>0.468**</b>	0.038	0.209	0.377
<i>Chloroflexi</i>	<b>0.474**</b>	0.035	<b>0.423*</b>	0.063
<i>Gemmatimonadota</i>	<b>0.474**</b>	0.035	<b>0.423*</b>	0.063
<i>Abditibacteriota</i>	<b>0.474**</b>	0.035	<b>0.423*</b>	0.063
<i>Dependentiae</i>	<b>0.474**</b>	0.035	<b>0.423*</b>	0.063
<b>Кал</b>				
<i>Actinobacteriota</i>	-0.244	0.286	<b>-0.481**</b>	0.027
<i>Patescibacteria</i>	-0.173	0.454	<b>-0.472**</b>	0.031
* - различия, значимые на уровне 10%; ** - различия, значимые на уровне 5%; *** - различия, значимые на уровне 1%				

Эти же представители микробиома с высокой степенью значимости влияли и на глубину БЭН (табл.6.14). Причем, выделенные из содержимого гастростомы *Actinobacteriota* и *Bdellovibrionota* (на уровне 1%), *Planctomycetota*, *Verrucomicrobiota*, *Acidobacteriota* (на уровне 5%) усугубляли тяжесть БЭН. Выделенная из ротовой полости *Fusobacteriota* также могла способствовать развитию БЭН. В каловых массах низкое содержание *Actinobacteriota* с высокой долей вероятности (на уровне 5%) усугубляла тяжесть БЭН (табл.6.14).

Таблица 6.14 - Взаимосвязь результатов отдельных представителей Phylum микробиома из разных биотопов с переменной «степень БЭН».

Variable	Pearson's r	p-value	Spearman's rho	p-value
<b>Стома</b>				
<i>Actinobacteriota</i> (SW=0.748, p<0.001 распределение не нормальное)	<b>0.599***</b>	0.005	0.364	0.114

## Продолжение таблицы 6.14

Variable	Pearson's r	p-value	Spearman's rho	p-value
<i>Bdellovibrionota</i>	<b>0.566***</b>	0.009	<b>0.381*</b>	0.097
<i>Planctomycetota</i> (SW=0.284, p<0.001 распределение не нормальное)	<b>0.54**</b>	0.014	0.244	0.3
<i>Verrucomicrobiota</i> (SW=0.299, p<0.001 распределение не нормальное)	<b>0.532**</b>	0.016	0.244	0.3
<i>Acidobacteriota</i> (SW=0.243, p<0.001 распределение не нормальное)	<b>0.558**</b>	0.011	0.326	0.16
<b>Слюна рот.полость</b>				
<i>Fusobacteriota</i> (SW=0.983, p=0.9 распределение нормальное, можно доверять коэффициенту Пирсона)	<b>0.4*</b>	0.072	0.518	0.017
<b>Кал</b>				
<i>Actinobacteriota</i>	-0.201	0.383	<b>-0.447**</b>	0.044
* - различия, значимые на уровне 10%; ** - различия, значимые на уровне 5%; *** - различия, значимые на уровне 1%				

## 6.5. Влияние микробиома стомированного пациента на компонентный состав тела

Мы провели анализ влияния представителей Phylum микробиома биотопов ротовой полости, желудочного содержимого и каловых масс на компонентный состав тела. В таблицах 6.15 – 6.18 отмечены только значимые коэффициенты.

Низкое содержание представителей Phylum *Firmicutes* и более высокое содержание Phylum *Bacteroidota* и *Parabasalia* в содержимом ротовой полости способствовало сохранению ЖМ гастростомированного пациента (табл. 6.15), что также подтверждается при корреляционном анализе количества *Firmicutes* и более высокой доли %ЖМ (табл. 6.16). От содержания Phylum *Synergistota* в каловых массах напрямую зависела ЖМ стомированного ребенка (табл.6.15).

Таблица 6.15 - Взаимосвязь результатов отдельных представителей Phylum микробиома из разных биотопов с переменной ЖМ (жировая масса).

Variable	Pearson's r	p-value	Spearman's rho	p-value
<b>Слюна, рот. полость</b>				
<i>Firmicutes</i>	<b>-0.551**</b>	0.033	<b>-0.55**</b>	0.036
<i>Bacteroidota</i>	<b>0.553**</b>	0.032	<b>0.514*</b>	0.052
<i>Parabasalia</i>	0.415	0.124	<b>0.541**</b>	0.037
<b>Кал</b>				
<i>Synergistota</i> (SW=0.511, p<0.001 распределение не нормальное)	<b>0.611**</b>	0.015	0.256	0.357
* - различия, значимые на уровне 10%; ** - различия, значимые на уровне 5%; *** - различия, значимые на уровне 1%				

Таблица 6.16 - Взаимосвязь результатов отдельных представителей Phylum микробиома из разных биотопов с переменной доли %ЖМ

Variable	Pearson's r	p-value	Spearman's rho	p-value
<b>Слюна, рот. полость</b>				
<i>Firmicutes</i>	<b>-0.477*</b>	0.072	<b>-0.55**</b>	0.034
<b>Кал</b>				
<i>Fusobacteriota</i>	<b>-0.492*</b>	0.062	<b>-0.659***</b>	0.008
* - различия, значимые на уровне 10%; ** - различия, значимые на уровне 5%; *** - различия, значимые на уровне 1%				

Низкое содержание представителей Phylum *Firmicutes* и *Synergistota* в содержимом ротовой полости коррелировало с более высоким индивидуальным показателем ЖМ (% от индивидуальной нормы пациента) (табл.6.17). Высокое содержание Phylum *Fusobacteriota* способствовало утрате ЖМ в процентном соотношении от индивидуальной нормы. Низкий индекс Шеннона содержимого каловых масс также коррелировал с большей ЖМ гастростомированного пациента (табл.6.17), возможно, способствуя развитию саркопении.

Таблица 6.17 - Взаимосвязь результатов отдельных представителей Phylum микробиома из разных биотопов с переменной дефицит %БЖМ

Variable	Pearson's r	p-value	Spearman's rho	p-value
<b>Слюна, рот. полость</b>				
<i>Firmicutes</i>	<b>-0.621**</b>	0.014	<b>-0.689***</b>	0.006
<i>Synergistota</i>	-0.4	0.139	<b>-0.66***</b>	0.007
<b>Кал</b>				
Индекс Шеннона	<b>-0.54**</b>	0.038	<b>-0.557**</b>	0.034
<i>Fusobacteriota</i>	<b>-0.521**</b>	0.047	<b>-0.578**</b>	0.024
* - различия, значимые на уровне 10%; ** - различия, значимые на уровне 5%; *** - различия, значимые на уровне 1%				

Уровень БЖМ также имел взаимосвязи с микробиомом всех трех биотопов. Прямые корреляционные взаимосвязи выявлены с представителями Phylum *Firmicutes* и *Euglenozoa* из микробиома желудочного содержимого, а также представителями Phylum *Bacteroidota* *Patescibacteria* *Synergistota* из микробиома ротовой полости. Более высокий индекс Шеннона микробиома каловых масс и представители Phylum *Verrucomicrobiota* напрямую способствовали сохранению БЖМ. В то же время высокое содержание представителей Phylum *Proteobacteria* и *Actinobacteriota* в слюне свидетельствовали о низкой БЖМ гастростомированного пациента (табл. 6.18).

Таблица 6.18 - Взаимосвязь результатов отдельных представителей Phylum микробиома из разных биотопов с переменной БЖМ

Variable	Pearson's r	p-value	Spearman's rho	p-value
<b>Стома</b>				
<i>Firmicutes</i>	<b>0.521**</b>	0.046	<b>0.521**</b>	0.049
<i>Euglenozoa</i>	<b>0.526**</b>	0.044	<b>0.586**</b>	0.022
<b>Слюна, рот. полость</b>				
<i>Proteobacteria</i>	<b>-0.668***</b>	0.007	<b>-0.568**</b>	0.03
<i>Bacteroidota</i>	<b>0.643**</b>	0.01	<b>0.636**</b>	0.013
<i>Actinobacteriota</i>	-0.36	0.188	<b>-0.621**</b>	0.016
<i>Patescibacteria</i>	<b>0.545**</b>	0.036	<b>0.457*</b>	0.089

## Продолжение таблицы 6.18

Variable	Pearson's r	p-value	Spearman's rho	p-value
Synergistota	0.283	0.307	<b>0.556**</b>	0.032
<b>Кал</b>				
Индекс Шеннона	<b>0.611**</b>	0.016	<b>0.571**</b>	0.029
Unclassified	<b>0.615**</b>	0.015	<b>0.525**</b>	0.047
Verrucomicrobiota	<b>0.532**</b>	0.041	<b>0.576**</b>	0.025

\* - различия, значимые на уровне 10%; \*\* - различия, значимые на уровне 5%;  
\*\*\* - различия, значимые на уровне 1%

## 6.6. Влияние фактора питания на микробиом стомированного пациента

Для выяснения роли выбора пищевого субстрата на микробиом трех биотопов группу гастростомированных пациентов разделили на группу (ЭП), получающую питание в гастростому исключительно смесями для энтерального питания, и группу, получающую смешанное питание (СП): протертое питание из смешанных блюд и лечебных смесей для энтерального питания.

Состав микробиома трех биотопов отличается от выбора пищевого субстрата (рис.6.17). Phylum *Firmicutes* микробиома трех биотопов выше в группе, получающей смешанное питание протертой пищей с добавлением лечебных энтеральных смесей, чем в группе ЭП детей, получающей сбалансированное искусственное питание. ЭП группа демонстрировала более низкие уровни Phylum *Firmicutes* во всех трех биотопах, особенно в каловых массах ( $U=19$ ;  $p=0,033$ ).

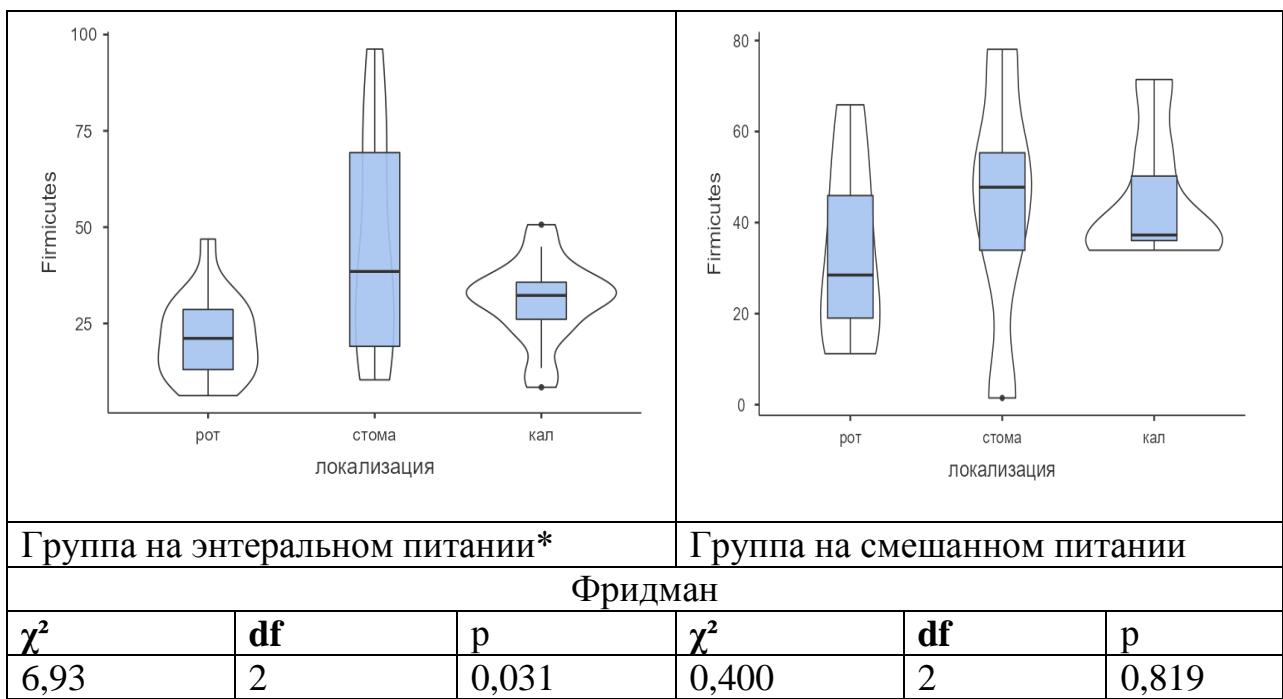


Рисунок 6.17 - Сравнение Phylum *Firmicutes* микробиома трех биотопов в зависимости от выбора пищевого субстрата

Phylum *Proteobacteria* микробиома имел значимые различия (рис.6.18) между тремя биотопами, в группе ЭП демонстрируя скучность этого Phylum в каловых массах.

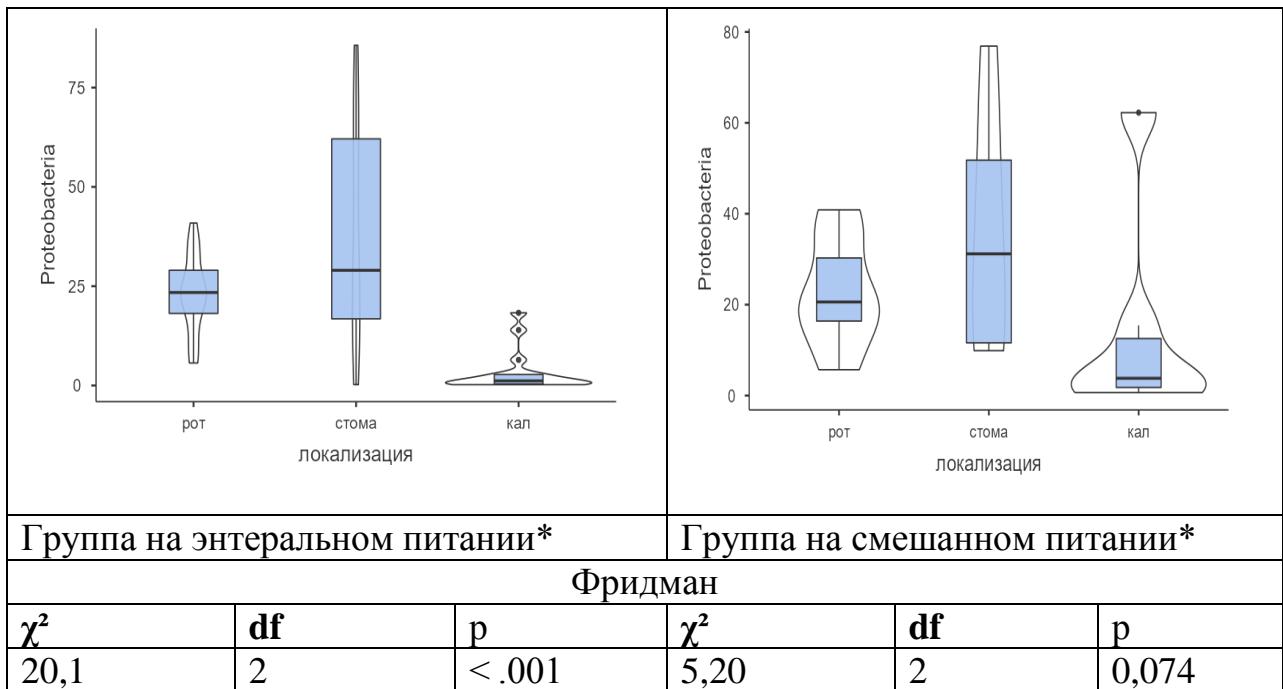


Рисунок 6.18 - Сравнение Phylum *Proteobacteria* микробиома трех биотопов в зависимости от выбора пищевого субстрата

Phylum *Bacteroidota* имел значимые различия (рис.6.19) между тремя биотопами, в группе ЭП, демонстрируя скучность этого Phylum в желудочном содержимом. Наибольшее разнообразие количества Phylum *Bacteroidota* демонстрировали дети в группе СП на смешанном питании (рис.6.19).

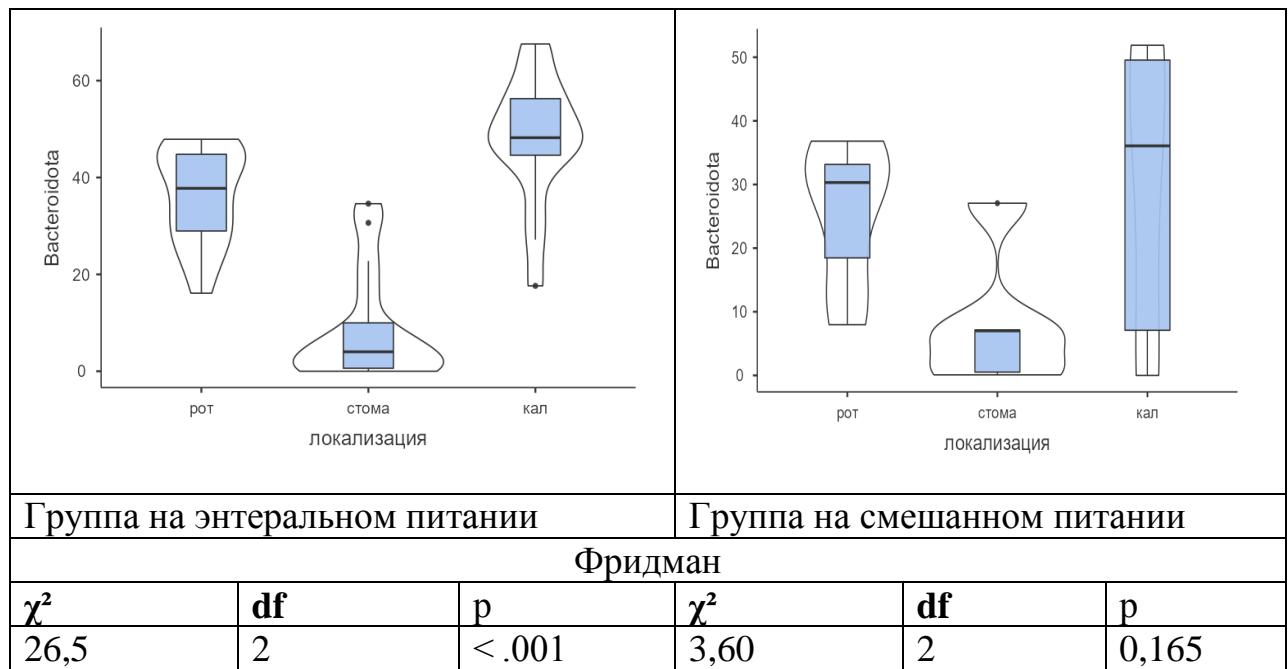


Рисунок 6.19 - Сравнение Phylum *Bacteroidota* микробиома трех биотопов в зависимости от выбора пищевого субстрата

Заселение ротовой полости Phylum *Fusobacteriota* (рис.6.20) и Phylum *Patescibacteria* (рис.6.21) Phylum *Spirochaetota* (рис.6.22) демонстрируют дети в обеих группах. А вот тенденция к увеличению Phylum *Fusobacteriota* в каловых массах наблюдалась только в группе ЭП (рис.6.20).

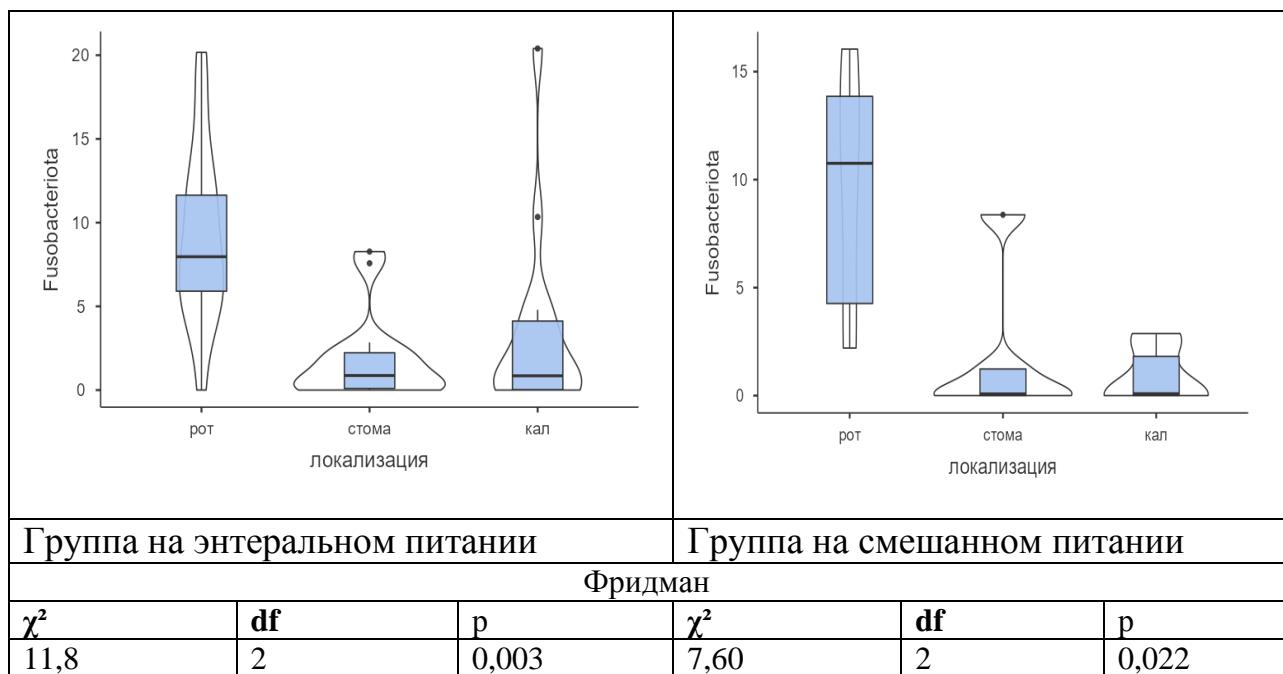


Рисунок 6.20 - Сравнение Phylum *Fusobacteriota* микробиома трех биотопов в зависимости от выбора пищевого субстрата

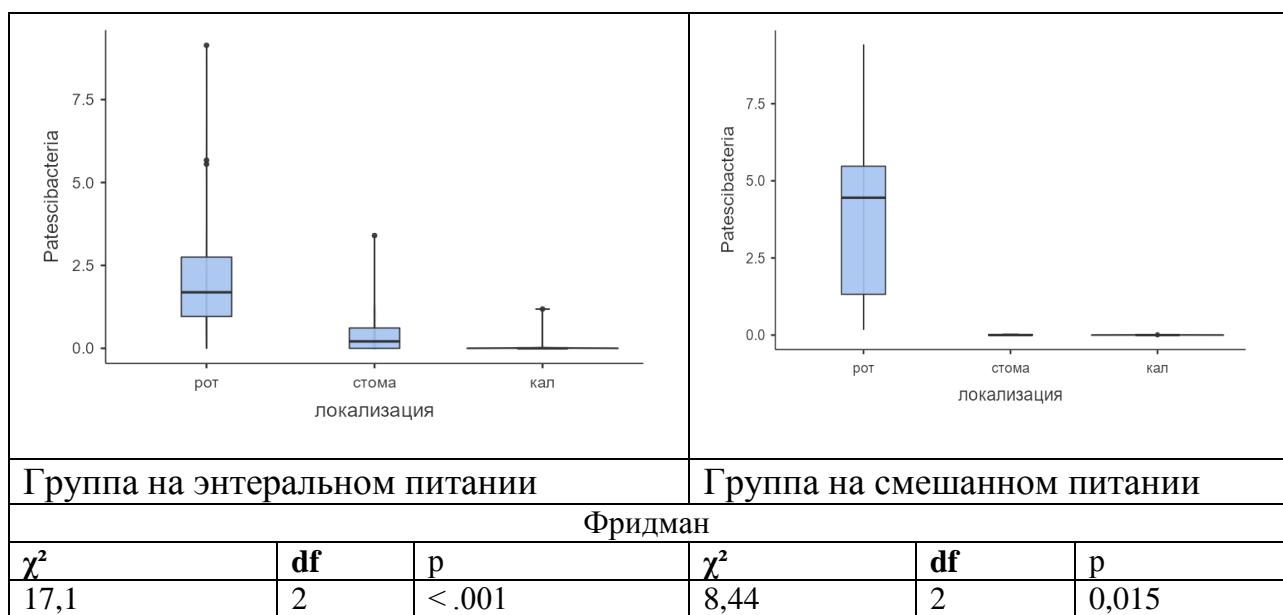


Рисунок 6.21 - Сравнение Phylum *Patescibacteria* микробиома трех биотопов в зависимости от выбора пищевого субстрата

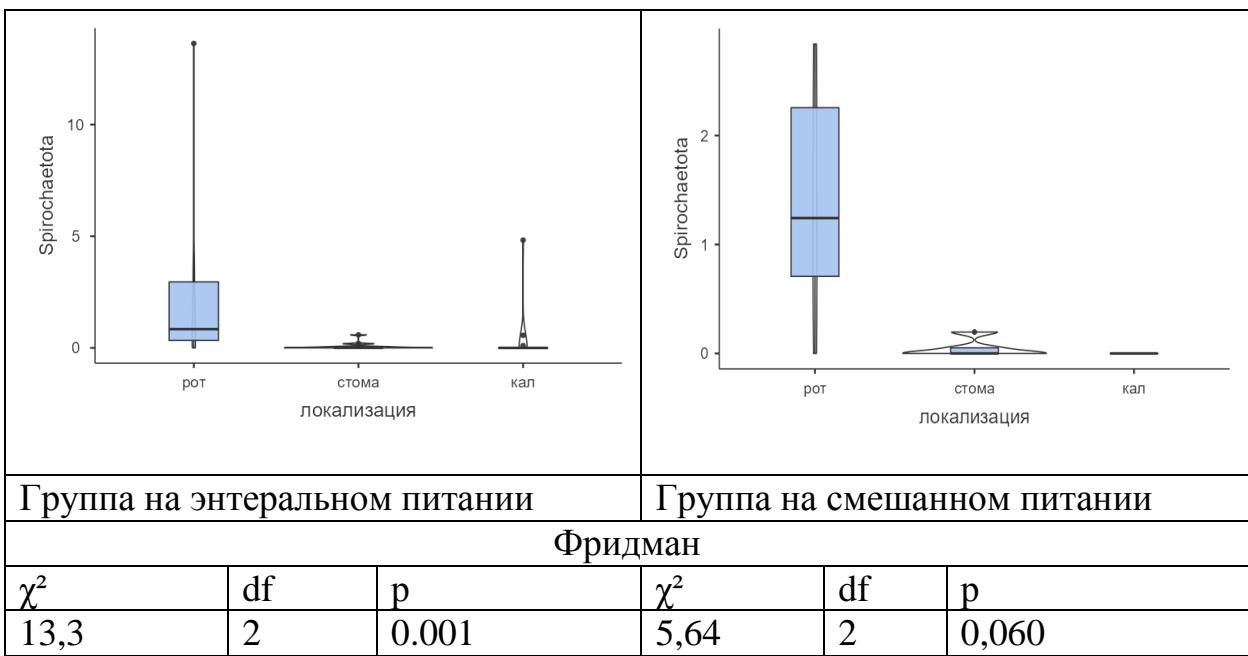


Рисунок 6.22 - Сравнение Phylum *Spirochaetota* микробиома трех биотопов в зависимости от выбора пищевого субстрата

Количество Phylum *Actinobacteriota* (рис.6.23) и Phylum *Campylobacterota* (рис.6.24) в трех биотопах не имело значимых различий во всех группах.

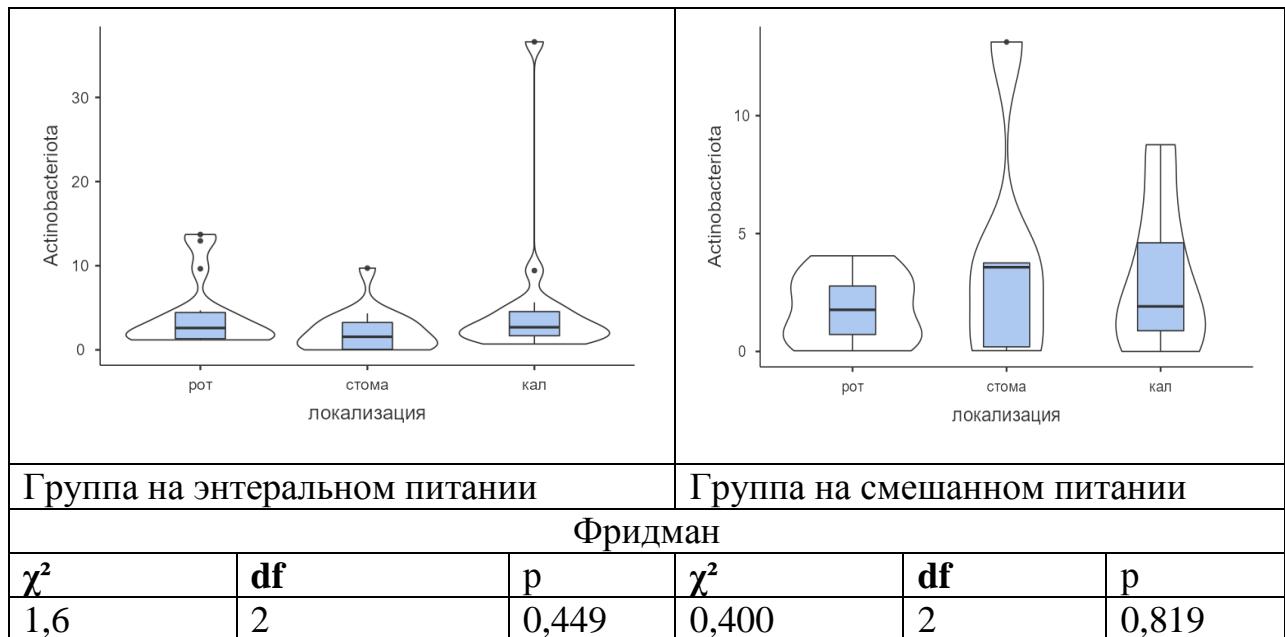
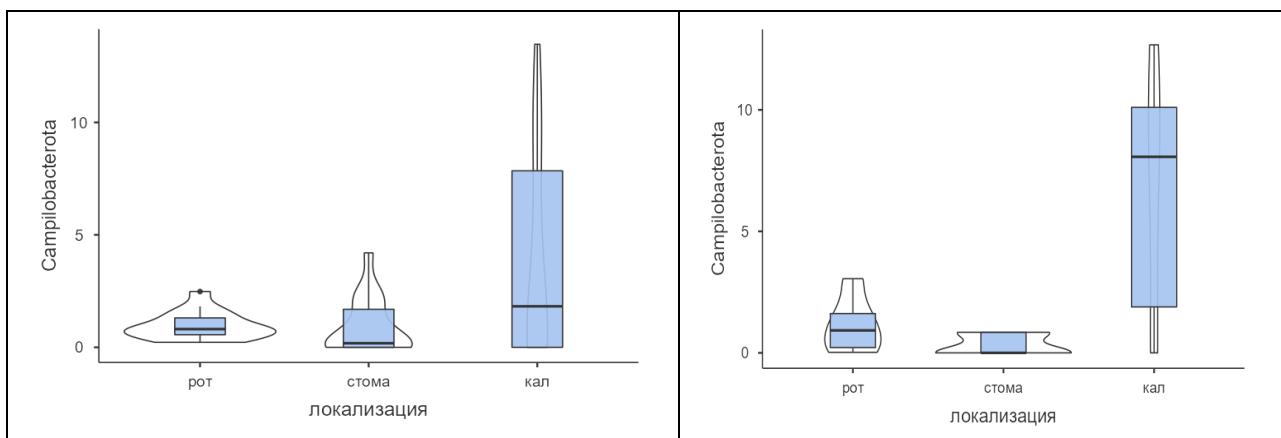


Рисунок 6.23 - Сравнение Phylum *Actinobacteriota* микробиома трех биотопов в зависимости от выбора пищевого субстрата



## Группа на энтеральном питании

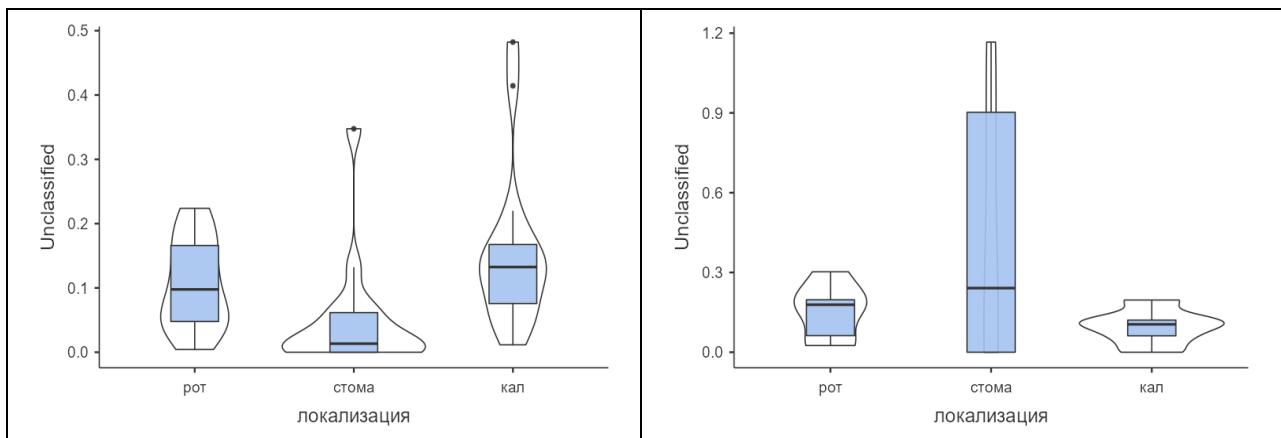
## Группа на смешанном питании

Фридман

$\chi^2$	df	p	$\chi^2$	df	p
4,28	2	0,118	3,89	2	0,143

Рисунок 6.24 - Сравнение Phylum *Campylobacterota* микробиома трех биотопов в зависимости от выбора пищевого субстрата

Остальные Phylum имели только внутригрупповые различия (рис.6.25; 6.26; 6.27; 6.28).



## Группа на энтеральном питании

## Группа на смешанном питании

Фридман

$\chi^2$	df	p	$\chi^2$	df	p
14,8	2	< .001	6,40	2	0,041

Рисунок 6.25 - Сравнение Phylum *Unclassified* микробиома трех биотопов в зависимости от выбора пищевого субстрата

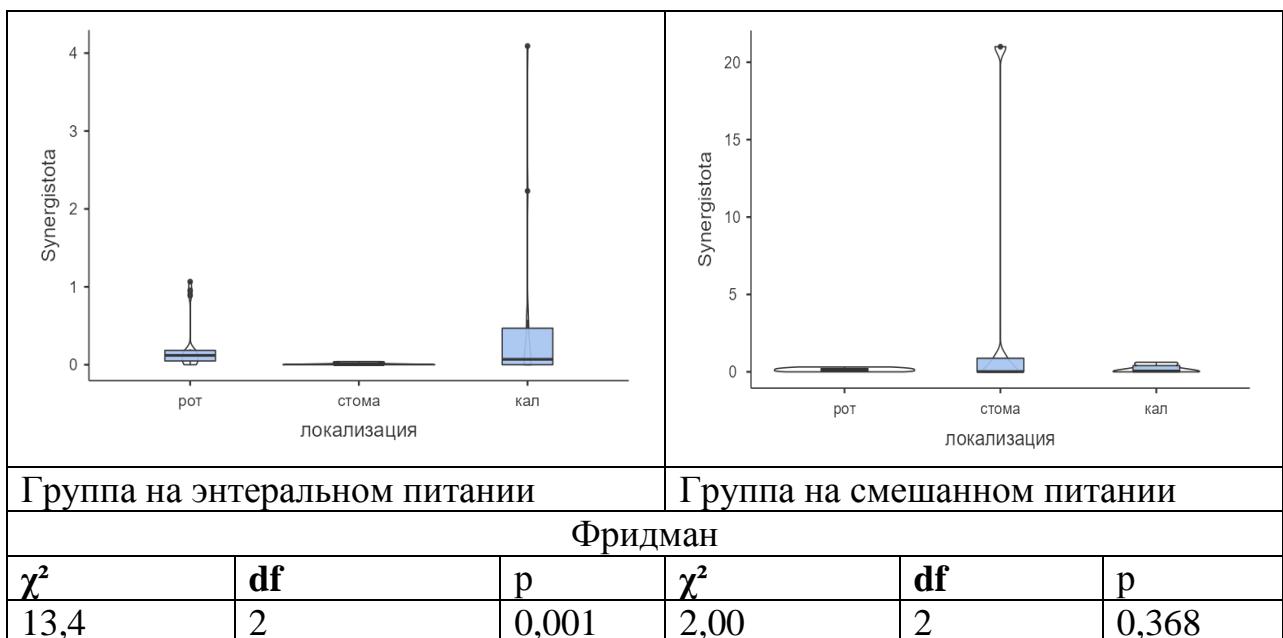


Рисунок 6.26 - Сравнение Phylum *Synergistota* микробиома трех биотопов в зависимости от выбора пищевого субстрата

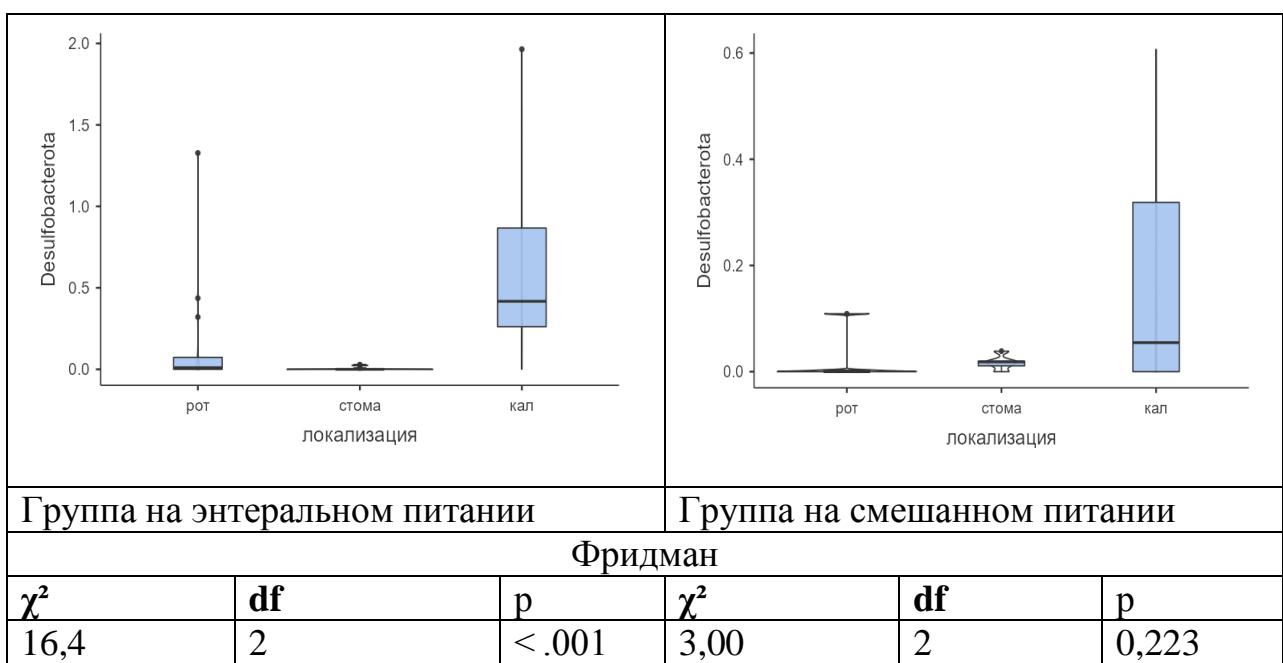


Рисунок 6.27 - Сравнение Phylum *Desulfobacterota* микробиома трех биотопов в зависимости от выбора пищевого субстрата

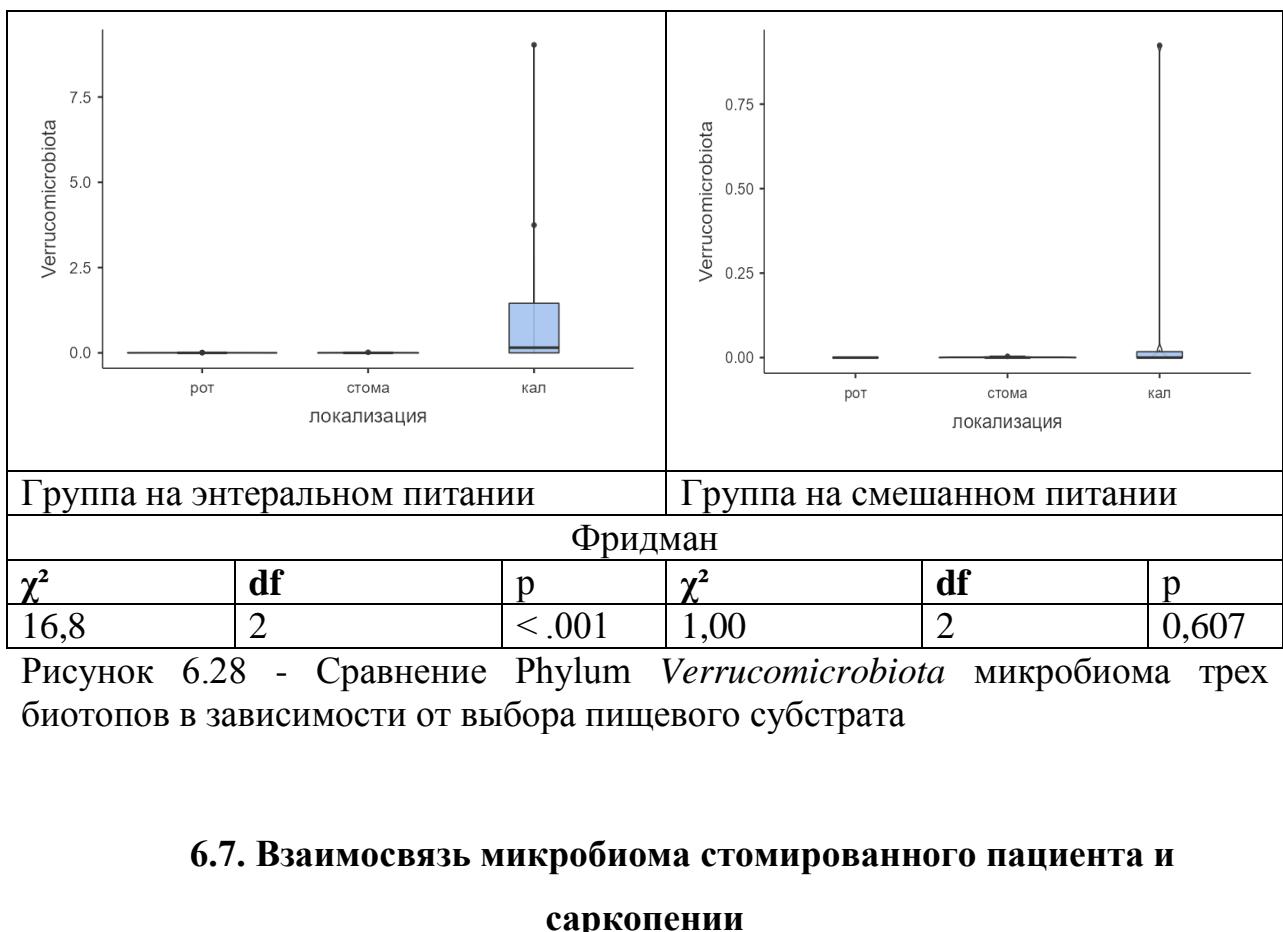


Рисунок 6.28 - Сравнение Phylum *Verrucomicrobiota* микробиома трех биотопов в зависимости от выбора пищевого субстрата

## 6.7. Взаимосвязь микробиома стомированного пациента и саркопении

Для оценки влияния отдельных представителей Phylum микробиома трех биотопов группа стомированных пациентов была поделена на пациентов с саркопенией (по данным компонентного состава тела) и без признаков саркопении. В группе детей, демонстрировавших саркопенический компонентный состав тела (высокую долю ЖМ и низкую долю АКМ) на диагностическом уровне (дерево решений), было 6 пациентов, все женского пола (группа 1). Группа детей без саркопении составила 9 человек, 5 из которых мальчики. Все дети с длительным стоянием гастростомы, более 1 года, получали полноценное лечебное энтеральное питание, подобранное в соответствие с энергетическими потребностями.

В таблице 6.19 представлен сравнительный анализ микробиома всех биотопов пациентов обеих групп.

Таблица 6.19 - Сравнительный анализ микробиома всех биотопов в группе гастроэктомированных пациентов с саркопенией (1) и без (0)

Представители микробиома	Группа	Минимум	Максимум	Процентили			U * p
				25	50	75	
<b>Содержимое ротовой полости (слюна)</b>							
<i>Firmicutes</i>	0	6.25921	46.90935	18.38634	27.05412	30.86305	13,0
	1	11.39236	21.75717	13.54713	14.24529	20.92748	0,165
<i>Proteobacteria</i>	0	5.66837	33.89766	13.52323	22.19890	23.81157	11,0
	1	14.88508	40.90593	23.57851	33.33451	35.96468	0,099
<i>Bacteroidota</i>	0	16.11703	46.61934	27.25818	34.53955	44.11569	23,0
	1	22.20959	46.20552	31.77925	40.23960	44.34807	0,859
<i>Fusobacteriota</i>	0	0.00000	20.17011	4.65501	7.81867	12.45546	24,0
	1	5.67140	17.56161	5.98234	7.39405	10.39421	0,953
<i>Actinobacteriota</i>	0	1.18221	13.71020	1.27421	1.91214	4.25228	20,0
	1	1.35257	9.63876	1.44440	3.00221	3.65248	0,594
<i>Patescibacteria</i>	0	0.00000	9.13660	1.25929	1.68946	4.75240	24,0
	1	0.64901	3.46585	1.06279	1.78797	2.51243	0,953
<i>Campylobacterota</i>	0	0.22206	2.48002	0.59285	0.76827	1.35619	22,0
	1	0.27259	1.55868	0.29581	0.87947	1.02613	0,768
<i>Unclassified</i>	0	0.00423	0.22382	0.07084	0.12659	0.17824	10,0
	1	0.03540	0.16244	0.03937	0.04415	0.04895	0,075
<i>Spirochaetota</i>	0	0.00000	13.63261	0.57989	1.54426	3.15033	14,0
	1	0.01160	2.91640	0.03540	0.52539	0.82435	0,206
<i>Synergistota</i>	0	0.04208	1.06666	0.06260	0.15995	0.71682	9,0
	1	0.00000	0.17471	0.00000	0.00000	0.12109	0,057
<i>Chloroflexi</i>	0	0.00000	0.25645	0.00000	0.00000	0.00219	17,5
	1	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0,220
<i>Desulfobacterota</i>	0	0.00000	1.32758	0.00000	0.02014	0.32065	14,5
	1	0.00000	0.05668	0.00000	0.00000	0.04922	0,298
<i>Verrucomicrobiota</i>	0	0.00000	0.00767	0.00000	0.00000	0.00000	21,0
	1	0.00000	0.00696	0.00000	0.00000	0.00000	0,827
<i>Parabasalia</i>	0	0.00000	0.01710	0.00000	0.00000	0.00000	20,0
	1	0.00000	0.01803	0.00000	0.00000	0.00492	0,479
<i>Myxococcota</i>	0	0.00000	0.01252	0.00000	0.00000	0.00000	20,0
	1	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0,551
<i>Euryarchaeota</i>	0	0.00000	0.13107	0.00000	0.00000	0.00000	20,0
	1	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0,551
<b>Желудочное содержимое (стома)</b>							
<i>Firmicutes</i>	0	13.77322	95.45856	21.70285	53.03789	71.00090	22,0
	1	10.34483	96.24073	36.15064	38.35051	38.63538	0,768
<i>Proteobacteria</i>	0	0.21794	85.64393	21.27054	38.77350	58.55803	17,0
	1	3.53041	81.86874	13.43515	15.87477	33.27154	0,371
<i>Bacteroidota</i>	0	0.02356	16.06682	0.40750	1.44628	6.32301	14,0
	1	0.00000	34.60053	2.89210	22.76080	30.63676	0,206
<i>Fusobacteriota</i>	0	0.00000	2.32478	0.13103	0.45000	1.51564	21,0
	1	0.00000	8.27121	0.00000	1.73141	7.57268	0,667
<i>Actinobacteriota</i>	0	0.00000	9.71021	0.00946	0.75847	1.67222	13,0
	1	0.07205	4.33815	2.21844	3.08026	3.76612	0,158
<i>Deinococcota</i>	0	0.00000	2.18473	0.00000	0.00800	0.29780	24,0
	1	0.00000	0.53586	0.00000	0.01972	0.15681	0,949

## Продолжение таблицы 6.19

Представители микробиома	Группа	Минимум	Максимум	Процентили			U *
				25	50	75	
<i>Patescibacteria</i>	0	0.00000	1.14073	0.00545	0.13308	0.46544	21,0
	1	0.00000	3.40008	0.00000	0.22875	1.16463	0,662
<i>Campylobacterota</i>	0	0.00000	4.19980	0.00600	0.15336	1.81513	23,0
	1	0.00000	2.26418	0.00000	0.11438	0.66550	0,852
<i>Spirochaetota</i>	0	0.00000	0.18936	0.00000	0.00600	0.04934	19,0
	1	0.00000	0.58555	0.00000	0.05127	0.18042	0,478
<i>Cyanobacteria</i>	0	0.00000	3.80478	0.00000	0.01697	0.06656	22,5
	1	0.00000	0.55617	0.00000	0.00000	0.03944	0,790
<i>Synergistota</i>	0	0.00000	0.04100	0.00000	0.00000	0.01806	22,0
	1	0.00000	0.04105	0.00000	0.00000	0.03304	0,730
<i>Unclassified</i>	0	0.00000	0.34749	0.00156	0.00943	0.02977	20,0
	1	0.00000	0.13214	0.00000	0.06482	0.06705	0,575
<i>Desulfobacterota</i>	0	0.00000	0.02538	0.00000	0.00000	0.00000	20,0
	1	0.00000	0.02809	0.00000	0.00000	0.00762	0,479
<i>Euglenozoa</i>	0	0.00000	0.10014	0.00000	0.00000	0.00000	20,0
	1	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0,352
<i>Parabasalia</i>	0	<b>0,00000</b>	<b>0,00000</b>	<b>0,00000</b>	<b>0,00000</b>	<b>0,00000</b>	<b>15,0</b>
	1	<b>0,00000</b>	<b>0,01512</b>	<b>0,00000</b>	<b>0,00000</b>	<b>0,00508</b>	<b>0,049</b>
<i>Acidobacteriota</i>	0	0.00000	0.02926	0.00000	0.00000	0.00000	22,5
	1	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0,572
<b>Микробиом каловых масс</b>							
<i>Firmicutes</i>	0	23.01761	50.64989	30.78010	34.05030	37.45264	14,0
	1	8.42195	39.13834	13.41948	30.49376	33.58888	0,206
<i>Proteobacteria</i>	0	0.25008	18.30101	0.77893	1.41838	2.71510	12,0
	1	0.20952	13.96219	0.24247	0.30637	0.52524	0,129
<i>Campylobacterota</i>	0	0.00000	9.85242	0.00234	1.85511	6.63337	22,0
	1	0.00000	13.47283	0.00000	1.02920	11.21249	0,755
<i>Fusobacteriota</i>	0	<b>0,00000</b>	<b>10.33865</b>	<b>0.35931</b>	<b>2.20544</b>	<b>4.48803</b>	<b>7,5</b>
	1	<b>0,00000</b>	<b>0.41427</b>	<b>0,00000</b>	<b>0,00000</b>	<b>0.32531</b>	<b>0,036</b>
<i>Actinobacteriota</i>	0	1.00639	5.65254	1.86703	3.12108	4.19840	24,0
	1	0.69411	36.60189	1.81953	2.17740	9.42300	0,953
<i>Patescibacteria</i>	0	0.00000	1.18384	0.00000	0.00000	0.01176	19,0
	1	0.00000	0.00985	0.00000	0.00000	0.00000	0,423
<i>Cyanobacteria</i>	0	0.00000	0.00482	0.00000	0.00000	0.00000	22,5
	1	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0,572
<i>Unclassified</i>	0	0.01153	0.48229	0.08682	0.12551	0.20564	22,0
	1	0.04992	0.18248	0.06236	0.13233	0.15318	0,768
<i>Bacteroidota</i>	0	17.62694	57.57847	44.04577	46.92368	51.60108	12,0
	1	27.18132	67.56925	50.88358	58.39636	65.27754	0,129
<i>Desulfobacterota</i>	0	0.00000	1.60247	0.23412	0.45075	1.01452	24,0
	1	0.17368	1.96470	0.28243	0.47099	0.55140	0,951
<i>Euryarchaeota</i>	0	0.00000	0.17859	0.00000	0.00832	0.06801	24,0
	1	0.00000	0.09864	0.00000	0.02853	0.03860	0,950
<i>Spirochaetota</i>	0	0.00000	4.82651	0.00000	0.00000	0.07783	17,5
	1	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0,220
<i>Synergistota</i>	0	0.00000	0.57864	0.00000	0.12305	0.37647	24,0
	1	0.00000	4.09094	0.00000	0.00000	2.23031	0,949

## Продолжение таблицы 6.19

Представители микробиома	Группа	Минимум	Максимум	Процентили			U *
				25	50	75	
<i>Verrucomicrobiota</i>	0	0.00000	9.02965	0.00000	0.04481	2.16802	24,0
	1	0.00000	2.13055	0.00000	0.22055	0.34231	0,949
зонулин	0	100.6000	126.70000	101.8000	108.8000	118.2250	0,00
	1	76.96000	100.10000	79.79500	87.08500	95.09750	0,029

\* Манн-Уитни U. Примечание.  $H_0: \mu_1 = \mu_2$

У саркопенических пациентов и больных без саркопении нет различий в микробиоме содержимого ротовой полости. Микробиом содержимого желудка отличался более высоким уровнем содержания Phylum *Parabasalia* ( $p=0,049$ ), а микробиом каловых масс-низким уровнем Phylum *Fusobacteriota*. ( $p=0,036$ ) (табл. 6.19; рис.6.29; 6.30)

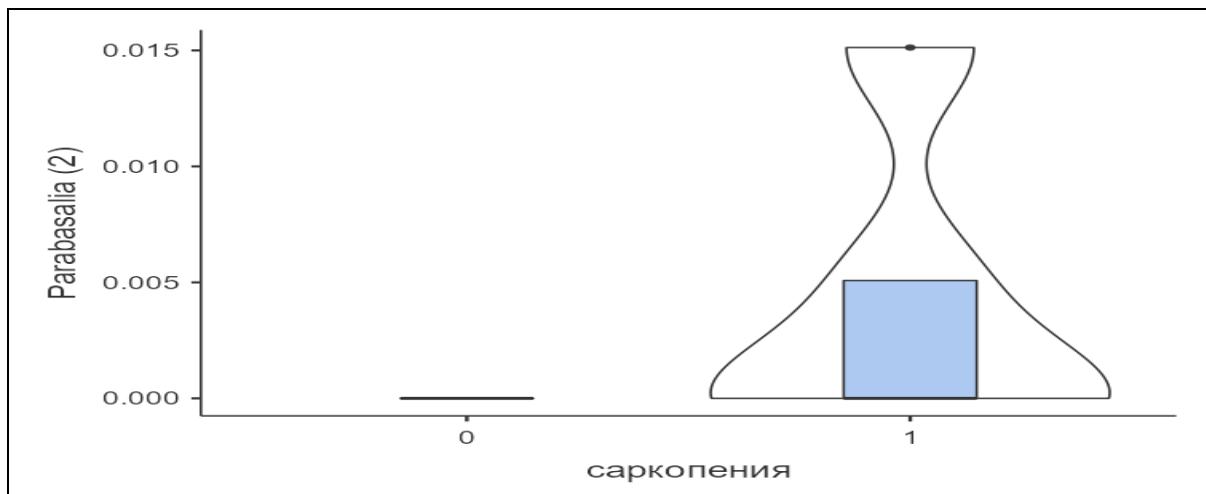


Рисунок 6.29 - Сравнительное содержание количества процентной доли Phylum *Parabasalia* в биотопе желудочного содержимого гастростомированных детей с саркопенией (1) и без (0)

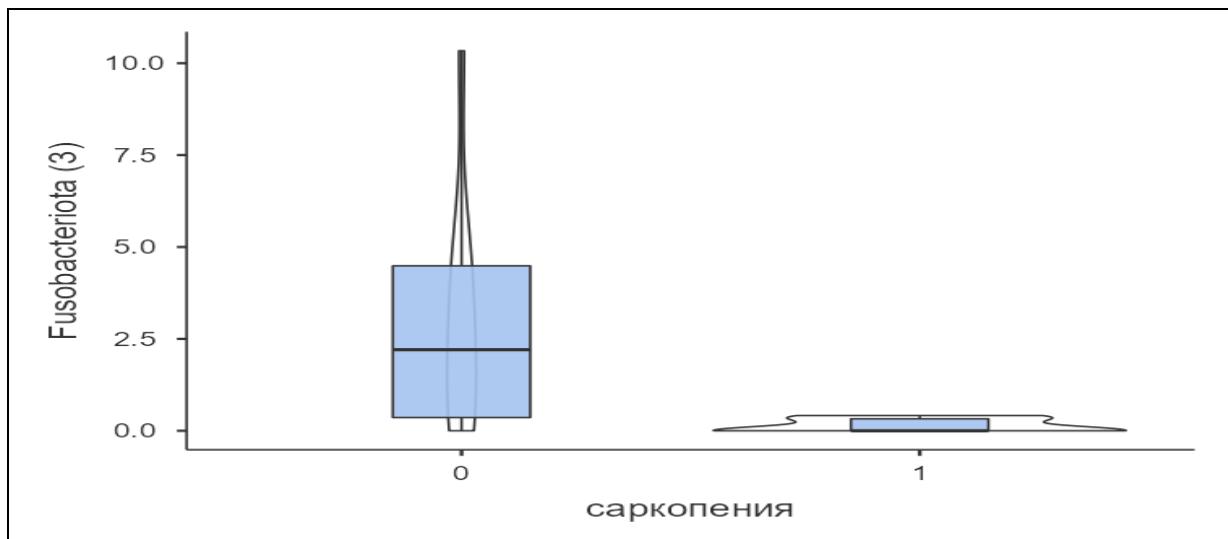


Рисунок 6.30 - Сравнительное содержание количества процентной доли Phylum *Fusobacteriota* в биотопе каловых масс гастростомированных детей с саркопенией (1) и без (0)

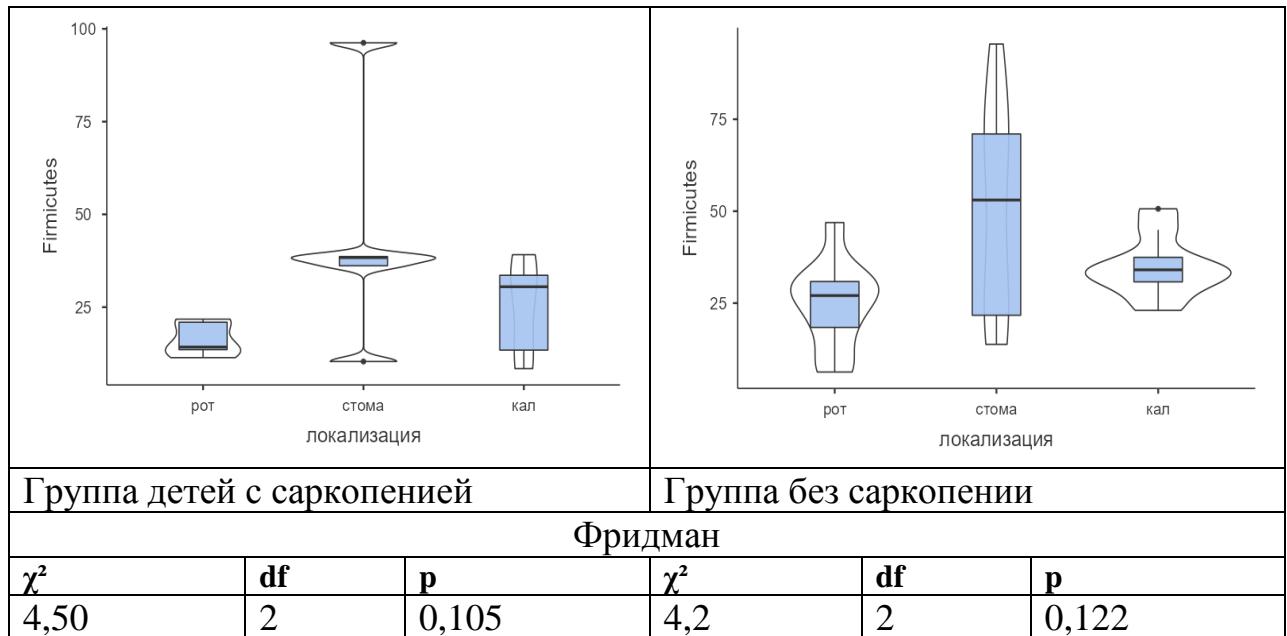


Рисунок 6.31 - Сравнение Phylum *Firmicutes* трех биотопов в группах детей с саркопенией и без

Графическое изображение сравнения микробиома трех биотопов в группах гастростомированных детей с саркопенией и без представлено ниже на рисунках 6.31- 6.42. Статистически значимые различия между группами выявлены только Phylum *Parabasalia* в желудочном содержимом, и Phylum *Fusobacteriota* в каловых массах (рис.6.29; 6.30). Однако, тенденция к большему разнообразию и количественному преобладанию определенных Phylum, продуцентов КЦЖК выявлено в группе детей без саркопении.

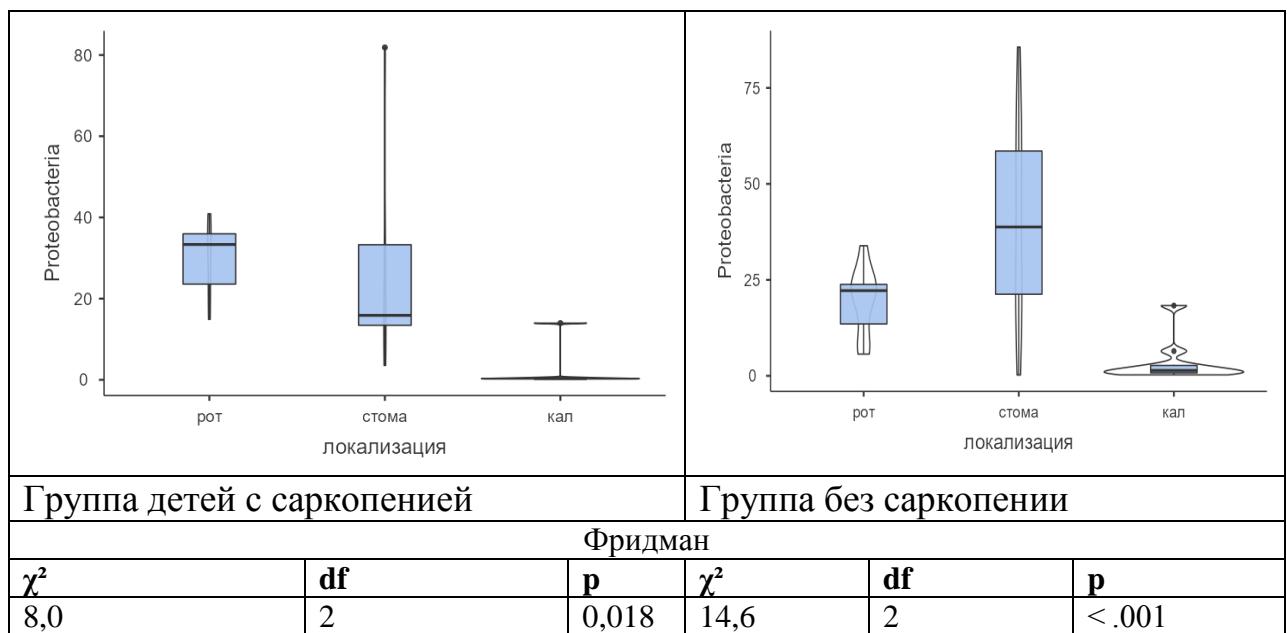


Рисунок 6.32 - Сравнение Phylum *Proteobacteria* трех биотопов в группах детей с саркопенией и без

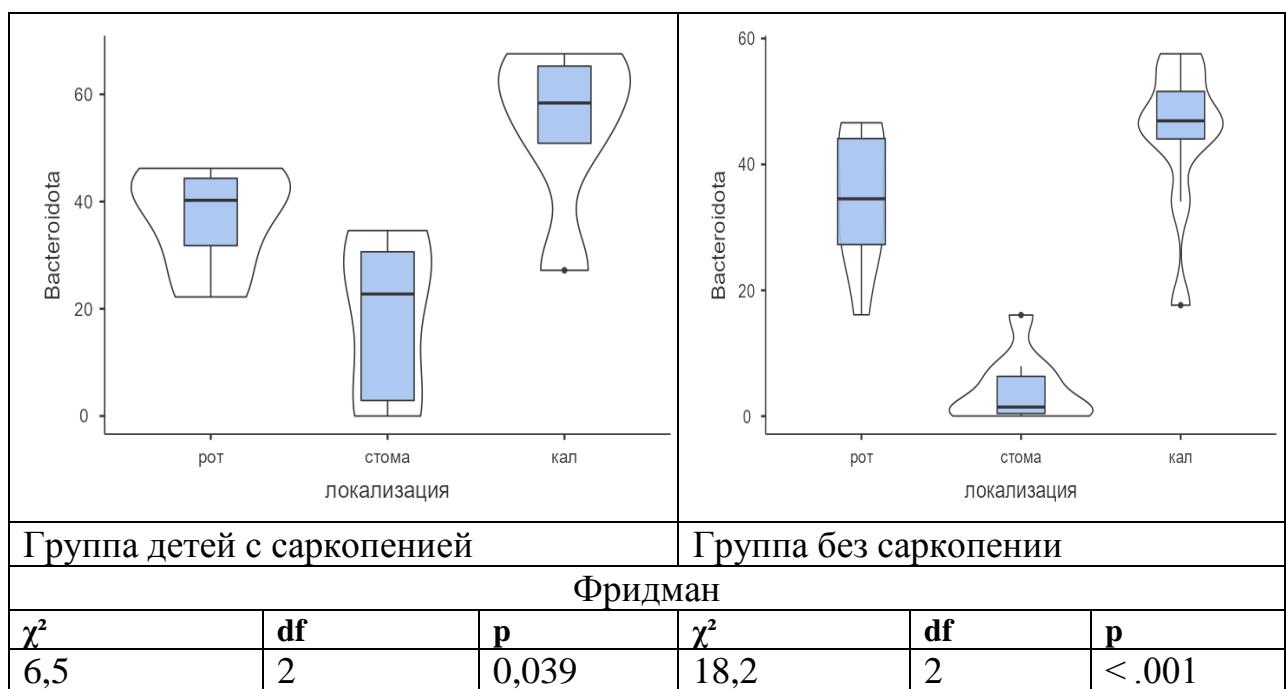


Рисунок 6.33 - Сравнение Phylum *Bacteroidota* трех биотопов в группах детей с саркопенией и без

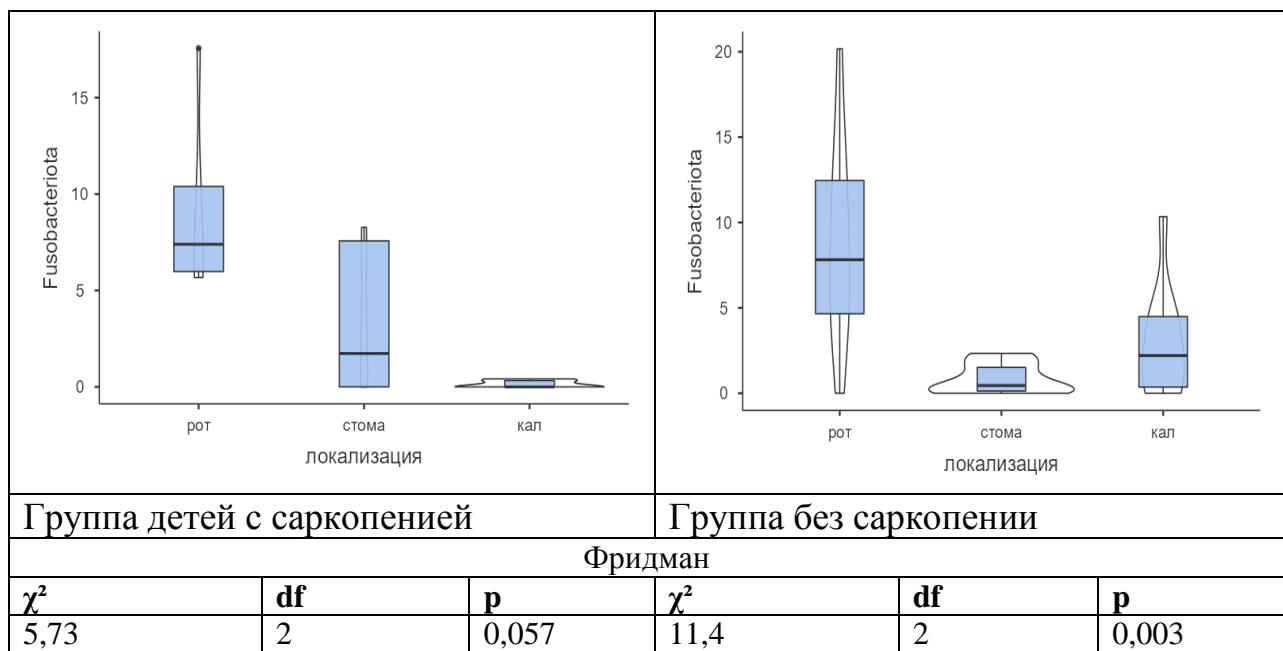


Рисунок 6.34 - Сравнение Phylum *Fusobacteriota* трех биотопов в группах детей с саркопенией и без

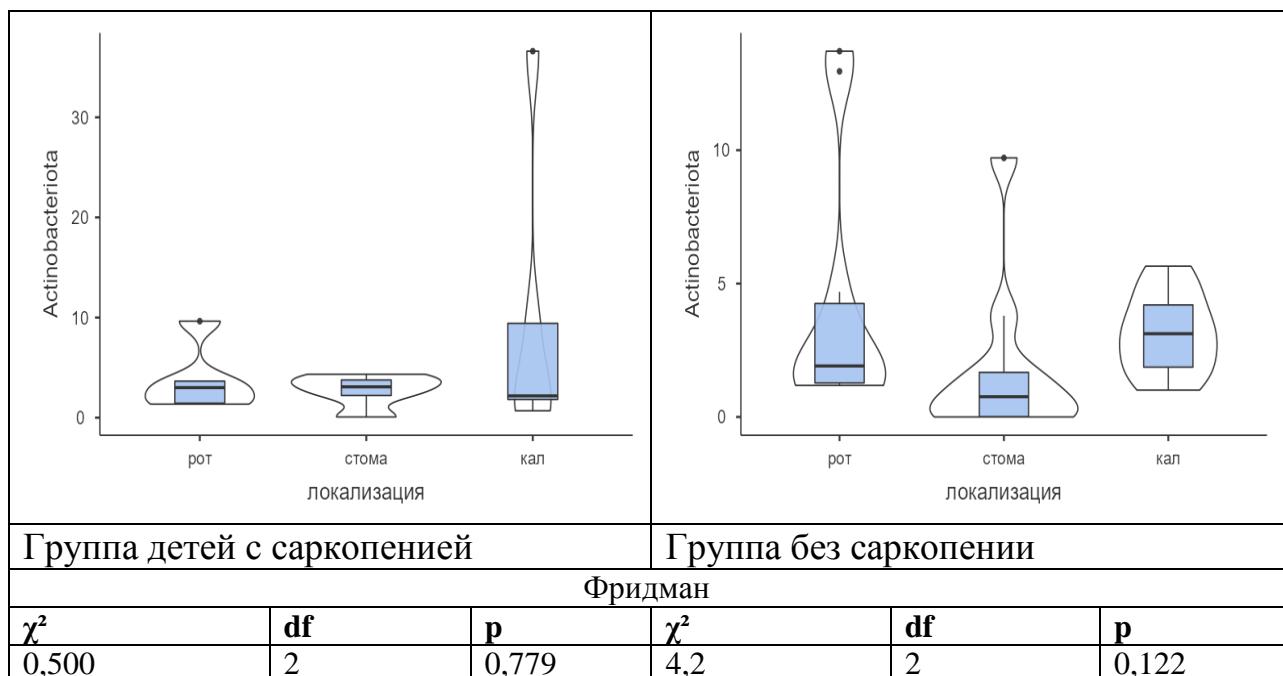


Рисунок 6.35 - Сравнение Phylum *Actinobacteriota* трех биотопов в группах детей с саркопенией и без

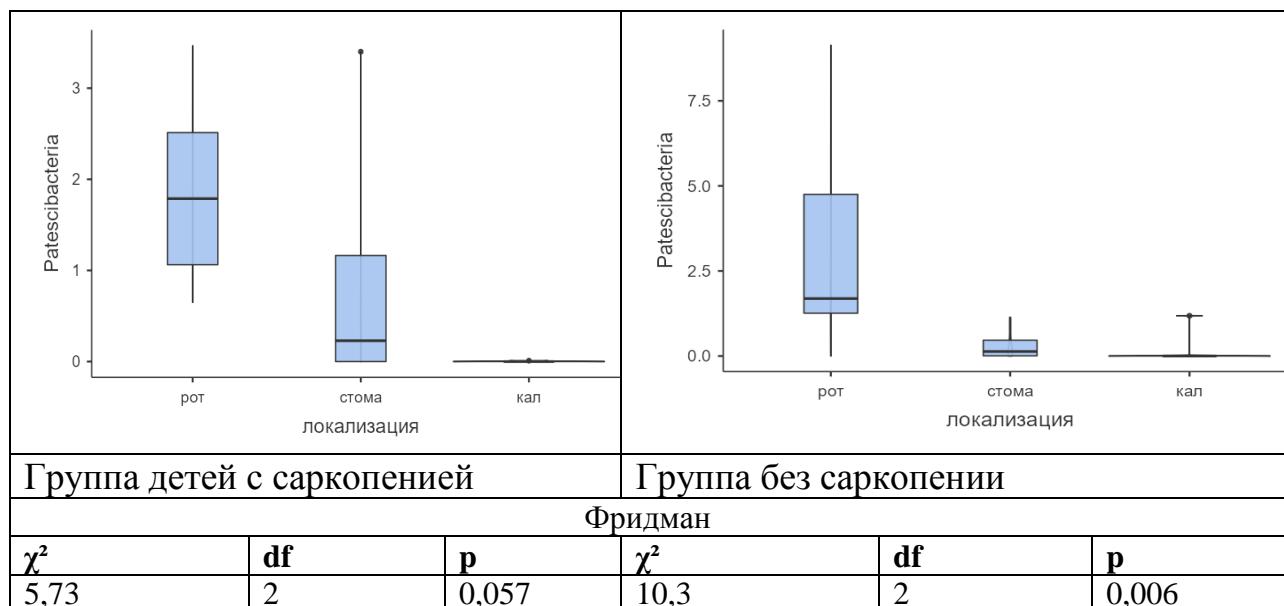


Рисунок 6.36 - Сравнение Phylum *Patescibacteria* трех биотопов в группах детей с саркопенией и без

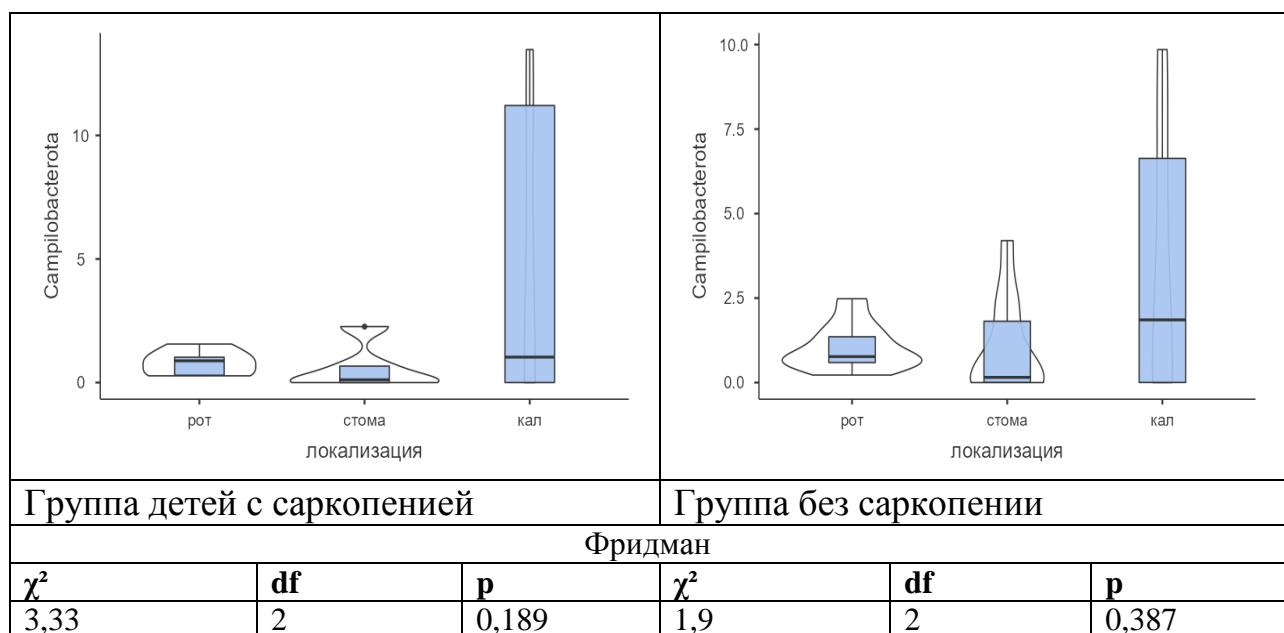


Рисунок 6.37 - Сравнение Phylum *Campylobacterota* трех биотопов в группах детей с саркопенией и без

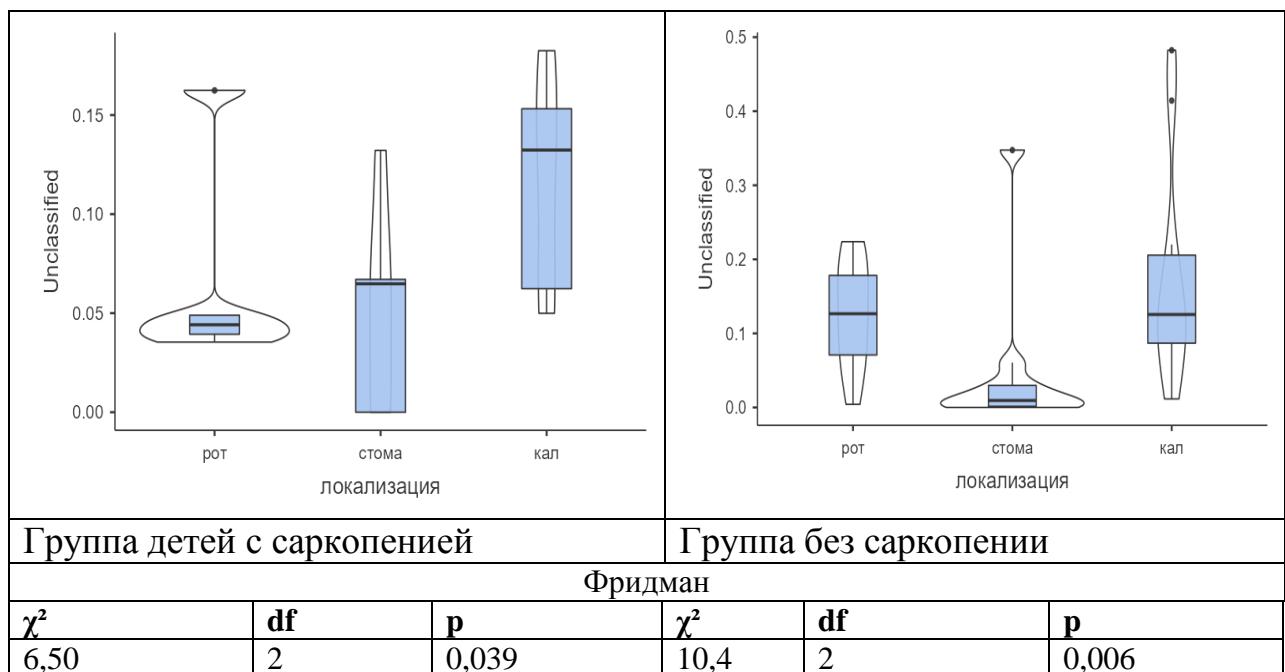


Рисунок 6.38 - Сравнение Phylum *Unclassified* трех биотопов в группах детей с саркопенией и без

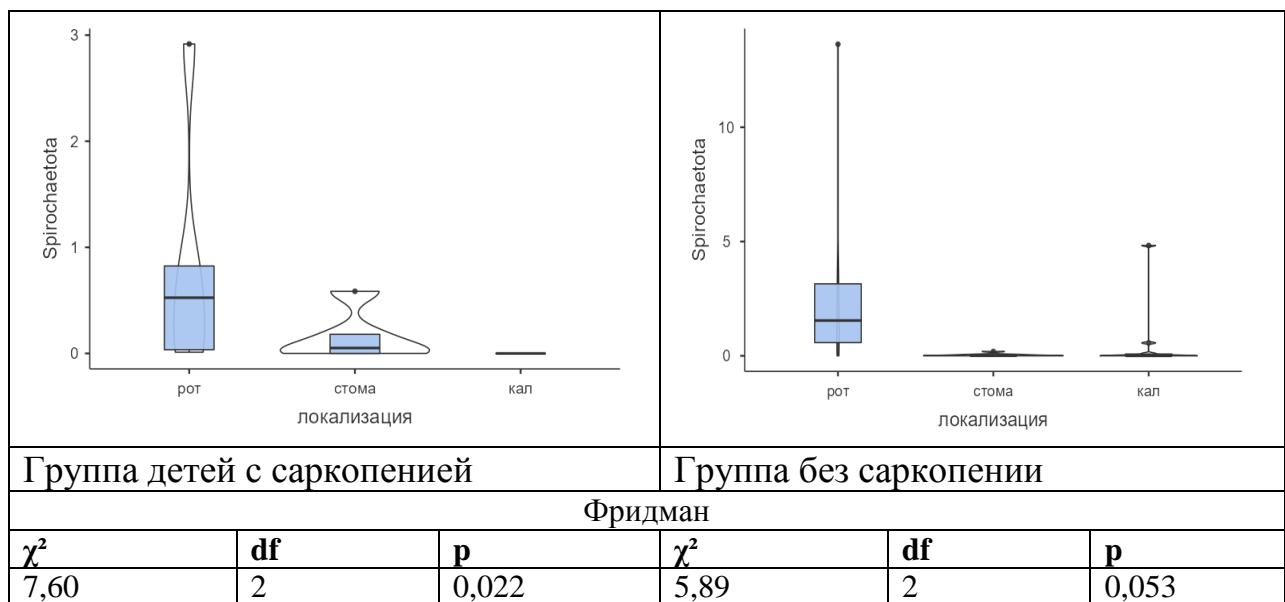


Рисунок 6.39 - Сравнение Phylum *Spirochaetota* трех биотопов в группах детей с саркопенией и без

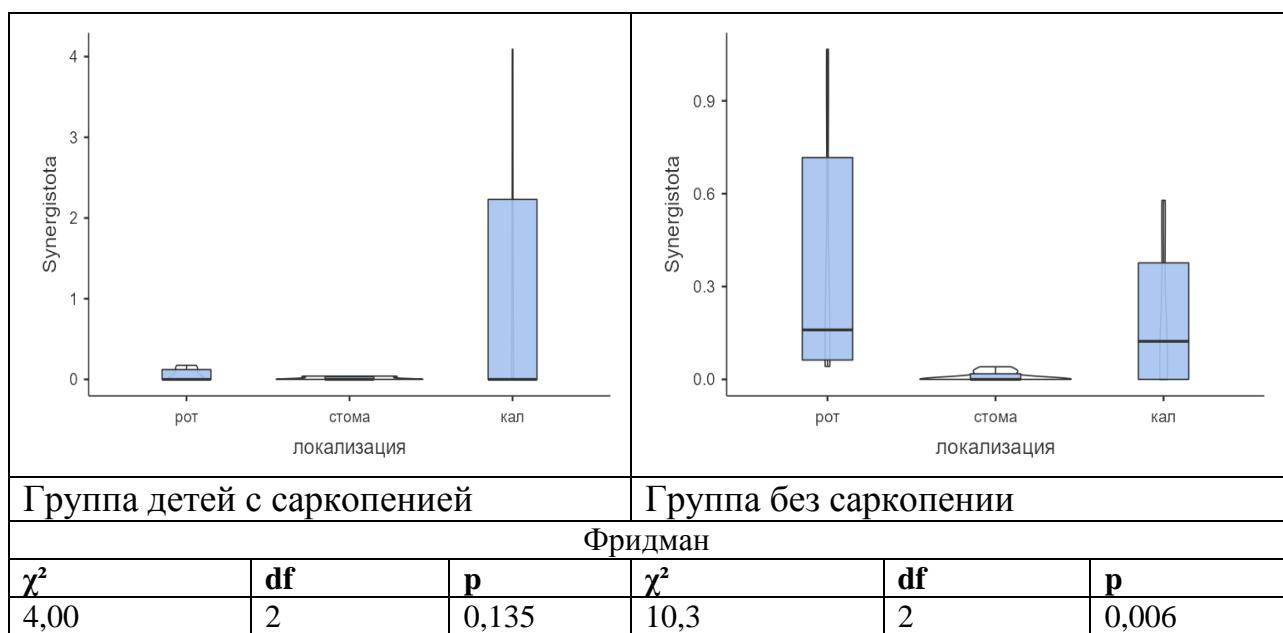


Рисунок 6.40 - Сравнение Phylum *Synergistota* трех биотопов в группах детей с саркопенией и без

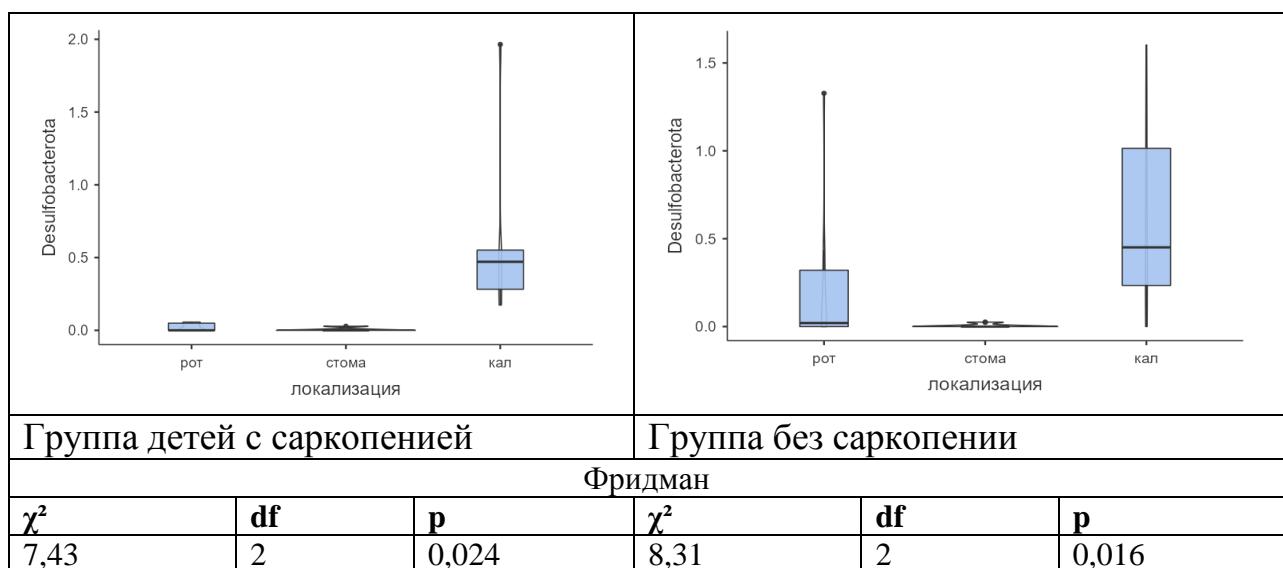


Рисунок 6.41 - Сравнение Phylum *Desulfobacterota* трех биотопов в группах детей с саркопенией и без

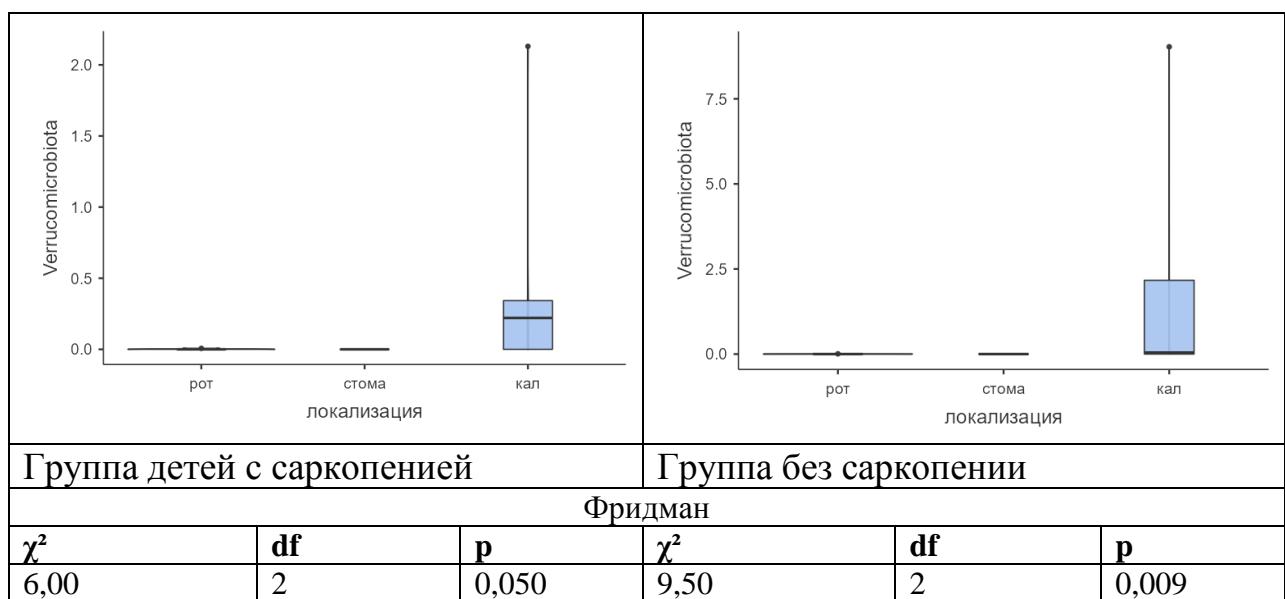


Рисунок 6.42 - Сравнение Phylum *Verrucomicrobiota* трех биотопов в группах детей с саркопенией и без

Надо отметить, что в обеих группах гастростомированных пациентов уровень фекального зонулина был выше, чем средние нормальные значения ( $61 \pm 46$  нг/мл). В тоже время нами выявлены парадоксальные результаты: в группе саркопенических пациентов, имеющих более выраженные нарушения кишечного микробиома, уровень фекального зонулина был значимо ниже, чем у пациентов без саркопении (рис. 6.43)

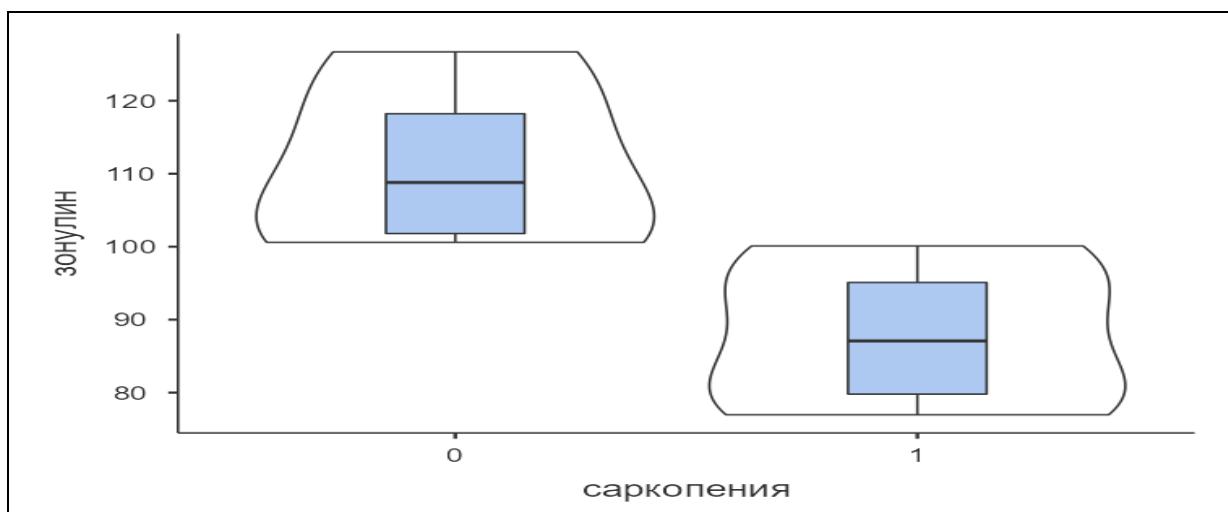


Рисунок 6.43 - Сравнительное содержание фекального зонулина у гастростомированных детей с саркопенией (1) и без (0)

В группе детей с саркопенией оценивались показатели белкового обмена. Можно предположить, на фоне значительных нарушений белкового обмена, имеющих место при саркопении, снижение уровня фекального зонулина имело место в структуре общих белково- дефицитных состояний. Подтверждало это предположение более низкое содержание мочевины 3,7 ммоль/л (2,65;4,9), чем у детей без дисфагии ( $p=0,049$ ); тенденция к снижению общего белка (67,3г/л), альбумина (39,7г/л) у пациентов с саркопенией, а также быстросинтезируемых белков ретинолсвязывающего белка ( $RBR=0,0362$  г/л (0,013;0,0756) и преальбумина (0,166 г/л (0,053;0,234) ( $p<0,02$ ). Данная проблема требует дальнейшего изучения.

Таким образом, прекращение питания детей через рот после постановки гастростомы значимо изменяло микробиом ротовой полости: число представителей фил *Fusobacteriota* и *Campylobacterota* снижалось ( $p<0,05$ ). Изменения, имеющие значимые отличия ( $p<0,05$ ), состояли в увеличении числа микроорганизмов класса *Gammaproteobacteria* и снижении представителей классов *Coriobacteriia*, *Negativicutes*, *Campylobacteria* и *Fusobacteriia*. Микробное биоразнообразие ротовой полости у детей, питающихся через гастростому, значимо меньше ( $p<0,05$ ), чем у детей, питающихся через рот.

При длительном стоянии гастростомы изменялся микробиом желудка: снижалось число представителей классов *Bacteroidia* и *Fusobacteriia* в содержимом желудка, уменьшалось число противовоспалительных симбионтов рода *Prevotella*, *Alloprevotella*, *Tannerella* и *Parabacteroides*; обсемененность желудка *Helicobacter pylori* составляла 50%. При длительном стоянии гастростомы наблюдалось истощение микробиома кишечника: снижение индекса Шеннона: 1,8585 у пациентов 1 группы и 1,908 у пациентов 2 группы ( $p>0,05$ ). Отмечено угнетение роста бактерий *Faecalibacterium*, *Veillonella*, *Clostridiales*, *Desulfobacterota*, продуцентов КЦЖК, и преобладанием представителей микробиома с провоспалительным потенциалом *Bacteroidota* ( $p$ ), *Helicobacter pylori*, *Fusobacterium mortiferum*,

*Prevotella stercorea*, *Prevotella copri*, *Megamonas funiformis* и *Megamonas hypermegale*, *Clostridium bartletti* и *Bacteroides massiliensis*, что способствовало развитию саркопении у детей с гастростомой. Маркером саркопении у гастростомированного ребенка являлся высокий уровень жгутиковых патобионтов Phylum *Parabasalia* в содержимом желудка и низкое содержание Phylum *Fusobacteriota* в каловых массах. Индикатором выраженных изменений кишечного микробиома при длительном стоянии трубки являлись уровни Phylum *Firmicutes* ниже  $0,802 \pm 0,097$  (95% ДИ 0,543-0,961) ( $p=0,033$ ). Обнаружение Phylum *Firmicutes* в любые сроки после гастростомирования требует замены питательной трубки. Дети, получавшие смешанное питание: протертую смешанную пищу, обогащенную энтеральным питанием, демонстрировали более высокий уровень Phylum *Firmicutes* в каловых массах.

У всех детей, питающихся через гастростому, отмечен повышенный уровень фекального зонулина. Более низкий уровень фекального зонулина у саркопенического пациента свидетельствовал о стагнации белкового обмена и глубоком протеиновом дефиците у этой группы детей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисфагия – мультидисциплинарная проблема, требующая участия разных специалистов: клинических логопедов, неврологов, врачей-диетологов, гастроэнтерологов [10, 15, 21, 28, 29, 33, 48, 76, 100, 101, 110, 115, 116, 142, 150, 151, 152, 157, 159, 162, 169, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 205, 217, 226, 227, 321, 322, 352, 353, 357, 407, 410, 436, 439, 445, 460]. Однако, в практической работе основная работа с этими пациентами часто проводится педиатрами, которые должны знать эту патологию, особенно в вопросах клинических проявлений, предикторов и вариантов последствий, а также методов коррекции. В отсутствие клинических рекомендаций (сегодня имеются только КР для логопедов) ведение таких больных представляет определенные трудности, что делает проблему дисфагии актуальной педиатрической проблемой.

Проведенный нами анализ структуры дисфагий у 1501 ребенка показал, что 88,5% дисфагий составляют пациенты с ДЦП, 7,5% - пациенты с органической и генетической патологией ЦНС, по 1,5% - дети с патологией ЛОР-органов и пищевода, и 1% приходится на посттравматические, постинфекционные состояния и другие острые повреждения ЦНС.

Учитывая высокую частоту дисфагии среди детей с ДЦП [54, 115, 116, 153, 167, 170, 188, 189, 402, 469] нами рассмотрены особенности дисфагии на примере этой однородной группы. Всего обследовано 1328 детей с разной степенью дисфагии на фоне ДЦП. В нашем исследовании 855 пациентов с легкой и средней степенью тяжести дисфагии получали протертое питание и загущенные жидкие блюда – группа 1; 203 (15,3%) пациента с ДЦП питались через назогастральный зонд - группа 2; 228 (17,2%) детей с ДЦП кормили через гастростому - группа 3; группа 4 – 42 (2,7%) ребенка получали питание из бутылочки с соской. Группа сравнения составила 212 детей с ДЦП без признаков дисфагии - группа 5. Проведен анализ физического развития, нутритивного статуса с учетом компонентного состава тела и лабораторных

маркеров, а также наличия и степени белково-энергетической недостаточности в зависимости от способа питания и диетологических практик, возраста и мобильности пациентов. Катамнез наблюдения проводился в течение 6 месяцев у 111 пациентов (из них 18 питались через зонд и 36 через гастростому), в течение 1 года у 105 детей (из них 14 питались через зонд и 43 через гастростому), в течение 1,5-2,5 лет у 39 человек (18 гастростомированных), а более 3-х лет у 26, из них 15 имеющих гастростому.

У пациентов с дисфагией на фоне ДЦП чаще выявлялась коморбидная патология. Деформации и контрактуры конечностей выявлены у 38,1% детей. У подавляющего большинства детей имел место ментальный дефицит, отсутствовал контроль за мочеиспусканием и дефекацией. Длительное отсутствие ростовых прибавок отмечено у 61% детей. Аллергия к белкам коровьего молока выявлена у 10% детей. 56,3% детей получали лечение антikonвульсантами. Аспирационные бронхиты и пневмонии, требовавшие госпитального лечения с массивной антибактериальной терапией, наблюдались в анамнезе у 36,8% пациентов. Сниженный аппетит и быстрая насыщаемость отмечены у 60,1%, упорные запоры у 97,7%, метеоризм у 23,5%, позывы на рвоту у 17,5% детей. Насильственно вызывали себе рвоту 9,6% детей. Болевой абдоминальный синдром различной локализации отмечался у 67,2% пациентов с дисфагией. По данным ФЭГДС ГЭРБ диагностирована у 19% детей, эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ у 42,2%. Уреазный тест на *Helicobacter pylori* был положительный у 50% обследованных. Наиболее значимой гастроэнтерологической проблемой у детей с дисфагией на фоне ДЦП явились запоры, которые выявлялись чаще чем у детей с ДЦП без дисфагии. Запоры у детей с ДЦП описывались ранее многими авторами [21, 49, 50, 67]. В нашем исследовании, несмотря на наличие пищевых волокон в протертой пище (группа 1), жалобы на упорные запоры присутствовали в 55,6% случаев. Учитывая низкую энергоценность и нутриентную насыщенность протертого питания [49, 53, 54] можно

предположить, что запоры в этой группе носят сочетанный характер: нарушение моторной активности кишечника на фоне патологии ЦНС и «голодный» характер, что подтверждают и другие авторы [21, 22, 49, 66].

Проведенный статистический анализ подтверждает более высокую частоту аспирационных пневмоний в анамнезе детей из групп зондовых и гастростомированных пациентов, что приводило последних к необходимости гастростомии. Аспирации съеденной пищей наиболее часто отмечены в группе детей 2 и 3, чем среди питающихся протертой пищей с ложки (8.132;  $p=0,004$ ) и из бутылочки (10.255;  $p=0,036$ ), в группах 1 и 4. Родители детей 3 группы, находящихся на питании через гастростому, в анамнезе указали неоднократные аспирационные пневмонии (3.4726;  $p=0,062$ ), что тоже служило поводом гастростомии. Эпилептические приступы чаще отмечали у детей в группе № 3, питающихся через гастростому (3.5228;  $p=0,061$ ). Вероятно, именно фактор наличия эпиприступов и отказов от еды в период после приступов, сопутствующая гастроэнтерологическая патология способствовали развитию более тяжелого нутритивного дефицита и приводил к постановке гастростомы.

Одним из самых грозных последствий дисфагии является нарушение нутритивного статуса. В последние годы опубликовано большое количество исследований показывающих, что дети с ДЦП часто имеют дефицитный нутритивный статус. Полученные нами результаты согласуются с данными работ, проведенных в различных регионах Российской Федерации: Москве, Тюмени, Казани, Воронеже, а также за рубежом [30, 31, 39, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 57, 58, 60, 61, 65, 66, 67, 75, 78, 89, 102, 153, 198, 229, 236, 255, 305, 320, 336, 338, 339, 358, 469]. В то же время исследования по нутритивному статусу пациентов, находящихся на зондовом питании, и пациентов с гастростомой единичные [49, 50], малочисленные, не всегда полноценно отражают проблемы «tube fed» детей. Авторы этих работ отмечают, что отсроченная постановка гастростомы ребенку с тяжелой степенью дисфагии приводит к глубокому нутритивному дефициту. В то же

время, при ранней гастростомии таких выраженных нарушений не отмечается. Наши исследования подтверждают это мнение.

Результаты оценки параметров физического развития детей исследуемых групп согласуются с опубликованными ранее данными [49, 51, 54, 58, 65, 66, 67, 255]. Длительное существование некорректированной дисфагии закономерно приводит к задержке физического развития [51, 65, 67]. В нашем исследовании задержка роста (снижение темпов прироста длины тела) и степень БЭН детей с дисфагией становилась наиболее выраженной с возрастом и при уровне мобильности V GMFCS. Задержки роста (длины тела) среди пациентов с дисфагией, при прочих равных условиях увеличение возраста на 1 год задержка роста увеличивались в 1,07 раза. Если кормление ребенка занимало более 30 минут, то это увеличивало шансы задержки роста в 1,57 раз.

Дефицит массы тела прослеживался при всех уровнях мобильности, но был наиболее выражен у детей с IV - V GMFCS, что согласуется с данными других авторов [51, 54, 58, 65, 66, 67, 255]. Низкие значения ИМТ, как абсолютные, так и по значению ЦК также демонстрировали пациенты старших возрастных групп и малой мобильности с уровнем IV - V GMFCS, питавшихся через назогастральный зонд или из бутылочки с соской. При увеличении возраста на 1 год шансы дефицита массы тела, и, в частности, низкого ИМТ, повышаются в 1,07 раза, увеличение коэффициента двигательной активности на 1 уровень – в 1,21 раза. Если кормление ребенка занимает более 30 минут, то это увеличивает шансы низкого ИМТ в 1,41 раз, а наличие аспирации – в 1,28 раз.

Надо отметить, что при катамнестическом наблюдении детей с дисфагией в течение 1 года при увеличении возраста на 1 год шансы ухудшения нутритивного статуса увеличивались в 1,13 раз, при прочих равных условиях. Шансы ухудшения нутритивного статуса при увеличении роста на 1 см увеличивались в 1,25 раза ( $p<0,001$ ). При равном возрасте ( $p=0,034$ ) и увеличении роста шанс ухудшения НС уменьшались в

$1/0,66 \approx 1,52$  раза при увеличении массы тела на 1 кг ( $p=0,001$ ). Данные были характерны для всех вариантов дисфагии, как легкой степени, так и тяжелой, у пациента, получающего питание через гастростому. Коэффициенты корреляции для переменной «увеличение роста» показывают наличие слабой прямой связи с набором массы тела (0.1843;  $p<0,05$ ), умеренной связи с изменением НС (0.3834;  $p=0,0000$ ), а также дефицитом массы тела в процентах (0.2936;  $p=0,0019$ ), уровнем ИМТ (0.2238;  $p<0,01$ ). Коэффициенты корреляции для переменной «набор массы тела» показывают наличие существенной прямой связи средней силы для дефицита массы тела в процентах (0.5577;  $p<0,01$ ) и ИМТ (0.5451;  $p<0,01$ ). Дефицит массы тела классифицировали как БЭН в зависимости от степени (процента) дефицита массы тела по отношению к росту. Если в группе раннего возраста БЭН легкой степени диагностировалась у 67,5% детей, то в юношеском возрасте БЭН составляла 85,2%. В группе пациентов подросткового и юношеского возраста увеличивался не только процент детей с глубоким дефицитом нутритивного статуса, но степень дефицита. В группе раннего возраста БЭН тяжелой степени диагностировалась у 11,7% детей, то в подростковом – у 33,8%, а в юношеском возрасте дети она уже составляла 47,4%. Известно, что ухудшение нутритивного статуса связано с прогрессированием мышечной атрофии при снижении мобильности детей с ДЦП [30, 67, 138, 309]. Утрата мышечной ткани и ухудшение двигательной активности усиливается с возрастом [89, 167]. На протяжении всей взрослой жизни сообщается о постепенном снижении двигательной способности на всех уровнях GMFCS [30, 77, 92, 166, 254, 335]. Утрату мускулатуры можно зафиксировать при исследовании компонентного состава тела.

Результаты проведенных нами импедансометрических исследований согласуются с опубликованными данными компонентного состава тела [39, 45, 46, 47, 48, 51, 54, 58, 67]. Одним из маркеров БЭН является дефицит безжировой массы в компонентном составе тела [455], основу которой составляют мышцы. Утрата мышечной ткани способствует

прогрессированию БЭН и, как следствие, снижению мышечной силы, ухудшению моторной функции и мобильности [175, 401, 431], усугублению проблем с глотанием [214]. Снижение мышечной силы и утрата мускулатуры на фоне избыточного накопления жировой массы расценивается как саркопения [74, 458]. Органом-мишенью при ДЦП является скелетная мускулатура [9, 247]. Более высокие уровни моторной активности IV-V GMFCS практически имитируют малоподвижность пациента старческого возраста [30, 66]. Мышцы у детей с ДЦП намного меньше, чем мышцы у типично развивающихся сверстников [30, 30, 165, 392]. Сообщается о постепенном снижении функциональной способности на всех уровнях GMFCS на протяжении всей жизни [30, 166165, 247, 248].

В нашем исследовании наибольшие нарушения в компонентном составе тела выявлены в группе второго детства, подросткового и юношеского возраста ( $p<0,001$ ). Именно в эти возрастные диапазоны имеет место утрата мышечной массы в структуре процентной доли активной клеточной массы, с замещением последней на жировую массу. Эти явления следует расценивать как саркопению.

Поскольку обследуемая когорта пациентов с дисфагией в количественном отношении была значительной и существенно превышала количество ранее обследованных детей в ранее опубликованных работах, и включала наиболее тяжелых паллиативных пациентов, получающих питание с помощью назогастральных зондов и гастро stomических трубок, нам удалось обнаружить особые состояния БЭН в группе детей, кардинально отличающихся от основной когорты (10% обследованных). Именно для детей этой группы мы предложили использовать термин саркопения, разработали критерии и алгоритм диагностики саркопении и ввели в широкий педиатрический обиход этот термин.

Саркопения диагностируется у детей на фоне глубокого нутритивного дефицита, низкого ИМТ (от 11,57 кг/м<sup>2</sup>; ДИ 10,09- 12,86), ( $p<0,001^*$ ), ниже 5 перцентиля при оценке ФР по специализированным центильным таблицам

( $p<0,002$ ), наличии в компонентном составе тела сочетания доли жировой массы равной 40,5% или более, и доли активной клеточной массы 37% и ниже. Пресаркопения диагностируется при сочетании ЖМ 30,5% и выше, АКМ 43,5% и ниже в компонентном составе тела.

Степень дефицита безжировой массы усугубляется в зависимости от способа кормления. Выявлено, что детей, демонстрировавших саркопению, кормили лежа ( $p=0,046$ ), через назогастральный зонд ( $p=0,050$ ); протертым питанием ( $p=0,002$ ) или смесью для детей первого года жизни ( $p<0,001$ ). При однофакторном анализе значимыми факторами для ухудшения НС и развития саркопении оказались медленный набор массы тела (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,36-0,97;  $p=0,037$ ), постоянное слюнотечение (ОШ 7,50; 95% ДИ 1,60-35,08;  $p=0,010$ ) и частые аспирации (ОШ 8,75; 95% ДИ 1,93-39,75;  $p=0,005$ ). Однако после включения этих факторов в бинарную логистическую регрессию, значимым при прочих равных условиях оказался только факт аспирации. Таким образом, наличие аспирации увеличивает шансы ухудшения при саркопении в 8,75 раз.

Сопутствующими лабораторными маркерами саркопении могут быть IL-6 и TNF- $\alpha$ . Прирост жировой массы и утрата безжировой массы в нашем исследовании сопровождались нарастанием уровня этих провоспалительных цитокинов, что может свидетельствовать о развитии саркопении у этих пациентов. Выявлены корреляционные взаимосвязи между дефицитом ЖМ и TNF- $\alpha$  в группе детей с саркопенией ( $\rho = 0,344 p = 0,022$ ) и избытком ЖМ, уровнем БЖМ и TNF- $\alpha$  ( $\rho = 0,345 p = 0,022$ ) в группе детей, питающихся через гастростому. Рутинные лабораторные исследования не были показательными для диагностики нутритивных дефицитов в группе детей с дисфагией при ДЦП [51, 56, 68], при этом мы выявили снижение быстросинтезируемых белков: уровня преальбумина ( $p=0,005$ ) и ретинолсвязывающего белка ( $p=0,016$ ) в сыворотке крови у детей с саркопенией. Более того, для саркопеии были характерны изменения в содержимом микробиома желудка (повышение содержания Phylum

*Parabasalia* ( $p=0,049$ )), и микробиоме кишечника - низкий уровень Phylum *Fusobacteriota* ( $p=0,036$ ). Таким образом, состояние саркопении подтверждалось не только показателями компонентного состава тела, но и изменением белкового пула: снижением уровня преальбуминов и ретинолсвязывающего белка в сыворотке крови, повышением уровня IL-6 и TNF- $\alpha$ , дисбиозом желудка и кишечника.

В нашей работеделено большое внимание предикторам БЭН у детей с дисфагией и выявлению факторов, обуславливающих ее течение. Максимальное влияние на НС оказывают подростковый и юношеский возраст, характер питания, способ приема пищи, уровень мобильности или двигательная активность пациента, место ухода за ним (дом или учреждение), степень обучения родителей или персонала. На основании анализа этих факторов нами выстроен алгоритм диетологического консультирования пациента с дисфагией. Рекомендации пациентам направлены на минимизацию повреждающего действия каждого из этих факторов: оптимизацию объема и калорийности питания, способа приема пищи.

Нам удалось проанаблюдать динамику нутритивного статуса пациентов с дисфагией в течение длительного времени. Большинство авторов, работающих с подобной категорией пациентов отмечают различный ответ на стандартные диетологические рекомендации [49, 51, 52, 53, 99, 102, 109, 118, 125, 130, 131, 132, 134, 137, 139, 143, 153, 155, 171, 177, 180, 187, 195, 215, 222, 253, 264, 269, 271, 341, 377, 414, 424, 428, 437, 449]. Часть пациентов хорошо откликаются на изменение пищевого субстрата, замену или дотации энтеральными смесями, однако в большинстве исследований описывается группа пациентов с отрицательной динамикой нутритивного статуса, несмотря на стандартные и адекватные изменения питания. Поздняя установка дивайсов для кормления пациентов с тяжелой дисфагией – один из неблагоприятных факторов.

Для пациентов с дисфагией важен уход. Длительное кормление (более 30 минут), трудности глотания, поперхивания приводили к уменьшению объема получаемой пищи и развитию нутритивного дефицита [21, 31, 45, 46, 47, 48, 50, 51, 53, 54, 60, 67]. Несоблюдение позиционирования во время кормления приводило к аспирации пищи и развитию аспирационных пневмоний в 27,6% в группе детей с дисфагией легкой и средней степени ( $r=8.132$ ;  $p=0,004$ ).

В группе детей, получающих питание через питательные трубки (назогastrальный зонд и гастростому) выявлены ряд нарушений в кормлении и уходе, в том числе нарушение техники кормления: редкое введение больших объемов пищи, не соответствующих физиологическим возможностям организма, высокая скорость введения пищи и использование непрогретой до физиологических значений температуры ( $37^{\circ}\text{C}$ ) [440]. Известно, что первоначально после операции по установке гастростомы объем вводимого питания зависит от объема желудка, от массо-ростовых показателей ребенка и составляет у детей старше 1 года около 200 мл, затем объем питания постепенно увеличивается. Объем более 300 - 400 мл при одномоментном введении не усваивается пациентом. Для улучшения усвоения пищи нами разработана методика «Способ введения энтерального питания в желудочно-кишечный тракт» (RU 2791497) теплой смесью малыми порциями с использованием скорости капельного введения при более частом болюсном введении смеси, что позволяет в условиях позиционирования избежать срыгиваний и рвот.

В процессе динамического наблюдения за пациентами особое внимание нами было уделено пациентам, питающимся через гастростому. Такая группа детей редко описывается в литературе, и динамика нутритивного статуса пациента, длительно (более года) питающегося через гастростому, не известна. Нами выявлен феномен, при котором имеется двухфазное течение и неравномерная динамика нутритивного статуса с быстрым эффектом его улучшения через 6 – 12 месяцев от начала диетологической дотации и

ухудшением через 3 года. Данное состояние ухудшения нутритивного статуса, убыль массы тела не зависели от ухода или питания. Причиной ухудшения у этих пациентов оказалась развивающаяся саркопения. Данное наблюдение побудило нас изучить дополнительные маркеры нутритивного дефицита.

В последнее время много внимания уделяется влиянию кишечной микробиоты на различные органы и ткани. Известны оси микробиота – мышцы, микробиота – кость; микробиота - жировая ткань, микробиота – мозг и другие, а также влияние этих осей разнонаправленно. Грубые нарушения микробиомом имеют негативное состояние на все описанные органы и системы.

Зарубежными коллегами отмечена роль микробиома в накоплении жира в организме, что косвенно подтверждает его роль в развитии остеосаркопенического ожирения [259, 323]. Влияние внутрипросветного микробиома кишки на массу и функцию скелетной мускулатуры двунаправлено [221, 247, 256, 261]. Снижение биоразнообразия внутрипросветной микробиоты выявлено в процессе длительного голодания у детей [247], а преобладание в микробиоме *Clostridium innocuum*, семейства *Firmicutes*, связанны с синдромом внезапной детской смерти [247, 332]. В тоже время, *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Veillonella*, производящие ацетат, пропионат, и бутират, обладающие противоспалительным потенциалом [247, 399], активируют ряд регуляторных путей выработки аденоzinтрифосфорной кислоты для улучшения метаболизма мышечных волокон. Есть данные о взаимосвязи между инфекцией *H. pylori* и саркопенией, положительные сывороточные инфекционные маркеры *H. pylori*, включая антихеликобактерные антитела и серопозитивность к CagA, коррелируют с саркопенией и низким количеством мышц [459].

С целью установления связи микробиома с состоянием нутритивного статуса у пациентов с гастростомой в зависимости от длительности ее стояния нами проведено 16S рРНК секвенирование микробиома трех биотопов: ротовой полости, желудка и кишечника. В нашем исследовании во

всех биотопах содержание Phylum *Firmicutes* было выше в группе детей, получающей смешанное питание протертой пищей с добавлением лечебных энтеральных смесей, чем в группе детей, получающей исключительно сбалансированное искусственное питание. Группа детей, получающая длительное время только искусственные энтеральные смеси, демонстрировала более низкие уровни Phylum *Firmicutes* во всех трех биотопах, особенно в каловых массах ( $U=19$ ;  $p=0,033$ ). Микробное биоразнообразие ротовой полости у детей, питающихся через гастростому, было значимо меньше ( $p<0,05$ ), чем у детей, питающихся через рот: число представителей фил *Fusobacteriota* и *Campylobacterota* и классов *Coriobacteriia*, *Negativicutes*, *Campylobacteria* и *Fusobacteriia* снижалось ( $p<0,05$ ), а представители класса *Gammaproteobacteria* увеличивались. При длительном стоянии гастростомы изменялся микробиом желудка: снижалось число представителей классов *Bacteroidia* и *Fusobacteriia* в содержимом желудка, уменьшалось число противовоспалительных симбионтов рода *Prevotella*, *Alloprevotella*, *Tannerella* и *Parabacteroides*; обсемененность желудка *Helicobacter pylori* составляла 50%. Отмечалось угнетение роста бактерий *Faecalibacterium*, *Veillonella*, *Clostridiales*, *Desulfobacterota*, продуцентов КЦЖК, и преобладание представителей микробиома с провоспалительным потенциалом *Bacteroidota*, *Helicobacter pylori*, *Fusobacterium mortiferum*, *Prevotella stercorea*, *Prevotella copri*, *Megamonas funiformis* и *Megamonas hypermegale*, *Clostridium bartlettii* и *Bacteroides massiliensis*, что способствовало развитию саркопении у детей с гастростомой. Маркером саркопении у гастростомированного ребенка являлся высокий уровень жгутиковых патобионтов Phylum *Parabasalia* в содержимом желудка и низкое содержание Phylum *Fusobacteriota* в каловых массах. Повышенный уровень фекального зонулина отмечен у всех гастростомированных пациентов, но более низкий его уровень выявлялся при саркопении. Данный парадокс может свидетельствовать о стагнации белкового обмена и глубоком протеиновом дефиците в группе детей с

саркопенией. Результаты проведенных нами микробиологических исследований позволили нам модифицировать алгоритм выхода детей из особого состояния нутритивного дефицита и саркопении (рис.7.1).



Рисунок 7.1. Алгоритм выхода из замкнутого круга саркопении.

Полученные нами данные позволили сформулировать ряд выводов и практических рекомендаций.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что в структуре дисфагий у детей 88,5% составляют пациенты с ДЦП; 7,5% - с органической и генетической патологией ЦНС, 1,5% с патологией пищевода, 1,5% с патологией ЛОР-органов, и 1% приходится на посттравматические, постинфекционные состояния и другие острые повреждения ЦНС.
2. Подтверждено, что гастроэнтерологическая патология является самой частой среди детей с дисфагией: хронический гастродуоденит 49,9 – 32%, ГЭРБ 87,2 – 11,9%, эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ 23,9 – 16,3% и упорные запоры 55,5 – 33,3% в зависимости от степени дисфагии, способа питания и уровня мобильности по шкале GMFCS.
3. У детей с дисфагией в 61,0% случаев выявлена задержка роста (снижение темпов увеличения длины тела), в отличие от пациентов с ДЦП без дисфагии (24%;  $p<0,05$ ). Задержка темпов роста наиболее выражена в группе детей, находящихся на зондовом питании и получающих питание из бутылочки с соской; а также маломобильных (IV-V уровень GMFCS) детей второго детства, подросткового и юношеского возраста.
4. Доказано, что белково-энергетическая недостаточность у детей с дисфагией выявлена 77,4-83,3% случаев в зависимости от возраста, степени дисфагии, способа кормления и V уровня мобильности по шкале GMFCS. Тяжелая степень БЭН диагностировалась в группе пациентов подросткового и юношеского возраста, имеющих IV - V уровень мобильности GMFCS, питающихся через назогастральный зонд (36%) или из бутылочки с соской (33,4%); при этом с возрастом увеличивался не только процент детей с глубоким нутритивным дефицитом, но и степень дефицита.
5. Установлен дефицитный компонентный состав тела детей с дисфагией как по жировой ( $U=33997$ ;  $p<0,001$ ), так и по активной клеточной ( $U=31364$ ;  $p<0,001$ ), и безжировой массе ( $U=36975$ ;  $p<0,001$ ), что особенно выражено в группе второго детства, подросткового и юношеского возраста ( $p<0,001$ ), у

маломобильных детей с IV-V уровнем GMFCS ( $p<0,001$ ). Наиболее выраженный дефицит нутритивного статуса выявлен в группах детей с дисфагией, которых кормили с ложки, использовали зондовое питание и детей, получающих протертую пищу из бутылочки с соской ( $p<0,001$ ). 10% детей составляют особый кластер, характеризующийся резко отличающимися от остальной группы пациентов показателями компонентного состава тела, которые можно расценивать как саркопению.

6. Доказано, что основными критериями диагностики саркопении у детей с дисфагией являются сочетание доли ЖМ равной 40,5% и более, АКМ 37% и ниже, дефицит массы тела больше 10 % и ИМТ не выше 1 центильного коридора (5 перцентиля). Сопутствующими признаками являются повышение уровней IL-6 ( $p<0,001$ ), TNF- $\alpha$  ( $p=0,022$ ); снижение уровня преальбумина ( $p=0,005$ ) и ретинолсвязывающего белка ( $p=0,016$ ) в сыворотке крови; изменение в микробиоме содержимого желудка (повышение содержания Phylum *Parabasalia* ( $p=0,049$ ), и микробиоме кишечника - низкий уровень Phylum *Fusobacteriota*. ( $p=0,036$ ).

7. Выявлено, что значимыми предикторами формирования тяжелых нарушений нутритивного статуса и саркопении у пациентов с дисфагией являются: низкая скорость набора массы тела (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,36-0,97;  $p=0,037$ ), постоянное слюнотечение (ОШ 7,50; 95% ДИ 1,60-35,08;  $p=0,010$ ) частые аспирации (ОШ 8,75; 95% ДИ 1,93-39,75;  $p=0,005$ ). Наличие аспирации увеличивает шансы ухудшения при саркопении в 8,75 раз и требует обязательной установки гастростомы.

8. Доказано, что диетологическая коррекция у пациентов с разной степенью дисфагии приводит к улучшению нутритивного статуса у 53,3 – 66,7% детей в зависимости от применяемого способа питания, стабилизации нутритивного статуса у 20,0 – 33,3%, или его ухудшению у 26,7 – 37,5% за 3-х летний период наблюдения. Наиболее неблагоприятные исходы отмечались у детей подросткового возраста (ОШ 1,13; 95% ДИ 1,01-1,27;  $p=0,034$ ), питающихся через рот протертой пищей ( $p<0,001$ ). Оптимальное время для

оценки динамики НС является 1 год. Отрицательная динамика за этот период требует установки пациенту гастростомы.

9. Подтверждено, что динамика нутритивного статуса у гастростомированных пациентов зависит от возраста установки гастростомы и ее своевременности, степени нутритивного дефицита при установке гастростомы, длительности стояния гастростомы и выбора пищевого субстрата. Оптимальным субстратом для питания пациентов с тяжелой БЭН являются смеси на основе глубоко гидролизованного белка молочной сыворотки и среднецепочечными триглицеридами.

10. Определено, что прекращение питания детей через рот после постановки гастростомы значимо изменяет качественный состав микробиома ротовой полости; снижает микробное разнообразие, по сравнению с детьми, питающимися через рот. При длительном стоянии гастростомы изменяется микробиом желудка и кишечника; в обоих биотопах снижается индекс биоразнообразия. В желудке снижается число представителей классов *Bacteroidia* и *Fusobacteriia*, число противовоспалительных симбионтов рода *Prevotella*, *Alloprevotella*, *Tannerella* и *Parabacteroides*; обсемененность желудка *Helicobacter pylori* составляет 50%. Индикатором выраженных изменений кишечного микробиома при длительном стоянии трубки являются уровни Phylum *Firmicutes* ниже  $0,802 \pm 0,097$  (95% ДИ 0,543-0,961;  $p=0,033$ ).

11. Разработаны методические рекомендации индивидуализированной поддержки детей с дисфагией, включающие оценку степени нутритивного дефицита и саркопении, показания к гастростомии, выбор пищевого субстрата, позиционирование и уход, контроль за микробиомом ротовой полости, желудка и кишечника и контрольные точки оценки НС пациента.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дети с дисфагией нуждаются в наблюдении мультидисциплинарной командой врачей; кроме неврологов и логопедов они должны наблюдаваться гастроэнтерологами, пульмонологами, диетологами и специально обученным персоналом по уходу. Для оценки физического развития и нутритивного статуса пациента с дисфагией без ДЦП создан программный комплекс оценки и коррекции нутритивного статуса госпитализированного пациента (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2018662238 от 03.10.2018).
2. Детям с дисфагией на фоне ДЦП должна проводиться антропометрия с оценкой по специальным таблицам и анализ компонентного состава тела для своевременной диагностики БЭН и саркопении. Для оценки физического развития и нутритивного статуса пациента с дисфагией на фоне ДЦП создан программный комплекс оценки физического развития и нутритивного статуса (энергоценности, потребностей в белке, жирах, углеводах) пациентов с церебральным параличом в зависимости от двигательной активности (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2020614472 от 27.12.2019).
3. Диетологическая консультация у детей с дисфагией, помимо составления адекватного рациона с учетом возрастных потребностей пациента, должна включать оценку характера кормления, позиционирования и ухода, назначение соответствующего пищевого субстрата, контроль комплаенса рекомендаций и мероприятия по раннему выявлению саркопении. Предлагается использовать разработанный нами алгоритм индивидуализированной нутритивной поддержки детей с дисфагией.
4. У детей с БЭН необходимо проводить диагностику саркопении с помощью предложенного нами «Способа диагностики саркопении» (заявка № 202290643 от 28.02.2022).

5. Для раннего выявления факторов риска саркопении могут быть использованы показатели белкового пула нутритивного статуса – уровни преальбумина и ретинолсвязывающего белка в сыворотке крови, показатели цитокинового статуса - IL-6 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови, а у гастростомированных пациентов оценку микробиома желудка и кишечника.

6. Для накопления информации и последующей комплексной оценки массива данных изучаемых явлений у детей с дисфагией и саркопенией, а также у гастростомированных пациентов следует пользоваться созданными базами: «Реестр детей, страдающих дисфагией», «Реестр гастростомированных пациентов детского возраста», «Реестр пациентов с саркопенией детского возраста» и база данных «Секвенирование 16S rRNK микробиома из трех биотопов у гастростомированного пациента детского возраста».

7. Предложен алгоритм ведения детей с саркопенией «Дерево решений» и методика вывода их из состояния тяжелого нутритивного дефицита.

8. Необходимы обучающие программы по диагностике дисфагии у детей для широкого круга медицинского персонала, а также уходу за пациентами с дисфагией как для медицинского персонала, так и для родителей пациентов. В обучении рекомендуем применять «Способ введения энтерального питания в желудочно-кишечный тракт» (патент RU 2791497).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКМ – активная клеточная масса  
АЛТ - аланинаминотрансфераза  
АСТ - аспартатаминотрансфераза  
БЭН – белково-энергетическая недостаточность  
БЖМ – безжировая масса  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ВПР – врожденные пороки развития  
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс  
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ДИ – доверительный интервал  
ДДИ – детский дом инвалидов  
ДТП – дорожно-транспортное происшествие  
ДЦП – детский церебральный паралич  
ЕС - Европейский союз  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ЖМ – жировая масса  
ИМТ – индекс массы тела  
КЦЖК - короткоцепочечные жирные кислоты  
ЛОР – отоларингология (патология уха, горла и носа)  
НИР – научно-исследовательская работа  
НС – нутритивный статус  
ОЗ – окружность запястья  
ОМС – обязательное медицинское страхование  
ОП – окружность плеча  
ОШ – отношение шансов  
РСБ – ретинолсвязывающий белок  
СП – смешанное питание  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФЭГДС - фиброгастродуоденоскопия

ЦНС – центральная нервная система

ЧЭГ - чрескожная эндовизуальная гастростома

ЭП – энтеральное питание

APGAR - шкала оценки состояния новорожденного

DEXA - dual-energy X-ray absorptiometry - двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

DSQ – опросник, измеряющий частоту и интенсивность дисфагии

EDACS - Eating and Drinking Ability Classification System – Система классификации способности к принятию пищи и жидкости

ESPEN - Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма

ESSD - Европейское общество расстройств глотания

FEDSS - Федеральная эндовизуальная шкала по оценке тяжести дисфагии

FGF19- фактор роста фибробластов 19

FOIS- функциональная шкала перорального потребления определенных категорий пищи

GMFCS - Gross Motor function classification system – Система классификации больших моторных функций

IDDSI - Международной инициативы по стандартизации диеты при дисфагии

MACS - системе классификации ручных способностей

PAS - Шкала оценки пенетрации – аспирации

PEDI-EAT-10 и PRO PEDI-EAT-10 - опросники оценки пищевого поведения и определения дисфункции глотания у детей раннего возраста

PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  - группа ядерных гормональных рецепторов, которые действуют как лиганд-активируемые факторы транскрипции

RBP – ретинолсвязывающий белок

SARC-F- Strength, Assistance with walking, Rising from chair, Climbing stairs and Falls - опросник саркопении у лиц старческого возраста

SWAL-CARE, SWAL-QOL- опросники для диагностики дисфагии

VEGF - Vascular endothelial growth factor – васкулоэндотелиальный фактор

WHO – Всемирная организация здравоохранения

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ случаев гастростомии у детей по данным системы обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге / А.Н. Завьялова, М.В. Гавщук, В.П. Новикова [и др.] // Вопросы диетологии. - 2021. - Т. 11, № 4. - С. 15-22.
2. Анатомо-физиологические особенности, методы ОБСЛЕДОВАНИЯ, семиотика и синдромы поражения мышечной системы у детей / А.Л. Балашов, Н.М. Богданова, Е.В. Бойцова [и др.] // Учебно-методическое пособие для студентов 3 курса педиатрического факультета по дисциплине "Пропедевтика детских болезней". - Санкт-Петербург, 2021. – 32с.
3. Баврина, А.П. Основные понятия статистики / А.П. Баврина // Медицинский альманах. - 2020. - №3, (64). - С. 101-111.
4. Балашова, И.Н. Дисфагия. Диагностика и восстановление глотания / И.Н. Балашова, А.А. Алемпьева // Учебное пособие под редакцией Н.П. Ванчаковой - СПб.: Человек, 2020. - 92 с.
5. Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) у детей (лекция) / Ю.И. Ровда, Н.Н. Миняйлова, В.П. Строева, Е.Д. Никитина // Мать и Дитя в Кузбассе. - 2021. - № 2 (85). - С. 40-51.
6. Биохимия: учебник для вузов. Под ред. проф. Даниловой Л.А. СПб.: СпецЛит, 2020. – 333 с.
7. Возможности использования показателя окружности средней трети плеча для скрининга недостаточности питания у детей / Н.Г. Звонкова, Т.Э. Боровик, Н.А. Маслова, М.В. Фомина // Вопросы детской диетологии. - 2021. - Т. 19, № 6. - С. 68-74.
8. Гимазетдинова, Р.Ш. Применение метода секвенирования для идентификации бактерий у пациентов с синдромом раздраженного кишечника / Р.Ш. Гимазетдинова, М.М. Туйгунов, А.А. Нижевич // В сборнике: медицина и фармация: прошлое, настоящее, будущее. Сборник научных материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Орехово-Зуево, 2022. - С. 49-50.

9. Гузева, В.И. Детский церебральный паралич / В.И. Гузева, О.В. Гузева, В.В. Гузева // В книге: Руководство по педиатрии. Иванов Д.О., Гречаный С.В., Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В., Еремкина Ю.А., Ильичев А.Б., Касумов В.Р., Кощавцев А.Г., Охрим И.В., Поздняк В.В., Разумовский М.А., Шишков В.В., Шумилина М.В. В 11 томах. - Санкт-Петербург, 2021. - С. 14-20.
10. Гурам, В. Икенштейн. Диагностика и лечение дисфагии. / В Икенштейн Гурам - Бремен-Лондо-Бостон: UNI-MED Verlag AG. - 96с.
11. Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: роль и значение манометрии пищевода высокого разрешения / В.О. Кайбышева, С.В. Морозов, В.А. Исаков, С.Г. Шаповальянц // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т.158, №10. – С.10–21.
12. Диагностика и коррекция нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом / Д.О. Иванов, Т.В. Строкова, А.А. Камалова [и др.] // Санкт-Петербург: Сер. Библиотека педиатрического университета, 2020. - 100с.
13. Диагностические возможности применения двойной рентгеновской абсорбциометрии в клинической практике / О.В. Водянова, Ю.В. Дыдышко, А.П. Шепелькевич [и др.] // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. - 2020. - № 2 (72). - С. 87-94.
14. Диагностическое значение исследования фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови / Н.Б. Захарова, Д.А. Дурнов, В.Ю. Михайлов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11 (часть 1) – С. 215-220
15. Дисфагия. Глобальные практические рекомендации и Каскады. Практические Рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации [Электронный ресурс]. - 2014. - 25с. – Режим доступа: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/dysphagia-russian-2014.pdf>.

16. Захарова, И.Н. Российские и международные рекомендации по ведению детей с запорами / И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян, И.К. Москвич // Вопросы современной педиатрии. - 2014. - Т. 13, № 1. - С. 74–83.
17. Изменения метаболизма костной ткани при детском церебральном параличе / Н.А. Маслова, Н.Г. Звонкова, Т.Э. Боровик [и др.] // Российский педиатрический журнал. - 2022. - Т. 25, № 2. - С. 76-83.
18. Изменение микробиоты кишечника и риск прогрессирования саркопении / А.В. Николайчук, А.В. Соколова, Д.О. Драгунов [и др.] // Лечебное дело. – 2020. - №1. - С.18-22.
19. Иммунологические особенности ротовой жидкости у детей с хроническим гастродуоденитом / В.П. Новикова, Д.А. Кузьмина, А.П. Листопадова, О.П. Гурина // В сборнике: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Под общей редакцией проф. С.В. Бельмера и проф. Л.И. Ильенко. – 2022. - С.107-109.
20. Камалова, А.А. Особенности оценки нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом / А.А. Камалова, Р.Ф. Рахмаева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2018. - Т. 63, № 5.- С. 212-216.
21. Камалова, А.А. Гастроэнтерологические аспекты ведения детей с детским церебральным параличом (обзор литературы) / А.А. Камалова, Р.Ф. Рахмаева, Ю.В. Малиновская // РМЖ. - 2019. - Т. 27, № 5. - С. 30-35.
22. Камалова, А.А. Морфофункциональные особенности органов пищеварения при детском церебральном параличе / А.А. Камалова, Р.Ф. Рахмаева, Ю.В. Малиновская. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2020.– Т.173, № 1. - С. 56-65.
23. Кармазановский, Г.Г. Место саркопении в современной медицине. Обзор литературы / Г.Г. Кармазановский, А.И. Тюнибаян, Е.А. Хацаюк // Высокотехнологическая медицина. – 2018. - Т. 5, № 1. - С.4-13.
24. Карпеева, Ю.С. Микробиота и болезни человека / Ю.С. Карпеева, В.П. Новикова, А.И. Хавкин // Вопросы диетологии. - 2020. - Т. 10, № 4. - С. 45-53.

25. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция / С.В. Бельмер, А.И. Хавкин, Е.О. Алешина [и др.] // Москва, 2020. - 472с.
26. Кишечная микробиота и болезни сердечно-сосудистой системы / З.В. Нестеренко, А.И. Хавкин, В.П. Новикова, А.П. Листопадова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2022. - Т. 199, № 3. – С.125-133.
27. Клинические наблюдения минимальной гастростомии через минилапаротомию у паллиативных больных / М.В. Гавщук, О.В. Лисовский, А.В. Гостимский [и др.] // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). - 2022. - Т. 7, № 1. - С. 182-188.
28. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дисфагии [Электронный ресурс] / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов [и др.] // РЖГГК он- лайн – Режим доступа: [www.gastro-j.ru. http://www.gastro.ru/userfiles/R\\_Disf\\_2015\\_5.pdf](http://www.gastro-j.ru. http://www.gastro.ru/userfiles/R_Disf_2015_5.pdf).
29. Клинические рекомендации для логопедов. Логопедическая диагностика и реабилитация пациентов с нарушениями речи, голоса и глотания в остром периоде [Электронный ресурс] – 2016. – Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/логопедическая-диагностика-и-реабилитация-пациентов-с-нарушениями-речи-голоса-и-глотания-в-остром-периоде-рекомендации-рф/15384>.
30. Клочкова, О. А. Мышечная слабость и утрата двигательных навыков у пациентов с детским церебральным параличом / О.А. Клочкова, А.Л. Куренков // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 2. - С.107–115.
31. Ковтун, О.П. Согласованность оценки физического развития детей с церебральным параличом по региональным и специализированным центильным шкалам: популяционное одномоментное исследование / О.П. Ковтун, А.Н. Плаксина, Е.А. Дугина // Вопросы современной педиатрии. - 2018. - Т. 17, № 3. - С. 215-220.

32. Кучер, А.Н. Молекулярно-генетические маркеры саркопении / А.Н. Кучер // Молекулярная медицина. – 2021. - Т. 19, № 1. - С.17-29.
33. Левосторонний парез гортани у недоношенных детей после хирургического лечения открытого артериального протока / А.В. Марасина, М.Л. Захарова, П.В. Павлов [и др.] // Педиатр. – 2014. - Т. 5, № 1.- С. 26-31.
34. Литусов, Н.В. Род Bacteroides. / Н.В. Литусов // Иллюстрированное учебное пособие. – Екатеринбург: ФГБОУ ВО УГМУ, 2017. – 17 с.
35. Луфт, В.М. Питание через гастростому / В.М. Луфт, А.М. Сергеева // Практическое пособие для медицинских работников и пациентов. Санкт-Петербург, 2017. – 24с.
36. Луфт, В.М. Энтеральные питательные смеси в паллиативной медицине: возможности дифференциированного выбора. / В.М. Луфт, А.В. Лапицкий, А.М. Сергеева // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2021. - № 2. - С. 9-14.
37. Луфт, В.М. Руководство по клиническому питанию / В.М. Луфт, С.Ф. Багненко, Ю.А. Щербук. – СПб., 2010.- 428 с.
38. Лучевые методы диагностики саркопении / В.Л. Масенко, А.Н. Коков, И.И. Григорьева, К.Е. Кривошапова // Исследования и практика в медицине. – 2019. - № 6 (4). – С.127-137.
39. Мавлянова, З.Ф. Нутритивный статус детей с церебральным параличом / З.Ф. Мавлянова. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2021. - Т. 185, № 1. - С. 82-88.
40. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков / Е.И. Алешина, А.И. Андриянов, Н.М. Богданова [и др.] // Санкт-Петербург, 2014. (2-е издание, исправленное и дополненное). – 143 с.
41. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции / Ю.С. Карпеева, В.П. Новикова, А.И. Хавкин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. - Т. 65, № 5. - С.116-125.
42. Микробиота тонкой кишки у детей с расстройствами аутистического спектра / В.П. Новикова, А.Е. Яковенко, П.В. Воронцов [и др.] //

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 198, № 2. – С.5-11.

43. Микрофлора полости рта: норма и патология: Учебное пособие. / Е.Г. Зеленова, М.И. Заславская, Е.В. Салина, С.П. Рассанов // Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2004. –84 с.
44. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации / Союз педиатров России, Национальная Ассоциация диетологов и нутрициологов, Научный центр здоровья детей РАМН, НИИ питания РАМН; редкол.: А.А. Баранов [и др.]. (4-е издание, переработанное и дополненное) – Москва, 2019. – 206 с.
45. Нутритивный статус пациентов с детским церебральным параличом и сопутствующей белково - энергетической недостаточностью /Л.А. Пак, А.П. Фисенко, Л.М. Кузенкова [и др.]// Детская реабилитация. - 2020. - № 2(1). - С.13-29.
46. Опыт коррекции пищевого статуса у детей с детским церебральным параличом: клиническое наблюдение / О.Н. Титова, Т.В. Строкова, Н.Н. Таран [и др.] // РМЖ. - 2019. - Т. 27, № 7. - С. 16-21.
47. Опыт организации питания пациентов с детским церебральным параличом в ходе комплексной реабилитации на базе федерального центра / Л.А. Пак, С.Г. Макарова, А.П. Фисенко [и др.] // Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. - 2020. - № 1 (2). - С.100-111.
48. Опыт применения загустителя на основе мальтодекстрина и ксантановой камеди у пациента раннего возраста с детским церебральным параличом / Р.Ф. Рахмаева, А.А. Камалова, Э.М. Ахмадуллина [и др.] // Children's Medicine of the North-West. - 2022. -Т. 10, № 2. - С. 86-90.
49. Особенности пищевого статуса у детей с детским церебральным параличом, находящихся на питании через гастростому / О.Н. Титова, Н.Н. Таран, А.В. Келейникова [и др.] // Вопросы детской диетологии. - 2022. - Т. 20, № 2. - С. 17-28.

50. Организация нутритивной поддержки детей со спастическими формами детского церебрального паралича / Н.А. Маслова, Н.Г. Звонкова, Т.Э. Боровик [и др.] // Российский педиатрический журнал. - 2022. - Т. 25, № 1.- С. 4-11.
51. Особенности нутритивного статуса у детей со спастическими формами детского церебрального паралича / Н.А. Маслова, Н.Г. Звонкова, Т.Э Боровик [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2021. - Т. 100, № 6. - С. 132-142.
52. Оценка эффективности использования смеси на основе гидролизата сывороточного белка для нутритивной поддержки детей с детским церебральным параличом / О.Н. Титова, Н.Н. Таран, Т.В. Строкова Т.В., [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. - 2020. - Т. 4, № 5. - С. 282-289.
53. Оценка эффективности коррекции нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом / А.А. Камалова А.А., Р.Ф. Рахмаева, Э.М. Ахмадуллина, Л.И. Басanova // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2021. - Т. 66, № 4. - С. 135-140.
54. Пак Л.А. Мультидисциплинарное сопровождение детей с детским церебральным параличом (современный взгляд на проблему) / Л.А. Пак, А.П. Фисенко, Л.М. Кузенкова. - Москва, 2019. – 148с.
55. Пальцын, А.А. Миокины / А.А. Пальцын // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. - Т. 64, № 1. – С.135-141.
56. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / Под ред. М. Ш. Хубутия, Т. С. Поповой, А. И. Салтанова. - М.: ГЭОТАР Медиа, 2015. – 800 с.
57. Перфилова, О.В. Методы оценки нутритивного статуса у детей с церебральным параличом / О.В. Перфилова, Е.Б. Храмова, А.В. Шайтарова // Вестник СурГУ. Медицина. – 2018. - № 2. С. 8-11.
58. Перфилова, О.В. Особенности нутритивного статуса и прогнозирование риска развития недостаточности питания у детей с детским церебральным параличом: автореферат диссертации кандидата медицинских

- наук: 3.1.21. / Перфилова Ольга Владимировна; ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. - Екатеринбург, 2022. - 24с.
59. Питание здорового и больного ребенка. В 2-х частях / А.С. Симаходский, И.А. Леонова, Д.Г. Пеньков. - Санкт-Петербург, 2020. – 396 с.
60. Плаксина, А.Н. Нутритивные меры как предпосылка повышения эффективности реабилитации детей с церебральным параличом / А.Н. Плаксина, Е.А. Дугина // Детская и подростковая реабилитация. - 2016. – Т. 26, №1. - С. 21-26.
61. Плотные межклеточные контакты и зонулин в формировании оральной толерантности и пищевой аллергии / Н.Г. Приходченко, Т.А. Шуматова, Л.А. Григорян, А.В. Гордеец // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2019. – Т. 78, №4.- 5-9.
62. Показатели нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом в IV-V классах моторной активности GMFCS / О.Н. Титова, Н.Н. Таран, И.А. Матинян [и др.] // Детская и подростковая реабилитация. - 2021. – Т. 44, № 1. - С. 30-39.
63. Поляков, И.В. Фармакоэкономический анализ эффективности оригинального протокола нутритивной поддержки в хирургическом отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) / И.В. Поляков, К.Н. Золотухин, И.Н. Лейдерман // Инфекции в хирургии. -2017.- № 1.-С. 2-8.
64. Рабочий протокол диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / В.Ф. Приворотский, Н.Е. Луппова, С.В. Бельмер [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2014. - № S1. С.1-22.
65. Разуваева, Ю.Ю. Проблема оценки нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом на амбулаторном этапе / Ю.Ю. Разуваева, В.С. Леднева, В.В. Коломацкая // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. - 2021. - № 83. - С. 29-31.
66. Рахмаева, Р.Ф. Оценка антропометрических показателей и компонентного состава тела у детей с детским церебральным параличом /

- Р.Ф. Рахмаева, А.А. Камалова, В.А. Аюпова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2019. - Т. 64, № 5. - С.204-208.
67. Рахмаева, Р.Ф. Диагностика и коррекция нарушений нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом: автореферат диссертации кандидата медицинских наук: 3.1.21. / Рахмаева Разиля Фоатовна; ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России. - Казань, 2021. - 18с.
68. Резолюция совета экспертов "Дисбиоз. Ближайшие и отдаленные последствия нарушения микробиома и варианты их коррекции с помощью пробиотиков" / А.В. Горелов, И.Н. Захарова, А.И. Хавкин [и др.] // Вопросы практической педиатрии. - 2022. - Т. 17, № 1. - С. 213-221.
69. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. - Т.30, №3. – С.61-88.
70. Рефидинг-синдром и его профилактика у больных нервной анорексией. / В.М. Луфт, Е.Ю. Тявокина, А.М. Сергеева, А.В. Лапицкий // Consilium Medicum. - 2021. - Т. 23, № 2. - С. 144-147.
71. Руководство по клиническому питанию. (Третье переиздание)// Луфт В.М., Афончиков В.С., Дмитриев А.В., [и др.] / Санкт-Петербург. - 2016. – 492с.
72. Саркопения глазами эндокринолога / Н.Г. Мокрышева, Ю.А. Крупинова, В.Л. Володичева [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2018. - Т.15, №3. - С.21-27.
73. Саркопения: как её диагностировать? / А.И. Закревский, А.А. Фёдорова, И.Н. Пасечник, Д.Е. Кутепов // Клиническое питание и метаболизм. – 2021. - Т. 2, № 1. - С.13–22.

74. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики / И. И. Григорьева, Т. А. Раскина, М. В. Летаева [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. - Т.4, №4. – С.105-116.
75. Ситникова, Е.П. Белково-энергетическая недостаточность у детей с детским церебральным параличом / Е.П. Ситникова, И.А. Леонтьев, Н.Г. Сафонова // Вопросы детской диетологии.- 2016. – Т. 14, № 2. - С. 24-28.
76. Скрининг нёбно-глоточной недостаточности у критически больных детей, нуждающихся в искусственной вентиляции легких. / Х.М.И. Юссуф, А.Р. Резк, А.М.А.Х. Мохамед [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17, № 5. – С. 20–27.
77. Смирнов, О.Г. Гастроэзофагеальный рефлюкс у недоношенных детей: стратегия проведения транспилорического питания / О.Г. Смирнов, В.И. Горбачев, Н.Г. Алейникова // Педиатр. - 2021. - Т. 12, № 4. - С. 59-67.
78. Современный взгляд на проблему массы тела, индекса массы тела у детей с деформацией позвоночника вследствие церебрального паралича: Систематический обзор / Е.Н. Щурова, С.О. Рябых, Е.Ю. Филатов [и др.] // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. - 2020. – Т. 8, № 3. - С. 343-354.
79. Сравнение устойчивости различных материалов гастростомических трубок к воздействию повреждающих факторов в модельном эксперименте *in vitro* / М.В. Гавщук, И.М. Зорин, П.С. Власов [и др.] // Педиатр. - 2021. - Т. 12, № 5. - С. 47-52.
80. Стенман, Л. Бифидобактерии для увеличения безжировой массы тела / Л. Стенман, С. Лахтинен // RU2757213C2 № 2018139655 от 11.10.2021.
81. Способ определения саркопении с использованием количественной оценки мышечной ткани по данным компьютерной томографии грудной клетки / О.Л. Барбараши, А.Н. Коков, В.Л. Масенко, А.И. Кареева // RU2754291C1 № 2020139699 от 30.08.2021.
82. Туйгунов, М.М. Особенности состава микробиоты кишечника у подростков с конституционным типом синдрома раздраженного кишечника /

- М.М. Туйгунов, А.А. Нижевич, Р.Ш. Гимазетдинова // Медицинский вестник Башкортостана. - 2021. - Т. 16, № 6 (96).- С. 9-13.
83. Тюзиков, И. А. Саркопения: помогут ли только протеиновое питание и физическая активность? Роль половых стероидных гормонов в механизмах регуляции синтеза мышечного белка / И.А. Тюзиков, С.Ю. Калинченко // Вопросы диетологии. – 2017. - Т. 7, № 2. – С.41-50.
84. Ургентные хирургические вмешательства при заболеваниях щитовидной железы и осложнениях раннего послеоперационного периода / А.Ф. Романчишен, Ф.А. Романчишен, И.В. Карпатский, К.В. Вабалайте // Педиатр. - 2013. - Т. 4, № 4. - С. 103-115.
85. Уход за пациентами с гастростомой / М.В. Гавщук, А.Н. Завьялова, А.В. Гостимский [и др.] // Учебное наглядное пособие для обучающихся. Санкт-Петербург: Сер. Библиотека педиатрического университета, 2020. - 16с.
86. Физиологическая температура питательной смеси при капельном кормлении через гастростому / М.В. Гавщук, К.А. Кликунова, А.Н. Завьялова [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. - 2022. -Т. 83, № 2 - С. 61-65.
87. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей рекомендации общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов / С.В. Бельмер, Г.В. Волынец, А.В. Горелов [и др.] // Редакция от 02.02.2022 г. В сборнике: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Под общей редакцией проф. С.В. Бельмера и проф. Л.И. Ильенко, 2022 – С. 192-276.
88. Хавкин, А.И. Питание как способ контроля хронического воспаления низкой интенсивности через коррекцию кишечной микробиоты / А.И. Хавкин, В.П. Новикова, Н.В. Евдокимова // Вопросы детской диетологии. – 2022. – Т. 20, № 1. – С.32-41.
89. Характеристика нутритивного статуса детей со спастическими формами детского церебрального паралича / Н.А. Маслова, Н.Г. Звонкова,

- Т.Э. Боровик [и др.] / Российский педиатрический журнал. - 2021. - Т. 24, № 5. - С. 36-37.
90. Хирургические методы коррекции дисфагии у взрослых паллиативных больных по данным системы ОМС / М.В. Гавщук, О.В. Лисовский, А.В. Гостимский [и др.] // Медицина и организация здравоохранения. - 2021. - Т. 6. - № 2. - С. 21-26.
91. Хорошилов, И.Е. Саркопения у больных: возможности диагностики и перспективы лечения / И.Е. Хорошилов // Лечащий врач. – 2017. - № 8. – С.36-40.
92. Хорошилов, И.Е. Дисфагическая саркопения или саркопеническая дисфагия? / И.Е. Хорошилов // University Therapeutic Journal. – 2020. - Т. 2, №1. – С. 78.
93. Шалькевич, Л.В. Детский церебральный паралич: использование современных классификационных систем / Л.В. Шалькевич // Медицинские новости. - 2021. - № 1 (316). - С. 19-23.
94. Шаповалова, Н.С. Ось кишечник-мозг и ее роль в развитии функциональных гастроинтестинальных расстройств / Н.С. Шаповалова, В.П. Новикова // Children's Medicine of the North-West. – 2021. – Т. 9, № 4. – С.33-50.
95. Эволюция гастростомы в паллиативной медицине / М.В. Гавщук, А.В. Гостимский, А.Н. Завьялова [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2018. - Т 64, № 4. - С. 232-236.
96. Энтеральное питание в паллиативной медицине у детей / А.Н. Завьялова, А.В. Гостимский, О.В. Лисовский [и др.] // Педиатр. - 2017. - Т. 8, № 6. - С. 105-113.
97. Ярошецкий, А.И. Нутритивная поддержка: экономия средств при правильном назначении / А.И. Ярошецкий // Здравоохранение. – 2017. - № 2. – С. 96-107.
98. A better understanding of daily life abdominal wall mechanical solicitation: Investigation of intra-abdominal pressure variations by intragastric wireless sensor

in humans / A Soucasse, A Jourdan, L Edin [et al.] // Med Eng Phys. – 2022. - Vol.104. – P.103813.

99. A Comparative Study Between Modified Starch and Xanthan Gum Thickeners in Post-Stroke Oropharyngeal Dysphagia / N Vilardell, L Rofes, V Arreola [et al.] // Dysphagia. – 2016. – Vol. 31, N.2. – P.169-79.

100. A Systematic Review of Patient- or Proxy-Reported Validated Instruments Assessing Pediatric Dysphagia / CM 4th Myer, RJ Howell, AP Cohen [et al.] // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2016. – Vol. 154, N. 5. – P.817-23.

101. Abd-Elmonem, AM. Effect of oral sensorimotor stimulation on oropharyngeal dysphagia in children with spastic cerebral palsy: a randomized controlled trial / AM. Abd-Elmonem, SS Saad-Eldien, WA. Abd El-Nabie // Eur J Phys Rehabil Med. – 2021. – Vol. 57, N.6. – P.912-922.

102. Acceptance of different types of thickeners, with and without flavoring, in hospitalized patients with dysphagia - A pilot study / A Vidal-Casariego, S González-Núñez, F Pita-Gutiérrez, [et al.] // Nutr Hosp. – 2021. - Vol.38, N.5. – P.1082-1088.

103. Accepted Safe Food-Handling Procedures Minimizes Microbial Contamination of Home-Prepared Blenderized Tube-Feeding / DL Milton, TW Johnson, K Johnson [et al.] // Nutr Clin Pract. – 2020. – Vol.35, N.3. – P.479-486.

104. Acute and Chronic Pain in Children and Adolescents with Cerebral Palsy: Prevalence, Interference, and Management / K Ostojic, S Paget, M Kyriagis, A Morrow // Arch Phys Med Rehabil. – 2020. – Vol. 101, N. 2. – P.213-219.

105. Adipocytokine levels mark endothelial function in normotensive individuals / A. Solini, F. Stea, E. Santini [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. - 2012.- Vol. 11. ID 103.

106. Age-related changes in the gut microbiota influence systemic inflammation and stroke outcome / MS Spychala, VR Venna, M Jandzinski, [et al.] // Ann Neurol. – 2018. – Vol. 84, N. 1. – P.23-36.

107. Aging Gut Microbiota at the Cross-Road between Nutrition, Physical Frailty, and Sarcopenia: Is There a Gut-Muscle Axis? / A Ticinesi, F Lauretani, C Milani [et al.] // Nutrients. – 2017. - Vol. 9, N. 12. – P.1303.
108. Analysis of cases of gastrostomia in children at different age periods / A.N Zavyalova., M.V Gavschuk., Y.V Kuznetsova., V.P Novikova. // Clinical Nutrition ESPEN. - 2021. - T. 46. - C. S733-S734.
109. An Evaluation of the Nutritional Value and Physical Properties of Blenderised Enteral Nutrition Formula: A Systematic Review and Meta-Analysis / O Ojo, ARA Adegbeye, OO Ojo [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, N. 6. – P.1840.
110. Anil, MA. Feeding and swallowing difficulties in children with Down syndrome / MA Anil, S Shabnam, S Narayanan // J Intellect Disabil Res. – 2019. – Vol. 63, N. 8. – P.992-1014.
111. Antireflux Surgery in Children with Neurological Impairment: Caregiver Perceptions and Complications / Edward V. O'Loughlin, Helen Somerville, Albert Shun [et al.] // JPGN. – 2013. – Vol. 56. – P. 46–50.
112. Antireflux surgery is required after endoscopic treatment for Barrett's esophagus / V Tyselskyi, V Poylin, O Tkachuk, A Kebkalo // Pol Przegl Chir. – 2021. – Vol. 93, N. 5. – P.1-5.
113. Application of surface electromyography in children with dysphagia / JH He, J Zhang, LP Yuan [et al] // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2019. – Vol. 21, N. 11. – P.1089-1093.
114. Are Medication Swallowing Lubricants Suitable for Use in Dysphagia? Consistency, Viscosity, Texture, and Application of the International Dysphagia Diet Standardization Initiative (IDDSI) Framework / MA Malouh, JAY Cichero, YJ Manrique, [et al.] // Pharmaceutics. – 2020. -Vol. 12, N. 10. – P.924.
115. Arvedson, JC. Instrumental Assessment of Pediatric Dysphagia / JC Arvedson, MA Lefton-Greif. // Semin Speech Lang. – 2017. – Vol. 38, N. 2. P.135-146.

116. Assessment of Swallowing Disorders, Nutritional and Hydration Status, and Oral Hygiene in Students with Severe Neurological Disabilities Including Cerebral Palsy / A Costa, A Martin, V Arreola, [et al.] // Nutrients. – 2021. – Vol.13, N.7. – P.2413.
117. Associations between Bodycomposition and Fundamental Motor Skill Competency in Children // EK Webster, I Sur, A Stevens, LE Robinson. // BMC Pediatr. – 2021. – Vol. 21, N. 1. – P.444.
118. Association between Weight Loss and Food Form in Older Individuals Residing in Long-Term Care Facilities: 1-Year Multicenter Longitudinal Study / A Endo, Y Watanabe, T Matsushita [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2021. – Vol. 18, N. 20. – P.10776.
119. Association between Swallowing-Related Questionnaire Responses and Pathological Signs on Videofluoroscopy in Children / J Jančíková, D Bezděková, P Urbanová [et al.] // Children (Basel). – 2021. – Vol. 8, N. 2. – P.1109.
120. Azcarate-Peril, M.A. The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: A putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer? / M.A. Azcarate-Peril, M. Sikes, J.M. Bruno-Barcena // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. –2011. – Vol. 301. – P.401–424.
121. Backman, E. Documentation of everyday life and health care following gastrostomy tube placement in children: a content analysis of medical records / E Backman, M Granlund, A.K Karlsson // Disability and rehabilitation. – 2020. – Vol. 42, N. 19. – P.2747–2757.
122. Bacterial microbiota profiling in gastritis without Helicobacter pylori infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use / XX Li, GL Wong, KF To, [et al.] // PLoS One. – 2009. – Vol. 4. – P. 7985.
123. Bay, ML. Muscle-Organ Crosstalk: Focus on Immunometabolism / ML Bay, BK Pedersen // Front Physiol. – 2020. – Vol. 11. – P.567881.
124. Beam, A. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota / A Beam, E Clinger, L Hao // Nutrients. – 2021. - Vol. 13, N. 8. – P.2795.

125. Bennett, K. Blenderized Tube Feeding: Health Outcomes and Review of Homemade and Commercially Prepared Products / K Bennett, B Hjelmgren, J Piazza // Nutr Clin Pract. – 2020. -Vol. 35, N. 3. - P.417-431.
126. Bio-electrical impedance vector analysis: testing Piccoli's model against objective bodycomposition data in children and adolescents / JCK Wells, JE Williams, RY Quek, MS Fewtrell // Eur J Clin Nutr. – 2019. – Vol. 73, N. 6. – P.887-895.
127. Biological Aspects of Selected Myokines in Skeletal Muscle: Focus on Aging / R Mancinelli, F Checcaglini, F Coscia, [et al.] // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22, N. 16. – P.8520.
128. Biomarkers of Physical Frailty and Sarcopenia: Coming up to the Place? / A Picca, R Calvani, M Cesari [et al.] // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21, N. 16. – P.5635.
129. Blended diets for gastrostomy fed children and young people: a scoping review / A Breaks, C Smith, S Bloch [et al.] // J Hum Nutr Diet. – 2018. – Vol. 31, N. 5. – P.634-646.
130. Blended foods for tube-fed children: a safe and realistic option? A rapid review of the evidence / J Coad, A Toft, S Lapwood [et al.] // Arch Dis Child. – 2017. – Vol. 102, N. 3. – P.274-278.
131. Blended tube feeding prevalence, efficacy, and safety: What does the literature say? / H Carter, K Johnson, TW Johnson [et al.] // J Am Assoc Nurse Pract. – 2018. – Vol. 30, N. 3. – P.150-157.
132. Blenderized Enteral Nutrition Diet Study: Feasibility, Clinical, and Microbiome Outcomes of Providing Blenderized Feeds Through a Gastric Tube in a Medically Complex Pediatric Population / K Gallagher, A Flint, M Mouzaki [et al.] // JPEN J Parenter Enteral Nutr. - 2018 – Vol. 42, N. 6. – P.1046-1060.
133. Blenderized Tube Feeding: A Survey of Dietitians' Perspectives, Education, and Perceived Competence / C Kariya, K Bell, C Bellamy [et al.] // Can J Diet Pract Res. – 2019. – Vol. 80, N. 4. P.190-194.

134. Blenderized tube feeding for children: an integrative review / ÉPCR Schmitz, ECD Silva, OL Lins Filho [et al.] // Rev Paul Pediatr. – 2021.- Vol. 1. – P.40: e2020419.
135. BMI does not capture the high fat mass index and low fat-free mass index in children with cerebral palsy and proposed statistical models that improve this accuracy / DG Whitney, F Miller, RT Pohlig, CM Modlesky // Int J Obes (Lond). – 2019. – Vol. 43, N. 1. – P.82-90.
136. Bone Microarchitecture Assessed by Trabecular Bone Score Is Independent of Mobility Level or Height in Pediatric Patients with Cerebral Palsy / M Rehberg, M Azim, K Martakis [et al.] // J Bone Miner Res. – 2020. – Vol. 35, N. 9. – P.1685-1694.
137. Bobo, E. Reemergence of Blenderized Tube Feedings: Exploring the Evidence / E Bobo // Nutr Clin Pract. – 2016. – Vol. 31, N. 6.- P.730-735.
138. Bodycomposition estimation in children and adolescents by bioelectrical impedance analysis: A systematic review / JA Chula de Castro, TR de Lima, DAS Silva // J Bodyw Mov Ther. – 2018 - Vol. 22, N. 1. – P.134-146.
139. Boston, M. Caregivers' Perceptions of Real-Food Containing Tube Feeding: A Canadian Survey / M Boston, H Wile // Can J Diet Pract Res. – 2020. – Vol. 81, N.4. - P.193-197.
140. Brás, AMR. Nurse's interventions in preventing falls in hospitalized children: scoping review / AMR Brás, MMSL Quitério, EMGT Nunes // Rev Bras Enferm. – 2020. – Vol. 73, N. s6. – P.e20190409.
141. Broccoli consumption affects the human gastrointestinal microbiota / JL Kaczmarek, X Liu, CS Charron [et al.] // J Nutr Biochem. – 2019. - Vol. 63. – P.27-34.
142. Brodsky, MB. Clinical Decision Making in the ICU: Dysphagia Screening, Assessment, and Treatment / MB Brodsky, EB Mayfield, RD Gross // Semin Speech Lang. – 2019. - Vol. 40, N. 3. – P.170-187.

143. Brown, T. Clinical Outcomes Associated with Commercial and Homemade Blenderized Tube Feedings: A Literature Review / T Brown, R Zelig, DR Radler // Nutr Clin Pract. – 2020. – Vol. 35, N. 3. – P. 442-453.
144. Butyrate generated by gut microbiota and its therapeutic role in metabolic syndrome / SC Bridgeman, W Northrop, PE Melton [et al.] // Pharmacol Res. – 2020. – Vol. 160. – P.105174.
145. Cervical Spine Deformity: Indications, Considerations, and Surgical Outcomes / SK Cho, S Safir, JM Lombardi, JS Kim // J Am Acad Orthop Surg. – 2019. - Vol. 27, N. 12. – P.e555-e567.
146. Characteristics of gut microbiota and its response to a Chinese Herbal Formula in elder patients with metabolic syndrome / Y Ni, C Mu, X He [et al.] // Drug Discov Ther. – 2018. – Vol. 12, N. 3. – P.161-169.
147. Charpentier, A. A service evaluation of parent adherence with dysphagia management therapy guidelines: reports from family carers supporting children with complex needs in Greece / A Charpentier, S Morgan, C Harding // Disabil Rehabil. – 2020. – Vol. 42, N. 3. – P.426-433.
148. Clark, A. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes / A Clark, N Mach // J Int Soc Sports Nutr. – 2016. – Vol. 13. – P.43.
149. Clinical applications of IDDSI framework for texture recommendation for dysphagia patients / M Su, G Zheng, Y Chen [et al.] // J Texture Stud. – 2018. - Vol. 49, N. 1. – P.2-10.
150. Clinical predictors of laryngotracheoesophageal clefts and tracheoesophageal fistulae in children with dysphagia / C Mattos, P Phinizy, KL Duffy [et al] // Pediatr Pulmonol. – 2021. – Vol. 56, N. 12. – P.3792-3795.
151. Clinical Usefulness of Endoscopy, Barium Fluoroscopy, and Chest Computed Tomography for the Correct Diagnosis of Achalasia / T Akaishi, T Nakano, T Machida [et al.] // Intern Med. – 2020. – Vol.59, N.3. – P.323-328.
152. Coles, M. Dysphagia Lusoria: Is the Dysmotility Connection Illusory or Real? / M Coles, A Sharma // Dig Dis Sci. – 2020. – Vol. 65, N. 4. - P.942-945.

153. Common Gastrointestinal Problems in Children with Neurological Impairments (NI): Evaluation, Treatment and Monitoring [Электронный ресурс].
154. Comparison Between Percutaneous Endoscopic Gastrostomy and Nasogastric Feeding in 160 Patients with Swallowing Disturbances: A Two-Year Follow-Up Study / G Du, F Liu, X Ma [et al.]. // Clinical Interventions in Aging. – 2022. – P.1803-1810.
155. Comparison of Microbial Growth Between Commercial Formula and Blenderized Food for Tube Feeding / T. W. Johnson, D. L. Milton, K. Johnson [et al.] // Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. - 2019. – Vol. 34, N. 2. – P.257–263.
156. Comparison of oral findings in special needs children with and without gastrostomy / A.H. Jawadi, O.S. Casanassimo, A. Griffen [et al.] // M. Pediatric Dentistry Journal. – 2004. – Vol. 26. - P.283–288.
157. Consensus on the treatment of dysphagia in Parkinson's disease / A Schindler, N Pizzorni, E Cereda [et al.]. // J Neurol Sci. – 2021. – Vol. 15. – P.430:120008.
158. Coronary microvascular dysfunction and diastolic load correlate with cardiac troponin T release measured by a highly sensitive assay in patients with nonischemic heart failure / S Takashio, M Yamamuro, Y Izumiya [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 62, N. 7. – P.632-40.
159. Craniocervical dystonia: clinical and pathophysiological features. / C Colosimo, A Suppa, G Fabbrini [et al.] // Eur J Neurol. – 2010. – Vol. 17. - Suppl 1. – P.15-21.
160. Culturable bacterial microbiota of the stomach of Helicobacter pylori positive and negative gastric disease patients / Y Khosravi, Y Dieye, BH Poh [et al.] // Scientif World J. – 2014. – Vol. 610421.
161. Craig, S.J.C. Child Weight Gain Trajectories Linked to Oral Microbiota Composition / S.J.C. Craig, D. Blankenberg, A.C.L. Parodi // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8. – P.14030.

162. da Silva, PSL. Postextubation Dysphagia in Children: The Role of Speech-Language Pathologists / PSL da Silva, NL Lobrigate, MCM Fonseca // Pediatr Crit Care Med. – 2018. – Vol. 19, N. 10. – P.e538-e546.
163. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data / BJ Callahan, PJ McMurdie, MJ Rosen [et al.] // Nature Methods. – 2016. – Vol. 13, N. 7. – P.581–583.
164. Daily, JW. Sarcopenia is a Cause and Consequence of Metabolic Dysregulation in Aging Humans: Effects of Gut Dysbiosis, Glucose Dysregulation, Diet and Lifestyle / JW Daily, S Park. // Cells. – 2022. - Vol. 11, N. 3. – P.338.
165. Dietetic Management of Children with Neurological Impairments (NI) [Электронный ресурс].
166. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity / J.A. Aas, B.J. Paster, L.N. Stokes [et al.] // J. Clinical Microbiol. – 2005. – Vol. 43, N. 11. – P.5721– 32.
167. Determinants of muscle preservation in individuals with cerebral palsy across the lifespan: a narrative review of the literature / O Verschuren, ARP Smorenburg, Y Luiking [et al.] // J Cachexia Sarcopenia Muscle. – 2018. – Vol. 9, N. 3. – P.453-464.
168. Determining Whether Low Protein Intake (<1.0 g/kg) Is a Risk Factor for Malnutrition in Patients with Cirrhosis / JH Park, M Kang, DW Jun [et al] // J Clin Med. – 2021. – Vol. 10, N. 10. – P.2164.
169. Development and field testing of a novel patient-reported outcome measure of dysphagia in patients with eosinophilic esophagitis / ES Dellon, AM Irani, MR Hill, I Hirano // Aliment Pharmacol Ther. – 2013. – Vol. 38, N. 6. – P.634-42.
170. Development and validation of a screening tool for feeding/swallowing difficulties and undernutrition in children with cerebral palsy / KL Bell, KA Benfer, RS Ware [et al.] // Dev Med Child Neurol. – 2019. – Vol. 61, N. 10. – P.1175-1181.
171. Development of International Terminology and Definitions for Texture-Modified Foods and Thickened Fluids Used in Dysphagia Management: The

- IDDSI Framework / JA Cichero, P Lam, CM Steele [et al.] // Dysphagia. – 2017. – Vol. 32, N. 2.- P.293-314.
172. Diet during Pregnancy and Infancy and the Infant Intestinal Microbiome / JH Savage, KA Lee-Sarwar, JE Sordillo [et al.] // J Pediatr. – 2018. – Vol. 203. – P.47-54. e4.
173. Diet quality and a traditional dietary pattern predict lean mass in Australian women: Longitudinal data from the Geelong Osteoporosis Study / JA Davis, M Mohebbi, F Collier [et al.] // Prev Med Rep. – 2021. – Vol. 21. – P.101316.
174. Dietary inflammatory potential and risk of sarcopenia: data from national health and nutrition examination surveys / J Geng, L Deng, S Qiu [et al.] // Aging. - 2020. - Vol. 13, N. 2. - P. 1913-1928.
175. Differences in Body Composition According to Gross Motor Function in Children with Cerebral Palsy / KH Sung, CY Chung, KM Lee [et al.] // Arch Phys Med Rehabil. – 2017. – Vol. 98, N. 11. – P.2295-2300
176. Digestive tract microbiota in healthy volunteers. / B Zilberstein, A.G Quintanilha, MA Santos. [et al.] // Clinics. – 2007. -Vol. 62. – P.47–54.
177. Dishes Adapted to Dysphagia: Sensory Characteristics and Their Relationship to Hedonic Acceptance / G Merino, MR Marín-Arroyo, MJ Beriain, FC Ibañez // Foods. – 2021. - Vol. 10, N. 2. – P.480.
178. Disruption of the microbiota across multiple body sites in critically ill children / M.B Rogers, B Firek, M Shi [et al.] // Microbiome. – 2016. – Vol. 4. – P.66.
179. Diversity of bacterial populations on the tongue dorsa of patients with halitosis and healthy patients / CE Kazor, PM Mitchell, AM Lee [et al.] // J Clin Microbiol. - 2003. -Vol. 41. – P.558–563.
180. Diversity of the human intestinal microbial flora / PB Eckburg, EM Bik, CN Bernstein [et al.] // Science. - 2005. – Vol. 308. – P.1635–1638.
181. Duncan, DR. Clinical Aspects of Thickeners for Pediatric Gastroesophageal Reflux and Oropharyngeal Dysphagia / DR Duncan, K Larson, RL Rosen. // Curr Gastroenterol Rep. – 2019. – Vol. 21, N. 7. – P.30.

182. Dysbiosis in Children with Neurological Impairment and Long-Term Enteral Nutrition / S Panelli, V Calcaterra, E Verduci [et al.] // Front Nutr. – 2022. -Vol. 22, N. 9. - P. 895046.
183. Dysphagia and an aberrant subclavian artery: more than just a coincidence / V Dranseika, T Erdil, M Schweiger [et al.] // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2020. – Vol. 31, N. 2. – P.228-231.
184. Dysphagia and associated clinical markers in neurologically intact children with respiratory disease / FC Sassi, KCB Bühler, FS Juste [et al.] // Pediatr Pulmonol. – 2018. – Vol. 53, N. 4. – P.517-525.
185. Dysphagia and Dysarthria in Children with Neuromuscular Diseases, a Prevalence Study / Es M Kooi-van, CE Erasmus, BJM de Swart [et al.] studygroup Dutch pediatric rehabilitation centers // J Neuromuscul Dis. – 2020. Vol. 7, N. 3. P.287-295.
186. Dysphagia in healthy children: Characteristics and management of a consecutive cohort at a tertiary centre / O Svystun, W Johannsen, R Persad [et al.] // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2017. – Vol. 99. – P.54-59.
187. Dysphagia in multiple system atrophy consensus statement on diagnosis, prognosis and treatment / G Calandra-Buonaura, E Alfonsi, L Vignatelli [et al.] // Parkinsonism Relat Disord. – 2021. – Vol. 86. – P.124-132.
188. Dysphagia in neurological diseases: a literature review / M Panebianco, R Marchese-Ragona, S Masiero, DA Restivo // Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. – 2020. – Vol. 41, N. 11. – P.3067–3073.
189. Dysphagia limit in children with cerebral palsy aged 4 to 12 years / FV Schepers, K van Hulst, B Spek [et al.] // Dev Med Child Neurol. – 2022. – Vol. 64, N. 2. – P.253-258.
190. Dysphagia lusoria as a differential diagnosis in intermittent dysphagia / B Febrero, A Ríos, JM Rodríguez, P Parrilla // Gastroenterol Hepatol. – 2017. – Vol. 40, N. 5. – P.354-356.

191. Early detection of dysphagia and dysarthria in children with neuromuscular disorders: Diagnostic accuracy of a Screeninglist for Physicians / MK Es, CE Erasmus, S Houwen [et al.] // J Pediatr Rehabil Med. – 2020. – Vol. 13, N 1. – P.17-23.
192. edacs-russian.pdf [Электронный ресурс].
193. Efficacy and Tolerance of Blended Diets in Children Receiving Gastrostomy Feeds / ID Batsis, L Davis, L Prichett [et al.] // Nutr Clin Pract. – 2020. Vol. 35, N. 2. - P.282-288.
194. Efficacy of a 4-Food Elimination Diet for Children with Eosinophilic Esophagitis / AF Kagalwalla, JB Wechsler, K Amsden [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. 2017. – Vol. 15, N. 11. – P.1698-1707.e7.
195. Effect of Bolus Viscosity on the Safety and Efficacy of Swallowing and the Kinematics of the Swallow Response in Patients with Oropharyngeal Dysphagia: White Paper by the European Society for Swallowing Disorders (ESSD) / R Newman, N Vilardell, P Clavé, R Speyer // Dysphagia. – 2016. – Vol. 31, N. 2. – P.232-49.
196. Effects of Coffee and Its Components on the Gastrointestinal Tract and the Brain-Gut Axis / A Iriondo-DeHond, JA Uranga, MD Del Castillo, R Abalo // Nutrients. – 2020. - Vol. 13, N. 1. - P.88.
197. Effect of Daily Oral *Lactobacillus plantarum* PS128 on Exercise Capacity Recovery after a Half-Marathon / SK Fu, WC Tseng, KW Tseng [et al] // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, N. 11. – P. 4023.
198. Effects of different viscous liquids and solid foods on swallowing speeds and sounds among healthy adults / C Feng, K Volkman, C Wagoner, KC Siu // Int J Lang Commun Disord. – 2022. – Vol. 57, N. 1. – P.78-89.
199. Effect of intestinal microbiota on exercise performance in mice / YJ Hsu, CC Chiu, YP Li [et al.] // J Strength Cond Res. – 2015. – Vol. 29, N. 2. – P.:552-8.
200. Effect of *Lactobacillus plantarum* TWK10 on Exercise Physiological Adaptation, Performance, and Body Composition in Healthy Humans / WC Huang, MC Lee, CC Lee [et al.] // Nutrients. – 2019. - Vol. 11, N. 11. – P.2836.

201. Effects of maternal low-protein diet on parameters of locomotor activity in a rat model of cerebral palsy / KO Silva, C Pereira Sda, M Portovedo [et al.] // Int J Dev Neurosci. – 2016. – Vol. 52. – P.38-45.
202. Effect of neuromuscular electrical stimulation combined with swallowing rehabilitation training on the treatment efficacy and life quality of stroke patients with dysphagia / Z Tan, X Wei, C Tan [et al.] // Am J Transl Res. – 2022. – Vol. 14, N. 2. – P.1258-1267.
203. Endoscopic management of enteral tubes in adult patients - Part 2: Peri- and post-procedural management. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline / P. Gkolfakis, M. Arvanitakis, E.J. Despott [et al.] // Endoscopy. – 2021. – V. 53, № 2. – P.178-195.
204. Engstrand, L. Helicobacter pylori and the gastric microbiota / L Engstrand, M Lindberg // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2013. Vol. 27, N. 1. – P. 39–45
205. Epperson, MV. Dysphagia lusoria: problem or incidentaloma? / MV Epperson, R Howell // Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. – 2019. -Vol. 27, N. 6. – P.448-452.
206. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease / F Zerbib, AJ Bredenoord, R Fass [et al.] // Neurogastroenterol Motil. – 2021. - Vol. 33, N. 4. – P.e14075.
207. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology / R Burgos, I Bretón, E Cereda [et al.] // Clin Nutr. – 2018. – Vol. 37, N. 1. - P.354-396.
208. ESPEN guideline on hospital nutrition / R Thibault, O Abbasoglu, E Ioannou [et al.] //Clin Nutr. – 2021. – Vol. 40, N. 12. – P.5684-5709.
209. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery / A Weimann, M Brag, F Carli [et al.] //Clinical nutrition. – 2021. – Vol. 40, N. 7. – P. 4745–4761.
210. ESPEN practical guideline: Home enteral nutrition / SC Bischoff, P Austin, K Boeykens [et al.] // Clin Nutr. – 2022. – Vol. 41, N. 2. – P.468-488.

211. Esophageal motility disorders in children with dysphagia: the utility of the Chicago classification / R Peña-Vélez, E Toro-Monjaraz, D Avelar-Rodríguez [et al.] // Rev Esp Enferm Dig. – 2020. – Vol. 112, N. 11. – P.850-853.
212. Esophagogastric junction outflow obstruction in the differential diagnosis of post-fundoplication dysphagia in children / DC Godoy-Salgado, EM Toro-Monjaraz, T Padilla-Cortés [et al.] // Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). – 2021. – Vol. 86, N. 3. – P.253-258.
213. Establishing Reference Values for Lean Muscle Mass in the Pediatric Patient / GA Metzger, YV Sebastião, AC Carsel [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2021. – Vol. 72, N. 2. – P.316-323.
214. Estudio multicéntrico y longitudinal del estado nutricional y problemas de deglución en niños con enfermedad neurológica grave [Multicentre longitudinal study of the nutritional status and swallowing difficulties in children with severe neurological diseases] / E Crehuá-Gaudiza, M García-Peris, C Jovaní-Casano [et al.] // Rev Neurol. – 2020. – Vol. 71, N. 6. – P.213-220.
215. Eustace, K. Attitudes and Perceptions of Blenderized Tube Feed Use Among Physicians and Advanced Practice Providers / K Eustace, L Cole, L Hollaway. // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2021. – Vol. 45, N. 8. – P.1755-1761.
216. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children with Neurological Impairment / C Romano, M van Wynckel, J Hulst [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2017. – Vol. 65, N. 2. – P.242-264.
217. European Society for Swallowing Disorders - European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome / LW Baijens, P Clavé, P Cras [et al.] // Clin Interv Aging. – 2016. – Vol. 11. – P.1403-1428.
218. Evaluation and Management of Respiratory Illness in Children with Cerebral Palsy / R Marpole, AM Blackmore, N Gibson [et al.] // Frontiers in pediatrics. – 2020. – Vol. 8. - P.333.

219. Evaluation of oral health conditions of patients with Special Needs / F.S Queiroz, M.M Rodrigues, JGA Cordeiro [et al.] // Revista de odontologia da enesp. – 2014. – Vol. 43. – P.396–401
220. Evaluating the Humpty Dumpty Fall Scale: An International, Multisite Study / J Gonzalez, D Hill-Rodriguez, LM Hernandez [et al.] // J Nurs Care Qual. – 2020. – Vol. 35, N. 4. – P.301-308.
221. Exercise and immune system as modulators of intestinal microbiome: implications for the gut-muscle axis hypothesis / A Ticinesi, F Lauretani, C Tana [et al.] // Exerc Immunol Rev. – 2019. – Vol. 25. – P.84-95.
222. Exploring Clinical Outcomes and Feasibility of Blended Tube Feeds in Children / N Chandrasekar, K Dehlsen, ST Leach [et al.] // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2021. -Vol. 45, N. 4. - P.685-698.
223. Factors impacting participation in flexible endoscopic evaluation of swallowing in children / L Haller, B Osterbauer, K Maldonado [et al]. // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2020. – Vol. 138. – P.110323.
224. Fashner, J. Common gastrointestinal symptoms: dysphagia / J Fashner, AC Gitu // FP Essent. – 2013.- Vol. 413. – P.11-5.
225. Feasibility of Using Bioelectrical Impedance Analysis for Assessing Youth Weight and Health Status: Preliminary Findings / CA Howe, RJ Corrigan, M Djalali [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2021. -Vol. 18, N. 19. – P.10094.
226. Feeding and swallowing dysfunction in genetic syndromes / L Cooper-Brown, S Copeland, S Dailey [et al.] // Dev Disabil Res Rev. – 2008. – Vol. 14, N. 2. – P.147-57.
227. Feeding, eating, and swallowing disorders in infants and children: An overview / C Schwemmle, C Arens. Fütter-, Ess- und Schluckstörungen bei Säuglingen [et al.] // HNO. – 2018. – Vol. 66, N. 7. – P.515-526.
228. Fibroblast growth factor 19 as a countermeasure to muscle and locomotion dysfunctions in experimental cerebral palsy. / SDC Pereira, B Benoit, FCA de

Aguiar Junior // J Cachexia Sarcopenia Muscle. – 2021. - Vol. 12, N. 6. – P.2122-2133.

229. Figueroa, MJ. Morbimortality associated to nutritional status and feeding path in children with cerebral palsy / MJ Figueroa, C Rojas, S Barja // Chil Pediatr. - 2017. - Vol. 88, N. 4. - P. 478–486.
230. First Steps Towards Development of an Instrument for the Reproducible Quantification of Oropharyngeal Swallow Physiology in Bottle-Fed Children / MA Lefton-Greif, KE McGrattan, KA Carson [et al.] // Dysphagia. – 2018.- Vol. 33, N.1. – P.76-82.
231. Flaxseed gum-biopolymers interactions driving rheological behaviour of oropharyngeal dysphagia-oriented products / J.M Vieira, C.C.P. Andrade, T.P. Santos [et al.] // Food Hydrocolloids. – 2021. – Vol. 111. – P.106257.
232. Foods for Special Medical Purposes in Home Enteral Nutrition-Clinical Practice Experience. Multicenter Study / M Folwarski, S Klęk, A Zoubek-Wójcik, [et al.] // Front Nutr. – 2022. -Vol.7, N9. - P:906186.
233. Fraher, M.H. Techniques used to characterize the gut microbiota: A guide for the clinician / M.H. Fraher, P.W. O'Toole, E.M. Quigley // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. - 2012. – Vol. 9. – P. 312–322.
234. Frailty and reduced gait speed are independently related to mortality of cirrhotic patients in long-term follow-up / R Soto, LA Díaz, V Rivas [et al.] // Ann Hepatol. – 2021. – Vol. 25. – P.100327.
235. Functional gastrointestinal disorders in children: agreement between Rome III and Rome IV diagnoses / DF Baaleman, CA Velasco-Benítez, LM Méndez-Guzmán [et al.] // Eur J Pediatr. – 2021. - Vol. 180, N. 7. – P.2297-2303.
236. Gastro-Esophageal Reflux in Children / A Rybak, M Pesce, N Thapar, O Borrelli. // Int J Mol Sci. – 2017. – Vol. 18, N. 8. - P.1671.
237. Gastrointestinal and nutritional issues in children with neurological disability / C Romano, V Dipasquale, F Gottrand [et al.] // Dev Med Child Neurol. – 2018. – Vol. 60, № 9. – P. 892–896.

238. Gastrostomy Placement and Management in Children: A Single-Center Experience / G Di Leo, P Pascolo, K Hamadeh [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, N. 7. – P.1555.
239. Gastrostomy tube deterioration and fungal colonization / K Gottlieb, M DeMeo, P Borton [et al.] // Am J Gastroenterol. -1992. – Vol. 87, N. 11. - P.1683.
240. Gastrostomy uptake in motor neurone disease: a mixed-methods study of patients' decision making / J Labra, A Hogden, E Power [et al.] // BMJ Open. – 2020. – Vol. 10, N. 2. – P.e034751.
241. Gender Specific Differences in Prevalence and Risk Factors for Gastro-Esophageal Reflux Disease / SY Kim, HK Jung, J Lim [et al.] // J Korean Med Sci. – 2019. - Vol. 34, N. 21. – P.e158.
242. Gervais, M. Quality of life following surgical treatment of oculopharyngeal syndrome / M Gervais, D Dorion // J Otolaryngol. – 2003. - Vol. 32. – P.1–5.
243. Gillanders, IA. Candida albicans infection complicating percutaneous endoscopic gastrostomy / IA Gillanders, NS Davda, BJ. Danesh // Endoscopy. – 1992. – Vol. 24, N. 8. – P.733.
244. Giri, S. The Gut Microbiome and Metabolome in Multiple Sclerosis. In: F Joel., F Salomao. Microbiome and Metabolome in Diagnosis, Therapy, and other Strategic Applications / S. Giri, A. Mangalam // Book. Academic Press; 2019. - P.33-48.
245. Gisel, E. Interventions and outcomes for children with dysphagia / E Gisel // Dev Disabil Res Rev. – 2008. - Vol. 14. – P.165–73.
246. Giudice, J. Muscle as a paracrine and endocrine organ / J Giudice, JM Taylor // Curr Opin Pharmacol. – 2017. – Vol.34. – P.49-55.
247. Gizard, F. Interactions between gut microbiota and skeletal muscle / F Gizard, A Fernandez, F De Vadder // Nutr Metab Insights. – 2020. – Vol. 14, N.13. – P.1178638820980490.
248. Graham, HK. Cerebral palsy / HK Graham, P Rosenbaum, N Paneth [et al.] // Nat Rev Dis Primers. – 2016. – Vol. 7, N. 2. – P.15082.

249. Greater Adipose Tissue Distribution and Diminished Spinal Musculoskeletal Density in Adults with Cerebral Palsy / MD Peterson, P Zhang, HJ Haapala [et al.] // Arch Phys Med Rehabil. – 2015. – Vol. 96, N. 10. – P.1828-33.
250. Greater Visceral Fat but No Difference in Measures of Total Body Fat in Ambulatory Children with Spastic Cerebral Palsy Compared to Typically Developing Children / DG Whitney, H Singh, C Zhang [et al.] // J Clin Densitom. – 2020. – Vol. 23, N. 3. – P.459-464.
251. Grosicki, GJ. Gut Microbiota Contribute to Age-Related Changes in Skeletal Muscle Size, Composition, and Function: Biological Basis for a Gut-Muscle Axis / GJ Grosicki, RA Fielding, MS Lustgarten // Calcif Tissue Int. – 2018. - Vol. 102, N. 4. – P.433-442.
252. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition / NM Mehta, HE Skillman, SY Irving [et al.] // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2017. – Vol. 41, N. 5. – P.706-742.
253. Guénard-Lampron, V. Critical review of sensory texture descriptors: From pureed to transitional foods for dysphagia patients / V Guénard-Lampron, M Masson, D Blumenthal // J Texture Stud. – 2021. – Vol. 52, N. 5-6. – P.665-678.
254. Gulhar, R. Physiology, Acute Phase Reactants / R Gulhar, MA Ashraf, I.Jialal // In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 28, 2022.
255. Gumus, E. Assessment of nutritional status in children with cerebral palsy / E Gumus, H. Ozen // Clin Nutr ESPEN. – 2018. – Vol. 28. – P.243-244.
256. Gut bacteria are critical for optimal muscle function: a potential link with glucose homeostasis / K Nay, M Jollet, B Goustard [et al.] // Am J Physiol Endocrinol Metab. - 2019. – Vol. 317, N. 1. – P.E158-E171.
257. Gut microbiota and metabolic aspects of cancer cachexia / J Ziemons, ML Smidt, SO Damink, SS Rensen // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. – 2021. – Vol. 35, N. 3. – P.101508.

258. Gut microbiota and physical frailty through the mediation of sarcopenia / M Casati, E Ferri, D Azzolino [et al.] // *Exp Gerontol.* – 2019. – Vol. 124. – P.110639.
259. Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia / A Ticinesi, A Nouvenne, N Cerundolo [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, N. 7. – P.1633.
260. Gut Microbiota, Probiotics, and Sport: From Clinical Evidence to Agonistic Performance / Pane M, Amoruso A, Deidda F [et al] // *J Clin Gastroenterol.* – 2018. - Nov/Dec;52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017. – P.S46-S49.
261. Gut-Muscle AxisExists and May Affect Skeletal Muscle Adaptation to Training / K Przewłocka, M Folwarski, K Kaźmierczak-Siedlecka [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, N. 5. – P.1451.
262. Hadde, EK. Texture and texture assessment of thickened fluids and texture-modified food for dysphagia management / EK Hadde, J Chen // *J Texture Stud.* – 2021. – Vol. 52, N. 1. – P.4-15.
263. Handbook of Life Course Health Development [Internet] / N. Halfon, C.B. Forrest, R.M Lerner [et al.] // Cham (CH): Springer. - 2018. - P. 375–404, 431–462.
264. Health Outcomes and Quality of Life Indices of Children Receiving Blenderized Feeds via Enteral Tube / B. Hron, E. Fishman, M. Lurie [et al.] // *The Journal of pediatrics.* – 2019. – Vol. 211. – P.139–145.
265. Hernández-Ortega, A. Agreement between body composition techniques in children and adolescents: narrative review of the literature / A Hernández-Ortega, IA Osuna-Padilla // *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.-* 2020. – Vol. 58, N. 2. – P.181-196.
266. Hirsch, S. Effect of Added Free Water to Enteral Tube Feeds in Children Receiving Commercial Blends / S Hirsch, T Solari, R.Rosen // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2022. -Vol. 74, N. 3. – P.419-423.

267. Home Enteral Nutrition: Towards a Standard of Care / L Gramlich, R.T Hurt, J Jin, M.S Mundi // Nutrients. - 2018. – Vol. 10, N. 8. – P.1020.
268. Homemade diet versus diet industrialized for patients using alternative feeding tube at home - An integrative review / SC Franca, SAR Paiva, MH Borgato [et al.] // Nutr Hosp. – 2017. – Vol. 34, N. 5. – P.1281-1287.
269. Home-Prepared Enteral Tube Feeding: Evaluation of Microbiological Contamination, Hygiene, and the Profile of the Food Handler / CO Galindo, MR Beux, RL da Costa [et al.] // Nutr Clin Pract. – 2021. – Vol. 36, N. 3.- P.704-717.
270. How is cardiac troponin released from injured myocardium? / J Mair, B Lindahl, O Hammarsten [et al.] // Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. - 2018 – Vol. 7, N. 6. – P.553-560.
271. Hron, B. Viscosity of Commercial Food-based Formulas and Home-prepared Blenderized Feeds / B Hron, R Rosen // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2020. - Vol.70, N.6.-P.e124-e128.
272. <http://www.helios-kliniken.de/klinik/aye/fachabteilungen/neurologie-und-stroke-unit/neurologene-dysphagie.html>. - [Электронный ресурс].
273. Human Microbiome in Children, at the Crossroad of Social Determinants of Health and Personalized Medicine / T Sainz, V Pignataro, D Bonifazi [et al.] // Children (Basel). – 2021. – Vol. 8, N. 12. – P.1191.
274. 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 exert distinct effects on human skeletal muscle function and gene expression / ZK Hassan-Smith, C Jenkinson, DJ Smith [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, N. 2. – P.e0170665.
275. Hyun, SE. Reliability and Validity of the Eating and Drinking Ability Classification System in Adults with Cerebral Palsy / SE Hyun, YG Yi, HI. Shin // Dysphagia. – 2021, - Vol. 36, N. 3. – P.351-361.
276. Identification of Phenotypic Patterns of Dysphagia: a Proof of Concept Study / KLF Garand, KE Armeson, EG Hill, B Martin-Harris // Am J Speech Lang Pathol. – 2018. – Vol. 27, N. 3. – P.988-995.

277. Impact of malnutrition on gastrointestinal disorders and gross motor abilities in children with cerebral palsy / A Campanozzi, G Capano, E Miele [et al.] // Brain Dev. – 2007. – Vol. 29, N. 1. – P.25-9.
278. Impact of Protein Intake in Older Adults with Sarcopenia and Obesity: A Gut Microbiota Perspective / Prokopidis K, Cervo MM, Gandham A, Scott D. // Nutrients. – 2020. - Vol. 12, N. 8. – P.2285.
279. Increase in lumbar kyphosis and spinal inclination, declining back muscle strength, and sarcopenia are risk factors for onset of GERD: a 5-year prospective longitudinal cohort study / Imagama S, Ando K, Kobayashi K, Machino M [et al.] // Eur Spine J. – 2019. – Vol. 28, N. 11. – P.2619-2628.
280. Influence of thickening agents on rheological properties and sensory attributes of dysphagic diet / H de O S Schmidt, MR Komeroski, T Steemburgo, VR de Oliveira // J Texture Stud. – 2021. – Vol. 52, N. 5-6. - P.587-602.
281. Interplay between the gastric bacterial microbiota and *Candida albicans* during postantibiotic recolonization and gastritis / K.L Mason., JR Erb Downward, NR Falkowski [et al.] // Infect Immun. – 2012. – Vol. 80. – P.150–158.
282. International Society of Sports Nutrition Position Stand: Probiotics / R Jäger, AE Mohr, KC Carpenter [et al.] // J Int Soc Sports Nutr. – 2019. – Vol. 16, N. 1. – P.62.
283. Investigation and management of a raised serum ferritin. British Society for Haematology / JO Cullis, EJ Fitzsimons, WJ Griffiths [et al.] // Br J Haematol. – 2018. -Vol. 181, N. 3. - P.331-340.
284. Isolated bulbar palsy and dysphagia in children with respiratory symptoms / S Zimmels, IM Balfour-Lynn, L Christodoulou [et al.] // Dev Med Child Neurol. – 2022. – Vol. 64, N.4. – P.518-522.
285. Jesus, AO. Optimizing Nutrition and Bone Health in Children with Cerebral Palsy / AO Jesus, RD Stevenson // Phys Med Rehabil Clin N Am. – 2020.- Vol. 31, N. 1. – P.25-37.

286. Kennedy, B. Oral Microbiota Development in Early Childhood / B. Kennedy, S. Peura, U. Hammar // Scientific Reports. – 2019. - Vol. 9, N. 1. – P. 19025.
287. Katzka, DA. A gastroenterologist's perspective on the role of barium esophagography in gastroesophageal reflux disease / DA Katzka // Abdom Radiol (NY). – 2018. – Vol. 43, N. 6. – P.1319-1322.
288. Khalil, SF. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases / SF Khalil, MS Mohktar, F Ibrahim // Sensors (Basel). - 2014.- Vol. 14, N. 6. – P.10895-928.
289. Kim, YS. Sex and Gender Differences in Gastroesophageal Reflux Disease / YS Kim, N Kim, GH Kim // J Neurogastroenterol Motil. – 2016. - Vol. 22, N. 4. – P.575-588.
290. Kirby, M. Nutrition and gastrointestinal tract assessment and management of children with dysphagia / M Kirby, RJ Noel // Semin Speech Lang. - 2007. – Vol. 28, N. 3. – P.180-9.
291. Kitchen Diet vs. Industrial Diets-Impact on Intestinal Barrier Parameters among Stroke Patients / M Czerwińska-Rogowska, K Skonieczna-Żydecka, K Kaseja [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2022. – Vol. 19, N.10. - P.6168.
292. Könönen, E. Oral Prevotella Species and Their Connection to Events of Clinical Relevance in Gastrointestinal and Respiratory Tracts / E. Könönen, U.K. Gursoy // Front Microbiol. – 2022. - Vol. 12. – P.798763.
293. Könönen, E. Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella, Fusobacterium, and other anaerobic Gram-negative rods / E. Könönen, G. Conrads, E. Nagy // In Manual of Clinical Microbiology, 10th ed. - P. 858–880.
294. Krakowiak, O. Mikroflora przewodu pokarmowego człowieka – znaczenie, rozwój, modyfikacje / O Krakowiak, R Nowak //Post Fitoter. – 2015. – Vol. 3. – P.193-200.
295. Kuriyan, R. Body composition techniques /R Kuriyan // Indian J Med Res. – 2018. - Vol. 148, N. 5. - P.648-658.

296. Lactobacillus plantarum TWK10 Supplementation Improves Exercise Performance and Increases Muscle Mass in Mice / YM Chen, L Wei, YS Chiu [et al.] // Nutrients. – 2016. – Vol. 8, N. 4. – P.205.
297. Laryngomalacia and Swallow Dysfunction / BL Scott, D Lam, C MacArthur // Ear Nose Throat J. – 2019. – Vol. 98, N. 10. – P.613-616.
298. Laurens, C. Exercise-Released Myokines in the Control of Energy Metabolism / C Laurens, A Bergouignan, C Moro // Front Physiol. – 2020. - Vol. 11. – P.91.
299. Leal, LG. Physical Exercise-Induced Myokines and Muscle-Adipose Tissue Crosstalk: A Review of Current Knowledge and the Implications for Health and Metabolic Diseases / LG Leal, MA Lopes, ML Batista // Front Physiol. – 2018. - Vol. 9. – P.1307.
300. Lawlor, CM. Diagnosis and Management of Pediatric Dysphagia: A Review / CM Lawlor, S Choi // JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. – 2020.- Vol. 146, N.2. – P.183-191.
301. Li, G. Mechanisms Involved in Gut Microbiota Regulation of Skeletal Muscle / G Li, B Jin, Z Fan // Oxid Med Cell Longev. – 2022. - Vol. 2022. P.2151191.
302. Li, Y. Risk factors associated with dysphagia after anterior surgery in treatment for multilevel cervical disorder with kyphosis / Y Li, F Wang, Y Shen // Medicine (Baltimore). – 2022. – Vol. 101, N. 31. – P.e30009.
303. Lim, W. Rheological Information of Pudding-Thick Liquids Prepared Using Commercial Food Thickeners Marketed in Korea for Dysphagic Patients According to the Manufacturers' Guidelines / W Lim, Y Jeong, B Yoo // Clin Nutr Res. – 2022. – Vol. 11, N. 1. – P.1-8.
304. Low muscle mass and strength in pediatrics patients: Why should we care? / CE Orsso, JRB Tibae, CLP Oliveira [et al.] // Clinical Nutrition. - 2019. - Vol. 38, N. 5. - P. 2002-2015.
305. Lower limb muscle volumes in bilateral spastic cerebral palsy. / JJ Noble, NR Fry, AP Lewis [et al.] // Brain Dev. – 2014. – Vol. 36, N. 4. – P.294-300.

306. Lucendo, AJ. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis: chances and limitations in the clinical practice / AJ Lucendo, J Molina-Infante // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. – 2020. – Vol. 14, N. 10. – P.941-952.
307. Madison, JM. Strategy for Food Reintroduction Following Empiric Elimination and Elemental Dietary Therapy in the Treatment of Eosinophilic Gastrointestinal Disorders / JM Madison, V Bhardwaj, M Braskett // Curr Gastroenterol Rep. - 2020. -Vol. 22, N. 5. – P.25.
308. Manickam, R. PPARs and Microbiota in Skeletal Muscle Health and Wasting / R Manickam, K Duszka, W Wahli // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21, N. 21. – P.8056.
309. Martínez de Zabarte Fernández, JM. Caregiver burden in patients with moderate-severe cerebral palsy. The influence of nutritional status / Martínez de Zabarte Fernández, Ros Arnal, Peña Segura [et al.] // An Pediatr (Engl Ed). – 2021. – Vol. 94, N. 5. – P.311-317.
310. Matsuo, K. Textural Changes by Mastication and Proper Food Texture for Patients with Oropharyngeal Dysphagia / K Matsuo, I Fujishima // Nutrients. – 2020. - Vol. 12, N. 6. – P.1613.
311. Mayer, EA. Gut/brain axis and the microbiota / EA Mayer, K Tillisch, A Gupta // Journal of Clinical Investigation. – 2015. -Vol. 125. – P.926–38. 42.
312. Meta-analysis of genome-wide DNA methylation and integrative omics of age in human skeletal muscle / S Voisin, M Jacques, S Landen [et al.] // J Cachexia Sarcopenia Muscle. – 2021. – Vol. 12, N. 4. – P.1064-1078.
313. Metagenome-wide association study of gut microbiome revealed potential microbial marker set for diagnosis of pediatric myasthenia gravis / P Liu, Y Jiang, S Gu [et al.]// BMC Med. – 2021. – Vol. 19, N. 1. – P.159.
314. Microbiota Quality and Mitochondrial Activity Link with Occurrence of Muscle Cramps in Hemodialysis Patients using Citrate Dialysate: A Pilot Study / PY Durand, C Nicco, D Serteyn [et al.] // Blood Purif. – 2018. - Vol. 46, N. 4. – P.301-308.

315. Miller, J. Upper Gastrointestinal Functional and Motility Disorders in Children / J Miller, J Khlevner, L Rodriguez // *Pediatr Clin North Am.* – 2021. – Vol. 68, N. 6. – P.1237-1253.
316. Minireview: Counting the Uncountable: Statistical Approaches to Estimating Microbial Diversity / JB Hughes, JJ Hellmann, TH Ricketts, BJM Bohannan // *Applied and environmental microbiology.* – 2001. – Vol. 67, N. 10. – P.4399–4406.
317. Mixed Fungal Biofilms: From Mycobiota to Devices, a New Challenge on Clinical Practice / PS Costa, A. Prado, NP Bagon [et al.] // *Microorganisms.* – 2022. – T. 10. – №. 9. – C. 1721.
318. Modifying the consistency of food and fluids for swallowing difficulties in dementia / E Flynn, CH Smith, CD Walsh, M Walshe // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2018. – Vol. 9, N. 9. – P.CD011077.
319. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. / EM Bik, PB Eckburg, SR Gill [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2006. – Vol. 103. – P.732–737.
320. Molyneux, E. Nutritional status in children with cerebral palsy: figuring out feeding / E Molyneux // *Dev Med Child Neurol.* – 2018. - Vol. 60, N. 9. – P.855.
321. Moreira Silva, H. Dysphagia lusoria: uncommon cause of dysphagia in children / Silva H Moreira, G Silva, R Lima // *Rev Esp Enferm Dig.* – 2018. – Vol. 110, N. 9. – P.600.
322. Moroco, AE. Pediatric Dysphagia / AE Moroco, NL Aaronson // *Pediatr Clin North Am.* – 2022. – Vol. 69, N. 2. – P.349-361.
323. Multifactorial Mechanism of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. Role of Physical Exercise, Microbiota and Myokines / J Bilski, P Pierzchalski, M Szczepanik [et al.] // *Cells.* – 2022. – Vol. 11, N. 1. – P.160.
324. Munoz-Persy, M. Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric patient: an evidence-based approach / M Munoz-Persy, AJ Lucendo // *Eur J Pediatr.* – 2018. – Vol. 177, N. 5. – P.649-663.

325. Muscle-bone crosstalk and potential therapies for sarco-osteoporosis / G Li, L Zhang, D Wang [et al.] // J Cell Biochem. – 2019. - Vol. 120, N. 9. – P.14262-14273.
326. Muscle strength is increased in mice that are colonized with microbiota from high-functioning older adults / RA Fielding, AR Reeves, R, Jasuja [et al.] // Exp Gerontol. – 2019. – Vol. 127. – P.110722.
327. Naive Bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy / Q Wang, G.M Garrity, JM Tiedje, JR Cole // Applied and Environmental Microbiology. – 2007. – Vol. 73, N. 16. – P.5261–5267.
328. Nardone, G. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? / G Nardone, D Compare // United European Gastroenterology Journal. - 2015. - Vol. 3, N. 3. – P. 255–260.
329. Nelson, JS. Surgery for Dysphagia Lusoria in Children. / JS Nelson, CG Hurtado, PD Wearden // Ann Thorac Surg. – 2020. – Vol. 109, N. 2. – P.e131-e133.
330. Neurogenesis and longevity signaling in young germ-free mice transplanted with the gut microbiota of old mice / P Kundu, HU Lee, I Garcia-Perez [et al.] // Sci Transl Med. – 2019. -Vol. 13, N. 11(518). – P. eaau4760.
331. Neuromuscular electrical stimulation for children with dysphagia: a systematic review / R Propp, PJ Gill, S Marcus [et al.] // BMJ Open. – 2022. – Vol. 12, N. 3. – P.e055124.
332. Noninvasive Biomarkers of Gut Barrier Function in Patients Suffering from Diarrhea Predominant-IBS: An Update / M Linsalata, G Riezzo, C Clemente [et al.] // Dis Markers. – 2020. – Vol. 2020.- P.2886268.- 12p.
333. Nutrition and the Gut Microbiota in 10- to 18-Month-Old Children Living in Urban Slums of Mumbai / SL Huey, L Jiang, MW Fedarko [et al.] // India. mSphere. - 2020. – Vol. 5, N. 5. – P. e00731-20.
334. Nutritional and microbiological quality of commercial and homemade blenderized whole food enteral diets for home-based enteral nutritional therapy in

adults / MMC Vieira, VFN Santos, A Bottoni [et al.] // Clin Nutr. – 2018. – Vol. 37, N. 1. – P. 177-181.

335. Nutritional/Growth Status in a Large Cohort of Medically Fragile Children Receiving Long-Term Enteral Nutrition Support / Z Khan, S Marinschek, K Pahsini [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. - 2016. - Vol. 62, N. 1. – P.157-60.

336. Nutritional assessment and intervention in children with cerebral palsy: a practical approach / E Scarpato, A Staiano, M Molteni [et al.] // Int J Food Sci Nutr. – 2017. – Vol. 68, N. 6. – P. 763-770.

337. Nutritional status and prevalence of dysphagia in cerebral palsy: Usefulness of the Eating and Drinking Ability Classification System scale and correlation with the degree of motor impairment according to the Gross Motor Function Classification System. Estado nutricional y prevalencia de disfagia en parálisis cerebral infantil. Utilidad del cribado mediante la escala Eating and Drinking Ability Classification System y su relación con el grado de afectación funcional según el Gross Motor Function Classification System / García Ron, A González Toboso, RM Bote Gascón [et al.] // Neurologia (Barcelona, Spain). - 2020. - S0213-4853(20)30044-X.

338. Nutritional support for a palliative patient with cerebral palsy / AN Zavyalova, SA Chuinyshena, OA Luzanova [et al.] // Clinical Nutrition ESPEN. - 2020. – Vol. 40. - P. 612-613.

339. Nutritional status of children with cerebral palsy attending rehabilitation centers / MLM Ruiz Brunner, ME Cieri, MP Rodriguez Marco [et al.] // Dev Med Child Neurol. – 2020. – Vol. 62, N. 12. – P.1383-1388.

340. Ong, JJ. Sensory characteristics of liquids thickened with commercial thickeners to levels specified in the International Dysphagia Diet Standardization Initiative (IDDSI) framework / JJ Ong, CM Steele, LM Duizer // Food Hydrocoll. – 2018. - Vol. 79. – P.208-217.

341. Oparaji, JA. Basics of Blenderized Tube Feeds: A Primer for Pediatric Primary Care Clinicians / JA Oparaji, T Sferra, S Sankararaman // Gastroenterology Res. – 2019. – Vol. 12, N. 3. – P.111-114.

342. Oral Food consumption and subgingival micoorganisms: Subgingival microbiota of gastrostomy tube-fed children and healthy control / C Chen, A Ashimoto, S Sangsurasak [et al.] // Jounral of Periodontology. – 1997. – Vol. 68. P.1163–1168.
343. Oral transit time in children with neurological impairment indicated for gastrostomy / PC Cola, D Afonso, CGR Baldelin [et al.] // Codas. – 2020. – Vol. 32, N. 2. -P. e20180248.
344. Oropharyngeal dysphagia in children with cerebral palsy KL: comparisons between a high- and low-resource country / KA Benfer, KA Weir, Bell [et al.] // Disabil Rehabil. – 2017. – Vol. 39, N. 23. – P. 2404-2412.
345. Outcomes for gastrostomy-fed children and their parents: qualitative findings from the 'Your Tube' study / J Maddison, J Taylor, M O'Neill [et al.] // Dev Med Child Neurol. – 2021. -Vol. 63, N. 9. - P.1099-1106.
346. Paediatric reference values for total psoas muscle area / E Lurz, H Patel, G Lebovic [et al.] // Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. - 2020. - Vol. 11, N. 2. - P. 405-414.
347. Pang, BPS. Mitochondria Homeostasis and Oxidant/Antioxidant Balance in Skeletal Muscle-Do Myokines Play a Role? / BPS Pang, WS Chan, CB Chan // Antioxidants (Basel). – 2021. – Vol. 10, N. 2. – P.179.
348. Park, J. Standard Recipes for the Preparation of Thickened Barium Liquids Used in the Diagnosis of Dysphagia / J Park, W Yoo, B Yoo // Clin Nutr Res. – 2019. – Vol. 8, N. 4. – P.265-271.
349. Parent perception of the impact of using thickened fluids in children with dysphagia / P Krummrich, B Kline, K Krival, M Rubin // Pediatr Pulmonol. – 2017. - Vol. 52, N. 11. – P. 1486-1494.
350. Parent-reported indicators for detecting feeding and swallowing difficulties and undernutrition in preschool-aged children with cerebral palsy / KA Benfer, KA Weir, RS,Ware [et al.] // Dev Med Child Neurol. – 2017. Vol. 59, N. 11. – P.1181-1187.

351. Patel, DA. Esophageal Motility Disorders: Current Approach to Diagnostics and Therapeutics / DA Patel, R Yadlapati, MF Vaezi // Gastroenterology. – 2022. Vol. 162, N. 6. – P.1617-1634.
352. Patient-reported outcome measures in dysphagia: a systematic review of instrument development and validation / DA, Patel, R Sharda, KL Hovis [et al.] // Dis Esophagus. – 2017. – Vol. 30, N. 5. P.1-23.
353. Pediatric Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing: Critical Analysis of Implementation and Future Perspectives / J Zang, JC Nienstedt, JC Koseki [et al.] // Dysphagia. – 2022. – Vol. 37, N. 3. – P.622-628.
354. Pediatric Sarcopenia: A Paradigm in the Overall Definition of Malnutrition in Children? / PH Ooi, S Thompson-Hodgetts, L Pritchard-Wiart [et al.] // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2020. – Vol. 44, N. 3. – P.407-418.
355. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy in Children and Adolescents: 15-Years' Experience of a Tertiary Center / JA Franco Neto, PMF Liu, TCN Queiroz [et al.] // Arq Gastroenterol. – 2021.- Vol. 58, N. 3. – P.281-288.
356. Percutaneous endoscopic gastrostomy; success and outcome of a novel modality for enteral nutrition / SAUH Haqqi, SZUI Farrukh, AS Dhedhi [et al.] // J Pak Med Assoc. – 2020. – Vol. 70, N. 10. – P.1795-1798.
357. Persistent Dysphagia Rate After Antireflux Surgery is Similar for Nissen Fundoplication and Partial Fundoplication / KV Walle, LM Funk, Y Xu [et al.] // J Surg Res. – 2019. – Vol. 235. – P.52-57.
358. Peterson, MD. Chronic disease risk among adults with cerebral palsy: the role of premature sarcopenia, obesity and sedentary behaviour / MD Peterson, PM Gordon, EA Hurvitz // Obes Rev. – 2013. – Vol. 14, N. 2. – P.171-82.
359. Phenotype assessment in neurologically impaired paediatric patients: Impact of a nutrition intervention protocol / V Katseni, E Vargiami, T Karagiozoglou-Lampoudi [et al.] // Clin Nutr. – 2021. -Vol. 40, N. 12. – P.5734-5741.
360. Phillips, G. Patient and carer experience of blended diet via gastrostomy: a qualitative study / G Phillips // J Hum Nutr Diet. – 2019. -Vol. 32, N. 3. - P.391-399.

361. Poddar, U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children / U Poddar // Paediatr Int Child Health. – 2019. – Vol. 39, N. 1 – P.7-12.
362. Porphyromonas gingivalis impairs glucose uptake in skeletal muscle associated with altering gut microbiota / K Watanabe, S Katagiri, H Takahashi [et al.] // FASEB J. – 2021. – Vol. 35, N. 2. – P.e21171.
363. PREDICT-CP: study protocol of implementation of comprehensive surveillance to predict outcomes for school-aged children with cerebral palsy / RN Boyd, PS Davies, J Ziviani [et al.] // BMJ open. – 2017. – Vol. 7, N. 7. – P. e014950.
364. Predicting respiratory hospital admissions in young people with cerebral palsy / AM Blackmore, N Bear, E Blair [et al.] // Arch Dis Child. – 2018. – Vol. 103, N. 12. – P. 1119-1124.
365. Prevalence and multicenter observational study on falls of hospitalized children and Italian, linguistic-cultural validation of the Humpty Dumpty Fall Scale. Collaborative Study Group TPF / D Ciofi, S Albolino, G Dagliana [et al.] // Prof Inferm. – 2020. – Vol. 73, N. 4. – P.296-304.
366. Prevalence of Feeding and Swallowing Disorders in Congenital Heart Disease: A Scoping Review / V Norman, L Zühlke, K Murray, B Morrow // Front Pediatr. – 2022. – Vol. 10. – P. 843023.
367. Previtali, EF. Dental Caries and Oral Hygiene in Children with Spastic Tetraparetic Dental Caries and Oral Hygiene in Children with Spastic Tetraparetic Cerebral Palsy Receiving Either Oral Feeding or Nutrition via Gastrostomy Cerebral Palsy Receiving Either Oral Feeding or Nutrition via Gastrostomy Tube / EF Previtali, MTBR Santos // Pesquisa brasileira em odontopediatria e clinica integrad. – 2009. – Vol. 9. – P.43–47.
368. Prokopidis, K. Mechanisms Linking the Gut-Muscle Axis with Muscle Protein Metabolism and Anabolic Resistance: Implications for Older Adults at Risk of Sarcopenia / K Prokopidis, E Chambers, M Ni Lochlainn, OC Witard // Front Physiol. – 2021. – Vol. 12. – P.770455.

369. Psychometric properties of gross motor assessment tools for children: a systematic review / A Griffiths, R Toohey, PE Morgan, AJ Spittle // BMJ Open. – 2018. – Vol. 8, N. 10. – P.e021734.
370. Pullens, B. Swallowing problems in children with a tracheostomy / B Pullens, M Streppel // Semin Pediatr Surg. – 2021. – Vol. 30, N. 3. – P.151053.
371. Quality of care in dysphagia patients: adaptation and validation of the Swedish SWAL-CARE questionnaire / J Hedström, M Johansson, C Olsson [et al.] // Health Qual Life Outcomes. – 2020. – Vol. 18, N. 1. – P. 316.
372. Quality and Mitochondrial Activity Link with Occurrence of Muscle Cramps in Hemodialysis Patients using Citrate Dialysate: A Pilot Study / PY Durand, C Nicco, D Serteyn [et al.] // Microbiota Blood Purif. - 2018. – Vol. 46, N. 4. – P.301-308.
373. Quantification of skeletal muscle mass: sarcopenia as a marker of overall health in children and adults / LA Gilligan, AJ Towbin, JR Dillman [et al.] // Pediatr Radiol. – 2020. – Vol. 50, N. 4. – P.455-464.
374. RBP4 activates antigen-presenting cells, leading to adipose tissue inflammation and systemic insulin resistance / PM Moraes-Vieira, MM Yore, PM Dwyer [et al.] // Cell Metab. - 2014. - Vol. 19, N. 3. - P. 512–526.
375. RBP-to-retinol ratio, but not total RBP, is elevated in patients with type 2 diabetes / C Erikstrup, OH Mortensen, A Nielsen [et al.] // Diabetes Obes. Metab. - 2009. - Vol. 11, N.3.- P. 204–212.
376. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Электронный ресурс] / R Foundation for Statistical Computing. - Vienna. – 2014. - Режим доступа: [https://www.scirp.org/\(S\(i43dyn45teexjx455qlt3d2q\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1622068](https://www.scirp.org/(S(i43dyn45teexjx455qlt3d2q))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1622068).
377. Reemergence of Blended Tube Feeding and Parent's Reported Experiences in Their Tube Fed Children / TW Johnson, AL Spurlock, L Epp [et al.] // J Altern Complement Med. – 2018. – Vol. 24, N. 4. – P.369-373.

378. Retinol binding protein 4 in relation to diet, inflammation, immunity, and cardiovascular diseases / F Zabetian-Targhi., MJ Mahmoudi, N Rezaei, M Mahmoudi // *Adv. Nutr.* - 2015. - Vol. 6, № 6. - P. 748–762.
379. Retinol-binding protein 4 induces inflammation in human endothelial cells by an NADPH oxidase-and nuclear factor kappa B-dependent and retinol-independent mechanism / KM Farjo, RA Farjo, S Halsey [et al.] // *Mol. Cell Biol.* - 2012. - Vol. 32, N. 24. - P. 5103–5115.
380. Retinol-binding protein 4 inhibits insulin signaling in adipocytes by inducing proinflammatory cytokines in macrophages through a c-Jun N-terminal kinase-and Toll-like receptor 4-dependent and retinol-independent mechanism / J Norseen, T Hosooka, A Hammarstedt [et al.] // *Mol. Cell Biol.* - 2012. - Vol. 32, N. 10. - P. 2010–2019.
381. Rheological and Textural Properties of Apple Pectin-Based Composite Formula with Xanthan Gum Modification for Preparation of Thickened Matrices with Dysphagia-Friendly Potential / H Yang, CC Tsai, JS Jiang, CC Hua // *Polymers* (Basel). – 2021. – Vol. 13, N. 6. – P.873.
382. Rheological Issues on Oropharyngeal Dysphagia / C Gallegos, M Turcanu, G Assegehegn, E Brito-de la Fuente // *Dysphagia*. – 2023. – Vol. 38, N.2 - P. 558-585.
383. Rivilsrud, MC. Cultural adaptation and validation of the Norwegian version of the swallowing quality of life questionnaire (SWAL-QOL) / MC Rivilsrud, M Kirmess, L Hartelius // *Health Qual Life Outcomes*. – 2019. – Vol. 17, N. 1. – P.179.
384. Role of Dietary Supplements and Probiotics in Modulating Microbiota and Bone Health: The Gut-Bone Axis / A de Sire, R de Sire, C Curci [et al.] // *Cells*. – 2022. - Vol. 11, N. 4. – P.743.
385. Role of Myokines in Myositis Pathogenesis and Their Potential to be New Therapeutic Targets in Idiopathic Inflammatory Myopathies / V Mageriu, E Manole, AE Bastian, F Staniceanu // *J Immunol Res.* – 2020. - Vol. 2020. – P.9079083.

386. Safer, U. Evaluation of Sarcopenia in Children / U Safer, M Kaplan, V Binay Safer // J Surg Res. – 2019. – Vol. 237. - P. 112.
387. Sahasakul, Y. Different impacts of purified and nonpurified diets on microbiota and toll-like receptors in the mouse stomach / Y. Sahasakul, N Takemura, K Sonoyama // Biosci Biotechnol Biochem. – 2012. - Vol. 76. – P. 1728–1732.
388. Same exposure but two radically different responses to antibiotics: resilience of the salivary microbiome versus long-term microbial shifts in feces / E Zaura, BW Brandt, M de Mattos [et al.] // MBio. – 2015. – Vol. 6. – P.e01693-15.
389. Sarcopenia and Cognitive Function: Role of Myokines in Muscle Brain Cross-Talk / L Scisciola, RA Fontanella, Surina, V Cataldo [et al.] // Life (Basel). – 2021. – Vol. 11, N. 2. – P.173.
390. Sarcopenia and Muscle Aging: A Brief Overview / T Dao, AE Green, YA Kim [et al.] // Endocrinol Metab (Seoul). – 2020. – Vol. 35, N. 4. – P. 716-732.
391. Sarcopenia among Adults with Cerebral Palsy in South Korea / I Jeon, MS Bang, JY Lim [et al.] // PM R. – 2019. – Vol. 11, N. 12.- P. 1296-1301.
392. Sarcopenia, Cerebral Palsy, and Botulinum Toxin Type A / Iqbal HSc Multani, Jamil MSc Manji, Min Jia Tang [et al] // JBJS Reviews: August 2019 – Vol. 7 - N. 8. – P. e4.
393. Sarcopenia in children with perforated appendicitis / JJ López, JN Cooper, B Albert [et al.] // J Surg Res. – 2017. – Vol. 220. – P. 1-5.
394. Sarcopenic Dysphagia: A Narrative Review from Diagnosis to Intervention / KC Chen, Y Jeng, WT Wu [et al.] // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, N. 11. – P.4043.
395. Sarcopenia in critically ill children: A bedside assessment using point-of-care ultrasound and anthropometry / RS de Figueiredo, RJN Nogueira, AMM Springer [et al.] // Clin Nutr. – 2021. – Vol. 40, N. 8. - P. 4871-4877.
396. Screening and evaluation tools of dysphagia in children with neuromuscular diseases: a systematic review / N Audag, C Goubau, M Toussaint, G Reyhler // Dev Med Child Neurol. – 2017. – Vol. 59, N. 6. – P.591-596.

397. Sensory characteristics of liquids thickened with commercial thickeners to levels specified in the International Dysphagia Diet Standardization Initiative (IDDSI) framework / JJ Ong, CM Steele, LM Duizer // Food Hydrocoll. – 2018. – Vol. 79. – P. 208-217.
398. Severinsen, MCK. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines / MCK Severinsen, BK Pedersen // Endocr Rev. – 2020. -Vol. 41, N. 4. – P. 594-609.
399. Short-chain fatty acids as potential regulators of skeletal muscle metabolism and function / J Frampton, KG Murphy, G Frost, ES Chambers // Nat Metab. – 2020. – Vol. 2, N. 9. - P. 840-848.
400. Skeletal muscle-gut axis: emerging mechanisms of sarcopenia for intestinal and extra intestinal diseases / R de Sire, G Rizzatti, F Ingravalle [et al.] // Minerva Gastroenterol Dietol. – 2018. – Vol. 64, N. 4. – P. 351-362.
401. Snik, DAC. Criterion validity of assessment methods to estimate body composition in children with cerebral palsy: A systematic review / DAC Snik, NM de Roos // Ann Phys Rehabil Med. – 2021. – Vol. 64, N. 3. – P. 101271.
402. Spontaneous Swallowing Frequency, Dysphagia, and Drooling in Children with Cerebral Palsy / MA Crary, GD Carnaby, L Mathijs [et al.] // Arch Phys Med Rehabil. – 2022. – Vol. 103, N. 3. – P. 451-458.
403. Static endoscopic swallow evaluation in children / KD Meister, T Okland, A Johnson [et al.] // Laryngoscope. – 2020. – Vol. 130, N. 6. – P. 1590-1594.
404. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study / J Molina-Infante, Á Arias, J Alcedo [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2018. – Vol. 141, N. 4. – P. 1365-1372.
405. Stewart, A. Thickened liquids: do they still have a place in the paediatric dysphagia toolkit? / A Stewart, S Burr // Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. – 2021. -Vol. 29, N. 3. – P. 194-199.
406. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer / F Aviles-Jimenez, F

Vazquez-Jimenez, R Medrano-Guzman [et al.] // Sci Rep. – 2014. – Vol.4. – P.4202.

407. Structural airway abnormalities contribute to dysphagia in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula / KJ Baxter, LM Baxter, AM Landry [et al.] // J Pediatr Surg. – 2018. – Vol. 53, N. 9. – P. 1655-1659.
408. Surana, LNK. Deciphering the tête-à-tête between the microbiota and the immune system / LNK Surana., DL Kasper // Journal of Clinical Investigation. – 2014. – Vol. 124, N. 10. – P.4197-4203.
409. Suriano, F. Gut microbiota and regulation of myokine-adipokine function / F Suriano, M Van Hul, PD Cani // Curr Opin Pharmacol. – 2020. – Vol. 52. – P.9-17.
410. Swallowing, Oral Motor, Motor Speech, and Language Impairments Following Acute Pediatric Ischemic Stroke / V Sherman, R Martino, I Bhathal [et al.] // Stroke. – 2021. -Vol. 52, N. 4. – P. 1309-1318.
411. Systematic Process for Weaning Children with Aspiration from Thickened Fluids / NE Wolter, K Hernandez, AL Irace [et al.] // JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. – 2018. – Vol. 144, N. 1. – P. 51-56.
412. Systematic review of validated parent-reported questionnaires assessing swallowing dysfunction in otherwise healthy infants and toddlers / A Baqays, J Zenke, S Campbell [et al.] // J Otolaryngol Head Neck Surg. – 2021. - Vol. 50, N. 1. – P. 68.
413. Tang, MJ. Botulinum Toxin A and Osteosarcopenia in Experimental Animals: A Scoping Review / MJ Tang, HK Graham, KE Davidson // Toxins (Basel). – 2021. – Vol. 13, N. 3. – P. 213.
414. Texture-Modified Food for Dysphagic Patients: A Comprehensive Review / Raheem D, Carrascosa C, Ramos F [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2021. – Vol. 18, N. 10. – P. 5125.
415. The Effect of Athletes' Probiotic Intake May Depend on Protein and Dietary Fiber Intake / J Son, LG Jang, BY Kim [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, N. 10. – P. 2947.

416. The Effects of Lifestyle and Diet on Gut Microbiota Composition, Inflammation and Muscle Performance in Our Aging Society / B Strasser, M Wolters, C Weyh [et al.] // Nutrients. – 2021. - Vol. 13, N. 6. – P. 2045.
417. The Effects of Pro-, Pre-, and Synbiotics on Muscle Wasting, a Systematic Review-Gut Permeability as Potential Treatment Target / SJ van Krimpen, FAC Jansen, VL Ottenheim [et al.]. // Nutrients. – 2021. - Vol. 13, N. 4. – P. 1115.
418. The effect of proton pump inhibitors on the human microbiota / BJ Vesper, A Jawdi, KW Altman [et al.] // Curr Drug Metab. – 2009. – Vol. 10. – P. 84–89.
419. The impact of dysphagia on quality of life in stroke patients / DY Kim, HS Park, SW Park, JH Kim // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99, N. 34. – P. e21795.
420. The gut microbiota influences skeletal muscle mass and function in mice / S Lahiri, H Kim, I Garcia-Perez [et al.] // Sci Transl Med. – 2019. - Vol. 24, N. 11(502) - P. 5662.
421. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota / C Milani, S Duranti, F Bottacini [et al.] // Microbiol Mol Biol Rev. – 2017. – Vol. 81, N.4. – P.e00036-17.
422. The Gut-Muscle Axis in Older Subjects with Low Muscle Mass and Performance: A Proof-of-Concept Study Exploring Fecal Microbiota Composition and Function with Shotgun Metagenomics Sequencing / A Ticinesi, L Mancabelli, S Tagliaferri [et al.] // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21, N. 23. – P. 8946.
423. The human oral microbiome / FE Dewhirst, T Chen, J Izard [et al.] // J. Bacteriol. – 2010. – Vol. 192, N. 19. – P.5002–17.
424. The impact of modification techniques on the rheological properties of dysphagia foods and liquids / M de Villiers, B Hanson, L Moodley, M Pillay // J Texture Stud. – 2020. – Vol. 51, N. 1. – P. 154-168.
425. The Impact of Vegan and Vegetarian Diets on Physical Performance and Molecular Signaling in Skeletal Muscle / A Pohl, F Schünemann, K Bersiner, S Gehlert // Nutrients. – 2021. - Vol. 13, N. 11. – P.3884.

426. The Influence of Maternal-Foetal Parameters on Concentrations of Zonulin and Calprotectin in the Blood and Stool of Healthy Newborns during the First Seven Days of Life. An Observational Prospective Cohort Study / B Łoniewska, D Węgrzyn, K Adamek [et al.] // J Clin Med. – 2019. – Vol. 8, N. 4. – P. 473.
427. The microbiome of the stomach in children fed through a gastrostomy / Y. Kuznetsova, A Zavyalova, V. Dudurich [et al.] // World of Microbiome. - 2022. - P. 104.
428. The parental experience and perceptions of blenderized tube feeding for children with medical complexity / J Soscia, S Adams, E Cohen [et al.] // Paediatr Child Health. – 2021. -Vol. 26, N. 8. – P. 462-469.
429. The Potential Impact of Probiotics on the Gut Microbiome of Athletes / L Wosinska, PD Cotter, O O'Sullivan, C Guinane // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, N. 10. – P. 2270.
430. The Prebiotic Effects of Oats on Blood Lipids, Gut Microbiota, and Short-Chain Fatty Acids in Mildly Hypercholesterolemic Subjects Compared with Rice: A Randomized, Controlled Trial / D Xu, M Feng, Y Chu [et al.] // Front Immunol. – 2021. - Vol. 12. – P. 787797.
431. The Relationship Between Body Composition and Muscle Tone in Children with Cerebral Palsy: A Case-Control Study / P Więch, A Ćwirlej-Sozańska, A Wiśniowska-Szurlej [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, N. 3. – P.864.
432. The role of diet quality and dietary patterns in predicting muscle mass and function in men over a 15-year period / JA Davis, M Mohebbi, F Collier [et al.] // Osteoporos Int. – 2021. - Vol. 32, N. 11. – P. 2193-2203.
433. The role of gut microbiota in bone homeostasis / J Behera, J Ison, SC Tyagi, N Tyagi // Bone. – 2020. – Vol. 135. – P. 115317.
434. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools / C Quast, E Pruesse, P Yilmaz [et al.] // Nucleic Acids Research. – 2013. – Vol. 41. – P. D590–D596.
435. Therapeutic Effect, Rheological Properties and  $\alpha$ -Amylase Resistance of a New Mixed Starch and Xanthan Gum Thickener on Four Different Phenotypes of

- Patients with Oropharyngeal Dysphagia / O Ortega, M Bolívar-Prados, V Arreola, [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, N. 6. – P. 1873.
436. Thickened Formulas Used for Infants with Dysphagia: Influence of Time and Temperature / V Ng, H Bogaardt, G Tzannes [et al.] // Dysphagia. – 2022. - Vol.37, N.4. – P. 923-932.
437. Thickened Liquids Using Pureed Foods for Children with Dysphagia: IDDSI and Rheology Measurements / L Brooks, J Liao, J Ford, [et al.] // Dysphagia. – 2022. – Vol. 37, N. 3. – P. 578-590.
438. Through Thick and Thin: The In Vitro Effects of Thickeners on Infant Feed Viscosity / JK Koo, A Narvasa, L Bode, JH Kim // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2019. – Vol. 69, N. 5. – P. e122-e128.
439. Thyrotoxic Dysphagia in a Child / R Rajendiran, P Semwal, K Joshi [et al.] // Indian J Pediatr. – 2021. – Vol. 88, N. 10. – P. 1046.
440. Top-ten tips for managing nutritional issues and gastrointestinal symptoms in children with neurological impairment / V Dipasquale, F Gottrand, PB Sullivan, C Romano // Ital J Pediatr. – 2020. – Vol. 46, N. 1. – P. 35.
441. Total and regional body fat status among children and young people with cerebral palsy: A scoping review / DG Whitney, P Gross-Richmond, EA Hurvitz, MD Peterson // Clin Obes. – 2019. – Vol. 9, N. 5. – P. e12327.
442. Trabecular bone score in adults with cerebral palsy. / A Trinh, P Wong, MC Fahey [et al.] // Bone. – 2018. -Vol. 117. – P. 1-5.
443. Tremaroli, V. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism / V Tremaroli, F Backhed // Nature. – 2012. – Vol. 489. – P. 242–249.
444. Trollip, A. Parental Perspectives on Blenderized Tube Feeds for Children Requiring Supplemental Nutrition / A Trollip, R Lindeback, K Banerjee // Nutr Clin Pract. – 2020. -Vol. 35, N. 3. - P. 471-478.
445. Tutor, JD. Dysphagia and Chronic Pulmonary Aspiration in Children / JD Tutor // Pediatr Rev. – 2020. – Vol. 41, N. 5. – P. 236-244.
446. Umay, E. Is sensory-level electrical stimulation effective in cerebral palsy children with dysphagia? A randomized controlled clinical trial / E Umay, E

Gurcay, EA Ozturk, E Unlu Akyuz // Acta Neurol Belg. – 2020. – Vol. 120, N. 5. – P.1097-1105.

447. Understanding the gut microbiota and sarcopenia: a systematic review / Liu C, Cheung WH, Li J [et al.] // J Cachexia Sarcopenia Muscle. – 2021. – Vol. 12, N. 6. – P.1393-1407.

448. Ungureanu, S. Twenty Years of Antireflux Surgery. Retrospective of a Laparoscopic Surgery Center / S Ungureanu, N Șipitco, D Fosa // Chirurgia (Bucur). – 2022. - Vol. 117, N. 2. – P. 187-197.

449. Use of Blenderized Tube Feeding in Adult and Pediatric Home Enteral Nutrition Patients / L Epp, L Lammert, N Vallumsetla [et al.] // Nutr Clin Pract. – 2017. – Vol. 32, N. 2. - P.201-205.

450. Utility of specific bioelectrical impedance vector analysis for the assessment of body composition in children / JC Wells, JE Williams, LC Ward, MS Fewtrell // Clin Nutr. – 2021. – Vol. 40, N. 3. – P. 1147-1154.

451. Validation and Cultural Adaptation of an Arabic Version of Pediatric Eating Assessment Tool (Pedi-EAT-10<sub>Arabic</sub>) / SM Adel, AH Gaafar, N Fasseeh [et al.] // Dysphagia. – 2022. – Vol. 11. – P. 1–11.

452. Walker, M.M. Bacteria and pathogenesis of disease in the upper gastrointestinal tract: Beyond the era of Helicobacter pylori / MM Walker, NJ Talley // Aliment Pharmacol Ther. – 2014. – Vol. 39. – P. 767–779.

453. Wallenborn, JT. Intestinal microbiota research from a global perspective / JT Wallenborn, P Vonaesch // Gastroenterol Rep (Oxf). – 2022. - Vol. 11. – P.10: goac010.

454. Watson, MD. Evidence for the Contribution of Gut Microbiota to Age-Related Anabolic Resistance / MD Watson, BL Cross, GJ Grosicki // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, N. 2. – P. 706.

455. Wells, JCK. Bodycomposition of children with moderate and severe undernutrition and after treatment: a narrative review / JCK Wells // BMC Med. – 2019. – Vol. 17, N. 1. – P. 215.

456. Weston, S. Determining Viscosity of Blenderized Formula: A Novel Approach Using the International Dysphagia Diet Standardisation Initiative Framework JPEN / S Weston, T Clarke // J Parenter Enteral Nutr. – 2020. – Vol. 44, N. 6. – P. 1140-1143.
457. What are parents' perceptions related to barriers in diagnosing swallowing dysfunction in children? A grounded theory approach / A Baqays, M Rashid, W Johannsen [et al.] // BMJ Open. – 2021. - Vol. 11, N. 3. – P. e041591.
458. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis / AJ Cruz-Jentoft, G Bahat, J Bauer [et al.] //Age Ageing. – 2019. – Vol. 48, N. 1. – P. 16-31.
459. Wu, SE. Detrimental relevance of Helicobacter pylori infection with sarcopenia / SE Wu, WL Chen // Gut Pathog. – 2021. - Vol. 13, N. 1. – P. 67.
460. Wu, XS. The Effectiveness of International Dysphagia Diet Standardization Initiative-Tailored Interventions on Staff Knowledge and Texture-Modified Diet Compliance in Aged Care Facilities: A Pre-Post Study / XS Wu, A Miles, A Braakhuis // Curr Dev Nutr. – 2022. – Vol. 6, N. 4. – P. nzac032.
461. Wu, WM. Microbiota in the stomach: New insights / WM Wu., YS Yang, LH Peng // J. Dig. Dis. – 2014. – Vol. 15. – P. 54–61.
462. Yadlapati, R. Consensus Conference Participants. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review / R Yadlapati, CP Gyawali, JE Pandolfino // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2022. – Vol. 20, N. 5. – P. 984-994.e1.
463. Yang, I. Survival in hostile territory: The microbiota of the stomach / I Yang., S Nell., S Suerbaum // FEMS Microbiol Rev. – 2013. – Vol. 37. – P. 736–761.
464. Yi, DY. Human Breast Milk Composition and Function in Human Health: From Nutritional Components to Microbiome and MicroRNAs / DY Yi, SY Kim. // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, N. 9. – P. 3094.

465. Yi, YG. Emerging Issues in Cerebral Palsy Associated with Aging: A Physiatrist Perspective / YG Yi, SH Jung, MS Bang // Ann Rehabil Med. – 2019. – Vol. 43, N. 3. – P. 241-249.
466. Yi, YG. Psychometrics of the Functional Oral Intake Scale for Children with Dysphagia / YG Yi, HI Shin // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2020. - Vol. 71, N. 5. – P.686-691.
467. Yoon, SN, Rheological Behaviors of Thickened Infant Formula Prepared with Xanthan Gum-Based Food Thickeners for Dysphagic Infants / SN Yoon, B Yoo // Dysphagia. – 2017. – Vol. 32, N. 3. – P. 454-462.
468. 'Your Tube': the role of different diets in children who are gastrostomy fed: protocol for a mixed methods exploratory sequential study / J Taylor, M O'Neill, J Maddison [et al.] // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9, N. 10. - P. e033831.
469. Zavyalova, AN. Physical development, nutritional status and gastroenterological problems in children with cerebral palsy / A.N Zavyalova, A.V Gostimskii, A.A Afanasyeva // Clinical Nutrition ESPEN. - 2019. - Vol. 38, № S1. - P. S106.
470. Zhao, J. A Narrative Review of Gut-Muscle Axis and Sarcopenia: The Potential Role of Gut Microbiota / J Zhao, Y Huang, X Yu // Int J Gen Med. – 2021. - Vol. 14. – P. 1263-1273.

## Приложение А

**Таблица 1 - Классификация способности принятия пищи и жидкости (Eating And Drinking Ability Classification System) Шкала EDACS**

Легкая дисфагия	Средняя степень дисфагии, необходимо загущение жидкостей	Тяжелая степень дисфагии, переход к «tube feed»		
1 уровень	2 уровень	3 уровень	4 уровень	5 уровень
ест и пьет эффективно и безопасно	ест и пьет безопасно, но с некоторыми ограничениями эффективности	ест и пьет с некоторыми ограничениями и безопасности	ест и пьет с существенными ограничениями безопасности	невозможность безопасной еды и питья, должно быть рассмотрено зондовое кормление, чтобы обеспечить питание
еда разнообразна по текстуре	предпочитает определенную консистенцию продуктов	ест пюре и протертую пищу, может кусать и жевать пищу мягкой консистенции	ест пюрированную или тщательно протертую пищу	дискоординация дыхания и глотания между собой исключает возможность глотания
губы смыкаются при жевании	возможность жевания с открытым ртом	пьёт из открытой чашки, пьет из чашки с крышечкой с носиком, которые управляют потоком жидкости	самостоятельно пить не может, требуется достаточно времени между глотками	дискоординация открытия рта и движений языка
удержание большого количества пищи во рту	кашель при большом объеме жидкости в ротовой полости;	пьёт густую жидкость более легко, чем негустую, для этого потребуется больше времени между глотками	глотает кусочки пищи целиком, не пережевывая	аспирации и удушья высоко вероятны в процессе кормления
испытывают затруднения при пережевывании пищи	липкая и комбинированная пища могут вызывать проблемы с кусанием и требовать	может закашляться или поперхнуться, если в ротовой полости будет находиться	иногда возникают затруднения с координацией процессов дыхания и глотания между собой, что может	ограничено количество предпочитаемых (по вкусу и запаху) продуктов

	усиления процессов жевания	большое количество жидкости или она будет поступать с большой скоростью	привести к аспирации	
при употреблении сложной текстуры продукта покашливание и поперхивание	утомление в процессе приема пищи сопровождается кашлем и поперхиванием	большие комки пищи требуют усиленной работы жевательных мышц и могут привести к аспирации и удушью; требуется использовать определенную консистенцию и объем пищи, чтобы снизить риск аспирации	требуется определенная консистенция (жидкая) пищи, специальная техника вскармливания, квалификация ухаживающих лиц, позиционирование и вспомогательные средства для увеличения безопасности и эффективности кормления	
свободное передвижение пищи в ротовой полости из одной стороны в другую	пищевой комок в ротовой полости перемещается с помощью языка;	с трудом перемещает комок в ротовой полости	пюрированная пища и жидкость вытекают из полости рта	
не сохраняется остатков пищи на зубах, щеках и языке;	скопление пищи на поверхности зубов, между щеками и языком	скопление пищи на поверхности зубов, между щеками и языком	еда может оставаться на поверхности зубов, небе, между зубами и деснами	вред от традиционного кормления очевиден, необходимо зондовое кормление
прием пищи не занимает длительный период	удлинение времени приема пищи	если еда требует жевания, устает и время приема пищи удлиняется	нуждаются в дополнительном зондовом кормлении	-

## Приложение Б.

**Таблица 2 - Шкала GMFCS. Классификация умений и навыков детей в зависимости от возраста и уровня больших моторных функций**

<b>ВОЗРАСТ ДО 2-Х ЛЕТ</b>				
<b>GMFCS 1</b>	<b>GMFCS 2</b>	<b>GMFCS 3</b>	<b>GMFCS 4</b>	<b>GMFCS 5</b>
Младенцы могут самостоятельно садиться и вставать из положения сидя, сидя на полу, их руки свободны для манипуляций с предметами. Младенцы ползают, используя руки и колени, могут подтянуться, чтобы встать, сделать несколько шагов, держась за мебель. Младенцы в возрасте от 18 месяцев до 2 лет ходят самостоятельно, не нуждаясь в использовании вспомогательных устройств для передвижения.	Младенцы удерживаются, сидя на полу, но могут нуждаться в использовании рук для балансировки. Младенцы ползают на животе или ползают с использованием рук и колен. Младенцы могут подтянуться, чтобы встать и шагать, держась за мебель.	Младенцы удерживаются, сидя на полу, когда их нижняя часть спины поддерживается. Они переворачиваются и ползут на животе.	Младенцы удерживают голову, но нуждаются в поддержке туловища в положении сидя на полу. Они могут переворачиваться на спину и на живот.	Физические нарушения ограничивают произвольный контроль движений. Младенцы не удерживают голову и туловище против градиента тяжести в положении на животе и сидя. Они нуждаются в помощи взрослого, чтобы перевернуться.

**ВОЗРАСТ ОТ 2-Х ДО 4-Х ЛЕТ**

<b>GMFCS 1</b>	<b>GMFCS 2</b>	<b>GMFCS 3</b>	<b>GMFCS 4</b>	<b>GMFCS 5</b>
Дети сидят на полу, не опираясь на руки и не держась руками за опору. Руки остаются свободными.	Дети могут сидеть на полу, но у них могут возникнуть трудности с балансировкой, когда обе их руки заняты манипуляциями предметами.	Дети удерживаются, сидя на полу часто по типу «W-сидения» (сидят между согнутыми и ротированными внутрь бедрами и	Дети, посаженные на пол, могут сидеть, но не в состоянии удерживать равновесие без помощи своих рук. Они часто	Физические нарушения ограничивают самостоятельный контроль движений и возможность удерживать голову и туловище против градиента тяжести.

<p>для манипуляций предметами. Садятся на пол, встают с пола и стоят без помощи взрослых. Дети предпочитают ходьбу как основной способ передвижения, не нуждаясь при этом в каких-либо вспомогательных устройствах.</p>	<p>Садятся и встают с пола без помощи взрослых. Дети, подтягиваясь, могут встать на твердой поверхности. Дети ползают на четвереньках реципрокным (возвратно-поступательным) способом, передвигаются, держась за мебель. При ходьбе используют вспомогательные приспособления для передвижения. Ползание, передвижение вдоль опоры и ходьба являются преимущественными способами передвижения.</p>	<p>коленями), и могут нуждаться в помощи взрослого для сидения. Дети ползают на животе или на четвереньках (часто не возвратно-поступательным способом), что является преимущественным способом передвижения. Дети могут подтянуться, чтобы встать на устойчивой поверхности и передвигаться на короткие дистанции. Дети могут проходить короткие расстояния в помещении, используя ручные приспособления для передвижения (ходунки) и помочь взрослых для поворотов и управления движением.</p>	<p>нуждаются в специальных приспособлениях для сидения и стояния. Самостоятельно передвигаются на короткие дистанции (в пределах комнаты) с помощью перекатывания, ползания на животе или на четвереньках, не используя возвратно-поступательный способ.</p>	<p>Все области моторных функций ограничены. Функциональные ограничения сидения и стояния не могут полностью компенсироваться использованием вспомогательных устройств и поддерживающих технологий. На 5-м уровне дети не могут самостоятельно двигаться и в основном перевозятся другим лицом. Некоторые дети достигают самостоятельной мобильности с использованием моторизированной высокотехнологичной коляски.</p>
---	--	--	--	--

#### ВОЗРАСТ ОТ 4-Х ДО 6-ТИ ЛЕТ

GMFCS 1	GMFCS 2	GMFCS 3	GMFCS 4	GMFCS 5
<p>Дети легко садятся и встают с кресла без помощи рук. Могут сами вставать из положения сидя на полу и из кресла без использования</p>	<p>Дети сидят в кресле с обеими свободными для манипулирования предметами руками. Дети встают из положения сидя с пола и кресла, но часто нуждаются в устойчивой</p>	<p>Дети сидят на стуле, но нуждаются в специальных приспособлениях для удержания туловища и максимального высвобождения рук. Дети могут сесть и встать с</p>	<p>Дети сидят на стуле, но нуждаются в специальных приспособлениях для удержания туловища и максимального высвобождения рук. Дети могут сесть и встать с</p>	<p>Физические нарушения ограничивают самостоятельный контроль движений и удержание головы и туловища против градиента тяжести. Все моторные функции ограничены.</p>

поддержки окружающих предметов. Дети ходят внутри и вне помещений, поднимаются по лестнице. Способны прыгать и бегать.	поверхности, чтобы опереться или оттолкнуться руками. Дети ходят сами, не нуждаясь в ручных приспособлениях для передвижения в помещении и на короткие расстояния по горизонтальной поверхности вне дома. Дети поднимаются по лестнице, держась за перила, но не в состоянии бегать и прыгать.	кресла с помощью взрослого, либо подтянувшись или опершись на устойчивую поверхность. Дети могут в лучшем случае ходить на короткие расстояния при помощи ходунков и под наблюдением взрослого, но часто испытывают трудности с балансировкой на неровных поверхностях и при поворотах. В общественных местах их перевозят. Дети могут научиться передвигаться в моторизированном кресле.	кресла с помощью взрослого, либо подтянувшись или опершись на устойчивую поверхность. Дети могут в лучшем случае ходить на короткие расстояния при помощи ходунков и под наблюдением взрослого, но часто испытывают трудности с балансировкой на неровных поверхностях и при поворотах. В общественных местах их перевозят. Дети могут научиться передвигаться в моторизированном кресле.	Функциональные ограничения в положении сидя и стоя полностью не компенсируются использованием специальных адаптивных устройств вспомогательных технологий. На 5-м уровне дети не могут передвигаться независимо, их всегда перевозят. Некоторые дети могут достигнуть самостоятельной мобильности, используя высокотехнологичные электрические инвалидные кресла.
--	--	---	---	---

#### ВОЗРАСТ ОТ 6-ТИ ДО 12 -ТИ ЛЕТ

GMFCS 1	GMFCS 2	GMFCS 3	GMFCS 4	GMFCS 5
Дети ходят дома, в школе, вне помещений и в общественных местах. Дети способны переступать через бордюры, не пользуясь физической помощью другого человека; могут подниматься по лестнице,	Дети ходят в любой окружающей обстановке. Они могут испытывать трудности при ходьбе на большие расстояния и в балансировке на неровных поверхностях, склонах, в людных местах, закрытых пространствах и во время переноски	Дети ходят, как правило, используя ручные приспособления для передвижения в помещениях. В положении сидя дети могут нуждаться в ремне для удерживания таза и поддержания равновесия. Для подъема из положения сидя на стуле или на	В большинстве случаев дети передвигаются с физической помощью другого человека или с помощью моторизированного средства передвижения. Они нуждаются в адаптации сидения с фиксацией таза и туловища, а также в физической помощи другого	В большинстве случаев ребенка перевозят в ручном инвалидном кресле. Дети ограничены в способности удерживать голову и туловище против гравитации тяжести, не могут контролировать движения рук и ног. Вспомогательные технологии используются для лучшего

<p>не используя перила. Дети способны выполнять бег и прыжки, но скорость, балансировка и координация движений у них ограничены. Дети могут участвовать в физической активности и спортивных играх по их персональному выбору и в зависимости от факторов окружающей среды.</p>	<p>предметов. Дети поднимаются и спускаются по лестнице, держась за перила или с помощью взрослых, если перила отсутствуют. На открытых пространствах и в общественных местах дети могут ходить с помощью взрослого, используя ручные приспособления для передвижения или пользуясь колесными средствами передвижения на большие дистанции. Дети в лучшем случае имеют минимальные возможности выполнять бег и прыжки. Физические ограничения в больших моторных функциях могут требовать адаптированного (упрощенного) участия детей в физической активности и спортивных играх.</p>	<p>полу требуется физическая помощь или опорная поверхность. При перемещении на большие расстояния дети используют колесные средства передвижения. Дети могут подниматься и спускаться по лестнице, держась за перила под наблюдением взрослого или с физической помощью другого человека. Ограничения в ходьбе могут потребовать специальной адаптации для участия в физической активности и спортивных играх, включая колесные средства передвижения (ручные или моторизированные).</p>	<p>человека для большинства перемещений. Дома дети передвигаются на полу перекатыванием или ползанием, ходят на короткие расстояния, используя физическую помощь, или используют моторизированные средства передвижения. Дети могут передвигаться в ходунках, поддерживающих туловище, дома и в школе. В школе, на открытых пространствах и в общественных местах детей перевозят в ручном инвалидном кресле или используют моторизированные коляски. Ограничения в передвижении требуют адаптации для участия в физической активности и спортивных играх, а именно физической помощи или использования моторизированного средства передвижения.</p>	<p>удержания головы, сидения, стояния и обеспечения мобильности. Однако полная компенсация ограничений приспособлениями невозможна. Перемещение ребенка требует физической помощи взрослого. Дома дети могут перемещаться на короткие расстояния по полу или переноситься взрослыми. Дети могут достигать мобильности, используя высокотехнологичные электрические инвалидные кресла с контролем посадки. Ограничения подвижности требуют адаптации для участия в физической активности и спортивных играх, включая физическую помощь другого человека или использования моторизированного средства передвижения.</p>
---	---	---	--	---

**ВОЗРАСТ ОТ 12-ТИ ДО 18-ТИ ЛЕТ**

<b>GMFCS 1</b>	<b>GMFCS 2</b>	<b>GMFCS 3</b>	<b>GMFCS 4</b>	<b>GMFCS 5</b>
<p>Подростки ходят по дому, в школе, на улице и в общественных местах. Они могут переступать через бордюры без физической помощи, пользоваться лестницей, не держась за перила.</p> <p>Подростки способны выполнять бег и прыжки, но скорость, балансировка и координация движений могут быть ограничены.</p> <p>Подростки могут принимать участие в физической активности и спортивных играх по собственному выбору и в зависимости от действия факторов окружающей среды.</p>	<p>Подростки ходят в большинстве ситуаций.</p> <p>Факторы окружающей среды (такие как неровные поверхности, склоны, большие расстояния, временные требования, погода, восприятие сверстников) и персональный выбор влияют на выбор метода передвижения. В школе или на работе подросток может ходить, используя ручные вспомогательные приспособления для безопасного передвижения. На открытых пространствах и в общественных местах подростки могут использовать колесные средства передвижения, когда путешествуют на большие расстояния.</p> <p>Молодые люди поднимаются и спускаются по лестнице, держась за перила или с физической помощью другого человека, если перила</p>	<p>Подростки способны ходить, используя ручные приспособления для передвижения.</p> <p>Подростки на 3-м уровне в сравнении с другими демонстрируют большую вариабельность в способах передвижения в зависимости от физических возможностей, факторов окружающей среды и личностных факторов.</p> <p>В положении сидя подростку может потребоваться ремень для удержания таза и балансировки.</p> <p>Вставание из положения сидя и с пола требует физической помощи другого человека или опорной поверхности.</p> <p>В школе подростки могут самостоятельно передвигаться в ручном инвалидном кресле или использовать моторизированную коляску.</p>	<p>В большинстве ситуаций подростки используют колесные средства передвижения.</p> <p>Подростки нуждаются в специальных приспособлениях для сидения с фиксацией таза и туловища. Для передвижения требуется физическая помощь одного или двух человек.</p> <p>Подросток может удерживаться на своих ногах при перемещении в вертикальное положение.</p> <p>В помещениях подростки могут проходить короткие расстояния с физической помощью другого человека, используя колесные средства передвижения или используя ходунки, поддерживающие тело во время ходьбы.</p> <p>Подросток физически способен управлять</p>	<p>В большинстве ситуаций подростка перевозят в ручном инвалидном кресле. Подросток ограничен в возможности удерживать голову и туловище против гравитации тяжести, а также в контроле ног и рук.</p> <p>Вспомогательные технологии используются для улучшения удержания головы, сидения, стояния и передвижения, но ограничения не компенсируются приспособлениями полностью.</p> <p>Механический подъемник или физическая помощь одного или двух человек необходимы для транспортировки.</p> <p>Подростки могут вести самостоятельное передвижение, используя высокотехнологичные моторизированные кресла с адаптерами для сидения и контроля положения тела.</p> <p>Ограничения в передвижении требуют адаптации для участия в физической</p>

		<p>отсутствуют. Ограничения выполнении больших моторных функций могут потребовать адаптации для участия в физической активности спортивных играх.</p>	<p>улице и в общественных местах подростка перевозят в инвалидном кресле или используют моторизированную коляску. Подростки могут подниматься и спускаться по лестнице, держась за перила под наблюдением или с физической помощью другого человека. Ограничения в ходьбе могут потребовать адаптации для участия в физической активности и спортивных играх, включая самостоятельное передвижение в ручном инвалидном кресле или моторизированной коляске.</p>	<p>моторизированым инвалидным креслом. Если моторизованное кресло недоступно, подростка перевозят в ручном инвалидном кресле. Ограничения в передвижении могут потребовать адаптации для участия в физической активности и спортивных играх, включая физическую помощь другого человека и/или моторизированные средства передвижения.</p>	<p>активности и спортивных играх, включая физическую помощь и использование моторизированных средств передвижения.</p>
--	--	---	---	---	--

## Приложение В

Вопросы оригинальной анкеты для заполнения родителями или медицинским персоналом, ухаживающим за ребенком.

Вопрос	Выбор ответа	Да	Нет
Как долго занимает процесс кормления Вашего ребенка	Более 30 мин		
	20- 30 мин		
	15 мин		
Время приема пищи является стрессом для родителей или ребенка?			
Прибавка массы тела адекватны	Низкие		
	Адекватные		
Поза при кормлении ребенка	В специальном стуле		
	На коленях		
	В обычном стуле		
	Лежа		
Проблемы при кормлении	Не держит позу		
	Слюнотечение		
	Поперхивается		
	Долго ест		
	Не жует		
	Позывы на рвоту		
Какой консистенции употребляет пищу	Кусочки		
	Густая сметана		
	Кисель жидкий		
	Вода		
Вызывает ли сам себе рвоту			

## Приложение Г.

Девочка, М.: ДЦП, спастический тетрапарез. GMFCS V, симптоматическая эпилепсия, корковая слепота, множественные контрактуры, остеопоретические переломы, БЭН тяжелой степени смешанного генеза, по типу маразматического квашиоркор (МКБ 10: G82.4; G 40.1; H54; M24.5; M41; M80; E42).

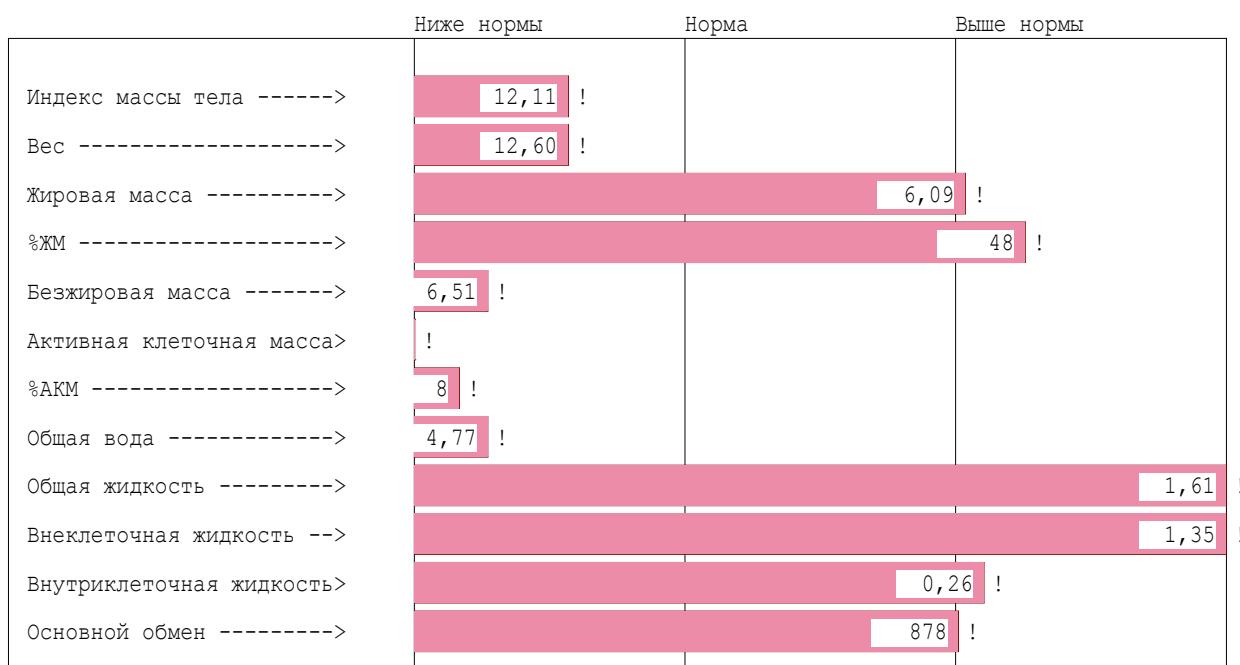
Катамнез наблюдения 8 лет. Старт наблюдения в 10 лет. До этого - питание протертой пищей. В жалобах присутствовала быстрая насыщаемость, отказ от определенных блюд, поперхивания и периодические рвоты, стойкие запоры. Полный отказ от еды был после эпиприступов в течение последующих 2-3 дней. Среднесуточный рацион не соответствовал рекомендуемым нормам потребления для детей этой возрастной группы.

Таблица 1 - Среднесуточный рацион питания из смешанных протертых блюд

Блюда	Объем, мл	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	ккал
Гречневая каша молочная	120	4,2	3,3	18,6	123
Масло оливковое	5	0	5	0	4,42
Кисель	65	0	0	10,33	39,85
Фруктовое пюре груша	100	0,36	0,14	15,23	57
Суп овощной	150	2,11	3,82	7,1	66,5
Масло оливковое	5	0	5	0	4,42
Мясной фарш, индейка	35	10,54	0,73	0	48,65
Кисель	65	0	0	10,33	39,85
Омлет	75	8,48	8,93	1,8	119,3
Масло оливковое	5	0	5	0	4,42
Кисель	65	0	0	10,33	39,85
Суп овощной	150	2,11	3,82	7,1	66,5
Масло оливковое	5	0	5	0	4,42
Мясной фарш, индейка	35	10,54	0,73	0	48,65
Йогурт детский	125	9,13	3,75	15,38	61,25
<b>Итого, только натуральные продукты</b>	<b>1005</b>	<b>47,46</b>	<b>45,22</b>	<b>96,20</b>	<b>679,43</b>
<b>Обеспечение на кг массы тела</b>		<b>3,76</b>	<b>3,58</b>	<b>7,63</b>	<b>53,92</b>

Несмотря на достаточное белковое обеспечение, в рационе был дефицит углеводов и энергоценности, что отражалось на нутритивном статусе пациента.

В биокомпонентном составе тела доля жировой массы преобладала над активной клеточной, что было расценено как саркопения. На момент осмотра, выявлены скрытые отеки (по данным компонентного состава тела).



ПОКАЗАТЕЛЬ	Должные	% долж.	Измерен.	% измер.	Отклон.	% от долж
ИМТ (у.е.)	19,53		12,11			
Вес (кг)	20,32	100,00	12,60	100,00	-7,72	-37,99
ЖМ (кг)	5,05		6,09		1,03	20,48
%ЖМ (%)	25		48			
БЖМ (кг)	15,27	75,14	6,51	51,69	-8,75	-57,34
АКМ (кг)	10,02		1,05		-8,97	-89,49
%АКМ (%)	49		8			
ОВ (л)	11,18	55,00	4,77	37,84	-6,41	-57,34
ООЖ (л)	0,28		1,61		1,33	470,80
ОВнек.Ж. (л)	0,09		1,35		1,25	1331,24
ОВнук.Ж. (л)	0,19		0,26		0,08	40,58
ОО (ккал)	777		878		101	13,05

Рисунок 1 - Компонентный состав тела на старте диетической коррекции

В связи с нарастанием симптомов дисфагии и на протяжении 3 лет отмечали частые госпитализации по поводу аспирационных пневмоний и бронхитов в стационары города (в 2014г – 6 раз, в 2015 г – 4 раза; в 2016 г – 5 раз). После 5 эпизода аспирационной пневмонии установили ЧЭГ, ребенок получал питание специализированными энтеральными смесями. В начале

смены питания с протертой пищи на стандартные энтеральные смеси использовали постепенное наращивание объема и калорийности пищи, для предотвращения «рефидинг-синдрома». Объем 1500 мл изокалорийной жидкой полимерной смеси (250 мл теплой смеси \* 6 раз в день, медленно) обеспечивал 1500 ккал, 58,5 г белков, 45 г жиров, 202,5 г углеводов в 14 -15 лет (масса тела 11,4 – 12,6 кг). С 16 лет (масса тела 14-16 кг), объем вводимой смеси и ее калорийность увеличили. Смесь Ресурс оптимум 6 раз в день в течение 30 минут в подогретом виде по 250 мл (в гиперкалорийном разведении 10 мерных ложек смеси на 200 мл воды)\* 6 раз в день, среднесуточная калорийность 1800 ккал. Недостающую воду использовали для промывания стомы. При подборе адекватного питания, явления саркопении купированы. Однако, мы выявили уменьшение доли жировой массы на протяжении последних 2-х лет. Питание ребенка через гастростому специализированными энтеральными смесями соответствовало потребностям.

Динамику нутритивного статуса можно проследить на рис.2.

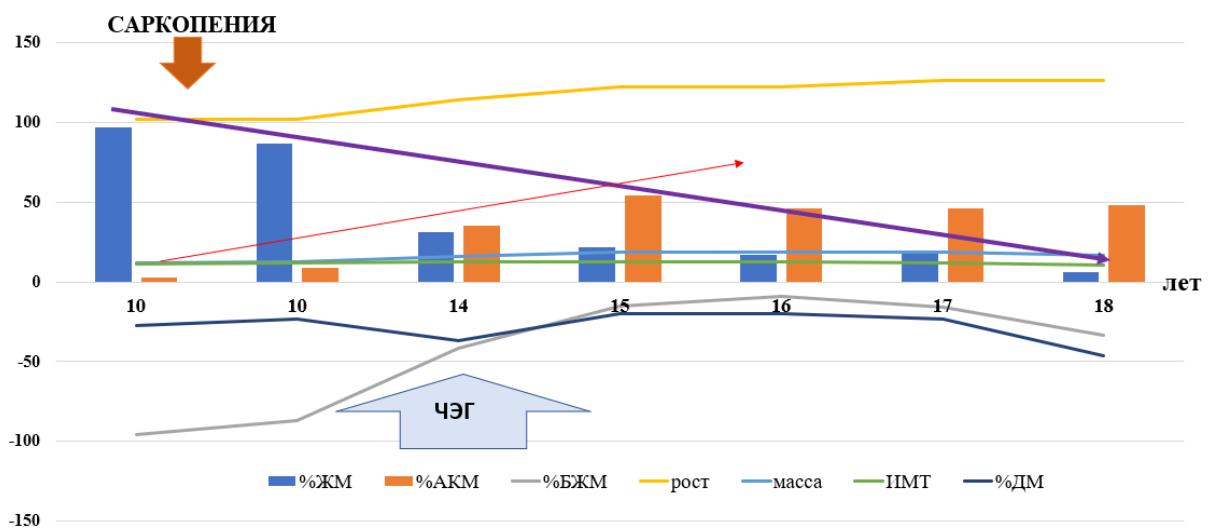


Рисунок 2 - Катамнез наблюдения в течение 8 лет

Пациенту проведен анализ микробиома 3-х биотопов. В ротовой полости выделили 62 вида Species, с преобладанием: не классифицируемых видов, *Streptococcus anginosus/ cristatus/ infantis/ mitis/ oralis/ pneumoniae/*

*pseudopneumoniae/ sanguinis/ timonensis, Fusobacterium\_nucleatum, Mycoplasma\_salivarium, Porphyromonas\_endodontalis и Porphyromonas\_ingivalis, Prevotella\_intermedia, Treponema\_denticola, Actinomyces\_naeslundii, Atopobium\_vaginae* (рис.3). При стоматологическом осмотре выявили гиперсаливацию, наддесневой зубной камень, фиброматоз, хронический гиперпластический отечный гингивит, ортодонтические аномалии и лицевые аномалии функционального происхождения (МКБ: K03.64; K06.10; K05.11; K07; K07.5)

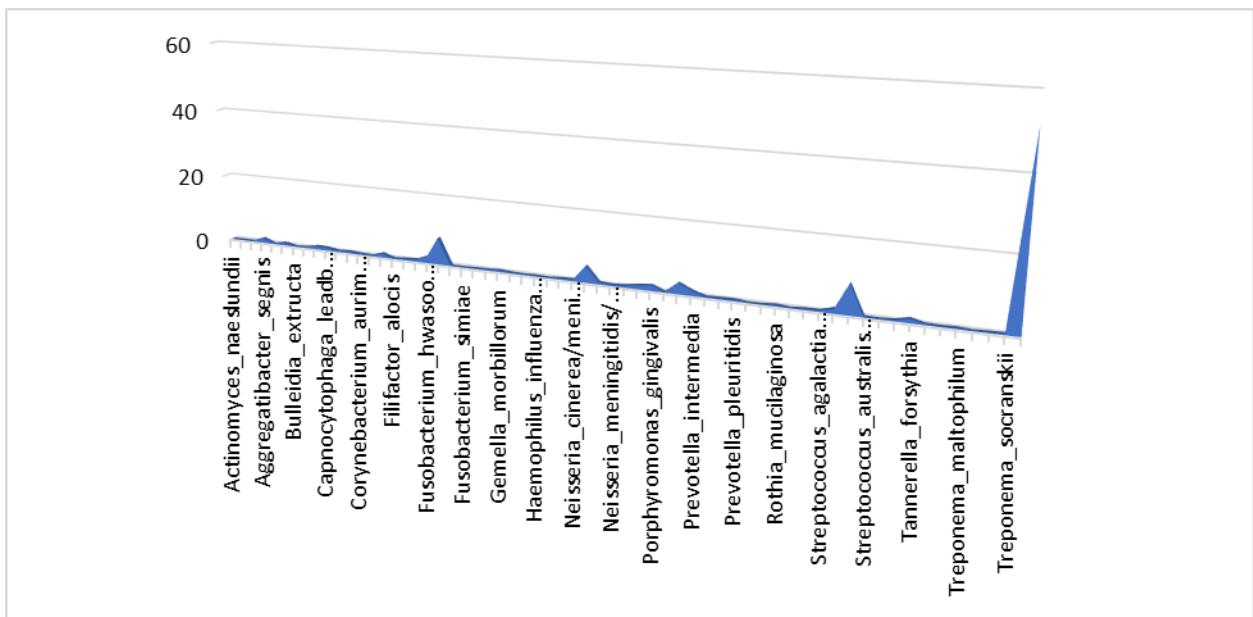


Рисунок 3 - Микробиом ротовой полости (Species)

В содержимом гастростомы выделили 65 видов Species, с преобладанием *Pluralibacter\_gergoviae*, неклассифицируемых видов, *Achromobacter\_aegrifaciens/ arsenitoxydans/ denitrificans/ insolitus/ insuavis/ marplatensis/ piechaudii/ ruhlandii/ spanius/ xylosoxidans*, *Leuconostoc\_citreum/ gelidum/ holzapfelii/ mesenteroides*, *Streptococcus\_anginosus/ cristatus/ infantis/ mitis/ oralis/ pneumoniae/ pseudopneumoniae/ sanguinis/ timonensis*, и низкое содержание *Lactobacillus\_casei/ paracasei*. А также ряд патогенных видов, обладающих провоспалительным потенциалом: *Rothia\_mucilaginosa*, *Eikenella\_corrodens*, *Prevotella\_intermedia*, *Porphyromonas\_gingivalis*, *Porphyromonas\_endodontalis* (рис.4).

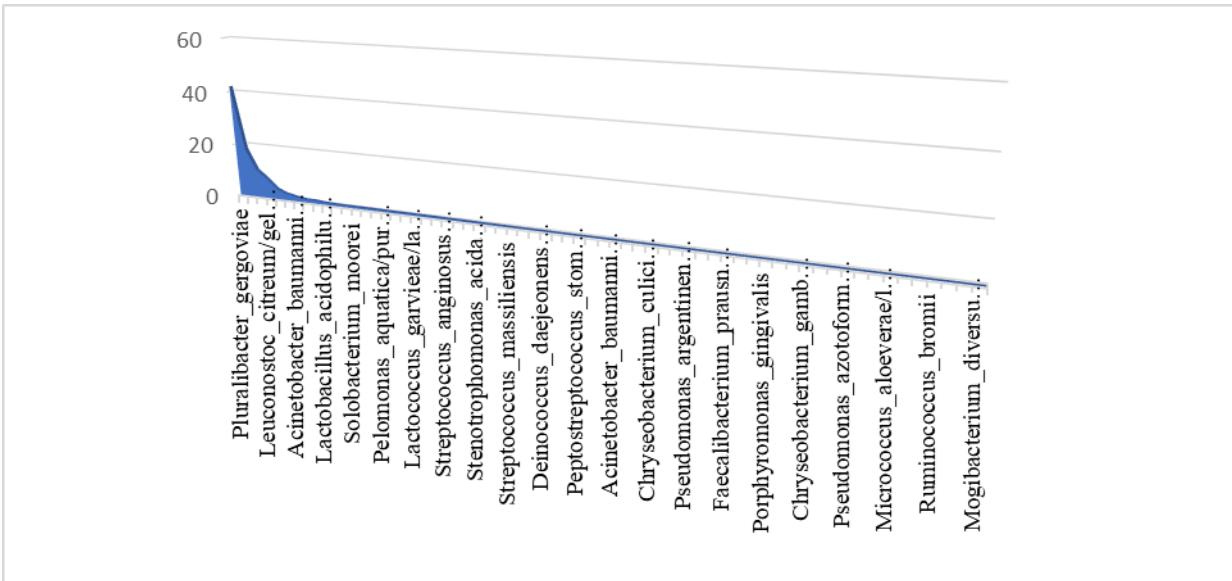


Рисунок 4 - Микробиом желудка (Species pathogens)

В просветном микробиоме кишечника (кал) выявлено 7 типов (Phylum), 10 классов, 63 рода (Genus), 40 видов. Среди видов преобладали неклассифицируемые, *Bacteroides massiliensis*, *Bifidobacterium longum*, *Bacteroides uniformis* и другие. Среди патогенных видов, обладающих провоспалительным потенциалом, выявлены: *Clostridiooides difficile*, *Christensenella minuta*, *Rothia mucilaginosa*.

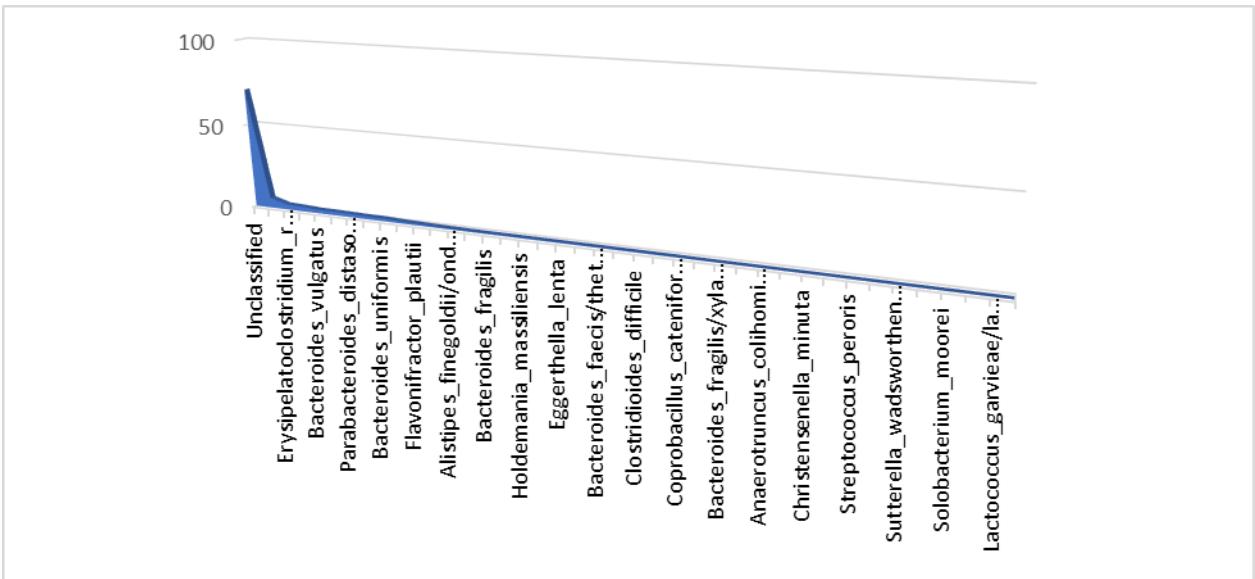


Рисунок 5 - Микробиом каловых масс (Species)

На момент забора биоматериала, рутинные показатели клинической и биохимической крови были в пределах референтных значений, уровень цитокинов был в пределах возрастных норм: IL-6 (4,23 пг/мл), TNF- $\alpha$  (1,67 пг/мл), а VEGF-A (180,5 нг/мл) превышал референтные значения в 4 раза. Высокий уровень васкулоэндотелиального фактора роста VEGF-A, что свидетельствует о высокой проницаемости сосудов и высоком воспалительном потенциале. Сосудистый фактор проницаемости VEGF-A – является частью системы, отвечающей за восстановление подачи кислорода к тканям в ситуации, когда циркуляция крови недостаточна, как у пациентов со спастическим тетрапарезом.

**Мальчик, А.** Наблюдается с 8 лет. ДЦП, спастический тетрапарез, GMFCS V, симптоматическая эпилепсия, вторичная микроцефалия, множественные контрактуры, остеопоретические переломы, БЭН тяжелой степени смешанного генеза, ХОБЛ: обострение на фоне аспираций 4-5 раз в день с госпитализацией в стационары города. Установили ЧЭГ в 2012 г, выполнили фундопликацию по Ниссену (МКБ 10: G82.4; G 40.1; M24.5; M41; M80; J44.0; K21.9; K31.6; L20.9; E43). ГЭРБ (2012г). Обострение ХОБЛ стали реже, не чаще 1-2 раз в год. Учитывая наличие в анамнезе аллергии к белкам коровьего молока, с дерматологическим проявлениеми, ребенку назначили энтеральную смесь на основе глубокогидролизованных белков коровьего молока.

Объем 1200 мл изокалорийной жидкой полуэлементной смеси (200 мл теплой смеси \* 6 раз в день, медленно) обеспечивал 1200 ккал, 43,2 г белков, 42 г жиров, 139,2 г углеводов в 8 -10 лет (масса тела 12-13 кг). Объем 1500 мл изокалорийной жидкой полимерной смеси (250 мл теплой смеси \* 6 раз в день, медленно) обеспечивал 1500 ккал, 58,5 г белков, 45 г жиров, 202,5 г углеводов в 11 -13 лет. С 14 лет, объем вводимой смеси и ее калорийность увеличили. Смесь Пептамен юниор 6 раз в день в течение 30 минут в подогретом виде по 250 мл (в гиперкалорийном разведении 8 мерных ложек

смеси на 200 мл воды)\* 6 раз в день, среднесуточная калорийность 1800 ккал. Недостающую воду использовали для промывания стомы. Однако, мы выявили уменьшение доли жировой массы на протяжении последних 2-х лет. Питание ребенка через гастростому специализированными энтеральными смесями соответствовало потребностям. Динамику нутритивного статуса можно проследить на рис.6.

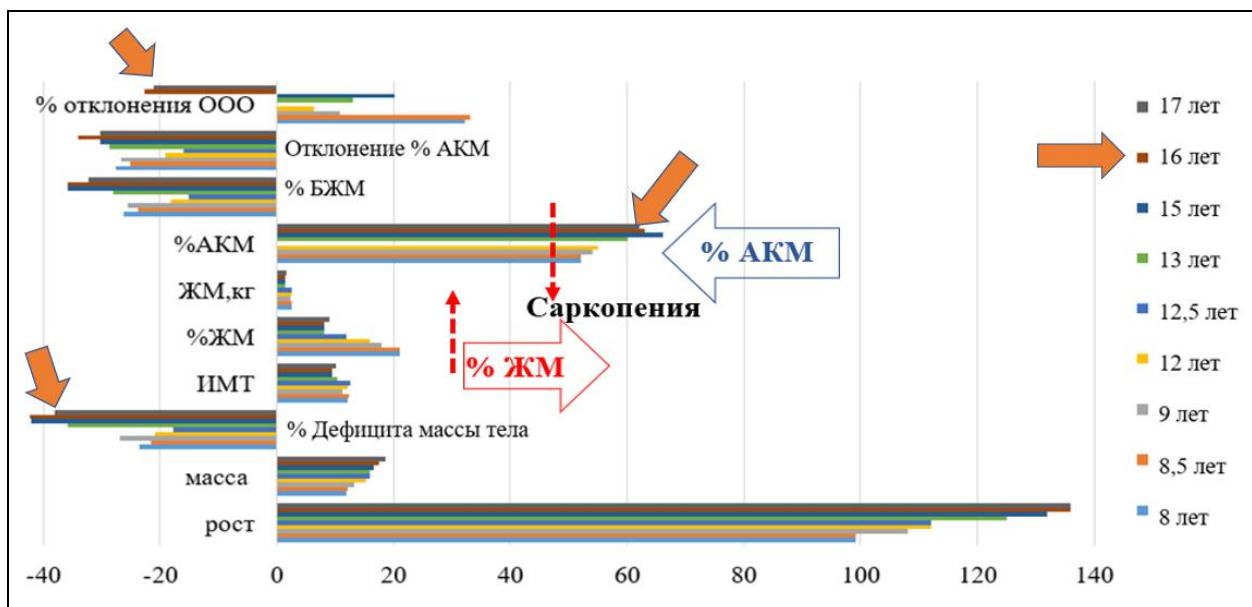


Рисунок 6 - Катамнез динамики нутритивного статуса с включением отдельных составляющих компонентного состава тела

Несмотря на адекватно подобранный пищевой субстрат, объем и энергоценность вводимой пищи, у ребенка развилась саркопения к 17 годам.

Пациенту проведен анализ микробиома 3-х биотопов. В ротовой полости выделили 11 типов (Phylum), 16 классов, 70 родов (Genus), 55 видов. Среди видов преобладали: не классифицируемые виды, *Streptococcus\_anginosus/cristatus/infantis/mitis/oralis/phage/pneumoniae/pseudo pneumoniae/sanguinis/timonensis*, *Neisseria\_cinerea/meningitidis/subflava* и другие. Наравне с симбионтами в ротовой полости определили виды с провоспалительным потенциалом: *Prevotella\_intermedia*, *Fusobacterium\_nucleatum*, *Eikenella\_corrodens*, *Actinomyces\_viscosus*,

*Cardiobacterium\_hominis*, *Treponema\_denticola*, *Rothia\_mucilaginosa*, *Mycoplasma\_salivarium* (рис. 7). При стоматологическом осмотре выявили гиперсаливацию, наддесневой зубной камень, фиброматоз, хронический гиперпластический отечный гингивит, ортодонтические аномалии и лицевые аномалии функционального происхождения (МКБ: К03.64; К06.10; К05.11; К07; К07.5)

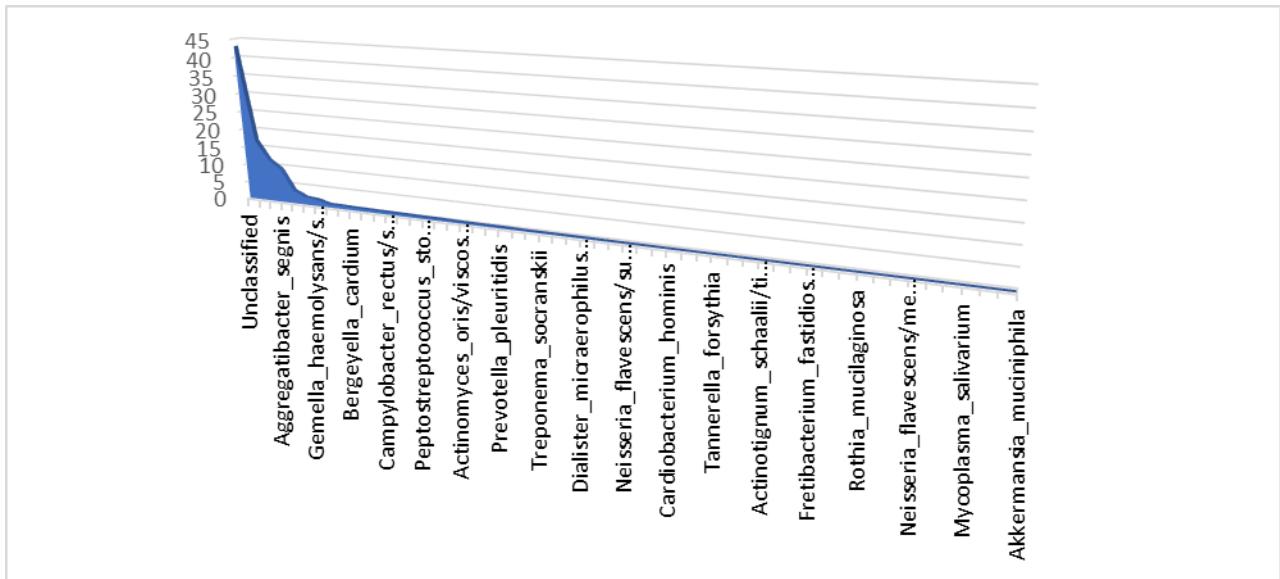


Рисунок 7 - Микробиом ротовой полости (Species)

В содержимом гастростомы выделили 8 типов (Phylum), 11 классов, 52 рода (Genus), 52 вида. В составе видов Species patogens, преобладали *Leuconostoc carnosum/ citreum/ garlickum/ holzapfelii/ lactis*, *Acinetobacter baumannii/ calcoaceticus/ haemolyticus/ junii/ lactucae/ nosocomialis/ pittii*, *Streptococcus anginosus/ cristatus/ infantis/ mitis/ oralis/ pneumoniae/ pseudopneumoniae/ sanguinis/ timonensis*, *Klebsiella pneumoniae*, неклассифицируемая флора, *Klebsiella aerogenes/ oxytoca/ pneumoniae/ quasivariicola/ variicola*, низкий уровень *Lactobacillus acidophilus/ casei/ helveticus/ paracasei/ plantarum/ rhamnosus/ zae*. Обнаружили *Helicobacter pylori*, *Rothia mucilaginosa*, *Haemophilus parainfluenzae* (рис.8)

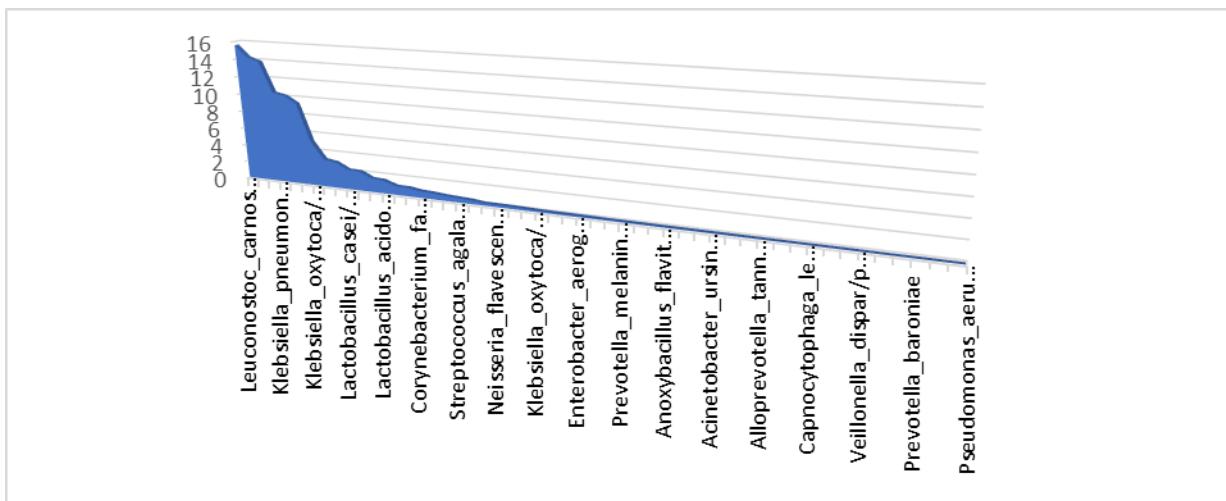


Рисунок 8 - Микробиом желудка (Species)

В просветном микробиоме кишечника (кал) выявлено 8 типов (Phylum) и выявили низкий уровень Phylum *Fusobacteriota*; 14 классов, 78 родов (Genus), 50 видов. Среди видов преобладали неклассифицируемые, *Acidaminococcus intestini*, *Alistipes finegoldii/ onderdonkii*, *Parabacteroides merdae*, *Fusobacterium mortiferum*, *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*. И патогенные виды *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Christensenella minuta*. Фекальный зонулин составил 115,4 нг/мл, что подтвердило высокую проницаемость стенки тонкой кишки и аллергическую энтеропатию ребенка.

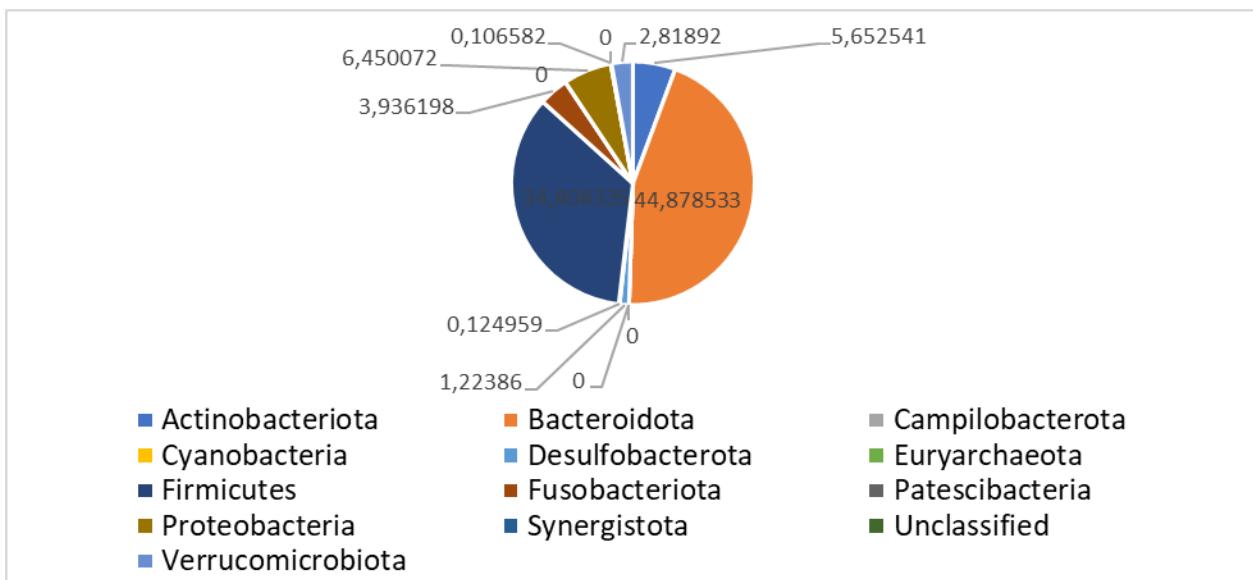


Рисунок 9 - Микробиом каловых масс (Phylum)

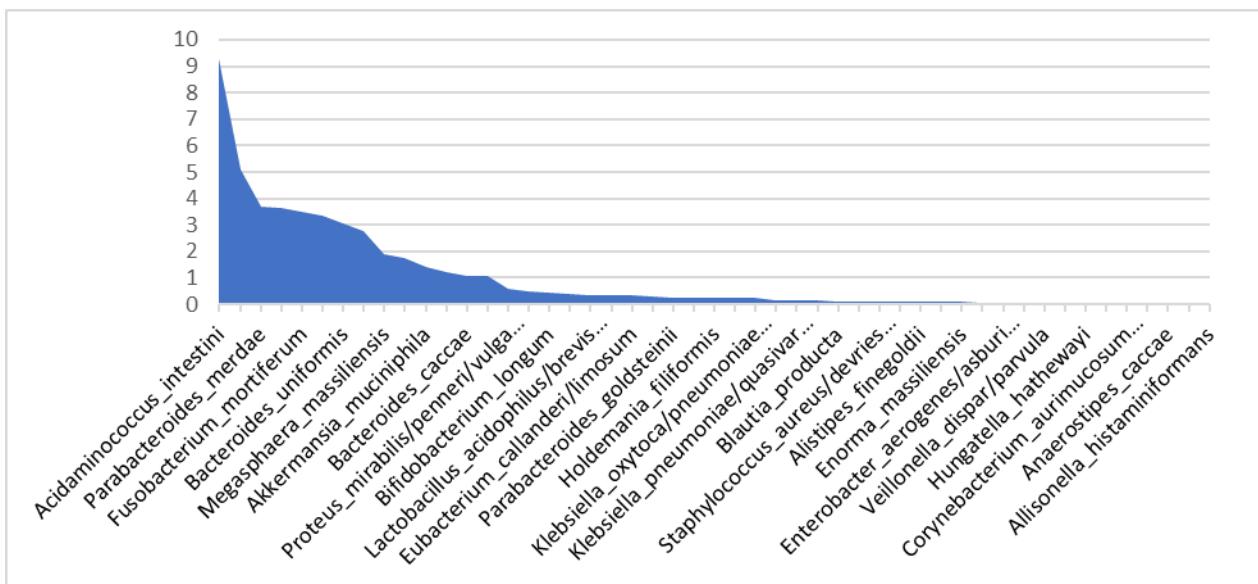


Рисунок 10 - Микробиом каловых масс (Species)

Выявленный низкий уровень Phylum *Fusobacteriota* в просветной микрофлоре подтверждает старт развития саркопении у пациента, и необходимость коррекции микробиома кишечной трубы на фоне нутритивной поддержки.