

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Боровик Татьяны Эдуардовны, главного научного сотрудника лаборатории питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России на диссертационную работу Завьяловой Анны Никитичны на тему: «Нутритивный статус детей с дисфагией и его коррекция» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.21. Педиатрия, 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

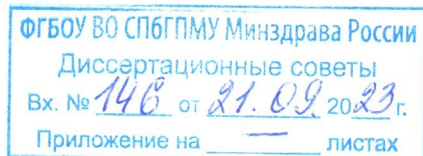
Актуальность темы исследования

В последние годы большое внимание врачей различных специальностей (неврологов, нутрициологов, гастроэнтерологов, пульмонологов, хирургов) привлекают вопросы диагностики нарушений нутритивного статуса и возможностей их диетологической коррекции у детей. Однако исследования, посвященные данной проблеме у пациентов с дисфагией – нарушениями проглатывания твердой пищи и жидкостей – весьма многочисленны. До сих пор не изучена этиологическая структура и не обобщены клинико-анамнестические данные детей с указанной патологией.

Известно, что дисфагия наиболее часто отмечается у пациентов с детским церебральным параличом, распространенность которого в нашей стране достаточно высока и составляет 2,2-3,3 случая на 1000 новорожденных. Значительные трудности при глотании приводят к высокому риску аспирации, к длительному ограниченному приему пищи, тем самым к снижению биологической и пищевой ценности рациона и как следствие, к значительной задержке прибавки в массе тела и росте, в итоге к развитию белково-энергетической недостаточности. Нарушения нутритивного статуса значительно усугубляют течение основного заболевания и отрицательно сказываются на качестве жизни пациента.

В настоящее время для оценки пищевого статуса детей с различной патологией разработан и широко используется комплекс современных информативных методов, среди которых важное место занимает оценка компонентного состава тела с использованием метода биоимпедансного анализа. Но данные о составе тела у пациентов с дисфагией малочисленны, а сведения о возможном риске развития саркопении вообще отсутствуют.

Выраженная дисфагия, частые аспирации, отсутствие прибавок к массе тела и выраженная недостаточность питания являются прямым показанием для кормления таких пациентов через зонд, включая гастростому, что направлено на улучшение обеспеченности макро- и микронутриентами и оптимизацию их



нутритивного статуса. Вместе с тем, алгоритмы выбора персонифицированного способа кормления, длительности использования назогастральных зондов и кормления через гастростому, а также определение качественного состава зондового питания, включая специализированные смеси, в педиатрической практике практически не разработаны.

Микробиом ротовой полости и желудка у пациентов, длительно получавших питание через гастростому, ранее не изучался. Отсутствуют данные о взаимосвязи представителей микробиома разных биотопов кишечной трубки и нутритивного статуса пациента, получающего питание, минуя ротовую полость. В связи с этим, проведение исследований, направленных на изучение факторов, объясняющих связь незначительной положительной динамики со стороны нутритивного статуса или полного ее отсутствия у детей с дисфагией, длительно получавших питание через гастростому, с нарушениями микробиома желудочно-кишечного тракта является перспективным и будет иметь высокую практическую значимость.

Вышесказанное подтверждает актуальность диссертационного исследования Завьяловой Анны Никитичны, посвященного изучению особенностей нутритивного статуса детей с дисфагиями различной этиологии и разработке программы диетологической коррекции его нарушений, что указывает на мультидисциплинарный характер поставленных проблем.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация Завьяловой А.Н. выполнена на высоком методическом уровне, автором обоснован и грамотно составлен дизайн исследования, адекватно сформулированы цель и задачи работы. Для их решения был обследован 1501 пациент с дисфагией различной этиологии в возрасте от рождения до 18 лет, находившихся на лечении в Клинике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, а также в Санкт-Петербургском бюджетном стационарном учреждении социального обслуживания Доме-интернате для детей с отклонениями в умственном развитии и детском доме-интернате г. Новодвинска Архангельской области. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет Минздрава России (протокол №04/07 от 26.04.2021).

Дизайн предполагал последовательное, логически вытекающее из предшествующего, решение поставленных задач по определению структуры дисфагий у малоподвижных детей, оценке их нутритивного статуса и компонентного состава тела, разработке критериев диагностики саркопении,

обоснованию алгоритма персонифицированной энтеральной нутритивной поддержки. Общая и поэтапная выборочная совокупность наблюдаемых пациентов с дисфагией различной этиологии отвечает законам формирования исследуемой выборки, что характеризует ее репрезентативность и дает возможность экстраполировать полученные результаты на генеральную популяционную совокупность.

В диссертационной работе использован широкий комплекс информативных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования в соответствии с требованиями методических рекомендаций Минздрава России, который отражает современные мировые тенденции в области диагностики и коррекции нарушений нутритивного статуса. Высокий методический уровень проведенного анализа полученных данных с применением математико-статистических методов: для построения алгоритма «Дерево решений», корректное сопоставление результатов собственных исследований с современными данными литературы по изучаемой проблеме, подтверждает сформулированные научные положения и выводы, что полностью отражает высокую степень изучения данной проблемы.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, полученных в результате исследования, подтверждаются внушительным объемом выборки пациентов с различной степенью дисфагии на фоне патологии центральной нервной системы, использованием широкого спектра современных методов диагностики и статистической обработки информации.

Достоверность результатов исследования

Диссертационное исследование проведено добросовестно, соискатель лично участвовал на всех этапах выполнения научной работы, включавших информационный поиск, сбор, оценку клинико-инструментальных характеристик и лабораторных данных, разработку алгоритмов, анализ нормативных документов, регламентирующих оказание специализированной помощи наблюдаемым пациентам, обработку результатов исследования, их интерпретацию, подготовку публикаций по итогам выполненной работы.

Исследование выполнялось в течение длительного периода времени – 8 лет, в динамике проведено клиническое наблюдение за маломобильными пациентами с дисфагией, в подавляющем большинстве случаев, обусловленной детским церебральным параличом.

Достоверность результатов, обоснованность научных выводов основывается на формировании адекватных, репрезентативных исследуемых групп, содержащих достаточное число пациентов различного возраста с дисфагией, необходимое для адекватной статистической обработки, длительными сроками наблюдения, а также современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе цели и задачам.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, анализ и интерпретация полученных результатов проведены с помощью современного пакета прикладных программ, корреляционного анализа и общепринятых статистических критериев.

Основные результаты, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, отражены в 60 печатных работах, в том числе 22 публикациях в научных журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки для опубликования научных результатов диссертации.

Результаты исследования неоднократно обсуждались на научных конференциях и симпозиумах различного уровня, в том числе международных, и получили одобрение.

Таким образом, результаты диссертационного исследования Завьяловой А.Н. достоверны, так как все научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в нем, правомерны и подтверждаются фактами, установленными в ходе выполнения научной работы.

Новизна и научно-практическая значимость положений, сформулированных в диссертации

Новизна проведенного диссертантом исследования не вызывает сомнений.

Впервые определена и описана этиологическая структура дисфагии у детей. Установлено, что подавляющее большинство (88,5%) больных с нарушениями глотания пищи и жидкости составляли пациенты с детским церебральным параличом. Повторные аспирационные пневмонии, патология желудочно-кишечного тракта, судорожные состояния оказывали негативное влияние на их нутритивный статус.

Установлено, что белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени чаще диагностировалась у пациентов с дисфагиями старшей возрастной группы, имевших выраженные двигательные нарушения (IV-V класс по шкале GMFCS),

сопутствующие заболевания гастроинтестинального тракта, страдавших частыми аспирационными пневмониями, длительно получавших через назогастральный зонд или из бутылочки с соской питание, неспособное обеспечить физиологические потребности растущего ребенка в макро- и микронутриентах.

Впервые у 10% пациентов детского возраста с дисфагией установлена прогрессирующая, генерализованная утрата мышечной массы и силы. Автором сформулирована концепция саркопении у детей с указанной патологией на фоне детского церебрального паралича, определены факторы риска ее развития, диагностические критерии и прогностические предикторы различного течения. Убедительно обоснована необходимость применения метода биоимпедансного анализа компонентного состава тела для диагностики саркопении у детей, определены сопутствующие ее признаки - высокий уровень интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α , снижение быстро синтезируемых белков – преальбумина и ретинолсвязывающего белка, а также выраженные нарушения в составе микробиома желудка и кишечника.

Впервые изучен микробиом ротовой полости, желудка и кишечника пациентов с дисфагией, питающихся через гастростому. Выявлена взаимосвязь между отдельными представителями микробиома данных участков пищеварительного тракта и компонентным составом тела, маркерами воспаления, характером получаемого питания, сроками плановой смены и продолжительностью функционирования гастростомы.

У детей с дисфагией определены микробные предикторы развития тяжелого нутритивного дефицита и саркопении.

Впервые подробно представлена динамика нутритивного статуса пациентов с дисфагией, длительно получавших зондовое питание, в том числе через гастростому. Большой интерес вызывает разработанный автором алгоритм персонифицированной энтеральной нутритивной поддержки малоподвижных пациентов с дисфагией и недостаточностью питания.

По результатам исследования Завьяловой А.Н. получено 5 патентов на изобретения, определяющих особенности установки гастростом и способы введения энтерального питания в желудочно-кишечный тракт больных с дисфагией, внедрение которых позволит повысить эффективность диетологической коррекции нарушений нутритивного статуса у пациентов с указанной патологией.

Диссертантом получено 4 свидетельства о регистрации баз данных, включающих реестры детей с дисфагией, саркопенией, гастростомированных больных детского возраста, а также по секвенированию у последних 16 SrRNK микробиома из трех биотопов, 2 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ

по оценке физического развития и нутритивного статуса у пациентов с детским церебральным параличом в зависимости от их двигательной активности.

Практическая значимость исследования

Автором убедительно показано, что дисфагия у детей имеет различную этиологическую структуру и является мультидисциплинарной проблемой, требующей активных совместных действий невролога, нутрициолога, гастроэнтеролога, хирурга и специально обученного персонала по уходу.

На основании полученных в исследовании научных данных разработана концепция саркопении у малоподвижных пациентов с дисфагией на фоне детского церебрального паралича, предложен способ ее диагностики на основе комплексного подхода с обязательным использованием биоимпедансометрии. Используя предложенный автором алгоритм «Дерево решений», можно прогнозировать развитие саркопении.

Проведенный в исследовании анализ различных факторов, приводящих к нарушениям физического развития и нутритивному дефициту, позволил разработать алгоритм персонифицированной энтеральной нутритивной поддержки пациентов с дисфагией. Автором определены показания для установки гастростомы у детей с указанной патологией: низкая скорость роста и набора массы тела, постоянное слюнотечение, частые аспирации и отрицательная динамика нутритивного статуса в течение 1 года.

Обоснована и разработана методика кормления пациентов с дисфагией через гастростому, подверженная патентом «Способ введения энтерального питания в желудочно-кишечный тракт» (патент RU № 2791497). Внедрение данного метода питания в педиатрическую практику позволит улучшить обеспечение детей с дисфагией пластическим материалом и энергией, тем самым оптимизировать их нутритивный статус.

Практические рекомендации, представленные в диссертации, разработаны на основе научного и клинического опыта Завьяловой А.Н., полученного в процессе наблюдения и ведения пациентов с дисфагией.

Оценка содержания и оформления диссертационной работы

Диссертационная работа построена по традиционному плану, оформлена в соответствии с требованиями ВАК, изложена на 314 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 6 глав, включая обзор литературы, характеристику материалов и методов исследования, 4 глав результатов собственных

исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 75 рисунками, содержит 103 таблицы. Список литературы представлен 97 отечественными и 373 иностранными источниками. Замечаний по структуре диссертации нет.

Во введении обоснованы актуальность и необходимость проведения данного диссертационного исследования. Автор указывает, что в настоящее время не определена этиологическая структура дисфагий у детей, не разработаны подходы и алгоритмы коррекции нарушений нутритивного статуса, развивающихся у пациентов с указанной патологией. В данном разделе обоснована цель и определены задачи исследования, приводится новизна и практическая ценность, описана структура работы и положения, выносимые на защиту, представлена информация об апробации результатов исследования, которая указывает на его большую востребованность для широкого круга специалистов по профилю диссертации.

Глава 1 представляет обзор литературы, включающий систематический анализ отечественных и зарубежных источников, охватывающий все актуальные вопросы изучаемой проблемы – определение дисфагии, ее этиологию, патогенез, клинику, диагностику, осложнения и организацию диетотерапии. Автором подробно рассмотрены современные методические подходы к оценке нутритивного статуса и возможности его диетологической коррекции у детей с дисфагией, представлена современная информация по изучаемой тематике, обобщены и проанализированы результаты научных исследований как зарубежных, так и ведущих российских ученых в области неврологии, нутрициологии, гастроэнтерологии. Обзор написан хорошим литературным языком, изложен в соответствии с целью и задачами диссертации, читается с большим интересом. Ссылки на литературные источники соответствуют теме диссертационного исследования и подтверждают основные положения обзора. Обращает на себя внимание анализ большого числа научных работ, опубликованных за последние 5 лет, а также преобладание зарубежных источников.

В главе 2 проведен анализ структуры пациентов с дисфагией и причин ее развития. Показана высокая распространённость указанной патологии среди больных с ДЦП, реже ее причинами являлись врожденные пороки развития, острые состояния. Обоснованы критерии включения детей в исследование и исключения из него, приведен дизайн диссертационной работы, в соответствии с которым, пациенты были распределены на 4 исследуемые группы с учетом степени тяжести дисфагии, характера получаемого питания и метода его доставки, группу сравнения составили дети без дисфагии. Представлены методы и объем

проведенного научного исследования. Все диагностические методы исследования, а также методы статистического анализа, использованные в работе современны, информативны и адекватны для решения поставленных задач. Объем материала исследования достаточен для статистического анализа выборки больных.

Глава 3 содержит подробную клиническую характеристику обследованных детей с дисфагией, анализ жалоб, которые предъявляли законные представители пациентов, оценку перинатального анамнеза, характера сопутствующей патологии, особенностей течения заболевания. Отмечено, что в группе детей с дисфагией значимо чаще отмечались отягощенный перинатальный анамнез, проблемы, нарушения со стороны органов пищеварения и бронхолегочной системы.

Моделью для исследования влияния дисфагии на пищевой статус являлась группа пациентов ($n=1328$) с детским церебральным параличом, важно подчеркнуть, что подавляющее большинство из них было маломобильными.

Оценка физического развития проведена в возрастном аспекте, в зависимости от уровня двигательных нарушений по шкале GMFCS, степени дисфагии, характера получаемого питания и способа кормления пациента. Автором установлено, что у детей с дисфагией, в отличие от группы сравнения, чаще выявлялись задержка роста, а также низкие и очень низкие показатели массы тела, что указывало на наличие белково-энергетической недостаточности. Указанные нарушения были наиболее выражены при уровне мобильности V GMFCS и прогрессировали с возрастом.

Подробно представлены и проанализированы данные о компонентном составе тела, полученные методом биоимпедансного анализа. Наибольшие нарушения в виде снижения безжировой массы в компонентном составе тела выявлены у детей среднего и старшего школьного возраста.

Четвертая глава посвящена особенностям нутритивной коррекции дисфагии у наблюдаемых пациентов. Автор подробно проанализировал особенности нутритивного статуса и компонентного состава тела в зависимости от получаемого пациентами питания (специализированные смеси для энтерального питания на основе полимерного или гидролизованного молочного белка, смешанное протертое питание, разбавленное водой) и способа его введения (назогастральный зонд, гастростома, через рот). Самые тяжелые нутритивные нарушения были выявлены у детей, получавших протертую пищу.

Учитывая значительное число пациентов в выборке, проведен кластерный анализ компонентного состава тела. На основании выделения двух кластеров по исследуемым признакам, установлена возможность для определения у детей с дисфагией такого состояния, как саркопения.

Автором предложены критерии для диагностики саркопении у детей с дисфагией, а также алгоритм «Дерево решений», определяющий вероятность развития саркопении в зависимости от показателей жировой и активной клеточной массы в компонентном составе тела и типа питания.

В зависимости от возрастного аспекта и степени дисфагии изучены отдельные цитокины: интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли α , высокие концентрации которых, по мнению автора, могут быть одним из маркеров снижения безжировой массы тела.

Глава 5 посвящена анализу эффективности диетологического сопровождения пациентов на основе катамнестического наблюдения за пациентами с дисфагией. Проанализированы различные терапевтические подходы, включая оптимизацию организации питания и нутритивную поддержку, их эффективность у детей с разной степенью дисфагии во временном разрезе: через 6 месяцев, 1 год, от 1,5 до 2,5 лет, 3 и более лет и в зависимости от вида и способа получаемого питания. Установлены оптимальные сроки для оценки динамики нутритивных показателей – 1 год.

Автором предложены прогностические критерии для оценки изменений нутритивного статуса пациента с дисфагией.

Шестая глава диссертации посвящена изучению особенностей микробиома ротовой полости, желудка и каловых масс методом 16S рРНК секвенирования у пациентов, получающих питание через гастростому. Изучено влияние представителей микробиома трех биотопов на компонентный состав тела, а также влияние фактора питания на микробиом гастростомированного пациента. Установлены маркеры выраженных изменений состава кишечного микробиома при длительном стоянии гастростомы.

Результаты диссертационного исследования хорошо иллюстрированы множеством таблиц и рисунков, которые содержат всю необходимую для анализа информацию. Иллюстративный материал оформлен грамотно, отражает полученные автором результаты исследования, имеет соответствующие комментарии.

В «Заключении» автор в краткой форме резюмирует и обсуждает результаты, полученные в процессе выполнения исследования, проводит параллели и сравнения с ранее выполненными отечественными и зарубежными исследованиями.

Выводы и практические рекомендации диссертации основываются на достаточном количестве фактического материала, вытекают из представленных в диссертационной работе данных. Внедрение в педиатрическую практику

разработанных диссертантом рекомендаций будет направлено на оптимизации питания пациентов с дисфагией и улучшение их нутритивного статуса.

Автореферат изложен на 34 страницах, его содержание отражает основные положения, представленные в диссертации.

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.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Положительно оценивая в целом диссертацию Завьяловой А.Н., следует отметить комплексный подход к решению проблемы по оптимизации нутритивного статуса у пациентов с дисфагией, корректное формирование репрезентативных групп исследования, наглядный иллюстративный материал, наличие 5 патентов, 4 баз данных, 2 программных комплексов для ЭВМ, что является хорошей доказательной базой для оценки новизны данной работы.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Следует отметить незначительные опечатки и стилистические погрешности, которые не умаляют полученные результаты и научно-практическую значимость проведенного исследования.

При изучении диссертационной работы возникло несколько вопросов, уточняющего характера, которые целесообразно обсудить в процессе дискуссии:

1. Диагноз детский церебральный паралич ставится пациентам в возрасте старше одного года, а с какой патологией наблюдались у Вас дети, имевшие диагноз дисфагия с рождения.
2. Ваше мнение насколько необходимо использование шкалы EDACS для оценки нарушения способности принятия пищи и жидкости?
3. Какие современные смеси и продукты промышленного выпуска перспективно использовать при дисфагиях у детей?

Заключение

Диссертационное исследование Завьяловой Анны Никитичны на тему «Нутритивный статус детей с дисфагией и его коррекция», выполненное при

научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Иванова Дмитрия Олеговича и доктора медицинских наук, профессора Новиковой Валерии Павловны, представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение научно-практической проблемы - оптимизация подходов к диагностике и тактике диетологической коррекции нарушений пищевого статуса и нутритивного дефицита у детей с дисфагией различной этиологии, обладающее важным практическим и ценным научным значением для педиатрии, неврологии и нутрициологии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, объему и уровню проведенного исследования, полноте изложения материала, научным публикациям, диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24.09.2013 г, №842 (с изменениями от 11.09.2021 г., №1539) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор Завьялова Анна Никитична заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.21. Педиатрия, 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (педиатрия 3.1.21.), профессор,
Заслуженный деятель науки РФ,
главный научный сотрудник лаборатории питания здорового
и больного ребенка ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Боровик Татьяна Эдуардовна
04.09.2023 г.

Подпись д.м.н., профессора Боровик Т.Э. заверяю:

заместитель директора по научной работе

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, д.м.н.

Антонова Елена Вадимовна
04.09.2023 г.

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России). Адрес: 119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1, телефон+7 (495) 134-30-83, E-mail: info@nczd.ru, официальный сайт: nczd.ru.