

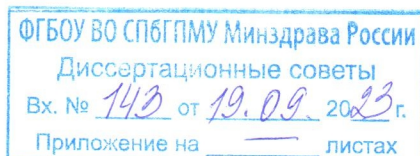
ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Захаровой Ирины Николаевны по диссертации Завьяловой Анны Никитичны на тему «Нутритивный статус детей с дисфагией и его коррекция», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия, 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

1. Актуальность выполненного исследования

Актуальность темы исследования не вызывает сомнений, поскольку дисфагия у детей является мультидисциплинарной проблемой. Чаще всего она встречается среди пациентов неврологического профиля. В тоже время соматические проблемы у этих детей решают врачи первичного звена - педиатры. Сложности в кормлении ребенка с дисфагией, необходимость частых госпитализаций ввиду возможного развития аспирационных пневмоний, и как следствие, применение антибактериальных препаратов, изменяют микробиом, влияют на физическое развитие и нутритивный статус этих детей. Чаще белково-энергетическая недостаточность носит прогрессивный характер. Изучение биокomпонентного состава тела у 809 детей с дисфагией и детским церебральным параличом (ДЦП) позволило выделить группу детей с нарушением нутритивного статуса по типу саркопии - замещения активной клеточной массы – жировой тканью.

Изменения нутритивного статуса у детей, длительно получающих питание через гастростому, имеют определенные особенности. Согласно научным публикациям, в первые 6 - 12 месяцев на фоне питания через гастростому наблюдается улучшение нутритивного статуса. Однако, при длительном наблюдении за физическим развитием и нутритивным статусом



гастростомированного пациента обращает на себя внимание стагнация роста и прогрессирование белково-энергетической недостаточности. Причины этой динамики ранее объяснялись прогрессированием основного заболевания, истощением компенсаторных возможностей, что может формировать неоднозначное отношение к гастростомии пациента с тяжелой степенью дисфагии, как среди медицинского персонала, так и родителей. Отказы от гастростомии и длительное использование назогастральных зондов для кормления детей с тяжелой степенью дисфагии, выбор протертого питания из натуральных продуктов, отсутствие позиционирования, провоцируют развитие пищевода Барретта и ухудшают нутритивный статус пациентов.

Выбор способа кормления, длительность использования назогастральных зондов и зондового питания, сроки постановки гастростомы в детской практике не имеют четких временных рамок. Выбор пищевых субстратов для кормления через питательные трубки закономерен для детей раннего возраста, а для детей старших возрастных групп отсутствуют четкие рекомендации. В доступных источниках информация о микробиоме желудка открытого биотопа у гастростомированного пациента малочисленна. Диссертационная работа Завьяловой А.Н. является актуальной в области смежных дисциплин (педиатрии, гастроэнтерологии, диетологии, неврологии) и имеет существенное значение для науки и клинической практики.

Изучение микробиома сразу трех биотопов: ротовой полости, желудка и каловых масс у детей, получающих питание через гастростому, а также выявление взаимосвязи представителей микробиома разных биотопов кишечной трубки и нутритивного статуса этих пациентов ранее не проводилось, поэтому представляет значительный научно-практический интерес и определяет необходимость и актуальность настоящего исследования.

2. *Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации*

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, а также их достоверность базируется на значительном количестве полученных данных. Дизайн и объем исследований у 1501 больных с дисфагией, выделение группы из 1328 пациентов с дисфагией на фоне ДЦП, соответствуют поставленным в диссертационной работе задачам и представляются достаточными для обеспечения статистически достоверных результатов. Цель диссертационного исследования сформулирована четко, заключается в разработке алгоритма индивидуальной коррекции нутритивного статуса у детей с дисфагией на основе изученных причинных факторов формирования тяжелого дефицита и саркопении. Поставленные задачи и выносимые положения на защиту соответствуют определенной цели исследования, а их решение проведено на высоком методологическом уровне.

Достоверность полученных результатов и выводов подтверждены тщательностью и многоплановостью проведенных исследований, включая современные генетические методики изучения микробиома, а также углубленного иммунологического, биохимического и инструментального обследований и длительностью катамнестического наблюдения. Выводы и практические рекомендации соответствуют материалам, представленным в диссертации, в полной мере аргументированы и подтверждены результатами анализа достаточного количества данных. Основываясь на результатах, полученных при использовании статистического анализа (кластерный анализ, ROC-анализ, многофакторный анализ и метод построения «дерева решений»), автором выведена концепция саркопении у детей и обоснован вклад отдельных факторов в реализацию тяжелой степени нутритивного дефицита. Диссертационная работа содержит обоснованное решение актуальной проблемы по преодолению нутритивного дефицита с современных позиций

медицинской науки и практики. Практические рекомендации вытекают из собственного опыта наблюдения и ведения детей с дисфагией.

Таким образом, выполненный объем исследования, глубокий всесторонний анализ собственного материала с применением адекватных статистических методик, позволяет считать все представленные в диссертации положения, выводы и рекомендации убедительными и обоснованными.

3. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Автором впервые описана структура дисфагии у детей разных возрастных групп в зависимости от основной патологии. Выделена наиболее многочисленная группа детей с дисфагией на фоне детского церебрального паралича. Определены основные предикторы развития тяжелого нутритивного дефицита у пациентов с дисфагией: частые аспирационные пневмонии на фоне прочих причин (патологии желудочно-кишечного тракта, судорожных состояний), тяжесть степени дисфагии, неадекватный выбор способа кормления, IV-V уровень мобильности по шкале GMFCS, препубертатный и пубертатный возраст ребенка, выбор малокалорийного питания, не соответствующего потребностям пациента (малокалорийная протертая пища, смеси для детей первого года жизни для детей старших возрастных групп).

Диссертантом научно обосновано применение биоимпедансной методики для оценки компонентного состава тела для диагностики крайних дефицитных состояний у детей - саркопении. Результаты, полученные автором и сформулированные им выводы позволили обосновать концепцию саркопении у детей. Определены сопутствующие признаки саркопении – высокий уровень интерлейкина - 6 и фактора некроза опухоли - α , снижение быстро синтезируемых белков – преальбумина и ретинол-связывающего белка, а также изменение микробиома желудка и кишечника. Впервые описана динамика нутритивного статуса пациентов, более 3-х лет находящихся на

питании через зонд и гастростому. Выявлены предикторы развития тяжелого нутритивного дефицита и саркопении у детей с дисфагией.

Автором впервые изучен микробиом ротовой полости, желудка кишечника пациентов, питающихся через гастростому. Определены микробные предикторы развития тяжелого нутритивного дефицита и саркопении.

4. *Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования*

Результаты проведенных Завьяловой А.Н. исследований имеют большую ценность для науки и практики. Комплексное изучение нутритивного статуса детей с дисфагией позволило разработать концепцию саркопении, предложен способ ее диагностики у детей методом биоимпедансометрии. Используя дерево решений, можно прогнозировать развитие саркопении при определенных условиях, и соответственно, предупреждать. Проведенный в работе анализ различных факторов нутритивного дефицита позволил разработать алгоритм индивидуализированной нутритивной поддержки детей с дисфагией. Определены показания для установки гастростомы: низкая скорость роста и набора массы тела, постоянное слюнотечение, частые аспирации и отрицательная динамика нутритивного статуса в течение 1 года. Разработана методика кормления пациентов в гастростому «Способ введения энтерального питания в желудочно-кишечный тракт» (патент RU № 2791497).

Результаты работы внедрены на клинических базах: многопрофильной Клинике ФГБОУ ВО СПбГПМУ, СПбГБСУСО Доме интернате для детей с отклонениями в умственном развитии №4 (Павловск, СПб), ГАУЗ Детской республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан, а также применяются в учебном процессе 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.

Выводы и практические рекомендации диссертации соответствуют цели и задачам исследования, логично вытекают из представленных в работе данных. Практические рекомендации и теоретическое обоснование алгоритма индивидуализированной нутритивной поддержки детей с дисфагией, позволяет рекомендовать использование материалов диссертационной работы в практическом здравоохранении и учебном процессе. Материалы работы целесообразно использовать для дальнейших научных изысканий в изучении саркопении у детей, возможных способов коррекции микробиома ротовой полости, желудка и кишечника у гастростомированных пациентов.

5. *Связь с планом научно-исследовательских работ*

Работа выполнена по плану НИР «Скрининг нутритивного статуса у детей с соматической, хирургической и неврологической патологией, возможности коррекции» (номер гос. учета НИОКТР АААА-А18-118113090077-0 от 30.11.18).

6. *Оценка содержания диссертации*

Диссертационная работа написана по традиционному принципу, оформлена в соответствии с требованиями ВАК, состоит из введения, 6 глав, включая обзор литературы, характеристики материалов и методов исследования, 4 глав собственных наблюдений, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы содержит 97 отечественных и 373 иностранных источников. Работа изложена на 314 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 75 рисунками, содержит 103 таблицы, отражающие в полном объеме цель и решение задач исследования.

Во введении автор логично обосновывает актуальность выбранной темы диссертационного исследования, четко формулирует цель и задачи работы, определена научная новизна и практическая значимость работы.

Глава 1 содержит обзор литературы, в котором автор представляет и аргументированно анализирует опубликованные в отечественной и зарубежной печати результаты проведенных в последние годы исследований по отдельным направлениям диссертационной работы. Значимо преобладают ссылки на зарубежные источники. Автор демонстрирует хорошие навыки критического анализа публикаций по выбранной теме.

В главе 2 «Материалы и методы» описаны дизайн исследования, критерии включения пациентов, принцип деления пациентов на группы, подробно дана характеристика методов исследования.

В главе 3 представлена клиническая характеристика обследованных детей, особенности их физического развития и нутритивного статуса. Подробно описан компонентный состав тела, оцененный методом биоимпедансометрии. Стандартные методы изучения нутритивного статуса общепринятые в практике лабораторных показателей, дополненные исследованием быстро синтезируемых белков-маркеров адекватности/недостаточности питания, а также отдельными миокинами. Физическое развитие и нутритивный статус изучены в зависимости от возрастных групп, уровня моторной активности по шкале GMFCS, степени дисфагии и способа кормления.

В четвертой главе автор проанализировала разные способы кормления пациентов с дисфагией, описала характер питания и выбор пищевого субстрата. Коморбидная патология пациентов с дисфагией описана в зависимости от способа кормления. С помощью многофакторного анализа выявлены наиболее значимые патологии, влияющие на физическое развитие и нутритивный статус детей. Оценено влияние выбора пищевого субстрата на компонентный состав тела. На основании кластерного анализа компонентного состава тела выделен особый кластер детей с саркопенией. Автором предложены критерии объективной диагностики саркопении у детей, а также «дерево решений», определяющее вероятность развития саркопении в зависимости от показателей жировой и активной клеточной массы в

компонентном составе тела и типа питания. Изучены сопутствующие саркопении лабораторные маркеры: интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α), фактор сосудистого воспаления и другие маркеры острых системных воспалений.

В главе 5 проанализирована динамика нутритивного статуса в зависимости от различных терапевтических подходов у детей с разными степенями дисфагии и способами кормления через 6 месяцев, 1 год, от 1,5 до 2,5 лет, 3 и более лет. Отмечена неоднородность динамики нутритивного статуса у детей после гастростомии в независимости от подобранного энтерального питания в соответствии с потребностями.

В главе 6 изучено влияние представителей микробиома трех биотопов ротовой полости, желудка и каловых масс у гастростомированных пациентов методом 16S рРНК секвенирования на компонентный состав тела, а также влияние фактора питания на микробиом гастростомированного пациента. Выявлены маркеры выраженных изменений кишечного микробиома при длительном стоянии гастростомы.

Все результаты исследования сопровождаются таблицами, рисунками и схемами, пояснениями. Иллюстративный материал оформлен грамотно, отражает полученные автором результаты и имеет соответствующие комментарии.

Заключение и общие выводы отражают обобщенные результаты решения проблемы, поставленной автором при выполнении диссертационной работы.

По теме диссертационного исследования опубликовано 60 работ, из них 22 статьи в журналах, включенных ВАК Минобрнауки РФ в перечень рецензируемых научных изданий, получено 5 патентов, 4 свидетельства о регистрации баз данных и 2 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ. Сформулированные автором выводы и результаты исследования доложены и обсуждены более чем на 40 научно-практических конференциях в России и зарубежом, Всероссийских конгрессах, в т.ч. с международным участием,

ежегодном Национальном конгрессе «Здоровые дети — будущее страны», ежегодной научно-практической конференции «Искусственное питание и инфузионная терапия больных в медицине критических состояний», XXIV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», 2023, Москва.

Представленную работу отличает целостность проведенных исследований, последовательность и логичность изложенного материала. Диссертационная работа оформлена в соответствии с современными требованиями.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Следует отметить незначительное количество опечаток и стилистических погрешностей, однако, они ни в коей мере не умаляют полученных результатов и научно-практической значимости проведенного исследования. Основные вопросы, которые возникают при изучении диссертационного исследования, могут быть сформулированы для дискуссии в процессе публичной защиты следующим образом:

1. Встречался ли среди Ваших пациентов с ДЦП выраженный нутритивный дефицит, связанный эозинофильным эзофагитом?
2. Проводился ли при эндоскопическом исследовании подсчет количества эозинофилов в биоптате?
3. Полученные данные об изменении микробиома у исследованных больных являлись ли показанием для использования обогащенных пробиотическими бактериями продуктов питания или пробиотиков?
4. Проводилось ли восстановление статуса витамина D до уровня, влияющего на иммунитет у исследуемых больных?

Заданные вопросы не снижают общей положительной оценки работы, а также высокой научно-практической ценности диссертационного исследования.

7. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата диссертации Завьяловой А.Н. полностью соответствует основным положениям и выводам работы.

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.

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационное исследование Завьяловой Анны Никитичны на тему «Нутритивный статус детей с дисфагией и его коррекция», представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, выполнено на достаточно высоком методическом уровне, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической проблемы диагностики саркопении и нарушений нутритивного статуса детей с дисфагией при разных способах и вариантах кормления, возможностях коррекции выявленного дефицита. В диссертации содержится обоснованное решение проблемы, имеющей несомненное значение для практического здравоохранения и теории педиатрии, гастроэнтерологии и диетологии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Завьяловой Анны Никитичны соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24.09.2013г., (в редакции постановления Правительства РФ от 26.01.2023 г. №101), предъявляемым к

докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия, 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология.

Официальный оппонент:

заведующая кафедрой педиатрии
имени академика Г.Н. Сперанского
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения дополнительного
профессионального образования
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
125993, г. Москва, ул. Баррикадная,
д. 2/1, стр. 1
тел.: 8 (495) 680-05-99
e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru
доктор медицинских наук
(3.1.21.Педиатрия),
профессор

Захарова Ирина Николаевна

«12» сентября 2023г.

Подпись профессора Захаровой И.Н. «удостоверяю»
Ученый секретарь
ФГБОУ ПО РМАНПО Минздрава России
Профессор, д.м.н.



Чеботаева Татьяна Александровна