

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Уральский
государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации, академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор



О.П. Ковтун

09

2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации *Завьяловой Анны Никитичны* на тему «**Нутритивный статус детей с дисфагией и его коррекция**», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.21. Педиатрия, 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология.

Актуальность темы выполненной работы

Оценка и коррекция нутритивного статуса, формирование белково-энергетической недостаточности у детей с нарушением акта глотания (дисфагией) представляют особую актуальность, ввиду наибольшей распространенности данной патологии среди пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП). Кормление пациентов с дисфагией вызывает ряд сложностей, при невозможности самостоятельно проглатывать пищу питание доставляется через назогастральный зонд или путем установки гастростомы. Последнее, зачастую, приводит к увеличению времени приема пищи, сокращению объема и калорийности потребляемого питания, особенно у детей старшей возрастной группы, так как блюда вводятся в протертом (блендированном) или жидком виде.



В настоящее время имеется достаточное количество научных работ по комплексной оценке здоровья, физического и нервно-психического развития, нутритивного (пищевого) статуса у здоровых детей и при различной соматической патологии. Однако, особый интерес, в части достижения качества жизни, представляет исследование нутритивного статуса детей с дисфагией при неврологической патологии, в том числе разных формах ДЦП.

Особого внимания со стороны ведущих специалистов в области диетологии заслуживает изучение компонентного состава тела методом биоимпедансометрии, позволяющего осуществлять анализ и динамический контроль композиционных составляющих тела. Ряд авторов доказывают, что этот метод более точно оценивает состав тела у детей с двигательными нарушениями. При этом исследования по анализу крайней степени отклонений в компонентном составе тела при дисфагии у детей с ДЦП не проводились, что указывает на актуальность выполненного исследования.

В ряде случаев положительной динамики в физическом развитии и нутритивном статусе можно достичь при кормлении пациента с дисфагией через назогастральный зонд или гастростому. Между тем, нет четких рекомендаций по длительности использования зондового питания у детей, срокам постановки гастростомы и ее замены, а также по использованию пищевых субстратов для кормления таких пациентов.

Также необходимо отметить, что в научной литературе отсутствуют данные о взаимосвязи нутритивного статуса пациента и состояния микробиома разных биотопов кишечной трубки. Микробиом ротовой полости и желудка гастростомированных пациентов ранее не изучался. В связи с этим, выявление патогенетических механизмов, объясняющих динамику изменений нутритивного статуса детей с установленной гастростомой, представляет высокую практическую значимость.

Таким образом, вышесказанное позволяет особо отметить актуальность диссертационной работы Завьяловой Анны Никитичны, основанной на междисциплинарном подходе (педиатрия, неврология, гастроэнтерология, диетология) и посвященной изучению патогенетических аспектов

формирования нарушений нутритивного статуса и саркопении при дисфагии у детей, а также научному обоснованию индивидуализированной нутритивной поддержки.

Связь диссертационного исследования с планом научных работ

Работа выполнена по плану научно-исследовательских работ «Скрининг нутритивного статуса у детей с соматической, хирургической и неврологической патологией, возможности коррекции» в период с 2018 года по ноябрь 2023 года.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором представлена структура дисфагии у детей разных возрастных групп при различной патологии. Установлено, что у пациентов с ДЦП и дисфагией на уровень физического развития и состояние нутритивного статуса оказывают влияние частые аспирационные пневмонии, судорожные состояния, способ кормления, уровень мобильности, возраст пациента. Тяжелая степень белково-энергетической недостаточности чаще диагностируется у детей старшей возрастной группы с IV-V уровнем мобильности по шкале GMFCS и получающих питание через назогастральный зонд или из бутылочки с соской.

На основании результатов исследования определены предикторы формирования тяжелых нарушений нутритивного статуса и саркопении у пациентов с дисфагией: низкая скорость набора массы тела, постоянное слюнотечение, частые аспирации. Доказано, что наличие аспирации увеличивает шансы ухудшения саркопении в 8,75 раз и требует обязательной установки гастростомы.

Предложен алгоритм диагностики саркопении у детей с дисфагией при ДЦП, определены условия ее формирования, диагностические критерии и прогностические предикторы различного течения.

Наряду с классическими лабораторными методами проведена оценка уровней «быстрых» белков (преальбумина и ретинолсвязывающего белка), миокинов (IL-6 и TNF- α), фактора эндотелиальной дисфункции VEGF-A, тропонина и ферритина с определением ассоциации показателей со степенью тяжести нутритивного дефицита и показателями биоимпедансометрии.

Впервые проведена оценка микробиома ротовой полости, содержимого гастростомы у пациентов, получающих питание через гастростому. Установлена взаимосвязь между отдельными представителями микробиома трех биотопов (ротовая полость, содержимое желудка, кал) и компонентным составом тела, маркерами воспаления, выбором пищевого субстрата, сроками плановой замены гастростомы, сроками экспозиции гастростомы.

Научная и практическая значимость диссертационного исследования

Диссертационная работа, выполненная Завьяловой А.Н., является завершенным научным исследованием, в котором полностью выполнены поставленные цель и задачи, что определяет решение важной научной проблемы в области педиатрии, гастроэнтерологии и диетологии – разработка алгоритма диагностики и индивидуализированной коррекции нарушений нутритивного статуса, саркопении у детей с ДЦП, имеющих дисфагию разной степени выраженности. Работа выполнена при использовании современных методов доказательной медицины и соответствует принципам добросовестной клинической практики.

Результаты исследования, выполненные диссертантом, позволяют расширить теоретическое представление о дисфагии у детей и ее осложнений в случае неадекватного питания пациента. Разработана концепция формирования и способ диагностики саркопении у детей с дисфагией при ДЦП, предложен алгоритм ведения детей с саркопенией.

Установлено, что нарушения физического развития и нутритивного статуса у детей с дисфагией зависят от таких факторов, как возраст пациента, его мобильность, способ питания и качественный состав пищи. Автором разработан алгоритм индивидуализированной нутритивной поддержки,

включающий оценку степени белково-энергетической недостаточности и саркопении, характера кормления, позиционирования и ухода, использование соответствующего пищевого субстрата, контроль комплаенса назначений. Доказано, что оптимальным субстратом для питания пациентов с выраженным дефицитом массы тела и саркопенией является смесь на основе глубоко гидролизованного белка молочной сыворотки и среднецепочечными триглицеридами.

Учитывая результаты исследования автором определены показания для установки гастростомы: низкая скорость роста и прибавки массы тела, постоянное слюнотечение, частые аспирации и отрицательная динамика показателей нутритивного статуса в течение одного года. Прекращение питания детей через рот после постановки гастростомы приводит к изменению качественного состава микробиома ротовой полости, снижает микробное разнообразие, по сравнению с детьми, получающими питание через рот. При длительном стоянии гастростомы меняется микробиом желудка и кишечника, в обоих биотопах снижается индекс биоразнообразия.

Внедрение основных результатов исследования и конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования Завьяловой А.Н. внедрены в работу профильных отделений в Клинике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербургское государственное бюджетное стационарное учреждение социального обслуживания «Дом интернат для детей с отклонениями в умственном развитии №4» (Санкт-Петербург, г. Павловск), ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

Разработанный автором алгоритм диагностики саркопении может использоваться у детей с другой тяжелой хронической патологией. «Дерево решений» можно использовать для работы с паллиативными пациентами, как

для контроля за нутритивным статусом, выявления причин его ухудшения, так и для предотвращения прогрессирования нутритивного дефицита и развития саркопении, а также коррекции выявленных нарушений. Снижение микробных маркеров *Phylum Firmicutes* в стуле у гастростомированных пациентов предполагает необходимость замены гастростомы.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс по профильным образовательным программам специалитета и ординатуры Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и Казанского государственного медицинского университета, в практическую деятельность ряда медицинских организаций, включая специализированное учреждение для детей с отклонениями в умственном развитии. Разработана и реализуется программа повышения квалификации для врачей «Диагностика и коррекция нутритивной недостаточности детей с органическим поражением ЦНС» (НМО 18 часов).

При проведении исследования автором созданы 4 базы данных и получены свидетельства о регистрации: «Реестр детей, страдающих дисфагией», «Реестр гастростомированных пациентов детского возраста», «Реестр пациентов с саркопенией детского возраста», «Секвенирование 16SrRNA микробиома из трех биотопов у гастростомированного пациента детского возраста».

Разработаны и зарегистрированы 2 программных комплекса для применения в практическом здравоохранении: «Программный комплекс оценки и коррекции нутритивного статуса госпитализированного пациента педиатрического стационара», «Программный комплекс оценки физического развития и нутритивного статуса (энергоценности, потребностей в белке, жирах, углеводах) пациентов с церебральным параличом в зависимости от двигательной активности».

Автором получены 5 патентов: «Приспособление для проведения гастростомической трубки», «Приспособление для формирования внутреннего каркаса искусственных свищей желудка и тонкой кишки», «Способ формирования наружного свища желудка для питания у больных с

тонкой передней брюшной стенкой», «Приспособление для наружной фиксации питательной трубки в просвете искусственных свищей желудка и тонкой кишки», «Способ введения энтерального питания в желудочно-кишечный тракт».

Результаты диссертационного исследования Завьяловой А.Н. могут быть рекомендованы для внедрения в практическое здравоохранение, в работу врачей гастроэнтерологов, диетологов, неврологов, врачей паллиативной помощи и педиатров первичного звена.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Цель и задачи диссертационной работы полностью соответствуют теме исследования и отражают ее основное содержание. Работа представляет ретроспективное и проспективное исследование, выполненное на достаточном количестве клинического материала. Автором четко представлены дизайн исследования, критерии включения и исключения пациентов. Всего обследовано детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет – 1501 человек, в том числе детей с дисфагией на фоне основного диагноза ДЦП – 1328 человек. Группа сравнения (дети с ДЦП без дисфагии) составила 212 человек. Результаты исследования обработаны с помощью современных программ статистического анализа, что позволяет считать полученные данные достоверными.

Автором сформулированы пять положений, выносимых на защиту. Выводы соответствуют полученным результатам диссертационного исследования.

Личный вклад соискателя состоит в его участии на всех этапах работы: сбор первичного материала, обработка и интерпретация данных, подготовка публикаций по результатам выполненных исследований.

Материалы диссертации многократно докладывались и обсуждались на крупных российских и международных научно-практических конференциях, съездах и конгрессах.

Таким образом, достоверность результатов проведенного исследования и новизна полученных данных не вызывают сомнения и подтверждаются достаточным количеством клинических наблюдений в соответствии с целью и задачами исследования, использованием современных и обоснованных методов сбора информации и статистического анализа.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом,
замечания по оформлению**

Диссертационная работа представляет собой завершенный научный труд, оформлена в соответствии с требованиями, написана по общепринятому плану на 314 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 75 рисунками, содержит 103 таблицы. Состоит из введения, шести глав, включая обзор литературы, описания пациентов и методов, собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список включает 97 отечественных и 373 иностранных литературных источников. Последовательное и логичное изложение, детальный анализ и обсуждение результатов проведенной работы являются полными, исследование выполнено на высоком научном и методическом уровнях.

Во введении автор четко формулирует актуальность проблемы, цель и задачи научного исследования. Выводы диссертации логично вытекают из результатов исследования, подтверждены материалом, аргументированы, текст соответствует основным положениям.

Во второй главе представлен дизайн проведенного исследования, который включал 4 этапа: отбор пациентов и анализ этиологической структуры дисфагии (дети в возрасте от 6 месяцев до 18 лет, $n=1501$); определение репрезентативной группы (дети с дисфагией на фоне основного диагноза ДЦП, $n=1328$) и группы сравнения (дети с ДЦП без дисфагии, $n=212$); обследование детей по единому протоколу; определение стратегии диетологической коррекции, оценка эффективности нутриционной поддержки. Методы оценки нутритивного статуса и саркопении у детей

информативны (клинические исследования, биоимпедансометрия, лабораторные методы, исследование микробиома), отражают комплексный подход к диагностике отклонений в состоянии здоровья обследуемых групп. Достоверность полученных результатов обоснована грамотным применением современных методов статистического анализа.

В третьей главе представлена клиническая характеристика обследуемых детей, особенности физического развития и нутритивного статуса детей с дисфагией. Подробно изучен компонентный состав тела методом биоимпедансометрии. Стандартные методы изучения нутритивного статуса дополнены как рутинными лабораторными показателями, так и быстро синтезируемыми белками-маркерами адекватности/недостаточности питания. Физическое развитие и нутритивный статус изучены в возрастном аспекте и в зависимости от уровня моторной активности по шкале GMFCS, степени дисфагии и способа кормления.

В четвертой главе автор описывает характер питания и выбор пищевого субстрата для детей с дисфагией. Проанализированы разные практики кормления детей в зависимости от тяжести дисфагии. С помощью многофакторного анализа выявлены наиболее значимые патологии, влияющие на физическое развитие и нутритивный статус детей. Компонентный состав тела оценен у детей с разной степенью дисфагии и получающих питание как традиционным способом, так и через назогастральный зонд и гастростому. Отдельно выделена группа детей, получающих питание из бутылочки с соской. Оценено влияние выбора пищевого субстрата на компонентный состав тела. В возрастном аспекте и в зависимости от степени дисфагии, уровня моторной активности изучены отдельные миокины (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α), фактор сосудистого воспаления и другие маркеры острых системных воспалений. Учитывая значительное количество пациентов в выборке проведен кластерный анализ компонентного состава тела. На основании выделения двух кластеров по исследуемым признакам появилась возможность формулировки такого состояния у детей с дисфагией, как саркопения.

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.

Пятая глава посвящена анализу эффективности терапевтических подходов у детей с дисфагией. Проведена оценка динамики изменений нутритивного статуса в катамнезе в контрольных точках: 6 месяцев, 1 год, от 1,5 до 2,5 лет, 3 и более лет и в зависимости от типа кормления. Предложен прогноз динамики нутритивного статуса пациента с дисфагией. Отмечена неоднородность изменений нутритивного статуса у детей после гастростомии независимо от адекватно подобранного питания.

В шестой главе представлены результаты исследования микробиома ротовой полости, желудка и каловых масс у гастростомированных пациентов методом 16S рНК секвенирования. Изучено влияние представителей микробиома трех биотопов на компонентный состав тела, а также влияние фактора питания на микробиом гастростомированного пациента.

Результаты представлены в формате таблиц, графического изображения, рисунков и схем. Иллюстративный материал понятен для восприятия, отражает полученные автором результаты исследования, имеет соответствующие комментарии.

В главе «Заключение» представлено обсуждение полученных результатов исследования, которые соотнесены с отечественными и зарубежными данными.

Выводы и практические рекомендации диссертации соответствуют цели и задачам исследования, логично вытекают из представленных в работе результатов. Практические рекомендации и теоретическое обоснование алгоритма индивидуализированной нутритивной поддержки детей с дисфагией, позволяет рекомендовать использование материалов диссертационной работы в практическом здравоохранении и учебном процессе.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. Автору принадлежит определяющая роль в разработке дизайна исследования, формулирования цели и задач, основных положений, выносимых на защиту, выполнении работы. Диссертантом проведены объективный осмотр, оценка компонентного состава тела, анализ пищевого статуса и подбор диетотерапии, катамнестическое наблюдение пациентов с дисфагией, статистический анализ и описание полученных результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований, сформулированы выводы, практические рекомендации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертационной работы

Автореферат включает основные положения диссертационной работы, описание полученных результатов исследования с их обсуждением, выводы, практические рекомендации, список работ, опубликованных автором по теме диссертации. Автореферат оформлен в соответствии с имеющимися требованиями, замечаний к содержанию нет.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертационной работы в научной печати

По материалам выполненных исследований опубликовано 60 печатных работ, в том числе 22 статьи в рецензируемых журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертации, включая 5 статей – в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 3 статьи – в журналах ВАК «К1», 7 статей – в журналах ВАК «К2».

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.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Завьяловой Анны Никитичны нет. При изложении материала есть стилистические неточности и опечатки, которые не умоляют сути и достоинства диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Завьяловой Анны Никитичны на тему «Нутритивный статус детей с дисфагией и его коррекция», является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы – обоснование формирования нарушений нутритивного статуса, саркопении у детей с дисфагией при ДЦП и разработка индивидуализированной коррекции нутритивного дефицита с учетом способа доставки (через рот, назогастральный зонд, гастростому) и качественного состава пищевого субстрата.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, объему и уровню проведенного исследования, полноте изложения материалов диссертации в научных публикациях соискателя, диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, (с изменениями и дополнениями), 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.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры факультетской педиатрии и пропедевтики детских болезней педиатрического факультета и кафедры госпитальной терапии и скорой медицинской помощи лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, протокол № 1 от 31 августа 2023 года.

Заведующая кафедрой факультетской педиатрии
и пропедевтики детских болезней
педиатрического факультета
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук,
доцент

Левчук Лариса Васильевна

Заведующий кафедрой госпитальной терапии и
скорой медицинской помощи лечебно-профилактического
факультета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук,
доцент

Попов Артем Анатольевич

620028, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
Телефон: +7(343) 214 86 52,
E-mail: usma@usma.ru;
Официальный сайт: <https://www.usma.ru>

Подпись доктора медицинских наук, доцента Левчук Л.В. и доктора медицинских наук, доцента Попова А.А. заверяю:

Начальник Управления кадровой политики
и правового обеспечения ФГБОУ ВО УГМУ
Минздрава России



Н.А. Поляк

01.09.2023г.