

На правах рукописи



Завьялова Анна Никитична

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

3.1.21. Педиатрия

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена на кафедре пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Иванов Дмитрий Олегович – доктор медицинских наук, профессор

Новикова Валерия Павловна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Захарова Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии, заведующая

Боровик Татьяна Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория питания здорового и больного ребенка, заведующая

Нижевич Александр Альбертович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, профессор

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «09» октября 2023 года в 10-00 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора наук 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу (194100, г. Санкт – Петербург, ул. Литовская, д. 2). С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39, к. 2) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org/>

Автореферат разослан «_____» 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.2.062.02

доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

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; Rajendiran R, 2021; Schepers FV, 2022]. Группа пациентов, страдающих дисфагией гетерогенна, однако наиболее часто 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 Н.А., 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; Romano C, 2017; Gumas 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 [Jeon I, 2019; Dao T, 2020]. Диагностика саркопении среди взрослых пациентов известна, изданы согласительные документы [Cruz-Jentoft AJ, 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 [Перфилова О.В., 2020; Рахмаева Р.Р., 2022; Cullis JO, 2018], особую актуальность приобретает изучение быстро синтезируемых белков преальбумина (транстиреина) и ретинолсвязывающего белка (РСБ) у этой группы пациентов [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, 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 [Romano C, 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, 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 персонифицированной коррекции нутритивного статуса у детей с дисфагией на основе изученных факторов формирования тяжелого 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 на фоне 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.

Выявлена 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, кал) и компонентным составом тела, маркерами воспаления, выбором пищевого субстрата, сроками плановой замены 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 комплаенса назначений.

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 – 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. Ввиду 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 снижение доли активной клеточной массы (АКМ), ниже 37% и повышении жировой массы (ЖМ) выше 40,5% 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 (РСБ)

в сыворотке крови, изменение в микробиоме содержимого желудка и кишечника.

4. Коррекция диетологических рекомендаций разной степенью дисфагии у детей с ДЦП согласно разработанному алгоритму индивидуализированной нутритивной поддержки, включающем 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*.

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 AAAA-A18-118113090077-0 от 30.11.18). Микробиоценоз 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 НИР 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 замены питательной трубки, а также выбор питательного субстрата для кормления таких пациентов.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточной выборкой обследованных 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», республика 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 конгрессе «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 сищих желудка и тонкой кишки» (№2730978С1, 26.08.2020); «Способ формирования наружного сища желудка для питания у больных с тонкой передней брюшной стенкой» (№2745655С1, 30.03.2021); «Приспособление для наружной фиксации питательной трубки в просвете искусственных сищих 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 60 печатных работ, в том числе 22 статьи 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 7 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В период с 2014 по 2022 год на базе Клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ (гл. врач Резник В.А.), Санкт-Петербургского государственного бюджетного стационарного учреждения 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.) проанализирован 1501 случай дисфагии у детей от рождения до 18 лет и эффективность диетической коррекции. Диагноз дисфагия устанавливался на основании анамнеза, клинической картины, результатов трехглотковой пробы, шкалы EDACS, хронометрированного теста с проглатыванием. В подавляющем большинстве случаев у детей встречалась орофарингеальная дисфагия (85%); пищеводная диагностирована в 3% и смешанный вариант дисфагии – в 12% случаев. Структура пациентов с дисфагией представлена в табл.1.

Таблица 1 - Причины возникновения дисфагии у обследованных пациентов

Основная патология		Количество детей, n (%)	Количество мальчиков, n, (%)	Средний возраст, лет (Q1-Q3)
Патология центральной нервной системы (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)
Врожденные пороки развития	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%)	8,8 (4,5 – 13,3)
	Травмы ЦНС (ДТП, кататравма)	7	3 (42,9%)	11,8 (8,4 – 14,8)
	Постинсультные состояния	1		9,7
	Вегетативное состояние	3	1 (33,3%)	12 (9,8 – 15,6)
Итого		1501 (100%)	802 (53,4%)	
Var / Переменная		ANOVA F-test	Non-parametric test	Bartlett's test for equal variances
Для переменной возраст: ***(p=0.000)		7.46***	33.37***	5.83 (p=0.559)

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

Среди детей с дисфагией выделена однородная наиболее многочисленная группа пациентов – дети с дисфагией на фоне ДЦП (n=1328), ее рассматривали в качестве модели для дальнейшего изучения. Дети были разделены на 4 группы в зависимости от способа питания: гр№1 – получали протертное питание с ложки, гр№2 кормили через назогастральный зонд; гр№3 гастростомированные дети с тяжелой степенью дисфагии, и гр№4 кормили из бутылочки с соской вне зависимости от возраста. В качестве группы сравнения были дети с ДЦП без дисфагии. Дизайн работы представлен на рис.1.



Рисунок 1 - Дизайн исследования

К клиническим методам исследования относились сбор субъективных данных: жалоб, анамнеза жизни и заболевания; антропометрия, осмотр пациента, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования; сведения о фармакологическом лечении и нутритивной поддержке, описание процесса и продолжительности кормления, консистенции употребляемой пищи. Дисфагические и гастроэнтерологические жалобы структурировали и заносили в оригинальную анкету, содержащую элементы шкалы EDACS. Выкопировку основного диагноза и сопутствующей патологии проводили из медицинской карты стационарного больного (форма 003/у) и истории развития ребенка (форма 112/у). У детей с дисфагией во время диетологической консультации рассчитывали необходимую калорийность питания с помощью программы,

сопряженной с биоимпедансометрией, действительный расход энергии рассчитывали по формуле Крика. Во время антропометрии для маломобильных пациентов использовался метод тарирования и сегментарные измерения голени с расчетом предполагаемой длины тела по формуле. Оценивали физическое развитие с использованием центильных графиков, предложенных ВОЗ для пациентов с ДЦП в зависимости от степени мобильности. НС оценивали комплексно. Компонентный состав тела методом биоимпедансометрии четырехэлектродным с двойными боковыми четырехковыми и четырехтактными электродами портативным переносным аппаратом Диамант Аист мини (Россия, Санкт-Петербург) с оценкой жировой массы (ЖМ), активной клеточной массы (АКМ), безжировой массы (БЖМ) и их процентных долей. Лабораторная часть оценки НС включала стандартные методы: развернутый клинический анализ крови и биохимический: общий белок, альбумины, С-реактивный белок, трансферрин, мочевина, креатинин, АЛТ, АСТ, уровень витамина D, сывороточное железо (лаборатория Клиники СПбГПМУ). Для более точной оценки висцерального пула белка методом электрохемилюминесценции исследовали преальбумин и ретинолсвязывающий белок (РСБ), имеющие короткий период полураспада (12-24 часа): (лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний отдельного подразделения ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, НМЦ по молекулярной медицине МЗ РФ). Отдельные миокины IL-6 и TNF- α , а также тропонин, ферритин, VEGF-A изучали методом ИФА в лаборатории медико-социальных проблем СПбГПМУ. Исследование кала на зонулин (Fecal Levels of Zonulin) проводилось на базе НИЦ СПбГПМУ методом ИФА с помощью тест-системы IDK Zonulin ELISA. Исследование микробиома трех биотопов методом 16SpPHK секвенирования по протоколу Illumina проводилось в генетической лаборатории CERBALAB.

БЭН определялась нами с помощью критериальных таблиц (Gomez F., Waterlow J.C., 1996). С позиций скрининговой оценки, данные классификации тяжести БЭН в большей степени соответствуют клинической картине и дальнейшему прогнозу.

Методы статистической обработки

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. Описание количественных данных представлены 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. Проверку статистических гипотез о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот осуществляли с использованием критерия χ^2 Пирсона, в случае малой выборки точного критерия Фишера. Сила связи между номинальными переменными оценивалась с помощью V Крамера. Для бинарных признаков вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95% 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.

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика детей при дисфагии

Проведен анализ зависимости НС 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] ($p>0,05$), преобладали маломобильные пациенты.

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 ($p<0,05$). 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.

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 насилиственно 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% ($p>0,05$). 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 отсутствовали навыки опрятности.

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 ($p<0,001$), задержку роста, судорожные приступы в анамнезе, кожные и гастроинтестинальные проявления аллергии к белкам коровьего молока.

При объективном обследовании детей с дисфагией обращала на себя внимание сухая и тонкая кожа, равномерно истощенный подкожно-жировой слой, в тяжелых случаях БЭН отсутствие комочеков Биша на лице. Данные клинические признаки наиболее выражены у детей старших возрастных групп. Совместно с детским стоматологом Афанасьевой У.В. выявили нарушение 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, значимых изменений со стороны дыхательной и сердечно сосудистой системы не отмечали. Дискомфорт и мышечная защита при пальпации живота присутствовали у 45,5% детей, 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 протертоей 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 протертоей пищей, и 2 и/или 3 типу при питании энтеральными смесями. При смене энтерального питания периодически наблюдали 5 тип формы стула по Бристольской шкале. Метеоризм отмечали у 24% детей, питающихся протертоей пищей; 16,1% зондовых; 14,3% гастростомированных и у 35% детей, питающихся из бутылочки с соской. Непереносимость молочного белка, подтвержденная лабораторными методами отмечена у 9,1% детей, питающихся протертоей пищей, 10,8% детей на зондовом питании, 11,3% гастростомированных и 19% 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.

Наиболее тяжелое поражение верхних отделов ЖКТ, эрозивно-язвенные изменения слизистой пищевода, антрального 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. 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.

Физическое развитие

Кривые роста, массы тела и индекс массы тела (ИМТ) детей с дисфагией смешены в зону низких и крайне низких величин. Наиболее выраженная задержка роста /снижение темпов прироста длины тела у пациента с дисфагией: 61% против 24% детей без дисфагии ($p<0,05$), прогрессировала с увеличением возраста и уровня мобильности по шкале GMFCS. Дефицит массы тела (ДМТ) прослеживался при всех уровнях мобильности, но был наиболее выражен у детей с IV - V GMFCS. Низкие значения ИМТ (абсолютные и по центильным коридорам (ЦК)) демонстрировали маломобильные пациенты старших возрастных групп. С помощью бинарной логистической регрессии были получены скорректированные ОШ значимых для развития очень низкого ИМТ (табл. 2).

Таблица 2 - 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

При прочих равных условиях шансы ДМТ, низкого ИМТ увеличиваются в 1,07 раза при увеличении возраста на 1 год, в 1,21 раза – при увеличении коэффициента двигательной активности (GMFCS) на 1, в 1,41 раз при длительности кормления более 30 минут, и в 1,28 раз при наличии аспирации.

При прочих равных условиях шансы задержки роста прогрессируют в 1,07 раз при увеличении возраста на 1 год, в 1,57 раз при удлинении времени кормления более 30 минут (табл.3).

Таблица 3 - 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 дольше 30 минут	1,57 (1,19-2,04)	0,001

Нутритивный статус детей с дисфагией

БЭН прогрессирует по мере взросления пациентов с ДЦП. В группе пациентов подросткового (ПВ) и юношеского возраста (ЮВ) увеличивается не только процент детей с глубоким дефицитом, но степень дефицита (табл.4). Группа детей второго детства (ВД), т.е. дети, которые находятся в периоде препубертатного округления, имеют наибольший разброс массы тела и реже демонстрируют тяжелую нутритивную недостаточность.

Таблица 4 - 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	
ПВ	-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

Отличий среднего ДМТ в группах первого детства (ПД) и ВД, а также ВД и ПВ не выявлено (апостериорный тест Тьюки и Бонферрони). Между остальными группами зафиксированы статистически значимые различия (ANOVA тест с учетом неравных дисперсий F-test 19,5; $p<0,001$).

Отклонение массы тела от роста в процентном отношении в исследуемых группах детей с дисфагией предоставлено в табл.5.

Таблица 5 - Частота встречаемости отклонений НС у детей с дисфагией и в группе сравнения

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

Компонентный состав тела

Компонентный состав тела у детей с дисфагией и без значимо отличался. У пациентов с дисфагией наиболее часто имел место дефицит жировой составляющей %ЖМ, более глубокий дефицит индивидуального отклонения ЖМ от нормы. Дети с дисфагией значимо чаще демонстрировали дефицит %БЖМ, низкую долю АКМ, что может говорить о нарушении

мышечных функций; и более тяжелый дефицит АКМ относительно индивидуальной нормы (табл.6).

Таблица 6. 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		< .001	< .001	< .001	< .001	< .001
Примечание. $H_a \mu 1 \neq \mu 2$						

Изучено влияние возрастного фактора, способа кормления и выбора пищевого субстрата на компонентный состав тела в группах детей с дисфагией. Наибольшие нарушения в компонентном составе тела выявлены в группе ВД, ПВ и ЮВ ($p<0,001$). Именно в эти возрастные периоды имеет место утрата мышечной массы в структуре процентной доли АКМ, с замещением последней на ЖМ. Процентное соотношение ЖМ и АКМ не имеет статистических различий в зависимости от уровня двигательной активности. Выявлена отдельная группа детей с высоким значением %ЖМ и низким %АКМ, что может свидетельствовать о преобладании ЖМ над АКМ, характерного для саркопении. Дефицит БЖМ усугублялся с ухудшением моторных функций по шкале GMFCS к V уровню.

Для подтверждения положения о развитии у некоторых детей саркопении проведен кластерный анализ. В результате двухэтапного кластерного анализа в структуре исследуемой совокупности детей были выделены два полярных кластера: доля первого кластера (минимальные показатели АКМ при максимальной ЖМ в процентном соотношении) в общей структуре составляла 10% (81 ребенок) - группа 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. Кластеры не отличались по возрастному и половому составу. В 1 кластере пациенты имели более выраженный нутритивный дефицит по данным ИМТ 11,57 кг/м² (ДИ 10,09 - 12,86), ($p<0,001$), как правило ниже 5 перцентиля и соответствовавший 1ЦК при оценке физического развития по специализированным центильным графикам. Дети, относящиеся ко 2 кластеру, также могли иметь низкий уровень ИМТ, среднее значение 12,5

кг/м² (ДИ 11,08-13,98), который находился в пределах 1 - 3 ЦК (p<0,002). Кластерный анализ выявил 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.7).

Таблица 7 - Сравнение кластеров детей с дисфагией по исследуемым признакам

Показатели		Исследуемые кластеры		p
		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	Протертое 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
	Протертое 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, p<0,05

Для оценки качества модели кластеров проведен ROC-анализ. Получили статистически значимые модели (p<0,001). Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи %АКМ и номером кластера, составила $0,994 \pm 0,002$ (95% ДИ 0,993-0,999). Пороговое значение доли %АКМ в точке cut-off равно 45. При %АКМ равном или большем данного значения прогнозируется высокий риск принадлежать второму кластеру. А при меньшем 45 – первому кластеру. Чувствительность и специфичность метода составили 94,1% и 98,8% соответственно. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи %ЖМ и номером кластера, составила $0,968 \pm 0,015$ (95% ДИ 0,938-0,998). 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 %ЖМ и номером кластера, составила $0,923 \pm 0,021$ (95% ДИ 0,881-0,964). Пороговое значение %ЖМ в точке cut-off равно 2,015. При %ЖМ равном или большем данного значения прогнозируется высокий риск принадлежать 1 кластеру. Чувствительность и специфичность метода составили 96,3% и 91,2% соответственно (рис.2).

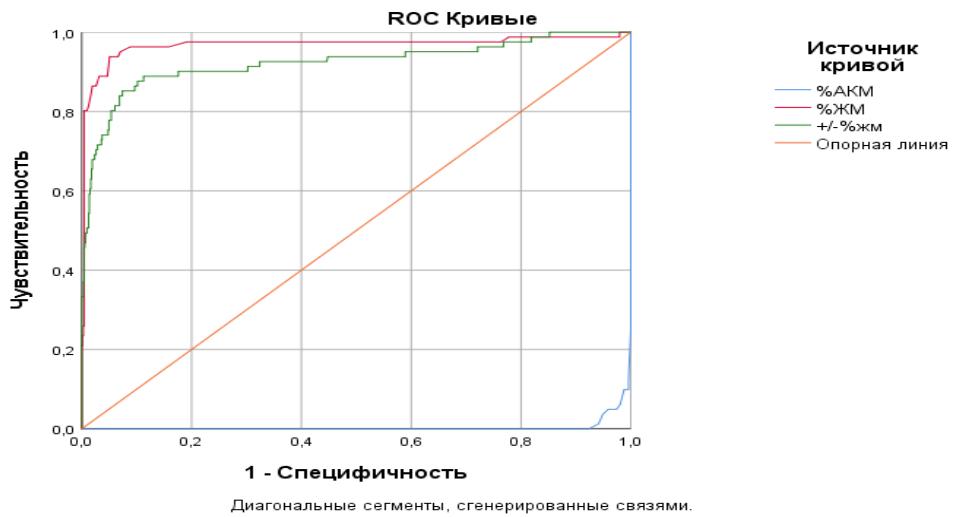


Рисунок 2 - ROC- анализ данных биоимпедансометрии

Саркопению диагностировали при преобладании абсолютных и относительных значений ЖМ над АКМ у пациента с ДМТ и низким ИМТ. При этом, должно быть выполнено условие: сочетание $\%ЖМ \geq 40,5\%$ и $\%АКМ \leq 37\%$. Пресаркопению диагностировали при сочетании $\%ЖМ$ от 30,5% до 40,5% и $\%АКМ$ от 37 до 45%.

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 (рис.3). В полученном дереве решений наблюдались 6 терминальных узлов, характеристики которых представлены в табл. 8.

Таблица 8 - Характеристика терминальных узлов дерева решений для саркопении

№ узла		Число пациентов		Отклик, %	Индекс, %
		Всего	с саркопенией		
5	$\%АКМ \leq 37,00$ $+/- \%ЖМ > 40,45$	50	50	100,0%	998,8%
8	$\%АКМ \leq 37,00$ $+/- \%ЖМ \leq 40,45$ Питание: смесь до года или смесь на цельном белке	24	21	87,5%	873,9%
7	$37,00 < \%АКМ \leq 45,00$ $+/- \%ЖМ > 40,45$	14	8	57,2%	570,7%
9	$\%АКМ \leq 37,00$ $+/- \%ЖМ \leq 40,45$ 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	$37,00 < \%АКМ \leq 45,00$ $+/- \%ЖМ \leq 40,45$	56	0	0,0%	0,0%

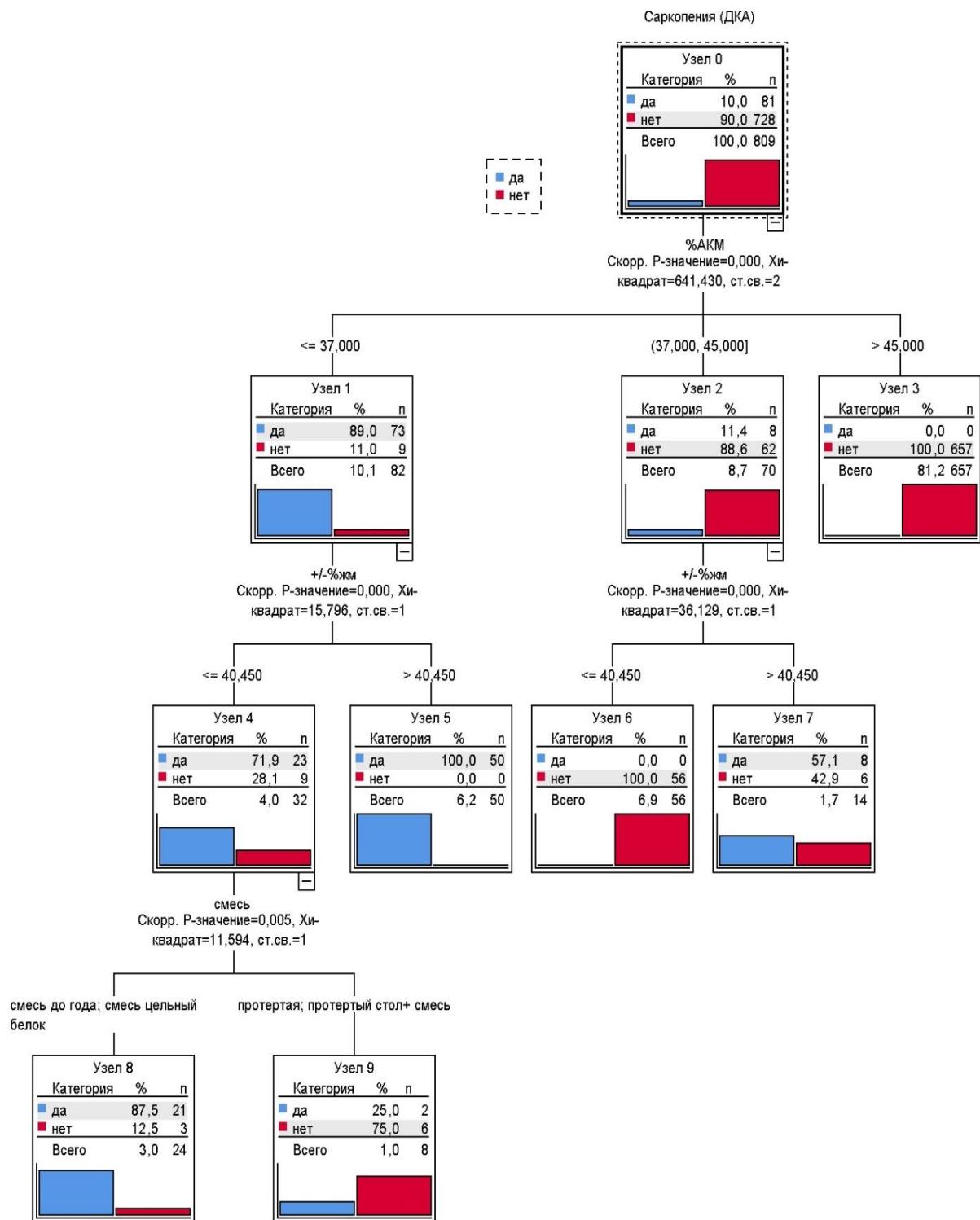


Рисунок 3 - Дерево решений, определяющее вероятность саркопении в зависимости от показателей биоимпеданса и типа питания.

Лабораторные маркеры недостаточности питания

Значимых изменений в клиническом анализе крови, и ряде биохимических показателей выявлено не было. 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 могло отражать низкий уровень белка в их рационе. У детей РВ и ПД выявили значимую

умеренную связь ($>0,3$, но $<0,5$) между уровнем общего белка в сыворотке крови и показателем ЖМ, а также уровнем дефицита ЖМ. В группе второго детства показатели длины тела имели слабую прямую связь с уровнем общего белка сыворотки крови и сильную прямую связь с уровнем альбуминов (0,94). Сильную прямую связь выявили между показателями массы тела и уровнем альбуминов в сыворотке крови (0,81), между уровнем сывороточного железа (0,44), а также значением ЦК массы тела (0,45). Уровень сывороточного железа в этой группе имел сильную прямую связь с показателями БЖМ, % БЖМ и АКМ (коэффициенты 0,8 — 0,9).

Для группы ПВ и ЮВ 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). При более глубокой оценке НС у пациентов с дисфагией и без оценивали пул «быстрых» белков: преальбумина и РСБ. В группе детей без дисфагии и нормальным НС уровень всех маркеров был в пределах возрастных норм. Отмечались единичные случаи (12,5%) низкого уровня РСБ и преальбумина (18,75%). В группе детей с БЭН легкой и средней степени наиболее разнородные результаты по показателям альбумина и РСБ. У единичных пациентов с нормальным НС выявлен дефицит РСБ. Полученные результаты проанализировали с основными клиническими параметрами пациентов, включая возможные клинико-лабораторные ассоциации концентраций РСБ, преальбумина и альбумина со степенью тяжести нутритивного дефицита; ЦК массы тела, длиной тела, ИМТ пациентов, а также с АКМ, БЖМ и ЖМ в компонентном составе тела. Выявлены значимые взаимосвязи между уровнем РСБ со значением ЦК массы тела и длины тела. Определили слабые корреляции уровня данных маркеров со степенью тяжести нутритивного дефицита: низкие значения РСБ были у 22% с умеренным дефицитом и 16% - тяжелым, преальбумин — 43% и 33% соответственно. Низкие значения уровня преальбумина отмечались в группе пациентов старшего возраста, показатели длины тела, массы и ИМТ, которых отнесены в 4ЦК, т.е. к средним значениям. Такая же тенденция отмечалась и при изучении РСБ в зависимости от значений ЦК ИМТ. Вероятно, преальбумин и РСБ можно расценивать как маркеры нутритивного дефицита и старта БЭН, еще до больших клинических проявлений. Корреляций между уровнем РСБ и преальбумина и показателями АКМ, БЖМ не было. Однако, у 40-60% пациентов с высоким %ЖМ (от 18 и выше) отмечались низкие значения уровня РСБ и устойчивая взаимосвязь с показателем %ЖМ (коэффициент Спирмена= — 0,43, $p=0,016$). Похожие результаты установили при изучении уровня преальбумина: у 44-56% пациентов с высоким %ЖМ отмечались низкие концентрации маркера (коэффициент Спирмена= —0,503, $p=0,005$). 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. Средние значения миокинов (IL-6 и TNF- α) не отличались от референтных значений. При оценке уровней IL-6 в зависимости от способа кормления выявили его превышение в группе гастростомированных пациентов: 6,17 пг/мл против 11,39 пг/мл ($p<0,001$). TNF- α , напротив, был выше в группе детей, питающихся протертой пищей ($p<0,031$). Выявлены корреляционные взаимосвязи между дефицитом ЖМ и TNF- α в группе №1 ($\rho=0,344$; $p=0,022$), избытком ЖМ, уровнем БЖМ и TNF- α ($\rho=0,345$; $p=0,022$) в группе №3, 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. 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.

Катамнез детей с дисфагией и нарушением нутритивного статуса

Для оценки эффективности диетических мероприятий и практик оценили динамику НС 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 НС, определяемое неинвазивными методами в ответ на любые диетические мероприятия, можно зафиксировать не ранее, чем через 3 – 6 месяцев. Использовали разнообразные методики в соответствии с тяжестью дисфагии: загущение пищевого субстрата и позиционирование, в случае тяжелой степени дисфагии – зондовое питание с последующим наложением гастростомы. Выбор пищевого субстрата для «type fed» пациента базировался на состоянии НС. Для пациентов с тяжелым нутритивным дефицитом выбор полуэлементных смесей энтерального питания (ЭП) со среднечепочечными триглицеридами наиболее эффективен, с последующим переводом на полимерные смеси ЭП в соответствии с переносимостью молочного белка. Некоторые дети находились на смешанном питании протертой пищей с общего стола с ЭП, что являлось выбором родителей.

Для описания изменений нутритивного статуса в динамике приняли четыре признака: динамика рост/длина тела; ИМТ; изменения отношения массы тела к росту (%ДМТ) и изменение %АКМ, наличие или отсутствие аспирации. Учитывая, что наиболее значимым оказался признак изменения %ДМТ, другие признаки, такие как динамика роста, изменение массы тела, изменения в компонентном составе тела или в лабораторных показателях соотносили с этим признаком. Под ухудшением НС мы имели в виду снижение показателей массы тела, ИМТ, %АКМ, прогрессирование %ДМТ по отношению к росту, даже при ростовом скачке. Стабилизация НС считали отсутствие какой-либо динамики в %ДМТ, а под улучшением уменьшение

%ДМТ. Учитывая, что наиболее значимые изменения НС и у большинства пациентов с дисфагией отметили через 1 год, мы выделили основные показатели НС и провели анализ их прогностической роли. С помощью бинарной логистической регрессии были получены скорректированные ОШ факторов, значимых для ухудшения состояния (рис.4).



Рисунок 4 - Сопоставление значений скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов

При прочих равных условиях увеличение возраста на 1 год увеличивали шансы ухудшения НС в 1,13 раз (p=0,034), при увеличении роста на 1 см - в 1,25 раза (p<0,001). При равном возрасте и увеличении роста шанс ухудшения НС уменьшается в 1/0,66≈1,52 раза при увеличении массы тела на 1 кг (p=0,001). Данные характерны для всех пациентов с дисфагией.

У гастростомированных пациентов длительно питающихся специализированными энтеральными смесями отмечено ухудшение НС по мере взросления, несмотря на подбор питания в соответствии с потребностями.

Микробиом пациента питающегося через гастростому

Истощение микробиома ротовой полости происходило в ранние сроки после прекращения питания через рот и носило стойкий характер. Доля фил *Firmicutes* снижалась, за счет увеличения доли фил *Proteobacteria*, число представителей фил *Fusobacteriota*, *Campylobacterota* уменьшалось (p<0,05). Микробное биоразнообразие ротовой полости у детей, питающихся через гастростому, значимо меньше (p<0,05), чем у детей, питающихся через рот.

При длительном питании через гастростому (более 80 мес) в желудочном содержимом снижалось число представителей фил и классов *Bacteroidia* (p<0,05) и *Fusobacteriia*, число противовоспалительных симбионтов рода *Prevotella*, *Alloprevotella*, *Tannerella* и *Parabacteroides*; обсемененность *Helicobacter pylori* составляла 50%.

При длительном стоянии гастростомы наблюдается истощение микробиома кишечника: снижение индекса Шеннона (1,8), с угнетением роста бактерий, продуцентов бутиратов, и преобладанием представителей микробиома с провоспалительным потенциалом.

Индикатором выраженных изменений кишечного микробиома при длительном стоянии трубки являются уровни фил *Firmicutes* ниже $0,802 \pm 0,097$ (95% ДИ 0,543-0,961) ($p=0,033$), обнаружение его в любые сроки после гастростомирования требует замены питательной трубки.

Дети, получающие смешанное питание: протертую смешанную пищу, обогащенную ЭП демонстрировали более высокий уровень Phylum *Firmicutes* в каловых массах.

Влияние микробиома пациента с гастростомой на его НС

Учитывая ранее выявленные изменения НС у детей в зависимости от длительности стояния гастростомы и развитие у ряда детей саркопении, изучили взаимосвязи между отдельными представителями микробиома разных биотопов с НС. Низкое содержание представителей фил *Firmicutes* и более высокое содержание фил *Bacteroidota* и *Parabasalia* в содержимом ротовой полости коррелировало с более высоким %ЖМ. Низкое содержание представителей фил *Firmicutes* и *Synergistota* в ротовой полости коррелировало с более высоким показателем ЖМ (% от индивидуальной нормы пациента). Высокое содержание фил *Proteobacteria* и *Actinobacteriota* в ротовой полости свидетельствовали о низкой БЖМ гастростомированного пациента. Увеличение фил *Fusobacteriota* способствовало утрате %ЖМ. Низкий индекс Шеннона содержимого каловых масс также коррелировал с увеличением ЖМ. Уровень БЖМ имел взаимосвязи с микробиомом всех трех биотопов.

Маркером саркопении у гастростомированного ребенка считали высокий уровень патобионтов фил *Parabasalia* ($p=0,049$) в содержимом желудка и низкое содержание фил *Fusobacteriota* в каловых массах ($p=0,036$). Выявлены значимые прямые корреляционные взаимосвязи между уровнем *Actinobacteriota* ($p<0,001$) в желудочном содержимом и абсолютным значением ИМТ, ЦК ИМТ и тяжестью БЭН ($p<0,005$). Высокое содержание *Actinobacteriota* и *Patescibacteria* в кале коррелировало с низким ЦК ИМТ ($p<0,05$).

Состав микробиома трех биотопов отличается от выбора пищевого субстрата. Фил *Firmicutes* микробиома трех биотопов выше у детей, получающих смешанное ЭП с добавлением протертой пищи домашнего рациона, чем у питающихся исключительно искусственными энтеральными смесями ($U=19$; $p=0,033$).

Микробиом биотопов гастростомированного ребенка имеет отличия от здоровых детей, изменяется от времени экспозиции и сроков замены гастростомической трубки.

Алгоритм индивидуализированной поддержки детей с дисфагией предложен на рис.5.



Рисунок. 5 - Алгоритм индивидуализированной нутритивной поддержки детей с дисфагией

ВЫВОДЫ

- 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.
- Подтверждено, что гастроэнтерологическая патология является самой частой среди детей с дисфагией: хронический гастродуоденит 49,9 – 32%, ГЭР 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.
- 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.
- 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- α ($p=0,022$); снижение уровня преальбумина ($p=0,005$) и ретинолсвязывающего белка ($p=0,016$) в сыворотке крови; изменение в микробиоме содеримого 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 является 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 наблюдаться 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 поиск саркопении с помощью предложенного нами «Способ 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- α 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).

Перспективы дальнейшей разработки темы

Результаты исследования позволили выделить основные научно-практические направления по совершенствованию диагностических, лечебно-профилактических мероприятий улучшения исходов дисфагии и саркопении у детей. Оптимизацию алгоритмов взаимодействия профильных специалистов, наблюдающих детей с дисфагией, БЭН и ее крайним вариантом проявления саркопенией. Дальнейшая разработка комплексных вариантов коррекции БЭН и саркопении у детей; оптимизации питания детей, получающих питание через гастростому для предупреждения развития тяжелого нутритивного дефицита и саркопении.

Список сокращений

АКМ – активная клеточная масса

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

БЭН – белково-энергетическая недостаточность

БЖМ – безжировая масса

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГГБКМ – глубокий гидролизат белков коровьего молока

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ДИ – доверительный интервал

ДДИ – детский дом инвалидов

ДМТ – дефицит массы тела

ДТП – дорожно-транспортное происшествие

ДЦП – детский церебральный паралич

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖМ – жировая масса
 ИМТ – индекс массы тела
 ЛОР – оториноларингология (патология уха, горла и носа)
 НИР – научно-исследовательская работа
 НС – нутритивный статус
 ОШ – отношение шансов
 РБС – ретинолсвязывающий белок
 СЦТ – среднечепочечные триглицериды
 ФЭГДС - фиброгастродуоденоскопия
 ЦНС – центральная нервная система
 ЧЭГ - чрескожная эндоскопическая гастростома
 ЦК – центильный коридор
 ЭП – энтеральное питание
 EDACS - Eating and Drinking Ability Classification System – Система классификации способности к принятию пищи и жидкости
 IL-6 - Интерлейкин 6
 GMFCS - Gross Motor function classification system – Система классификации больших моторных функций
 TNF- α – фактор некроза опухоли
 VEGF - Vascular endothelial growth factor – васкулоэндотелиальный фактор

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Диетическая коррекция хронической белково-энергетической недостаточности у детей с органическим поражением головного мозга / **А.Н. Завьялова, И.П. Семенова, А.А. Алексеенко, А.И. Фенглер, О.В. Демидова** // Вопросы питания. - 2015. - Т. 84, № S5. - С. 41.
2. Энтеральное питание в паллиативной медицине у детей / **А.Н. Завьялова, А.В. Гостимский, О.В. Лисовский, М.В. Гавщук, И.В. Карпатский, В.В. Погорельчук, А.В. Миронова** // Педиатр. - 2017. - Т. 8, № 6. - С. 105-113.
3. Как осуществлять питание детей с органическим поражением головного мозга, не способных есть самостоятельно? / **А.Н. Завьялова, О.В. Лисовский, А.В. Гостимский [и др]** // В сборнике: Традиции и инновации петербургской педиатрии. Сборник трудов научно-практической конференции. Под редакцией А.С. Симаходского, В.П. Новиковой, Т.М. Первуниной, И.А. Леоновой. - 2017. - С. 122-129.
4. Возможности импортозамещения в паллиативной медицине / М.В. Гавщук, А.В. Гостимский, ...**А.Н. Завьялова** [и др.] // Педиатр. - 2018. - Т. 9, № 1. - С. 72-76.
5. Эволюция гастростомы в паллиативной медицине / М.В. Гавщук, А.В. Гостимский, **А.Н. Завьялова** [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2018. - № 4 (64). - С. 232-236.
6. Особенности нутритивной поддержки и ухода за пациентами с гастростомой / А.В. Гостимский, М.В. Гавщук, **А.Н. Завьялова** [и др.] // Медицина: теория и практика. - 2018. - Т. 3. № 2. С. 3-10.

7. **Завьялова, А.Н.** Питание детей с неврологической патологией / А.Н. Завьялова // Медицина: теория и практика. - 2019. - Т.4. - №1. - С. 42-51.
8. **Zavyalova, A.N.** Gostimskii A.V., Afanasyeva A.A. 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. - Т. 38, № S1. - С. 106.
9. Перспективы импортозамещения для паллиативной помощи при дисфагии / М.В. Гавщук, А.В. Гостимский, И.М. Барсукова, ... **А.Н. Завьялова** // В сборнике: Проблемы городского здравоохранения. Сборник научных трудов. Под редакцией Н.И. Вишнякова. // Санкт-Петербург. - 2019. - С. 206-209.
10. **Завьялова, А.Н.** Актуальность оценки и коррекции нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом / А.Н. Завьялова // Детская и подростковая реабилитация. - 2019. - № 4 (40). - С. 29.
11. Выбор способа лапаротомной гастростомии у паллиативных больных / М.В. Гавщук, А.В. Гостимский, **А.Н. Завьялова** [и др.] // Медицина: теория и практика. - 2020. - Т. 5, № 3. - С. 29-31.
12. Nutritional Support for a Palliative Patient with Cerebral Palsy / **A.N. Zavyalova**, S.A. Chuinyshena, O.A. Luzanova [и др.] // Clinical Nutrition ESPEN. - 2020. - Т. 40. - С. 612-613.
13. Симуляционная учебная методика выполнения чрескожной эндоскопической гастростомии / М.В. Гавщук, А.В. Гостимский, О.В. Лисовский, **А.Н. Завьялова** [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2020.- Т.179, №6. – С.50-54.
14. Принципы нутритивной поддержки у детей с детским церебральным параличом. Проект. Методические рекомендации МКБ 10: G80. /А.А. Камалова, Н.Н. Таран, Д.О. Иванов ...А.Н. Завьялова [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. - Москва. - 2020. - С. 238-281.
15. Проблемы в приеме пищи и нутритивный статус паллиативных детей с детским церебральным параличом, госпитализированных в многопрофильный педиатрический стационар / **А.Н. Завьялова**, М.В. Гавщук, А.А. Афанасьева [и др.] // Современная медицина новые подходы и актуальные исследования. - Грозный. - 2020.- С. 206-210.
16. Принципы нутритивной поддержки у детей с детским церебральным параличом / Т.В. Строкова, А.А. Камалова, **А.Н. Завьялова** [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. - Москва. - 2021. - С. 290-335.
17. 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. - Т. 46. - С. S733-S734.
18. Хирургические методы коррекции дисфагии у взрослых паллиативных больных по данным системы ОМС / М.В. Гавщук, О.В. Лисовский, А.В. Гостимский, ... **А.Н. Завьялова** [и др.] // Медицина и организация здравоохранения. - 2021. - Т. 6, № 2. - С. 21-26.

19. Подготовительный этап к имортозамещению в паллиативной педиатрии на примере гастростомии. / М.В. Гавщук, О.В. Лисовский, А.В. Гостимский, **А.Н. Завьялова** [и др.] // Children's Medicine of the North-West. - 2021. - Т. 9. № 1. - С. 84-85.
20. 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.
21. Сравнение устойчивости различных материалов гастростомических трубок к воздействию повреждающих факторов в модельном эксперименте *in vitro* / М.В. Гавщук, И.М. Зорин, П.С. Власов, ... **А.Н. Завьялова** [и др.] // Педиатр. - 2021. - Т.12, № 5. - С. 47-52.
22. The microbiome of the stomach in children fed through a gastrostomy / Y. Kuznetsova, **A. Zavyalova**, V. Dudurich [и др.] // В книге: World of Microbiome. - 2022. - С. 104.
23. Физическое развитие и выраженность белково-энергетической недостаточности у детей с детским церебральным параличом / **А.Н. Завьялова**, В.П. Новикова, И.Ю. Чуракова [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. - 2022. – № 1 (82). - С. 42-52.
24. Изучение оптимального диаметра питательной трубы для энтерального питания в модельном эксперименте / М.В. Гавщук, К.А. Кликунова, **А.Н. Завьялова** [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2022. - № 1 (197). - С. 80-86.
25. Клинические наблюдения минимальной гастростомии через минилапаротомию у паллиативных больных / М.В. Гавщук, О.В. Лисовский, А.В. Гостимский...**А.Н. Завьялова** [и др.] // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). - 2022. - Т.7, №1. - С. 182-188.
26. Микробиом ротовой полости у детей, питающихся через гастростому / Ю.В. Кузнецова, **А.Н. Завьялова**, Л.А. Давлетова, О.В. Лисовский // Forcipe. - 2022. - Т.5, № S2. - С. 285-286.
27. **Завьялова, А.Н.** Юношеская саркопения у пациентов с детским церебральным параличом и предикторы ее развития / А.Н. Завьялова, В.П. Новикова, К.А. Кликунова // Forcipe. - 2022. Т. 5, № S2. - С. 207-208.
28. Высокий уровень провоспалительных цитокинов выявлен у гастростомированных пациентов с детским церебральным параличом / **А.Н. Завьялова**, В.П. Новикова, М.Д. Прудникова [и др.] // Forcipe. - 2022. - Т.5, № S2. - С. 204-206.
29. Уровень васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A), тропонина, ферритина у пациентов со спастическими формами церебрального паралича / **А.Н. Завьялова**, В.П. Новикова, М.Д. Прудникова [и др.] // Forcipe. - 2022. - Т.5, № S2. - С. 202-203.
30. **Завьялова, А.Н.** Причины и варианты профилактики саркопении у детей / А.Н. Завьялова, А.И. Хавкин, В.П. Новикова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2022. - Т. 67, № 2. - С. 34-42.

31. **Завьялова, А.Н.** Нутритивный статус и проблемы при кормлении у детей с дисфагией и детским церебральным параличом, находящихся в разных социальных условиях / А.Н. Завьялова, В.П. Новикова, К.А. Кликунова // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** - 2022. - № 2 (198). - С. 21-29.
32. 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. - №2 (82). - С. 61-65.
33. The Microbiome of the Stomach in Children Fed Through a Gastrostomy / Yu.V. Kuznetsova, **А.Н. Завьялова**, V.V. Dudurich // В книге: World of Microbiome. - 2022. - С. 104.
34. Влияние пищевого субстрата и способа кормления на компонентный состав тела у пациентов с церебральным параличом / Д.О. Иванов, **А.Н. Завьялова**, В.П. Новикова [и др.] // **Профилактическая и клиническая медицина.** - 2022. - №3 (84). - С. 15-27.
35. **Завьялова, А.Н.** Ось "микробиота - мышцы" / А.Н. Завьялова, В.П. Новикова, П.Д. Игнатова // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** - 2022. - № 11 (207). - С. 60-69.
36. **Завьялова, А.Н.** Дисфагия: диагностика, современные методы диетотерапии / А.Н. Завьялова, В.П. Новикова, М.В. Гавщук, Ю.В. Кузнецова // **Вопросы детской диетологии.** - 2022. - Т. 20, № 6. - С. 51-63.
37. Квашиоркор: патофизиологические аспекты и пути решения проблемы / Л.Д. Сорокина, Е.А. Марченко, **А.Н. Завьялова** [и др.] // **Вопросы детской диетологии.** - 2022. - Т. 20, № 6. - С. 71-80.
38. **Завьялова, А.Н.** Новикова В.П. Дисфагия у детей: обзор / А.Н. Завьялова, В.П. Новикова // **University Therapeutic Journal.** - 2023. - Т.5, № 1. - С. 64-84.
39. Comparison of Different Gastrostomy Methods According to Objective Criteria / M.V. Gavshchuk, V.I. Orel, O.V. Lisovskii ... **А.Н. Завьялова** [и др.] // **University Therapeutic Journal.** - 2023. - Т. 5, № 1. - С. 110-113.
40. **Завьялова, А.Н.** Структура дисфагии у педиатрического пациента и ее влияние на нутритивный статус / А.Н. Завьялова // **Профилактическая и клиническая медицина.** - 2023. - № 1 (86). - С.54-62.
41. Микробиом ротовой полости у пациентов, питающихся через гастростому / Ю.В. Кузнецова, **А.Н. Завьялова**, О.В. Лисовский [и др.] // **Профилактическая и клиническая медицина.** — 2023. — № 2 (87). — С. 68–76.
42. Особенности микробного пейзажа желудка у детей, питающихся через гастростому или назогастральный зонд / Ю.В. Кузнецова, **А.Н. Завьялова**, Лисовский О.В. [и др.] // **Педиатр.** – 2023. – Т. 14. – № 2. – С. 17–27.
43. Организация питания стомированного пациента. Выбор пищевого субстрата / **А.Н. Завьялова**, В.П. Новикова, В.И. Орел [и др.] // **Педиатр.** – 2023. – Т. 14. – № 2. – С. 93–104.

44. Диагностика и коррекция нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом / Д.О. Иванов, Т.В. Строкова, А.А. Камалова, ...**А.Н. Завьялова** [и др.] // Санкт-Петербург. - 2020. - Сер. Библиотека педиатрического университета. - 100с.
45. Уход за пациентами с гастростомой / М.В. Гавщук, **А.Н. Завьялова**, А.В. Гостимский [и др.] // Учебное наглядное пособие для обучающихся. Санкт-Петербург - 2020. Сер. Библиотека педиатрического университета. – 16с.
46. Питание здорового и больного ребенка / А.С. Симаходский, И.А. Леонова, Д.Г. Пеньков, ... **А.Н. Завьялова** [и др.] // Санкт-Петербург. - 2021. -Том Часть 2. –216 с.
47. Практикум по оценке физического развития детей / В.П. Новикова, В.Л. Грицинская, М.М. Гурова...**А.Н. Завьялова** [и др.] // Санкт-Петербург, 2021. Сер. Библиотека педиатрического университета. – 36 с.
48. Организация лечебного питания в медицинской организации / О.В. Лисовский, А.В. Гостимский, И.А. Лисица, **А.Н. Завьялова** [и др.] // Учебное наглядное пособие для студентов / Санкт-Петербург, 2022. Сер. Библиотека педиатрического университета. – 60 с.
49. Руководство по педиатрии. Том 6. Гастроэнтерология детского возраста / Д.О. Иванов, В.П. Новикова, Е.И. Алешина, ... **А.Н. Завьялова** [и др.] // Санкт-Петербург, 2022. –1008 с.
50. Приспособление для проведения гастростомической трубы // А.В. Гостимский, А.А. Найденов, М.В. Гавщук ... **А.Н. Завьялова** [и др.] **Патент на изобретение** RU 2669483 С1, 11.10.2018. Заявка № 201722439 от 26.06.2017.
51. Приспособление для формирования внутреннего каркаса искусственных свищев желудка и тонкой кишки // М.В. Гавщук, А.В. Гостимский, И.В. Карпатский, ... **А.Н. Завьялова** [и др.] // **Патент на изобретение** № 2730978 С1, 26.08.2020. Заявка № 2019137067 от 18.11.2019.
52. Способ формирования наружного свища желудка для питания у больных с тонкой передней брюшной стенкой / М.В. Гавщук, А.В. Гостимский, И.В. Карпатский, **А.Н. Завьялова** [и др.] // **Патент на изобретение** № 2745655 С1, 30.03.2021. Заявка № 2020120252 от 11.06.2020.
53. Приспособление для наружной фиксации питательной трубы в просвете искусственных свищев желудка и тонкой кишки / М.В. Гавщук, А.В. Гостимский, О.В. Лисовский, ... **А.Н. Завьялова** [и др.] // **Патент на изобретение** № 2759574 С1, 15.11.2021. Заявка № 2020144356 от 30.12.2020.
54. Способ введения энтерального питания в желудочно-кишечный тракт / М.В., Гавщук, О.В. Лисовский, А.Н. Завьялова [и др.] // **Патент на изобретение** № 2791497, 09.03.2023. Заявка № 2022108180 от 28.03.2022
55. Программный комплекс оценки и коррекции нутритивного статуса госпитализированного пациента педиатрического стационара / **А.Н. Завьялова**, А.В. Гостимский, С.А. Чуйнышена [и др.] // **Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ** RU 2018662238, 03.10.2018. Заявка № 2018611721 от 16.02.2018.

56. Программный комплекс оценки физического развития и коррекции нутритивного статуса (энергоценности, потребностей в белке, жирах и углеводах) пациентов с церебральным параличом в зависимости от уровня двигательной активности / **А.Н. Завьялова**, С.А. Чуйнышена, О.А. Лузанова // **Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ** RU 2020614472, 09.04.2020. Заявка № 2019667423 от 27.12.2019.

57. **Завьялова, А.Н.** База данных «Реестр детей, страдающих дисфагией» / А.Н. Завьялова, В.П. Новикова, М.Н. Яковлева // **Свидетельство о государственной регистрации базы данных** № 2023621033. Заявка № 2023620365 дата поступления 13.02.2023. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 29.03.2023

58. **Завьялова, А.Н.** База данных «Реестр гастростомированных пациентов детского возраста» / А.Н. Завьялова, Ю.В. Кузнецова, В.П. Новикова, М.Н. Яковлева // **Свидетельство о государственной регистрации базы данных** № 2023621032. Заявка № 2023620366 дата поступления 13.02.2023. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 29.03.2023

59. **Завьялова, А.Н.** База данных «Секвенирование 16SrRNK микробиома из трех биотопов у гастростомированного пациента детского возраста» / А.Н. Завьялова, Ю.В. Кузнецова, В.П. Новикова, М.Н. Яковлева // **Свидетельство о государственной регистрации базы данных** № 2023620959. Заявка № 2023620366 от 13.02.2023. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 22.03.2023

60. **Завьялова, А.Н.** База данных «Реестр пациентов с саркопенией детского возраста» / А.Н. Завьялова, В.П. Новикова, М.Н. Яковлева // **Свидетельство о государственной регистрации базы данных** № 2023620963. Заявка № 2023620366 от 13.02.2023. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 22.03.2023