

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

МАКСИМЫЧЕВА ТАТЬЯНА ЮРЬЕВНА

**ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ НУТРИТИВНОГО
СТАТУСА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ**

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Кондратьева Елена Ивановна

Научный консультант:
доктор медицинских наук
Сорвачева Татьяна Николаевна

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Муковисцидоз как нутритивная проблема.....	12
1.1.1. Патогенез нарушений нутритивного статуса при муковисцидозе	12
1.1.2. Диагностика панкреатической недостаточности	14
1.2. Методы оценки нутритивного статуса у детей и подростков с муковисцидозом на современном этапе	16
1.2.1. Антропометрические, соматометрические критерии	17
1.2.2. Лабораторные показатели.....	19
1.3. Оценка потребности в энергии у детей с муковисцидозом.....	20
1.3.1. Потери энергии.....	20
1.3.2. Потребность в энергии и пищевых веществах	22
1.3.3. Баланс макронутриентов	23
1.4. Методы коррекции пищевого статуса	25
1.4.1. Расчет потребности в энергии и макронутриентах	25
1.4.2. Зондовое питание	27
1.4.3. Заместительная ферментная терапия при муковисцидозе	28
1.4.4. Подбор дозы и режима приема панкреатина	29
1.4.5. Индивидуальные причины неэффективности ферментов.....	32
1.4.6. Применение современных технологий в совершенствовании помощи пациентам с муковисцидозом	34
1.5. Заключение по литературному обзору	35
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	37
2.1. Объект и объем исследования	37
2.2. Методы исследования	46
2.2.1. Клинические методы исследования	46
2.2.2. Анализ фактического питания и заместительной ферментной терапии.....	48
2.2.3. Исследование функции легких	49
2.2.4. Измерение лабораторных показателей.....	49
2.2.5. Индивидуализированная коррекция диеты и ферментной терапии.....	51
2.2.6. Статистические методы	52
Глава 3. ОЦЕНКА НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ И ЕГО КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА.....	54
3.1. Нутритивный статус детей Московского региона	54
3.1.1. Результаты и их обсуждения	54
3.1.2. Антропометрические показатели нутритивного статуса детей Московского региона в 2015 году	55
3.1.3. Нутритивный статус и респираторная функция.....	59
3.2. Диагностическое значение соматометрических и биохимических маркеров в оценке нутритивного статуса у детей с муковисцидозом	60

Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ	73
4.1. Энергетическая ценность рациона питания в возрастных группах.....	73
4.2. Фактическое потребление белка. Обеспеченность белком	77
4.3. Фактическое потребление жиров. Обеспеченность жиром.....	80
4.4. Фактическое потребление углеводов. Обеспеченность углеводами детей с муковисцидозом.....	83
4.5. Сравнительная характеристика фактического питания у детей с разным нутритивным статусом	90
Глава 5. ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ РАСЧЕТА ПАНКРЕАТИНА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ	98
5.1. Исследования адекватности дозы панкреатина путем сравнения двух методов расчета.....	98
5.2. Оценка потребления дозы панкреатина у детей с разным нутритивным статусом	108
Глава 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА К КОРРЕКЦИИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА.....	114
6.1. Алгоритм коррекции нутритивного статуса	114
6.2. Оценка эффективности индивидуализированного подхода коррекции нутритивного статуса	119
6.3. Катамнестическое наблюдение (через 1 год).....	129
Глава 7. ОБСУЖДЕНИЕ	134
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	145
Выводы.....	145
Практические рекомендации	146
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	148
Приложение А (обязательное) Анкета по питанию для родителей	161

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Муковисцидоз (МВ) входит в число распространенных генетически детерминированных заболеваний, частота которого, в среднем по России, составляет 1 : 10000 новорожденных. Патология отличается прогрессирующим инвалидизирующим течением, что обусловлено как первичным поражением легких и поджелудочной железы, так и присоединением вторично-ассоциированных осложнений, формированием полиорганной недостаточности [1–4; 16]. Диетотерапия и заместительная ферментная терапия составляют важную часть комплексной терапии при муковисцидозе. Значимым этапом в лечении стало использование с 1988 года высококалорийной диеты без ограничения потребления жиров, которые ранее практически полностью исключались из рациона [6]. Это, наряду с оптимизацией антропометрических показателей, способствовало увеличению продолжительности жизни. Такой диетологический подход (увеличение энергетической ценности, количества белка и жира в рационе) используется и в настоящее время [1–5]. Однако широкий диапазон рекомендованных норм энергетической потребности (от 110–200% от физиологической нормы), относящийся к общей популяции больных с муковисцидозом, является лимитирующим фактором для выбора адекватного по энергетической ценности рациона для каждого пациента. Не до конца изученными остаются критерии выбора индивидуальной энергетической потребности. Не учитываются факторы индивидуального метаболического риска, степень нутритивного дефицита, состояние фактического питания, баланс макронутриентов, особенности пищевого поведения пациента, период течения и тяжесть заболевания.

Остается дискуссионным вопрос об эффективности различных методов расчета и оптимальности доз панкреатина (расчет количества единиц липазы на массу тела (ЕД/кг) или на содержание жира в пище (ЕД/г)) при муковисцидозе [1; 2; 4; 5]. Все больше исследований свидетельствует о необходимости индивидуального подхода при назначении диетологической и ферментной терапии [7–10]. Указанные проблемы явились целью настоящего исследования.

Степень разработанности проблемы

Национальные рекомендации по муковисцидозу предусматривают назначение дополнительного питания, преимущественно исходя из возраста ребенка [3]. При этом чаще всего для диетологической коррекции используются специализированные продукты лечебного питания, преимущественно, жидкие, пероральные формы. В тоже время, в ряде случаев необоснованное, использование жидких форм специализированных продуктов, приводит к нарушению пищевого поведения ребенка, нередко носит замещающий характер, следствием чего является низкая эффективность в достижении оптимальных темпов физического развития. Недостаточное внимание уделяется качественному составу рациона, оптимальному балансу макронутриентов в суточной энергоценности, необходимому для обеспечения высоких энергетических и пластических потребностей, обусловленных повышенными потерями макронутриентов на фоне мальдигестии, мальабсорбции и во время эпизодов катаболизма при легочных обострениях. Дисбаланс в поступлении макронутриентов, низкое потребление белка, при избыточном потреблении жира и углеводов, может служить одним из факторов иммунологических нарушений, жирового гепатоза, дисгармоничного физического развития, низкорослости. Это особенно актуально в контексте последних исследований, которые показывают, что изолированное увеличение калорий за счет повышенного потребления липидов может приводить к изменению состава тела, преимущественному накоплению жировой ткани, в ущерб мышечной и костной массе, что отрицательно коррелирует с функцией легких [92–95].

По мнению исследователей и экспертных сообществ недостаточно разработанными остаются пути достижения целевых значений обеспеченности пищевыми веществами и энергией детей с МВ, вопросы организации мониторинга за состоянием питания, персонализации ферментной терапии и диеты, с учетом качественного состава рациона, структуры и баланса пищевых веществ, индивидуальных факторов риска [1–5; 7–10].

Возможным вариантом в решении данного вопроса могут являться специальные компьютерные программы, как для врачей, так и для пациентов с муко-

висцидозом, которые нашли применение в ряде европейских стран (www.mucyfaar.eu) [8]. Данный подход не до конца изучен, работы в этой области в России единичны [11].

Не реализованы возможности коррекции алиментарного статуса за счет оптимизации расчета ферментной терапии (коррекция единиц липазы в зависимости от содержания жиров в рационе) [7–10].

Цель исследования: оптимизировать нутритивный статус у детей и подростков с муковисцидозом на основании алгоритма индивидуального расчета питания и заместительной ферментной терапии.

Задачи исследования

1. Оценить частоту, возрастную динамику нутритивных нарушений у детей и подростков с муковисцидозом.
2. Установить диагностическое значение соматометрических и лабораторных показателей в оценке нутритивного статуса у детей с муковисцидозом.
3. Провести анализ фактического питания детей и подростков с муковисцидозом.
4. Оценить эффективность двух методов расчета панкреатина при муковисцидозе.
5. Разработать алгоритм индивидуализированной оценки и коррекции нутритивного статуса детей с муковисцидозом, реализовать его с помощью компьютерной системы и средств сетевых коммуникаций и проанализировать эффективность.

Научная новизна

Выявлено, что нутритивные нарушения встречаются у 63,1% детей с муковисцидозом, имеют возрастную динамику и критические периоды снижения нутритивного статуса, что обуславливает планирование лечебно-профилактических мероприятий и тактику ведения пациентов.

Показано, что дети с сывороточной концентрацией натрия на нижней границе нормы – 136,0 ммоль/л, имели линейный рост ниже $\leq -1SD$ (Z-критерий), 13% из них имели гипонатриемию (132 ммоль/л), что диктует необходимость до-

полнительного мониторинга концентрации натрия и пересмотра дотации соли в этой группе пациентов.

Выявлено, что, начиная с 3 лет, энергетическая ценность рациона не соответствует повышенным потребностям при муковисцидозе, прогрессивно снижается с возрастом, а в структуре питания преобладает липидная составляющая при снижении потребления белков и выраженном дефиците потребления углеводов (особенно в подростковом возрасте), что имеет отрицательные последствия для нутритивного статуса и состояния здоровья пациентов.

Установлено, что клиническая эффективность назначения панкреатина с помощью метода расчета на потребляемый жир (ЕД/грамм жира по липазе) выше, чем при применении эмпирического метода (ЕД/кг массы тела по липазе).

В результате исследования был разработан алгоритм индивидуализированной коррекции и мониторинга нутритивного статуса, рациона питания и заместительной ферментной терапии с использованием компьютерных технологий и обоснована целесообразность его применения.

Изменение структуры питания в сторону сбалансированности макронутриентного состава питания создает условия для гармоничного развития ребенка.

Теоретическая и практическая значимость

Проведенное исследование подтверждает многофакторный генез нутритивных нарушений при муковисцидозе. Установлена частота нутритивного дефицита 63,1% (ниже 50 перцентиля) и 38,6% (ниже 25 перцентиля) и периоды нутритивного риска: в 4–6 лет (у обоих полов), 9–14 лет у девочек и 10–18 лет у мальчиков. Особую группу риска составляют мальчики-подростки.

Подтверждена клиническая значимость показателей альбумина (менее 42,7 г/л) и трансферрина (менее 2,9 г/л) как критериев нутритивного дефицита для данного заболевания в детском возрасте.

Выявлены особенности метаболизма, проявляющиеся снижением секреции инсулина без нарушения гомеостаза глюкозы и изменениями электролитного баланса у детей с задержкой роста.

Прогрессирующее с возрастом снижение энергетической ценности рациона, дисбаланс макронутриентов, недостаточная эффективность эмпирического метода расчета панкреатина (ЕД/кг массы тела по липазе) являются одними из причин развития нутритивного дефицита и требуют коррекции.

Установлено, что 24,6% детей, длительно (более 6 месяцев) получавших панкреатин в дозе, превышающей рекомендуемую при муковисцидозе, не имели нежелательных побочных явлений. Полученные результаты свидетельствуют, что доза панкреатина выше 10 000 ЕД на кг массы может использоваться при муковисцидозе в детском возрасте, по показаниям.

Выявлено, что доза панкреатина, принимаемая на дополнительные приемы пищи («перекусы»), оказывается особенно заниженной при использовании только эмпирического метода расчета панкреатина (ЕД/ кг массы тела по липазе).

Исследование показало, что разработанный алгоритм коррекции нутритивного статуса повышает эффективность лечения кишечного синдрома, улучшает антропометрические и спирометрические показатели.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала оценку нутритивного статуса, фактического питания и ферментной терапии детей с муковисцидозом, создание лечебно-диагностических алгоритмов для оптимизации нутритивной поддержки и оценку их эффективности. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка результатов). Работа выполнена в дизайне открытого проспективного, сравнительного исследования с использованием клинических и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Выявлено, что нутритивные нарушения встречаются у 63,1% детей с муковисцидозом, имеют возрастную динамику и критические периоды снижения нутритивного статуса, что имеет значение для своевременных мер профилактики и лечения.

2. Установлено, что дефицит энергетической ценности и макронутриентов, преобладание доли липидов, при уменьшении доли белка и углеводов в рационе

питания, недостаточная эффективность эмпирического метода расчета панкреатина (ЕД/кг, по липазе) имеют негативное влияние на состояние здоровья пациентов с муковисцидозом. Включение в комплексное лечение алгоритма индивидуализированной коррекции диеты и заместительной ферментной терапии улучшает нутритивный статус и функцию легких.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается представительностью и достоверностью исходных данных. Работа выполнена на достаточном клиническом материале (N=364, мальчики 176 (47%), девочек 188 (53%). В основу исследования положена идея индивидуального подхода к коррекции нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии у детей с муковисцидозом. Для решения поставленных задач применялся комплексный методологический подход с использованием современных методов исследования, соответствующего сертифицированного медицинского оборудования, компьютерных технологий и принципов телемедицины. Достоверность результатов диссертационной работы определяется использованием современных методов статистической обработки полученных данных. Статистическую обработку проводили с помощью программ STATISTICA 10.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 14.01.08 - Педиатрия и областям исследования п. №2 «Вскармливание и питание здоровых и больных детей. Рахит, расстройство пищеварения и питания» и п. №5 «Клиника, диагностика и лечение врождённых и наследственных болезней».

Апробация результатов исследования

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол № 13 от 14.11.2017). Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (РМАНПО) 06.12.2019 года протокол №31. Материалы диссертации доложены и

обсуждены на XV Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (г. Москва, 2016 г.); на XIII Национальном конгрессе «Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза» с международным участием (г. Сергиев-посад, 2017 г.); на 40-й Европейской конференции по муковисцидозу (г. Севилья, Испания, 2017, постерный доклад); на Всероссийской школе по муковисцидозу с международным участием «Персонализированная медицина и муковисцидоз» (г. Коломна, 2018 г.); на Межрегиональной конференции «Новые технологии в диагностике и лечении муковисцидоза» (г. Краснодар, 2018 г.); на 41-й Европейской конференции по муковисцидозу (г. Белград, Сербия, 2018 г., постерный доклад).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования, алгоритм индивидуализированной коррекции диеты и ферментной терапии с использованием компьютерных технологий и средств сетевых коммуникаций внедрены в практику работы отделения муковисцидоза ГБУЗ МО «ДКМЦМО» (г. Мытищи) с 2016 г., акт внедрения от 03.12.2018; ФИЦ «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук ФГБНУ, акт внедрения от 11.10.2016 (г. Красноярск); НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (г. Томск).

Личный вклад автора: клинико-anamнестическое обследование детей, сбор данных о фактическом питании и ферментной терапии, оптимизация диеты и подбор дозы панкреатина, динамический контроль; разработка алгоритма индивидуализированной коррекции, оформление интеллектуальной собственности, статистический анализ, подготовка основных публикаций по теме исследования.

Публикации по теме работы

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК, и 2 патента на интеллектуальную собственность.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 161 странице компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 152 источника, из них 49 отечественных и 103 – зарубежных авторов, приложения. Работа иллюстрирована 52 таблицами и 49 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Муковисцидоз как нутритивная проблема

Муковисцидоз – аутосомно-рецессивное заболевание, наиболее часто встречающееся среди представителей европеоидной расы. Примерная частота заболеваемости в России составляет 1 на 10 000 новорожденных, в Европе 1 на 3500 новорожденных [1–4; 12]. Заболевание характеризуется полиорганной недостаточностью, тяжелым инвалидизирующим течением и летальным исходом. Муковисцидоз входит в число хронических заболеваний, сопровождающихся тяжелыми нарушениями нутритивного статуса. Прогрессированию нутритивного дефицита способствует многофакторная этиология данных нарушений, наличие основных и сопутствующих причин, усугубляющих метаболические изменения в организме пациентов. Диетологическая коррекция, является неотъемлемой частью терапии МВ, цель которой поддержание оптимального состояния питания и физического развития. За последние десятилетия в результате активного изучения и совершенствования методов дието- и ферментотерапии достигнуты значительные успехи в этой области. Тем не менее, поддержание оптимального нутритивного статуса и своевременная коррекция его нарушений остается сложной задачей и является одной из актуальных задач в лечении пациентов с муковисцидозом.

1.1.1. Патогенез нарушений нутритивного статуса при муковисцидозе

Характерный для МВ фенотип обусловлен мутациями в гене *CFTR*, кодирующем белок CFTR (муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости). Результат этих мутаций – дефицит или нарушение структуры белка CFTR (при мутациях I и II класса соответственно) или отсутствие/снижение функции канала CFTR (мутации III-VI классов). В результате нарушается транспорт ионов хлора, затем натрия через мембрану эпителиальных клеток различных органов [13; 14]. Как следствие, изменяется транспорт жидкости, и слизистые секреты

становятся более вязкими. В результате нарушается функция легких и поджелудочной железы, а также печени, желчного пузыря и кишечника [15; 16].

В легких вязкая слизь ухудшает мукоцилиарный клиренс и способствует возникновению хронической персистирующей инфекции микробной и грибковой этиологии, сопровождающейся гнойно-септическим воспалением. Патологические изменения работы бронхолегочной системы и органов пищеварения, осложненные деструктивно-воспалительными процессами; сопутствующие заболевания и психосоциальные аспекты обуславливают многофакторную природу нарушений физического статуса при МВ. Причины этих нарушений, можно разделить на три основных категории: повышенные потери, повышенные потребности и недостаточное поступление энергии и питательных веществ.

Среди факторов, напрямую, влияющих на темпы физического развития: панкреатическая недостаточность и высокая кислотность дуоденального секрета, уменьшающая активность панкреатических ферментов. Поджелудочная железа является одним из первых органов – мишеней, которая поражается при кистозном фиброзе (МВ) уже на ранних стадиях заболевания. Начальные изменения происходят еще в антенатальном периоде, в последующем, часто уже на первом месяце жизни, тело поджелудочной железы представляет собой скопление кист и фиброзной ткани. Показано, что панкреатическую недостаточность имеют 85–90% пациентов из всей популяции больных МВ. Фенотип этой категории пациентов ассоциирован с I, II, III классами мутации. При наличии менее тяжелых мутаций гена *CFTR* класса IV, V или VI панкреатическая недостаточность отсутствует или развивается позже [1; 2; 4].

Ген *CFTR* встраивается в апикальную мембрану эпителиальных клеток в протоках поджелудочной железы и выполняет роль хлорного канала, обеспечивая транспорт анионов хлорида и бикарбоната [1–4; 13–19]. При МВ в результате нарушения анионного транспорта (HCO_3^- и Cl^-) в поджелудочной железе в белковый субстрат не поступает необходимого количества жидкости, он становится густым, и скорость продвижения его замедляется. В связи с этим белки откладываются на стенках мелких выводных протоков железы, вызывая обструкцию мелких

протоков и ацинусов. Накопившиеся панкреатические ферменты вызывают эпителиальное повреждение, разрушение, которое сопровождается воспалением, аутолизом, фиброзом и жировой инфильтрацией ткани поджелудочной железы [1–4; 13–19]. Наблюдается снижение выхода бикарбоната. Бикарбонат является буферным анионом в составе сока поджелудочной железы, который обеспечивает нейтрализацию желудочного сока и оптимальную рН для функционирования пищеварительных ферментов в просвете двенадцатиперстной кишки. Дефицит бикарбоната приводит к снижению рН кишечника, осаждению желчных кислот и ухудшению образования мицелл жиров [1–4; 13–19]. Таким образом, при МВ наблюдается сочетание абсолютной и относительной панкреатической недостаточности. Дефицит экзокринных ферментов сочетается с низкими значениями рН, гиперацидностью и недостатком желчных кислот. Это приводит к мальдигестии и мальабсорбции пищевых веществ, главным образом, белка и жира, в меньшей степени, углеводов, поступающих с пищей. Со временем нарушается и ее эндокринная функция [18].

К сопутствующим причинам прогрессирующего нутритивного дефицита можно отнести: синдром короткой кишки, гастроэзофагальный рефлюкс, воспалительные изменения кишечника, синдром избыточного бактериального роста в кишечнике; ассоциированный сахарный диабет и фиброзирующие заболевания печени, которые усугубляют метаболические изменения [17; 18; 19; 20; 21; 22]. Дополнительными факторами, обуславливающими тяжесть нарушения пищевого статуса, являются высокая степень катаболизма на фоне хронического воспаления в бронхолегочной системе, психосоциальные аспекты (стресс, пропуски приема ферментного препарата ребенком и др.), нарушения пищевого поведения, явления избирательности аппетита, анорексии на фоне хронической интоксикации организма и возможных электролитных нарушений [15; 24–26].

1.1.2. Диагностика панкреатической недостаточности

Клинические проявления экзокринной недостаточности поджелудочной железы, хорошо известны и заключаются в диспепсических проявлениях, метеориз-

ме, болевом абдоминальном синдроме, снижении алиментарного статуса и темпов физического развития пациента. Существует несколько методов лабораторной диагностики панкреатической недостаточности, однако не все получили широкое распространение на практике, в связи со сложностью выполнения. Работы по совершенствованию таких методик продолжаются. Среди непрямых, неинвазивных тестов – определение степени перевариваемости макронутриентов, главным образом, жира в кале. К ним относится коэффициент поглощения жира, оценивающий процент абсорбции потребленного жира (по методу Ван де Камера). Для правильного проведения и интерпретации данного теста требуется госпитализация пациента, соблюдение определенной высокожировой диеты (около 100 г жира в день) до и во время проведения теста, сбор всех образцов кала в течение 72 часов. Панкреатическая недостаточность диагностируется при содержании более 7 г жира на 100 г кала в день, тяжелая степень – при содержании более 15 г на 100 г кала в день [27]. К сожалению, этот тест занимает много времени и плохо переносится больными из-за возникающего абдоминального дискомфорта, метеоризма и увеличения диспепсии на фоне необходимости соблюдения высокожировой диеты. Кроме того, могут возникать ошибки в сборе всех образцов кала и записи фактического потребления жира. Эти факторы делают исследование трудоемким и дорогостоящим, в связи с чем сложно выполнимым на практике [28]. В качестве альтернативных методов, которые могут заменить 72 часовой сбор кала, рассматриваются и другие тесты: стеатокритный и кислотно-стеатокритный методы оценки фекального жира, находящиеся в стадии исследований [29].

Одним из простых и надежных методов является определение фекальной панкреатической эластазы-1, принятый в согласительных документах по МВ [4]. Определение эластазы-1 в стуле позволяет дифференцировать абсолютную и относительную панкреатическую недостаточность. Метод входит в перечень обязательных обследований при установлении диагноза [28]. Панкреатическая эластаза-1, которую синтезирует поджелудочная железа, стабильна во время транзита по кишечнику, поэтому ее концентрация в фекалиях хорошо коррелирует с экзокринной секрецией поджелудочной железы [30–31]. Этот протеолитический фермент изме-

ряется в фекальном образце с помощью иммуноферментного анализа [32]. Стандартный эластазный копрологический тест содержит моноклональные антитела к панкреатической эластазе человека. В отличие от тестов, основанных на поликлональных антителах он чувствителен и специфичен только в отношении панкреатической эластазы-1 человека. Диагностическое тестирование с использованием фекальной эластазы не требует трудоемкий сбор кала или специальной диеты. В педиатрической практике фекальная эластаза является незаменимым, неинвазивным тестом, имеющим высокое клиническое значение для диагностики панкреатической недостаточности [33]. Диапазон величин от 200 до 150 мкг/г – интерпретируются как умеренная степень недостаточности, от 150 до 100 мкг/г – средней степени, менее 100 мкг/г – выраженная [27]. Поскольку фекальная эластаза измеряется как концентрация в стуле, водянистый кал может привести к ложноположительным результатам, свидетельствующим о панкреатической недостаточности. Исследование может проводиться без исключения заместительной ферментной терапии, поскольку ферментные препараты не оказывают влияния на уровень человеческих антител к фекальной эластазе. Однако по исследованию фекальной эластазы нельзя судить об эффективности ферментной терапии.

В связи с этим не потеряли значения наиболее простые и доступные методы диагностики панкреатической недостаточности, используемые в ежедневной практике, в том числе для определения эффективности назначенной ферментной коррекции: копрологическое исследование кала, липидограмма кала. Основным лабораторным признаком является стеаторея за счет нейтрального жира (стеаторея 1-го типа) [4].

1.2. Методы оценки нутритивного статуса у детей и подростков с муковисцидозом на современном этапе

Исследования заболевания показали, что нутритивный статус больных муковисцидозом (МВ) имеет прямую корреляцию с функцией легких, тяжестью заболевания, продолжительностью жизни [34; 35; 36]. Анализ количественной характеристики этой взаимосвязи показал, что 1 килограмм прибавки массы тела

увеличивает объем форсированного выдоха (ОФВ₁) на 32 кубических миллилитра [37]. Данные регистра больных муковисцидозом, как в РФ, так и за рубежом демонстрируют, что частота низкого нутритивного статуса по ИМТ у детей с МВ остается высокой, увеличивается с возрастом [38; 39; 40; 41]. Комплексная оценка нутритивного статуса включает клинические, антропометрические и биохимические показатели. Предварительные сведения о нутритивном статусе пациента можно получить во время клинического обследования, при этом обращают внимание на состояние кожных покровов, подкожно-жировой клетчатки и видимых слизистых, тургор мягких тканей, эмоциональный тонус и аппетит ребенка, его нервно-психическое и моторное развитие.

1.2.1. Антропометрические, соматометрические критерии

Антропометрические величины у детей оцениваются по центильной шкале национальной или по программе оценки физического развития ВОЗ [42; 43].

Показатели антропометрии получают путем непосредственных измерений больного и оценивают по таблицам сигмальных отклонений (параметрический метод) или по перцентильным таблицам (непараметрический метод). Определение нутритивного статуса параметрическим методом: отклонение конкретной вариации антропометрического показателя (масса тела, рост и пр.) от его средних возрастных значений (M), характерных для данного пола, на $\pm 1\sigma$ расценивается как нарушение физического развития [44]. При муковисцидозе оценка нутритивного статуса у детей имеет свои особенности. До 2 лет оценивают массу тела и длину по отношению к возрасту, после 2 лет по индексу массы тела (ИМТ/возраст). На основании данных регистров было показано, что лучшие показатели ОФВ₁ регистрировались при значениях ИМТ $\geq$ 50-го перцентиля. Поэтому консенсусным сообществом рекомендованы целевые значения ИМТ на уровне 50-й перцентиль или 0 SD [1–4; 10; 45]. Классификация по степени тяжести недостаточности питания или белково-энергетической недостаточности (БЭН) при муковисцидозе не принята. Однако второй отрезной точкой при оценке недостаточности питания и определения тактики нутритивной коррекции стал показатель 10-го

перцентиля, который связывают с прогрессивной отрицательной динамикой по $ОФВ_1$ [46].

В последних рабочих рекомендациях экспертов ESPEN, EPSGAN по питанию детей и взрослых с МВ предложены следующие подходы: при ИМТ (дети старше 2 лет) менее 50-го, но более 10-го перцентиля применяется консервативная тактика, изменение питания с использованием поведенческих методик и назначением дополнительного лечебного питания; ИМТ менее 10-го перцентиля ($-1,3\text{ SD}$) – применяется «агрессивный» метод нутритивной поддержки в виде зондового питания [2]. Клинически это можно интерпретировать как умеренную и тяжелую недостаточность питания, соответственно. Наряду с этим используются и другие нормативные критерии. Так, при оценке данных регистров, как у нас в стране, так и за рубежом, нормой считается ИМТ от 25-го до 75-го перцентиля. Данные референсные пределы используются и в практической деятельности, и в исследовательских работах.

В некоторых руководствах по клиническому питанию представлена классификация недостаточности питания (по [Waterlow J. C, Joosten K. F. M., 1972], модификация [Hulst J. M., 2008]), в которой недостаточность питания делится на острую БЭН (истощение, потеря массы тела) и хроническую БЭН, характеризующуюся задержкой роста [47; 48]. Степень тяжести, предложенная в классификации острой БЭН, не может использоваться при МВ, так как не совпадает с рекомендованными экспертами по МВ целевыми значениям ИМТ [2-5]. Однако принцип классификации на острую и хроническую БЭН может быть применен, в той или иной степени, для клинической оценки нутритивного статуса у пациентов с МВ. Так как в практической деятельности дети с МВ, имеющие задержку роста, зачастую недооцениваются практикующими специалистами, в связи с чем они не получают соответствующую нутритивную коррекцию, поскольку при низком росте дети могут иметь нормальный ИМТ.

Вместе с тем линейный рост детей является важным показателем нутритивного статуса у детей с МВ. По мнению специалистов, оценка роста является частью общей оценки нутритивного статуса у детей до момента окончания пубер-

татного периода [49]. Показатель роста $Z \text{ score} < -2 \text{ SD}$ – является показателем недостаточности питания. Для оценки роста необходимо учитывать генетический фактор – рост родителей. Исследование в Голландии у 196 детей с МВ в возрасте $11,1 \pm 3,7$ года (показатели роста скорректированы с учетом среднего роста родителей), показало, что 52% детей имели рост на уровне 0 SD и 48% имели показатель $< -2 \text{ SD}$ [50]. Исследование в Италии у 393 пациентов старше 6 лет показало, что изолированное снижение роста менее 5-го перцентиля – существенный и независимый фактор риска смертности у пациентов с МВ [51]. Исследование в Италии у 163 пациентов от 5 до 20 лет показало, что пациенты, имеющие тяжелое течение заболевания (по данным ОФВ_1), демонстрировали снижение темпов линейного роста, начиная с раннего возраста, задержку препубертатного и пубертатного скачка роста [52]. Выявлена взаимосвязь между тяжестью заболевания (по данным ОФВ_1) и линейным ростом детей. Неадекватные темпы линейного роста и массы тела были связаны с прогрессивным ухудшением функции легких [36; 52].

Соматометрические показатели позволяют косвенно судить о состоянии мышечного пула белков и соматического пула липидов. К ним относятся: масса и длина тела, окружность плеча (ОП), толщина кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ), величина окружности мышц плеча (ОМП).

Простой и доступный метод, дополняющий оценку количества соматических белков – кистевая динамометрия. Значения динамометрии косвенно отражают развитие мышечной массы [44; 54; 54].

1.2.2. Лабораторные показатели

В оценке индивидуального метаболического риска и выявления ранних проявлений алиментарного дефицита большое значение придают именно лабораторным критериям. Однако их различия обосновывают поиск наиболее эффективных показателей для каждой патологии.

Лабораторные маркеры нутритивного статуса свидетельствуют о состоянии висцерального пула белков, органов кроветворения и иммунитета, белково-синтетической функции печени, процессах катаболизма. Исследуются следующие

показатели: альбумин (период полураспада около 20 дней) – маркер хронического нутритивного дефицита. Преальбумин, трансферрин (короткоживущие белки) отражают ранние изменения питания. Значимость трансферрина уменьшается при железодефицитной анемии. По абсолютному числу лимфоцитов судят о состоянии иммунной системы, супрессию которой связывается со степенью белково-энергетической недостаточности. Сывороточные показатели креатинина отражают катаболические процессы. Низкий уровень креатинина коррелирует с истощением мышечной массы и снижением ОФВ₁ [55; 56]. Соматомедин (ИФР-1) относится к маркерам состояния нутритивного статуса и мышечной ткани. Это важный медиатор роста скелетных мышц, он стимулирует синтез мышечных белков. Низкие концентрации ИФР-1 свидетельствуют о катаболизме белка в скелетных мышцах за счет активации глюконеогенеза. Показано, что исследование ИФР-1 эффективно для выявления групп риска снижения спирометрических функций у пациентов с МВ. ИФР не информативен при повышении уровня СРБ, гипотиреозе [57].

1.3. Оценка потребности в энергии у детей с муковисцидозом

1.3.1. Потери энергии

Расчет потребности в энергии и питательных веществах, оценка адекватности их поступления и потребления у детей с МВ является одной из сложных задач. Детский возраст в целом характеризуется высокой интенсивностью всех видов обмена в организме, требующих больших затрат энергии и положительного энергетического баланса. Энергетический баланс — это соотношение между энергией потребления, энергией расхода (включающей расход энергии на основной обмен, физическую активность, терморегуляцию, потери энергии, а также энергию накопления на рост и развитие ребенка). Большая доля энергии до 60–75% расходуется на основной обмен или энергию покоя. Основной обмен – индивидуальная величина для каждого конкретного человека. Он относительно стабилен, определяется, главным образом, метаболически активной безжировой массой тела, но известно, что факторами, повышающими основной обмен, являются увеличение мускулатуры, мужской пол, повышение температуры тела, повышение

выработки гормонов щитовидной железы, адреналина, гормонов надпочечников [58]. Величина основного обмена у девочек ниже, чем у мальчиков. Когда масса тела детей обоего пола достигает 35 кг, т. е. приблизительно в возрасте 12–13 лет, девочки по энергии основного обмена оказываются впереди мальчиков, но по достижении мальчиками полового созревания они снова обгоняют девочек [59]. Несколько исследований посвящены изучению основного обмена у больных с муковисцидозом. Показано, что энергия покоя у пациентов с МВ выше, по сравнению со здоровыми людьми, в среднем на 7–10% [2; 38; 60; 61]. Были попытки связать причины повышения основного обмена у пациентов с МВ с мутацией гена *CFTR*, особенно с «тяжелыми» типами мутаций [62; 63]. Однако эти данные опровергаются другим исследованием [64].

Выявлены достоверные различия между полами. Было показано, что основной обмен у девочек с МВ был достоверно выше, чем показатели группы контроля на 10%, а у мальчиков – на 5% [60; 65–67]. Эти данные отличаются от соотношения величин основного обмена между полами в здоровой популяции (кроме подросткового периода, указанного выше), а именно энергия основного обмена выше у мужчин, чем у женщин. Это связано с тем, что величина основного обмена положительно коррелирует с безжировой тощей массой тела, которая у мужчин физиологически больше. Можно предположить, что в данном исследовании был выраженный дефицит безжировой массы тела у мальчиков с МВ. У взрослых пациентов, вне периода обострения, также регистрировалось увеличение основного обмена, однако суммарные энерготраты не показали различий с контрольной группой [68].

Значительные, трудноучитываемые потери энергии у пациентов с МВ происходят с калом вследствие мальдигестии и мальабсорбции. Показано, что 85% пациентов с муковисцидозом, имеющих панкреатическую недостаточность, несмотря на заместительную терапию панкреатическими ферментами, имеют персистирующую мальабсорбцию и стойкие потери энергии с калом, которые связывают с потерями жира [60; 61; 69–73]. До сих пор остается неясным, в какой степени нарушается переваривание белка из-за отсутствия четкой методики измере-

ния. Оценка потерь азота с калом считается нечувствительной методикой. В настоящее время такая оценка проводится на основе абсорбции меченых изотопами белков. Однако исследований в этой области крайне мало, и они проводятся на небольших когортах пациентов, в связи с этим их трудно интерпретировать в клинических целях [74; 75].

Дополнительные потери энергии происходят во время обострений воспалительного процесса в бронхолегочной системе, которые сопровождается гиперкатаболизмом и увеличенным распадом всех макронутриентов [23; 25; 76].

На основании вышеизложенного можно предположить, что общие энерготраты у детей с МВ выше, чем у здоровых детей. Ряд исследователей подтверждают, что суммарные затраты энергии у детей с муковисцидозом грудного, младшего возраста и предпубертатного возраста были выше по сравнению со здоровыми детьми из контрольной группы от 12 до 33% [77; 78; 79; 90]. Однако другие исследователи не обнаружили различий [64; 68; 81; 82].

1.3.2. Потребность в энергии и пищевых веществах

Если калорийность пищевого рациона не покрывает производимые в течение суток затраты энергии, то возникает отрицательный энергетический баланс, который приводит к мобилизации всех ресурсов организма на максимальную продукцию энергии для возможно большего покрытия энергетического дефицита. В таком случае все пищевые вещества, в том числе и белок, используются как источники энергии. Преимущественное расходование белка на энергетические цели в ущерб его прямому пластическому предназначению на анаболические цели рассматривается как основной неблагоприятный фактор отрицательного энергетического баланса. При недостаточном поступлении энергии с пищей, происходит катаболизм собственных белков, главным образом, белка мышечной ткани, которые при длительном отрицательном энергетическом балансе начинают использоваться на энергетические нужды, обуславливая белково-энергетическую недостаточность.

Потребление энергии у пациентов с МВ, в особенности детей и подростков, часто недостаточно для компенсации дефицитов, возникающих из-за неэффек-

тивного энергообмена и повышенных энергетических потребностей. Психосоциальные аспекты, такие как пропуски приема ферментных препаратов при питании в учебном заведении, стресс и невыполнение медицинских рекомендаций, нарушение пищевого поведения, могут усугублять энергетический дефицит [15]. Снижать аппетит и затруднять поступление питательных веществ могут и другие дополнительные факторы: дискомфорт, связанный с нарушениями работы желудочно-кишечного тракта (гастро-эзофагальный рефлюкс, запор, синдром дистальной интестинальной обструкции, выпадение прямой кишки), снижение концентрации электролитов, побочные действия лекарств, периоды анорексии на фоне обострения заболевания [15; 24; 26].

Исследования потребления энергии на основе оценки данных о фактическом питании (ккал/г, ккал/кг массы тела) у детей с МВ показывают, что потребление калорий у пациентов с МВ выше, чем у их сверстников в контрольной группе. [69; 83; 84; 85; 86]. Однако при сравнении калорийности рациона детей с МВ с рекомендуемыми физиологическими нормами было показано, что доля детей с оптимальной энергоценностью рациона невелика. От 40 до 60% имели суточную калорийность, не превышающую 110–120% от рекомендуемых норм [9; 87; 88].

При исследовании соотношения энергии потребления и расхода (энергетического баланса), было выявлено, что энергетический баланс у детей с МВ имеет положительную величину ($M_e - 1,09-1,1$), однако количество калорий, которое употребляли пациенты, было недостаточным для оптимального роста и развития ребенка, для так называемого «догоняющего» роста [89].

1.3.3. Баланс макронутриентов

Все больше опасений в настоящее время, наряду с обсуждением нутритивного дефицита, вызывает тенденция увеличения процента детей с избыточной массой тела и даже ожирением среди этой когорты пациентов. За последние 20 лет в ряде европейских стран доля пациентов с низким ИМТ сократилась с 20 до 11%, доля с избыточной массой выросла с 7 до 18% [90]. Это связано с дисбалан-

сом в сторону повышенного поступления липидов и углеводов над белками. Изучение фактического питания в мультицентровом европейском исследовании демонстрирует данные нарушения. Так, среднее потребление белка в процентах от суточной энергоценности находилось на уровне 13–14% (норма около 20%), жира 34–35% (норма 35–40%), углеводов 51–52% (норма 40–45%) [90; 91]. Была выявлена взаимосвязь между потреблением калорий и ИМТ [88].

Увеличение массы тела за счет жировой ткани вызывает скрытое истощение. Более глубокое понимание процессов синтеза и накопления мышечной ткани и взаимосвязи безжировой массы тела с функцией легких стало возможным благодаря изучению состава тела пациентов с МВ с помощью двухсорбционной рентгеновской денситометрии. В этой связи в научной литературе обсуждается термин саркопенического ожирения у пациентов с МВ по аналогии с саркопенией – потерей мышечной массы у пожилых людей [90]. ИМТ в этой ситуации не отражает потерю мышечной массы, так как дети, имеющие нормальный ИМТ, могут иметь массу тела за счет жировой ткани. Следствием замещения мышечной ткани жировой тканью является отсутствие корреляции ИМТ с функцией легких [92]. Исследование 77 детей больных МВ (возраст $14,8 \pm 2,9$ г), имеющих дефицит безжировой массы тела (мышечной и костной) по данным рентгеновской денситометрии имели низкие значения $ОФВ_1$ независимо от индекса массы тела. ИМТ ≤ 20 -го перцентиля были связаны со значительным снижением безжировой массы тела, сниженной $ОФВ_1$ и потерей костной ткани [93]. Аналогичные данные были получены у взрослой когорты пациентов. Так при исследовании 86 взрослых пациентов было выявлено, что ИМТ менее $18,5 \text{ кг/м}^2$ был обнаружен у 18,6% пациентов, а дефицит тощей массы тела у 14%. Таким образом, чувствительность ИМТ в выявлении истощения безжировой массы тела составила 42% [92]. Ряд других исследований подтвердили эту взаимосвязь [94–95]. Специалисты ESPEN, EPSGAN считают, что в будущих рекомендациях по питанию пациентов с МВ необходимо соотнести пороговые значения ИМТ, характеризующие достаточное питание с пороговыми значениями тощей массы тела.

Таким образом, нарушение баланса макронутриентов приводит к снижению синтеза белков скелетных мышц и костной ткани, что негативно влияет на образование мышечной ткани и линейный рост ребенка, кроме того усугубляется вторичный иммунный дефицит, снижается синтез гормонов, ферментов, белков крови и др. Саркопеническое ожирение (скрытое истощение) не имеет корреляции с функцией легких и ухудшает прогноз заболевания.

1.4. Методы коррекции пищевого статуса

1.4.1. Расчет потребности в энергии и макронутриентах

Применение расчетных формул (метод ВОЗ, Шофилда, Гарриса - Бенедикта) для оценки потребности в энергии не подходит для клинического использования у детей с МВ. Во-первых, величина основного обмена предусмотрена для средней здоровой популяции детей, и будет недооцениваться потребность в энергии у детей с МВ. Во-вторых, не учитываются потери энергии, связанные с мальдигестией и мальабсорбцией, а также увеличение потребности в энергии вследствие воспалительного процесса в бронхолегочной системе. На их основе была разработана специальная формула, учитывающая тяжесть течения заболевания и потери энергии (с использованием метода Ван Де Камера, 72-часового сбора кала). В исследовании английских ученых, оценивали адекватность 2 методов: расчета энергии с помощью данной расчетной формулы для МВ и рекомендации потребления энергии 120% от физиологической нормы. Контролем служили данные о суточном расходе энергии, собранные с помощью метода двойной метки воды [97]. Показано, что оба метода имели ошибки в оценке потребности в энергии при использовании их на индивидуальном уровне. Оценка потребности на основании 120% от физиологической нормы имела тенденцию к завышению потребности детей. Оценка с помощью расчетной формулы, наоборот, занижала эту потребность [98–99]. Таким образом, ни одна из расчетных формул не нашла применения в клинической практике, в том числе в связи со сложностью алгоритма расчета, связанного с дополнительными исследованиями.

Современных работ, посвященных изучению потребности в белке, жире и углеводах при муковисцидозе, в научной литературе крайне мало. Рекомендуют от 1,5 до 5 грамм белка на килограмм массы тела (г/кг) в сутки [100]. При этом, здоровым детям ВОЗ рекомендует от 1,1 до 0,7 г/кг белка в [101].

Эти данные еще раз подтверждают необходимость дальнейшего изучения оптимального потребления энергии, протеинов и других макронутриентов при данной патологии.

Многие клинические руководства по питанию при муковисцидозе основаны на консенсусных мнениях экспертов. В настоящее время, согласно, отечественным рекомендациям, данным европейского, американского консенсуса, последним рекомендациям экспертов ESPEN, EPSGAN по питанию детей и взрослых с МВ, калорийность рациона должна быть в пределах 110–200%, доля белка в рационе должна составлять – 20% и более от общей калорийности, жира 35–40%, углеводов 40–45% от национальных физиологических норм потребности здоровых детей [1–4]. Широкий диапазон рекомендуемых значений при расчете потребности в энергетической ценности и балансе макронутриентов показывает дискуссионность данного вопроса и вызывает затруднения в практическом применении, так как приводится для общей когорты больных МВ, без учета течения заболевания, степени нутритивного дефицита и индивидуального метаболического риска.

К методам нутритивной поддержки относятся: метод поведенческой терапии, метод дополнительного энтерального питания, метод зондового питания, парентерального питания.

Поведенческая терапия основана на обучении родителей пациентов и самих пациентов правильному, сбалансированному рациону питания. Данная методика будет более полезна для маленьких пациентов, у которых происходит формирование пищевых привычек, однако должна применяться и у детей старшего возраста. Частая проблема маленьких детей – избирательность аппетита, влекущая за собой нарушение пищевого поведения. Родителям необходимо объяснять, что правильное пищевое поведение детей будет способствовать поддержанию адекватных массо-ростовых темпов развития и лучшему прогнозу заболевания.

Этот метод относится к лечебно-профилактическим мероприятиям и, при кажущейся простоте, признан одним из наиболее эффективных [45; 73; 102–107]. Согласно рекомендациям ESPEN, EPSGAN, 2016 г, он может использоваться у детей без нарушения питания, для детей младше 2 лет – перцентиль массы тела и длины ≥ 50 , для детей старше 2 лет при ИМТ ≥ 50 -го перцентиля. Эксперты Cochrain library показали, что рандомизированных контролируемых исследований, посвященных эффектам диетотерапии, недостаточно [108].

Метод дополнительного энтерального питания. Недавний обзор Cochrain library трех рандомизированных исследований, общее количество пациентов – 131, показал недостаточную эффективность жидких форм смесей для перорального приема при сравнении с результатами соблюдения диетологических рекомендаций по увеличению калорийности рациона. Возможные причины – в том, что питание специальными лечебными смесями носило замещающий характер. Таким образом, энергетическая ценность рациона не достигла желаемого результата [108]. В этой связи более предпочтительно применение сухих смесей в дополнение к индивидуальному рациону, которые будут увеличивать энергетическую и биологическую ценность рациона питания, не изменяя пищевого поведения пациентов. Согласно рекомендациям ESPEN, EPSGAN, 2016, показаниями к использованию энтерального питания служат: для детей младше 2 лет – перцентиль массы тела и длины $\leq 50 \geq 10$; для детей старше 2 лет показатель перцентиля ИМТ $\leq 50 \geq 10$, или потеря масса тела за прошедшие 2–4 месяца, или отсутствие прибавки в массы тела за прошедшие 2 месяца [2].

1.4.2. Зондовое питание

Показаниями к зондовому питанию для детей младше 2 лет является перцентиль массы тела и длины ≤ 10 , старше 2 лет снижение ИМТ до 10-го перцентиля, потеря ИМТ более 2 перцентилей и задержка роста с момента последнего посещения, питание и прием дополнительных пероральных смесей является недостаточным для набора оптимального веса. По мнению ряда исследователей, зондовое пи-

тание имеет высокую клиническую эффективность в улучшении нутритивного статуса [109–115] и дыхательной функции легких [109; 110; 112; 116]. Парентеральное питание в плановом порядке не рекомендуется как метод нутритивной поддержки пациентам с МВ из-за риска осложнений, трудностей его проведения и высокой стоимости. Парентеральное питание может быть необходимым в качестве краткосрочного вспомогательного средства после обширной резекции подвздошной кишки, приведшей к синдрому короткого кишечника [2; 102; 117].

При оценке адекватности рассчитанной энергетической потребности одним из основных критериев эффективности служат оптимальные темпы физического развития. Специалисты подчеркивают, что потребность в калориях и пищевых веществах имеет большую индивидуальную вариабельность (выходящую за пределы рекомендованных значений), которая зависит от многих факторов, в том числе нутритивного статуса, тяжести течения заболевания и др. Таким образом, наиболее предпочтительным является индивидуализированный подход, который учитывает физический статус, особенности течения заболевания, фактического питания, пищевого поведения и пищевой толерантности пациента.

1.4.3. Заместительная ферментная терапия при муковисцидозе

Неотъемлемой частью коррекции синдрома мальдигестии и мальабсорбции и нутритивного дефицита является заместительная ферментная терапия (ЗФТ). Исследователи Cochrain library свидетельствуют, что недостаточно данных об относительных дозировках ферментов, необходимых для людей с разной степенью панкреатической недостаточности, оптимальном времени для начала лечения и вариациях, основанных на различиях в питании и размерах еды. Существует необходимость в правильно разработанном исследовании, которое может ответить на эти вопросы [118].

Дозу панкреатических ферментов подбирают с помощью расчёта на массу пациента (ЕД/кг, по липазе) и корректируют ее на содержание жира в употребляемой пище (ЕД/г жира, по липазе) [1–4; 7–10].

1.4.4. Подбор дозы и режима приема панкреатина

Панкреатические ферментные препараты, используемые в настоящее время для лечения панкреатической недостаточности, представляют собой экстракты из свиной поджелудочной железы. Панкреолипаза и панкреатин являются основными ферментами, продуцируемыми в свиной поджелудочной железе, причем панкреолипаза проявляет большую активность. Хотя в нескольких сообщениях было показано, что ферментные продукты крупного рогатого скота могут предложить альтернативу ферментам свиньи, бычьи ферменты по-прежнему редко используются во многих странах, потому что их липазная активность примерно на 75% ниже, чем у соответствующих ферментов свиней. Экзокринные ферменты поджелудочной железы, полученные методами генной инженерии, вскоре могут заменить ферменты, полученные из животных, и на современном этапе находятся в стадии клинического развития [119].

Ферментные препараты имеют значительные различия по форме выпуска (таблетированные, инкапсулированные, порошкообразные), по размеру частиц (мини-микросферы или микротаблетки), по активности липазы, по наличию кислотоустойчивой оболочки, по кинетике высвобождения. В соответствии с международными рекомендациями при заместительной ферментной терапии при МВ следует применять только современные препараты панкреатина в микросферической форме. Эффективность этих препаратов определяется, во-первых, высокой степенью активности исходного субстрата, используемого для их производства, во-вторых, особой их формой (микросферы, минимикросферы, микротаблетки размером от 0,4 до 2 мм), обеспечивающей равномерное перемешивание с желудочным содержимым и синхронное с пищей прохождение в двенадцатиперстную кишку. Кислотоустойчивая оболочка капсулы защищает панкреатин от инактивации кислым желудочным содержимым.

С 2010 года ферменты поджелудочной железы стали регулироваться FDA (Американское Федеральное управление контроля за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов). В результате в 2010 году FDA утвердило нормы эффективности и безопасности для ферментов поджелудочной железы [120]. Пре-

параты, которые получают одобрение агентства, проходят дополнительные клинические исследования. Одним из первых препаратов панкреатина, разрешенных FDA, был креон. К настоящему времени таких препаратов насчитывается несколько, однако не все имеют регистрацию на территории РФ (Таблица 1).

Таблица 1 – Препараты, получившие одобрение FDA для лечения панкреатической недостаточности, в том числе при муковисцидозе

<i>Препараты</i>	<i>Единиц липазы</i>
Kreon	3000; 6000; 12000; 24000; 36000
Pertzye	8000; 16000
Ultresa	13800; 20700; 23000
Pancreaze	4200; 10500; 16800; 21000
Zenpep	3000; 5000; 10000; 15000; 20,000; 25000

Вопросы, связанные с наиболее эффективным методом расчета дозирования ферментного препарата, коррекция дозы в зависимости от количества жира в продуктах при назначении панкреатических ферментов являются сложными и не до конца изученными аспектами лечения [118].

В настоящее время для расчета потребности в панкреатине, согласно консенсусным рекомендациям и согласительным документам ведущих специалистов в области муковисцидоза, используют два метода. Дозу панкреатических ферментов подбирают с помощью расчёта на массу тела пациента (ЕД /кг, по липазе) и корректируют ее на содержание жира в употребляемой пище (ЕД /г жира, по липазе). Дозирование панкреатических ферментов на фактический жир является более точным. Необходимость такого подхода можно обосновать физиологией переваривания пищи. Известно, что переваривание углеводов начинается еще в ротовой полости, значительная роль в дальнейшем переваривании принадлежит пристеночному пищеварению в кишечнике, простые углеводы всасываются без участия панкреатических ферментов. В тоже время, жир является самым сильным стимулятором выработки ферментов поджелудочной железой; пища, содержащая жиры и белки, переваривается дольше, чем содержащей углеводы. Исключением

являются - среднецепочечные триглицериды, которые для всасывания не требуют эмульгации желчными кислотами и воздействия панкреатических ферментов [121].

Доза панкреатина должна подбираться индивидуально для каждого больного. В начале лечения доза может составлять 1000 ЕД/кг по липазе на каждый прием пищи для детей младше 4 лет и 500 ЕД/кг по липазе во время приема пищи для детей старше 4 лет и взрослых. Доза панкреатина на грамм жира может составлять от 500 ЕД / г жира по липазе до 4000 ЕД / г жира по липазе. В дальнейшем количество панкреатических ферментов может повышаться в зависимости от выраженности клинических симптомов мальдигестии и мальабсорбции, оценки темпов физического развития больного [4]. Рекомендации по дозам заместительной ферментной терапии (дети старше года) приведены в Таблице 2. В представленной таблице видно, что рекомендованные дозы несколько расходятся, что свидетельствует о том, что среди специалистов нет единого мнения в отношении оптимальных доз панкреатина.

Таблица 2 – Рекомендации по дозам заместительной ферментной терапии (дети старше года)

<i>Экспертные сообщества</i>	<i>ЕД /кг сутки</i>	<i>ЕД/кг/прием пищи</i>	<i>ЕД / г жира</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Европейский консенсус по заместительной терапии панкреатическими ферментами при МВ [45]	2000–6000	500–1000 – на основной прием пищи 250–500 – на дополнительный прием пищи.	500–4000
Австралийский консенсус по заместительной терапии панкреатическими ферментами [152]	до 10 000	1–4 лет: 1000 > 4 лет: 500 Максимум: 2500	500–4000
Рекомендации по питанию детей и взрослых с МВ ESPEN-ESPGHAN-ECFS [2]	до 10 000	1–4 лет: 1000 -2500 > 4 лет: 500– 2500	2000–4000
Национальный консенсус. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия [3]		До 1 года: 2500– 3300 ЕД на 120 мл молока	600–800
	> 1 года: 2000–6000	500–1000 – на основной прием 250–500 – на дополнительный прием	500–4000

На практике же наблюдается еще большее расхождение дозирования панкреатических ферментов. Недавнее многоцентровое исследование это продемонстрировало. Данные по приему ферментов были собраны с помощью разработанной европейскими центрами компьютерной программы доступной для заполнения пациентами на портативном устройстве в режиме онлайн. Было показано, что дозы заместительной ферментной терапии варьировались от 3947 (Испания) до 13615 ЕД / кг по липазе (Бельгия). Не было единого подхода к назначению заместительной ферментной терапии. Это еще раз подчеркивает необходимость индивидуального подбора панкреатических ферментов [8–10].

Режим дозирования: ферменты следует принимать с первой порцией пищи («первым укусом»), и рассматривать добавление препарата во время или в конце еды. При употреблении пищи в течение 15 минут все ферменты можно принимать в начале приема пищи, при приеме пищи в течение 30 минут – 2 раза, в начале и в середине еды, более 30 минут – дробно, 3 раза. Обоснованием этому может служить физиология выработки собственных эндогенных ферментов поджелудочной железой. Известно, что секреция ферментов происходит во время еды, чем длиннее прием пищи, тем больше ферментов секретируется [122]. В то же время, существует и другой подход – однократный прием ферментов с началом приема пищи.

1.4.5. Индивидуальные причины неэффективности ферментов

Сопутствующая патология пищеварительного тракта может стать фактором недостаточной эффективности заместительной ферментной терапии. Среди них: гастроэзофагальный рефлюкс, отличающийся высокой распространенностью, как среди новорожденных, так и среди пациентов старшего возраста; хроническое воспаление в кишечнике, избыточный бактериальный рост в кишечнике, холестаз, лямблиоз, лактазная недостаточность, синдром короткого кишечника, инактивация ферментов кислым содержимым желудочного сока. Последний фактор имеет важное значение, так как панкреатические ферменты инактивируются при значении pH 4,0 и ниже. Для коррекции состояния в комплексе лечения используют антациды, антагонисты H₂-рецепторов и ингибиторы протонной помпы. При исследовании

довании влияния антацидов, лучший клинический эффект в снижении проявлений стеатореи был получен при использовании гидроксида алюминия, в отличие от монотерапии панкреатическими ферментами. Изучение влияния антагонистов H₂-рецепторов и ингибиторов протонной помпы показало противоречивые результаты. В некоторых случаях это позволяет снизить стеаторею, в других не оказывает влияния [1; 3; 4]

В 1994 году впервые было описано редкое осложнение заместительной ферментной терапии – фиброзная колонопатия. Среди возможных причин указывались высокие дозы ферментов. Отечественный опыт назначения высоких доз, основанный на информации из региональных центров МВ по всей России (более 30% пациентов получают дозу более 10 тыс. липазы ЕД/кг/сут.) свидетельствует об отсутствии случаев фиброзной колонопатии. Однако международные эксперты рекомендуют не превышать дозу панкреатина 10 тыс. липазы ЕД/кг/сут на кг массы тела в день и 2500 липазы ЕД/кг на прием пищи [2].

Среди других желудочно-кишечных осложнений, обсуждаемых в связи с дозами заместительной ферментной терапией, синдром дистальной интестинальной обструкции (СДИО). СДИО характеризуется накоплением вязкого кишечного содержимого в просвете кишечника с участием подвздошной, слепой и восходящей ободочной кишки, потенциально вызывающей полную или частичную непроходимость кишечника [123]. Уровень заболеваемости СДИО колеблется от 2,3% до 41,3% [124]. Недавнее исследование, проведенное у европейских детей, показало, что частота случаев непроходимости составляет 5–12 эпизодов на 1000 пациентов с МВ в год [125]. Патогенетический механизм СДИО до конца не известен; предполагается, что он представляет собой сочетание панкреатической недостаточности, недостаточной секреции бикарбоната, вязких и слизистых выделений из слизистой оболочки кишечника, нарушения перистальтики кишечника и хронического воспаления. В недавнем многоцентровом европейском проспективном исследовании было показано, что факторами риска СДИО являются: меконимальная непроходимость в анамнезе ($p < 0,0001$), панкреатическая недостаточность ($p = 0,03$), сахарный диабет ($p = 0,0003$), болезни печени ($p = 0,004$), колонизация

синегнойной палочки ($p = 0,01$), низкое потребление клетчатки и недостаточный питьевой режим. Несоблюдение пациентами режима приема панкреатических ферментов чаще приводило к развитию эпизодов СДИО с полной кишечной непроходимостью ($p = 0,02$) [126].

Среди других причин неэффективности ферментных препаратов – неадекватно подобранная доза, расчет дозы фермента без учета содержания жира в пище. Применение современных технологий в совершенствовании помощи пациентам с МВ.

1.4.6. Применение современных технологий в совершенствовании помощи пациентам с муковисцидозом

Для комплексного решения оптимизации нутритивного статуса в европейских странах применяются специальные компьютерные программы и средства сетевой коммуникации, позволяющие проводить постоянный мониторинг физического статуса пациента и своевременно корректировать возникающие изменения. Данные технологии основаны на принципе индивидуального подбора ферментной терапии с учетом фактического потребления жира в пище, оценки потребления энергии и макронутриентов. А также на принципах самообучения и самоконтроля пациента, что применяется и при других хронических заболеваниях, требующих расчета дозы препарата. Например, подобный подход используется для больных сахарным диабетом, для расчета инсулина. Зарубежные программы для пациентов с МВ не могут использоваться в нашей стране из-за разницы в национальных традициях питания и используемых продуктах.

В нашей стране была проведена одна работа, с использованием компьютерной программы для оценки БЭН, фактического питания и составления меню у детей с МВ. Однако для оценки нормы потребности в энергии были использованы данные, не отвечающие современным требованиям по питанию пациентов с МВ, не было индивидуальной оценки потребности в энергии пациентов с учетом нутритивного риска, не была проведена коррекция ферментной терапии по содержа-

нию жира в продуктах. Данные по оценке фактического питания очень ограничены и не использовались для статистического анализа [11].

1.5. Заключение по литературному обзору

В настоящее время достигнуты значительные успехи в лечении больных с МВ, в том числе в области оптимизации алиментарного статуса. Однако количество пациентов с МВ, имеющих низкие показатели нутритивного статуса, остается высоким. Отчасти это происходит потому, что развитие трофологического дефицита, задержка темпов роста, имеют сложную, многофакторную этиологию, связанную не только с основной причиной – синдромом мальдигестии и мальабсорбции, но и с осложнениями заболевания и сопутствующей патологией, немаловажную роль играет психологическое состояние пациента. В связи с этим решение этой проблемы требует участия многих специалистов, в том числе диетологов, междисциплинарного сотрудничества, постоянного мониторинга и своевременной коррекции возникающих нарушений.

Пути достижения целевых значений обеспеченности пищевыми веществами и энергией требуют дополнительного изучения. Недостаточно разработанными остаются вопросы индивидуальной оценки потребности в энергии и макронутриентах, учета факторов индивидуального метаболического риска в формировании нутритивного дефицита, адекватности подбора заместительной терапии препаратами ферментов поджелудочной железы, организации мониторинга за состоянием здоровья и питания больных с муковисцидозом, которые должны составлять основу персонализированной диетотерапии.

Диетологическая коррекция без учета индивидуальной потребности ребенка в энергетической ценности и макронутриентах является недостаточно эффективной в достижении оптимальных темпов физического развития. Мало уделяется внимания качественному составу рациона, оптимальному балансу макронутриентов в суточной энергоценности, необходимому для обеспечения высоких энергетических и пластических потребностей, обусловленных повышенными потерями макронутриентов на фоне мальдигестии, мальабсорбции и во время эпизодов ка-

таболизма при легочных обострениях. Дисбаланс в поступлении макронутриентов, низкое потребление белка, при избыточном потреблении жира и углеводов, служит одним из факторов иммунологических нарушений, дисгармоничного физического развития, низкорослости, накопления жировой массы тела, в ущерб синтезу мышечной и костной массы.

Не реализованы возможности коррекции пищевого статуса за счет оптимизации расчета ферментной терапии (количества единиц липазы) в зависимости от содержания жиров в рационе.

В ряде европейских стран в целях самоконтроля и самообучения пациентов используются специальные компьютерные программы, разработанные как для врачей, так и для пациентов с муковисцидозом. На основании данных литературы можно утверждать, что аналогичный подход в России практически не применяется.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась с 2015 по 2018 гг. в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (директор – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН Куцев С. И.), в научно-клиническом отделе муковисцидоза (руководитель – д. м. н. профессор Кондратьева Е. И.). Клинические базы: поликлиника ЦКБ РАН, г. Москва; ГБУЗ МО «Детский клинический многопрофильный центр Московской области» для детей (ДКМЦМО), г. Мытищи (главный врач – д. м. н. Одинаева Н. Д.).

2.1. Объект и объем исследования

Предметом изучения были нутритивный статус, фактическое питание и заместительная ферментная терапия детей с муковисцидозом. На первом этапе работы (для решения первой задачи) – оценить частоту и возрастную динамику нутритивных нарушений у детей и подростков с муковисцидозом – проводилось ретроспективное изучение нутритивного статуса детей Московского региона по данным Национального регистра муковисцидоза 2015. При этом формат регистра соответствовал Европейскому регистру больных МВ (www.cysticfibrosisdata.org). Информацию в регистр вносили из амбулаторных карт и историй болезни детей. Включались данные пациентов в возрасте от 0 до 18 лет. Объем исследований и терапии анализировался на основании данных, представленных в Национальном регистре больных МВ 2015 г. На 31.12.2015 с подтвержденным диагнозом МВ в Московском регионе наблюдалось 364 пациента. Эти пациенты составили генеральную совокупность, возраст детей от 0 до 18 лет ($N = 364$), мальчики 176 (47%), девочек 188 (53%), средний возраст $7,5 (\pm 4,8)$.

Диагноз устанавливался на основании клинической картины, данных положительной потовой пробы и/или генетического исследования согласно критериям, утвержденным в международных и отечественном консенсусах [1; 4; 73].

Критерии включения: дети, страдающие муковисцидозом, в возрасте от 0 до 18 лет, согласие ребенка и родителей пациента выполнять требования исследова-

ния (соблюдать рекомендации по изменению рациона питания и коррекции заместительной ферментной терапии), подписание информированного согласия.

Критерии исключения: дети, не имеющие диагноз муковисцидоз; отсутствие информированного согласия.

Исследование было одобрено этическим комитетом ГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №13 от 14.11.2017) и ФГБОУ «Медико-генетический центр имени академика Н.П. Бочкова» (протокол №6/10 от 15.11.2016).

В дальнейшем, для проспективного этапа исследования, из этой группы пациентов были отобраны по принципу обращаемости (были включены все дети, которые обращались на консультативный прием педиатра-диетолога в центр муковисцидоза за период исследования) 150 детей.

Возраст от 1 до 18 лет, мальчики 85 (56%), девочки – 65 (44%), средний возраст 6,4 ($\pm 5,2$). С целью проведения корректного сравнительного анализа клинических параметров все дети были поделены на возрастные группы. 1-ю группу составили дети от 1 до 2 лет 11 месяцев 30 дней ($n = 40$, средний возраст $1,9 \pm 0,7$); 2-я группа – от 3 лет до 5 лет 11 месяцев 30 дней ($n = 41$, средний возраст $4,4 \pm 1,0$); 3-я группа – от 6 лет до 9 лет 11 месяцев 30 дней ($n = 43$, средний возраст $7,7 \pm 1,1$); 4-я группа – от 10 лет 18 лет включительно ($n = 26$, средний возраст $13,1 \pm 2,5$). В этой группе детей ($n = 150$) изучали антропометрические показатели, фактическое питание и заместительную ферментную терапию в возрастном аспекте и во взаимосвязи с нутритивным статусом. Более детальная характеристика изучаемых показателей обследованных групп детей представлена в каждом разделе работы. Для оценки фактического питания были собраны и проанализированы дневники питания и дозы панкреатина, получаемые пациентами на каждый прием пищи и в сутки, на основании анкет за 3 дня (пример анкеты дан в Приложении А). На основании полученных данных о нутритивном статусе, питании и заместительной ферментной терапии в этой группе пациентов проводили коррекцию рациона питания и оптимизацию ферментной терапии на основании разработанного алгоритма индивидуализированной коррекции.

Клиническая оценка эффективности алгоритма индивидуализированного подхода коррекции нутритивного статуса была проведена у 120 детей из 150 детей, которые завершили исследование. Для оценки эффективности исключили детей с текущим обострением заболевания и синдромом короткого кишечника. Оценивали по изучаемым возрастным группам: 1-я группа – 1–2 года; 2-я группа – 3–5 лет; 3-я группа – 6–9 лет; 4-я группа – 10–18 лет. Каждая возрастная группа была подразделена на основную (1) и сравнения (2) группы (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика детей основной группы, получавших индивидуализированную терапию (n = 81) и группы сравнения (n = 39)

<i>Возрастные группы</i>	<i>1-я группа (1–2 года)</i>	<i>2-я группа (3–5 лет)</i>	<i>3-я группа (6–9 лет)</i>	<i>4-я группа (10–18 лет)</i>
Основная, n = 81	20	20	24	17
Сравнения, n = 39	10	9	11	9

Согласно протоколу исследования детей осматривали во время 1-го визита, до начала коррекции диеты и ферментной терапии и 2-го визита (через 3 месяца) и 3-го визита (через 1 год).

Группу сравнения составили некомплаентные дети, которые не выполняли совсем или не полностью выполняли рекомендации. Критериями некомплаентности явились: несоблюдение или неполное соблюдение рекомендаций по рациону питания и коррекции заместительной ферментной терапии. Данный подход был обусловлен этическими нормами, требующими единого терапевтического подхода у больных с хроническим жизнеугрожающим заболеванием, таким как муковисцидоз.

Эффективность терапии во всех возрастных группах оценивали по клиническим критериям – улучшению нутритивного статуса (антропометрические показатели) и купированию кишечного синдрома согласно разработанной бальной оценки (Таблица 4). Данная бальная оценка была предложена автором для количественной оценки кишечного синдрома с использованием Бристольской шкалы, общепринятых и доступных лабораторных (нейтральный жир) и клинических показателей.

Таблица 4 –Оценка кишечного синдрома (баллы) при муковисцидозе

<i>1 балл</i>	<i>2 балла</i>	<i>3 балла</i>
Частота стула в день: 1-2 Консистенция стула*: тип 4 Нейтральный жир в копрограмме: нет или +	Частота стула в день: 2-3 Консистенция стула*: тип 5 Нейтральный жир в копрограмме: немного или ++	Частота стула в день: более 3 Консистенция стула*: тип 6 Нейтральный жир в копрограмме: много / >++ и/или выпадение кишки
<i>Примечание:</i> Оценка в баллах соответствует характеристике стула, баллы не суммировались. 1 балл – купированный кишечный синдром, 2 балла – частично купированный, 3 балла – некупированный кишечный синдром. *По бристольской шкале		

В группах 3 и 4 дополнительно оценивали функцию легких по спирометрическим показателям: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), синдром мальдигестии, мальабсорбции (кишечный синдром). Проводили оценку энергетической ценности рациона, обеспеченность макронутриентами, дозу ферментной терапии. Все показатели оценивали до и после коррекции.

Клинико-лабораторная характеристика групп представлена в Таблицах 5–8.

Таблица 5 – Клинико-лабораторная характеристика группа 1 (1-2 года)

<i>Показатель</i>	<i>Группы</i>	
	<i>Основная</i>	<i>Сравнения</i>
	<i>n = 20</i>	<i>n = 10</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Возраст	1,9 (±0,7)	1,6 (±0,5)
Пол мальчики/девочки	9/11	4/6
Возраст установления диагноза, года (М)	1,42	1,25
Панкреатическая недостаточность, %	18 (90%)	8 (80%)
«Мягкие» мутации, %	0	1 (10%)
«Тяжелые» мутации, %	18 (90%)	8 (80%)
Без генетического обследования, %	2 (10%)	1 (10%)
Кишечный синдром, %	12 (60%)	5 (50%)
Выпадение прямой кишки, %	0	0
Мекониальный илеус, %	2 (10%)	1 (10%)
Нет роста значимой флоры, %	2(10%)	1 (10%)

Продолжение таблицы 5

1	2	3
<i>S.aureus</i> (хр. инфицирование), %	14(70%)	5 (50%)
MRSA, %	1 (5%)	0
<i>P.aeruginosa</i> (хр. инфицирование), %	3(15%)	2 (20%)
Грамм-отрицательная флора, %	0	0
Полипоз околоносовых пазух, %	0	0
Сахарный диабет, %	0	0
Цирроз печени, без портальной гипертензии %	0	0
Примечание: Грамм-отрицательная флора – <i>B.cereacia</i> complex, <i>Achromobacter</i> , <i>Stenotrophomonas Maltophilia</i>		

Таблица 6 – Клинико-лабораторная характеристика группа 2 (3–5 лет)

Показатель	Группы	
	Основная	Сравнения
	n = 20	n = 9
1	2	3
Возраст	4,5 (±0,6)	3,5 (±0,5)
Пол мальчики/девочки	11/9	4/5
Возраст установления диагноза, года (М)	1,37	1,45
Панкреатическая недостаточность, %	18 (90%)	8 (89%)
«Мягкие» мутации, %	1 (5%)	1 (11%)
«Тяжелые» мутации, %	15 (75%)	6 (67%)
Без генетического обследования, %	4 (20%)	1(11%)
Кишечный синдром, %	8 (40%)	4 (44%)
Выпадение прямой кишки, %	1 (5%)	0
Мекониальный илеус, %	3 (15%)	1 (11%)
Нет роста значимой флоры, %	0	0
<i>S.aureus</i> (хр. инфицирование), %	13 (65%)	7 (77%)
MRSA, %	1 (5%)	0
<i>P.aeruginosa</i> (хр. инфицирование), %	4 (20%)	2 (22%)
Грамм-отрицательная флора, %	2(10%)	1 (11%)

Продолжение таблицы 6

1	2	3
Полипоз околоносовых пазух, %	1 (5%)	1 (11%)
Сахарный диабет, %	0	0
Цирроз печени, без портальной гипертензии %	0	0
<i>Примечание:</i> Грамм-отрицательная флора – <i>B.ceracia</i> complex, <i>Achromobacter</i> , <i>Stenotrophomonas Maltophilia</i>		

Таблица 7 –Клинико-лабораторная характеристика группа 3 (6–9 лет)

Показатель	Группы	
	Основная	Сравнения
	n = 24	n = 11
Возраст	7,5(±0,9)	8,4 (±1,0)
Пол мальчики/девочки	10/14	6/5
Возраст установления диагноза, года (М)	1,41	1,52
Панкреатическая недостаточность, %	22 (91%)	10 (91%)
«Мягкие» мутации, %	1(4%)	0
«Тяжелые» мутации, %	20 (82%)	10 (91%)
Без генетического обследования, %	1 (4%)	1 (9%)
Кишечный синдром, %	7 (29%)	3 (27%)
Выпадение прямой кишки, %	0	0
Мекониальный илеус, %	4 (16%)	2(18%)
Нет роста значимой флоры, %	0	0
<i>S.aureus</i> (хр. инфицирование), %	18 (83%)	8 (73%)
MRSA, %	1 (4%)	0
<i>P.aeruginosa</i> (хр. инфицирование), %	20 (33%)	2 (18%)
Грамм-отрицательная флора, %	2 (8%)	1 (9%)
Полипоз околоносовых пазух, %	18 (75%)	2 (18%)
Сахарный диабет, %	0	0
Цирроз печени, без портальной гипертензии %	1 (4%)	0
<i>Примечание:</i> Грамм-отрицательная флора – <i>B.ceracia</i> complex, <i>Achromobacter</i> , <i>Stenotrophomonas Maltophilia</i>		

Таблица 8 –Клинико-лабораторная характеристика группа 4 (10–18лет)

Показатель	Группы	
	Основная	Сравнения
	n = 24	n = 11
Возраст	14,7 ($\pm 1,1$)	13,11($\pm 2,5$)
Пол мальчики/девочки	10/7	4/5
Возраст установления диагноза, года (М)	4,06	4,71
Панкреатическая недостаточность, %	14 (82%)	8 (89%)
«Мягкие» мутации, %	2 (12%)	1 (11%)
«Тяжелые» мутации, %	13 (76%)	7 (77%)
Без генетического обследования, %	2 (12%)	1 (11%)
Кишечный синдром, %	5 (29%)	3 (33%)
Выпадение прямой кишки, %	0	0
Мекониальный илеус, %	1 (6%)	1(11%)
Нет роста значимой флоры, %	0	0
<i>S.aureus</i> (хр. инфицирование), %	4 (24%)	2 (22%)
MRSA, %	1 (6%)	1 (11%)
<i>P.aeruginosa</i> (хр. инфицирование), %	8 (51%)	4 (44%)
Грамм-отрицательная флора, %	3 (18%)	1 (11%)
Полипоз околоносовых пазух, %	5 (31%)	3 (33%)
Сахарный диабет, %	1 (6%)	0
Цирроз печени, %	0	1 (11%)
Примечание: Грамм-отрицательная флора – <i>B.ceracia</i> complex, <i>Achromobacter</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		

Как видно из Таблиц 5–8, дети основной и сравнительной группы в каждой возрастной категории не имели значимых отличий по возрасту установления диагноза, по бактериальной колонизации бронхолегочной системы, по панкреатической недостаточности, по проявлению кишечного синдрома, по наличию осложнений заболевания (полипоз придаточных пазух носа, сахарный диабет, цирроз печени). Все дети получали базовую терапию согласно протоколу лечения МВ (заместительную ферментную терапию, комплекс жирорастворимых витаминов, гепатопротекторы – урсодезоксихолиевая кислота, муколитическую терапию с

помощью ингаляционных препаратов через небулайзер – дорназа альфа или гипертонический 7%-й раствор натрия хлорида, кинезиотерапию, при ОРВИ – таблетированные антибактериальные препараты (по чувствительности флоры дыхательных путей), ингаляционные и/или таблетированные и/или внутривенные антибактериальные препараты при хроническом высева патологической флоры дыхательных путей).

Объем исследований представлен в Таблице 9.

Таблица 9 – Объем исследований

<i>№ n/n</i>	<i>Показатель</i>	<i>Количество больных</i>	<i>Через 3 мес</i>	<i>Через 1 год</i>	<i>Всего</i>
Антропометрические показатели					
1.	Рост, см	150	120	82	352
2.	Масса тела, кг	150	120	82	352
3.	ИМТ, кг/м ²	150	120	82	352
4.	ИМТ перцентиль	150	120	82	352
5.	ИМТ Z-критерий	150	120	82	352
6.	Масса/возраст перцентиль	91	73	63	227
7.	Масса/возраст Z критерий	112	80	50	242
8.	Масса/рост перцентиль	58	40	35	133
Оценка фактического питания					
9.	Сбор данных о фактическом питании (анкеты)	150	120	–	270
10.	Расчет рациона питания, ферментной терапии	150	120	–	270
Клинические показатели					
11.	Синдром мальабсорбции (бальная оценка)	150	120	–	270
12.	Спирометрия (ОФВ ₁ и ФЖЕЛ)	37	32	35	104
Соматометрические показатели					
13.	КЖСТ, мм	60	–	–	60
14.	ОП, см	60	–	–	60
15.	ОМП, см	60	–	–	60
16.	Динамометрия	45	–	–	45
<i>Примечание: КЖСТ – кожная складка над трицепсом, ОП – объем плеча, ОМП – объем мышц плеча</i>					

Эффективность индивидуализированной коррекции нутритивного статуса, во взаимосвязи с коррекцией ферментной терапии и расчетом панкреатина на фактическое содержание жира в пище оценивали на основании анализа клинических симптомов, купирования синдрома мальдигестии и мальабсорбции, динамики антропометрических показателей, спирометрической функции.

Для оценки энергетической ценности и макронутриентов, а также доз панкреатина у детей с разным нутритивным статусом и характеристики взаимосвязи между показателями нутритивного статуса и поступлением калорий и макронутриентов, возрастные группы были разделены на подгруппы по ИМТ- (Z-критерий) и по росту (Z-критерий).

В зависимости от ИМТ различали: 1-я подгруппа – Z –критерий ≤ -1 SD; 2-я подгруппа – $0 \text{ SD} < \text{Z-критерий} < -1 \text{ SD}$ и 3-я подгруппа Z-критерий $\geq 0 \text{ SD}$.

Такое же разделение было проведено по росту при использовании Z-критерия: 1-я подгруппа – Z-критерий $\leq -1 \text{ SD}$; 2-я подгруппа – $-1 \text{ SD} < \text{Z-критерий} < 0 \text{ SD}$; 3-я подгруппа – Z -критерий $\geq 0 \text{ SD}$.

Клинико-биохимическая характеристика алиментарного статуса была проведена у 60 пациентов с использованием соматометрических и лабораторных методов (одномоментно) с целью изучения их диагностического значения в оценке нутритивного (Таблица 10).

Таблица 10 – Объем исследований (биохимические показатели)

<i>Лабораторное обследование</i>	<i>Количество детей</i>
<i>1</i>	<i>2</i>
Лимфоциты абс. кол-во	50
Общий белок, г/л	60
Альбумин, г/л	55
Креатинин, мкмоль/л	60
Натрий ммоль/л	39
Калий, ммоль/л	39
Хлор, ммоль/л	39
Глюкоза, ммоль/л	48

Продолжение таблицы 10

1	2
Трансферрин, г/л	42
Инсулин, мкМЕ/мл	40
Соматомедин, нг/мл	37
СРБ, мг/л	34
<i>Примечание: СРБ – С реактивный белок</i>	

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы исследования

Обследование пациентов проводили согласно стандартного плана обследования пациентов с муковисцидозом: генетический анализ, исследование панкреатической эластазы 1, копрологическое исследование, микробиологическое исследование мокроты, спирометрическое исследование (ОФВ₁, ФЖЕЛ). Клинико-физиологическая оценка проводилась на основании данных анамнеза, клинического осмотра. При анализе анамнестических данных оценивали: возраст установления диагноза, микробный пейзаж, осложнения течения МВ (МВ-зависимый сахарный диабет – МЗСД, цирроз печени, назальные полипы, кровохарканье и легочные кровотечения, эпизоды пневмоторакса).

Антропометрические показатели измеряли методом взвешивания и оценки длины или роста тела. Масса тела детей измеряли при снятой верхней одежде и обуви на электронных весах с точностью до 0,01 кг. Длину/рост тела измеряли с помощью механического ростомера с точностью до 0,1 см. Для оценки показателей роста и массы детей использовали стандартные показатели для оценки физического развития детей ВОЗ (Antro, AntroPlus), такие как ИМТ по Quetelet, рассчитанному по стандартной формуле: $\text{ИМТ, кг/м}^2 = \text{масса (кг)} / \text{рост м}^2$, ИМТ перцентиль ИМТ Z-критерий, Масса/возраст перцентиль, Масса/возраст Z критерий, Масса/рост перцентиль, которые были введены в разработанные программы для врачей «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной тера-

пии при муковисцидозе» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ ФИПС №2016660762 от 21.09.2016) и ее мобильной версии для пациентов «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе. Мобильная версия» (Государственная регистрация № 2017 661283 от 09.10.2017).

Детей до 2 лет дополнительно оценивали по массе тела по отношению к росту, массо-ростовому индексу (МРИ), рассчитанному по формуле: фактическая масса/идеальная масса по росту и полу $\times 100\%$. Для оценки показателей физического развития по регистру за референсные значения принимали показатели 26-го до 75-го перцентиля (согласно требованиям европейского регистра).

По Z-критерию (метод сигмальных отклонений) нормы устанавливали отличные от рекомендаций ВОЗ для здоровых детей, так как при МВ определены целевые значения для ИМТ и длины/роста – 0 SD [2,4]. В связи с этим за норму принимали ИМТ/рост: Z-критерий от 0 SD до +1 SD – норма.

Отклонения от нормы расценивали следующими показателями Z-критерия: ≤ -3 SD: истощение / низкорослость; от ≤ -2 SD до -3 SD: тяжелый дефицит массы тела / низкорослость; от ≤ -1 SD – до -2 SD: умеренный дефицит массы тела / рост ниже среднего; от 0 SD до -1 SD: риск развития дефицита массы тела / роста; от $\geq +1$ SD до $+2$ SD: избыточная масса тела / рост выше среднего; от $\geq +2$ SD до $+3$ SD: ожирение / высокорослость; от ≥ 3 SD – ожирение /высокорослость [42,43, 48].

Соматометрические показатели: кожная складка над трицепсом (КЖСТ), объем плеча (ОП), объем мышц плеча (ОМП). Кожную складку над трехглавой мышцей плеча измеряли на средней линии задней поверхности плеча нерабочей руки по середине между акромиальным и локтевым отростком. Для этого пальцами руки исследователя вертикально захватывался подкожно-жировой слой и ниже на 1 см накладывался калипер. Обхват плеча в спокойном (ненапряженном) состоянии измеряли сантиметровой лентой на нерабочей руке, свободно свисающей вдоль тела [127]. С этой целью использовали медицинский электронный цифровой калипер КЭЦ-100-1-И-Д ТВЕС (АО Тулиновский приборостроительный завод

«ТВЕС», регистрационное удостоверение на медицинское изделие № ФСР 2008/02491 от 17.04.2008). Единица измерения миллиметр, точность измерения ± 1 мм. Нормы оценивали по таблицам центильных величин [54].

Измерение мышечной силы проводили с помощью медицинского электронного кистевого динамометра ДМЭР-30-0,5-И-Д (АО Тулиновский приборостроительный завод «ТВЕС», регистрационное удостоверение на медицинское изделие № ФСР 2008/02492 от 17.04.2008) для детей младшего и среднего возраста. Измерения проводили на нерабочей руке, трижды, выбирали лучшее значение. Единица измерения – деканьютон (даН). Значения сравнивали с центильными таблицами [54].

2.2.2. Анализ фактического питания и заместительной ферментной терапии

Анализ фактического питания и заместительной ферментной терапии проводили анкетно-опросным методом. Анкета включала данные о питании и количестве единиц липазы на каждый прием пищи и в сутки, за 3 дня, включая 1 выходной (анкета по питанию – в Приложении А). Родителей и/или пациентов обучали правильному заполнению анкет, объем порции пищи определяли путем взвешивания на бытовых весах. На основании анкет были рассчитаны показатели химического состава рациона (энергетической ценности и макронутриентного состава) проанализированы дозы единиц липазы ЕД/кг массы тела и ЕД /г жира. Для расчета использовалась компьютерная программа «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии», позволяющая произвести оценку фактического питания и дозирования панкреатина. База программы создана на основе справочников «Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания» [128], «Сборника рецептур блюд и кулинарных изделий» и отечественных норм потребности в питательных веществах [129]. Программа содержит сведения о более 72 продуктах по 19 характеристикам, включает иллюстрации и позволяет формировать протоколы для врача и пациента в цифровом и графическом виде.

2.2.3. Исследование функции легких

Состояние функции легких анализировали по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁). Исследование было выполнено с соблюдением стандартов исследования Российского Респираторного Общества (РРО, 2014) и рекомендаций Американского Торакального Общества и Европейского Респираторного Общества (ATS/ERS, 2005) [130; 131] в группе детей старше 5 лет, способных сделать дыхательный маневр при проведении спирометрии. При анализе показателей, полученных при исследовании ФВД, использовали должные величины G. Polgar et al. (1971) для детей [132] и рабочей группы Европейского сообщества стали и угля (ECCS, 1993) для взрослых [133]. Результаты выражали в процентах от должного значения (% долж.): полученное значение/должное значение × 100%. Степень тяжести выявленных нарушений легочной вентиляции оценивали по ОФВ₁ (Таблица 11) [134].

Таблица 11 – Классификация степени тяжести нарушений легочной вентиляции

<i>Степень тяжести</i>	<i>ОФВ₁, % долж.</i>
Легкая	70–80
Умеренная	60–69
Средне-тяжелая	50–59
Тяжелая	35–49
Крайне тяжелая	< 35

2.2.4. Измерение лабораторных показателей

Изучали гематологические показатели (лимфоциты, абсолютное количество); биохимические (общий белок, глюкоза крови, холестерин, С-реактивный белок, электролиты); маркеры белкового обмена: альбумин, креатинин, трансферрин и гормональные показатели: гормоны–ИФР-1 (соматомедин С), инсулин.

Гематологические исследования выполнялись на гематологических анализаторах МЕК 8222К (Nihon Kohden, Япония) и Sysmex XP 300 topе AU 680 («BeckmanCoulter, США»).

Биохимические исследования проводили на автоматическом биохимическом анализаторе ChemWell 2900T (AwarenessTechnology, США).

Исследования гормональных показателей (инсулин, ИФР-1 (соматомедин)) проводили на UniCelDxC 800 SynchronClinicalSystems (BeckmanCoulter, США) анализаторах. Все исследования проводились в сертифицированной лаборатории поликлиники ЦКБ РАН г. Москва, процедуры определения проходили в автоматическом режиме. Исследования гормональных показателей (инсулин, ИФР1 (соматомедин)) проводили в лаборатории центра молекулярной диагностики (CMD) —лабораторно-диагностический центр в России, функционирующий на базе Центрального научно-исследовательского института Эпидемиологии. В качестве референсных значений для показателей глюкозы, трансферина, инсулина, электролитов были использованы лабораторные нормы в абсолютных числах, так как для данных показателей норма не зависит от возраста и пола. Для показателей альбумина, креатинина, соматомедина были вычислена медиана.

Копрологические исследования – анализ кала на копрологию (микроскопический метод), панкреатическая эластаза кала (методом ИФА) входили в стандартные исследования больных МВ.

Генетические исследования гена *CFTR* проводили согласно консенсусу по МВ и стратегии молекулярной диагностики МВ [4]. Определяли аллельную частоту всех обнаруженных мутаций, а также идентифицировали степень «тяжести» генотипа: для «тяжелого» – обязательно наличие мутации I–III класса, для «мягкого» — хотя бы одной мутации IV-V класса [135]. Генетическое обследование больных проводилось в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им академика Н.П. Бочкова».

2.2.5. Индивидуализированная коррекция диеты и ферментной терапии

Все дети исследуемой группы были проконсультированы по вопросам питания и дозирования панкреатических ферментов. Данный этап исследования подробно описан в 6-й главе. На первом этапе определяли показатели физического развития. На втором этапе проводили оценку индивидуальной потребности в энергетической ценности. С этой целью эмпирически были введены корректирующие коэффициенты (Таблица 12). Корректирующий коэффициент рассчитывался исходя из данных о физиологической потребности для возраста и пола ребенка [129], рекомендаций по диете больных МВ [1; 2] и антропометрических показателей. Для детей до 2 лет использовали перцентиль массы тела по отношению к росту.

Таблица 12 – Корректирующий коэффициент в зависимости от ИМТ

<i>ИМТ(МТ/Р), перцентиль</i>	<i>Корректирующий коэффициент</i>
> 75	1,0
$\leq 75 > 25$	1,2
$\leq 25 > 10$	1,5
$\leq 10 > 3$	1,8
< 3	2,0

На третьем этапе оценивали данные о фактическом питании, балансе макронутриентов, пищевое поведение и пищевую толерантность ребенка. На четвертом этапе оценивали адекватность ферментной терапии в сутки в ЕД / кг массы тела и ЕД / г жира в пище. На основании всех показателей определяли тактику нутритивной коррекции и проводили коррекцию питания с увеличением калорийности рациона и оптимизацией баланса макронутриентов и увеличением суточной дозы панкреатина и/или назначением блокаторов протонной помпы, антацидных препаратов.

Коррекцию диеты проводили путем составления индивидуального рациона питания, с учетом пищевой толерантности и пищевых привычек пациента.

2.2.6. Статистические методы

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана (Me), квартили ($Q1$ - $Q3$), квартильных размах. Математико-статистическая обработка проводилась по этапам:

- 1) оценка закона распределения количественных показателей;
- 2) математико-статистическое описание групп наблюдения;
- 3) оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных исследовательских группах;
- 4) изучение связей между признаками.

Математико-статистическое описание объекта исследования осуществлялось с помощью утвердившихся в медицинских исследованиях методов [132–140]:

- 1) расчет средних значений количественных показателей $M \pm SD$, Me ($Q1$ – $Q3$);
- 2) определение характеристик колеблемости количественных признаков (дисперсии, среднего квадратического отклонения, размаха значений, квартильных оценок);
- 3) вычисление стандартных ошибок средних значений количественных показателей и относительных частот, а также их доверительных интервалов;
- 4) частотная и структурная характеристика качественных показателей;
- 5) графическое и табличное представление результатов.

Оценка соответствия распределения изученных показателей нормальному закону проведена с помощью критерия оценки закона распределения Шапиро–Уилка.

Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрических и непараметрических методов оценки гипотез [132–140]:

- 1) параметрический критерий t-Стьюдента;
- 2) непараметрический критерий Манна – Уитни.

Вероятность ошибки (p) считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Изучение связи между признаками осуществлялось с помощью параметрического линейного коэффициента корреляции (r) Пирсона и непараметрической ранговой корреляции (r) Спирмена.

Количественные переменные описывались следующими статистиками: числом пациентов (n), средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением среднего (SD), медианой (Me) и квартилями ($Q1$ – $Q3$). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами).

Таким образом, все положения и выводы, сделанные в работе, базируются на разносторонних и адекватных методах исследования.

Глава 3. ОЦЕНКА НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ И ЕГО КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

3.1. Нутритивный статус детей Московского региона

Изучение нутритивного статуса и некоторых показателей демографии и здоровья пациентов проводилось по ретроспективным данным Национального регистра муковисцидоза 2015 г. На 31.12.2015 с подтвержденным диагнозом МВ (установленным на основании клинической картины, положительного анализа на имунореактивный триписин (ИРТ), данных положительной потовой пробы и/или генетического исследования) в Москве – наблюдалось 233 пациента, в Московской области – 131 пациент.

3.1.1. Результаты и их обсуждения

Частота больных составила 2,7 человек на 100 тысяч населения в Московском регионе; 2,1 человек на 100 тысяч по Российской Федерации.

Следует отметить значительное увеличение роста вновь выявленных пациентов в Москве и Московской области за период с 2011 по 2015 гг. (Таблица 13) на 32,3%. Возможно, данная ситуация обусловлена внутренней миграций больных из других регионов России.

Таблица 13 – Динамика численности детей с муковисцидозом в московском регионе за период 2011–2015 гг.

Год	2011	2012	2013	2014	2015
Дети, n	130	250	269	270	364
Примечание: n – количество					

В Таблице 14 представлены данные по распределению пациентов по полу, возрасту, средний возраст установления диагноза.. «Мягкий» генотип (наличие хотя бы 1 мутации IV и V класса, когда сохраняется остаточная функция хлорного канала) был выявлен у 58 (16%) больных, «тяжелый» генотип (в генотипе 2 «тяжелые» мутации I, II и III классов, которые приводят к полному или почти полно-

му прекращению функции хлорного канала) – у 262 (72%) больных, генотип не был определен – у 44 (12%) больных.

Таблица 14 – Распределение пациентов по полу и возрасту в процентах, n = 364

Группа	Показатель
Мальчики/девочки	176 (48%) / 188 (52%)
Возраст (M±SD), лет	9,2±4,7

Грамотрицательная флора дыхательного тракта (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia complex*) и резистентная флора, такая как метициллин-резистентный золотистый стафилококк (*MRSA*) осложняют течение заболевания и, вследствие этого, отрицательно влияет на нутритивный статус. При оценке микробиологического профиля респираторного тракта у 266 (73,0%) пациентов Московского региона преобладала хроническая колонизация *Staphylococcus aureus*. Хронический высев *Pseudomonas aeruginosa* выявлен у 57 (16,0%) пациентов, высев *Stenotrophomonas maltophilia* – у 11 (3,0%), высев метициллин-резистентный золотистый стафилококка (*MRSA*)– у 10 (2,7%) пациентов. Высев *Burkholderia cepacia complex* зарегистрирован у 6 (1,7%) пациентов. Другие бактерии составили 2,6%.

Проведенный анализ частоты осложнений продемонстрировал, что осложнения имели 231 человек (63%). В структуре осложнений преобладали: поражения печени без цирроза 67 (18%) и полипоз верхних дыхательных путей 71 (19,6%). Сахарный диабет составил 10 (2,7%), цирроз печени с портальной гипертензией 11 (3%), электролитные расстройства 11 (3%). Эти осложнения могли влиять на нутритивный статус.

3.1.2. Антропометрические показатели нутритивного статуса детей Московского региона в 2015 году

Измерение нутритивного статуса за 2015 год было проведено у 92,3% пациентов Московского региона (Москва и Московская область). Антропометрические показатели нутритивного статуса представлены в Таблице 15. Таблица демон-

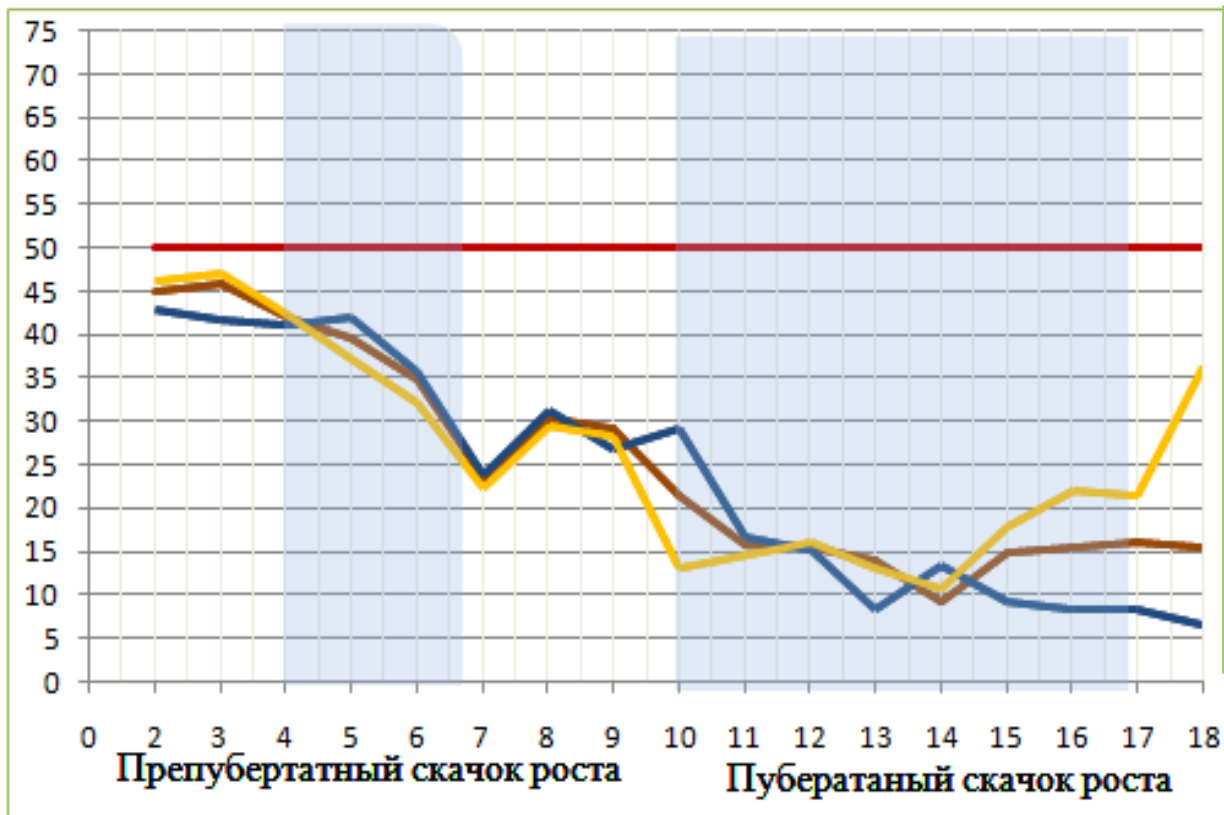
стрирует низкие показатели нутритивного статуса по группе, в целом, и отрицательную динамику антропометрических показателей по отношению к возрасту.

Таблица 15 – Антропометрические показатели детей (от 2 до 18 лет) с муковисцидозом

Показатель	Московский регион			РФ все
	Все	Мальчики	Девочки	
Количество/ возраст (M±SD), лет	n = 364 9,2±4,7	n = 176 9,3±4,7	n = 188 9,0±4,6	n = 2174 9,0±4,6
ИМТ менее 25 перцентиля %	38,6	39,7	37,6	43,2
ИМТ менее 50 перцентиля %	63,1	64,2	61,9	66,8
Масса тела, Me (Q1–Q3), кг	24,2 (17,4–36,8)	24,0 (18,0–39,0)	25,4 (17,0–34,0)	23,0 (16,9–33,1)
		P = 0,374		
Рост, Me(Q1–Q3), см	128,0 (108,1–149,5)	126,5 (110,0–151,0)	128,0 (107,6–149,0)	125,0 (106,5–145,0)
ИМТ, Me(Q1–Q3), кг/м ²	15,8 (14,6–17,3)	15,9 (14,7–17,3)	15,7 (14,5–17,2)	15,5 (14,4–17,1)
ИМТ (перцентиль), Me(Q1–Q3)	35,8 (13,7–63,3)	32,3 (12,8–63,3)	37,4 (14,0–63,3)	29,8 (10,6–60,6)
p		P = 0,596		
ИМТ (Z-критерий), Me(Q1–Q3)	-0,4 (-1,1–0,3)	-0,5 (-1,1–0,3)	-0,3 (-1,1–0,3)	-0,5 (-1,3–0,3)
Масса тела (перцентиль), Me(Q1–Q3)	48,2 (23,0–75,2)	43,1 (18,9–72,9)	55,6 (26,6–75,3)	34,5 (13,3–62,6)
Рост (перцентиль)г, Me(Q1–Q3)	48,4 (22,7–77,8)	44,8 (22,5–79,2)	55,0 (23,0–76,3)	33,7 (11,8–65,2)
		P = 0,423		
Рост (Z-критерий), Me(Q1–Q3)	-0,04 (-0,8–0,8)	-0,1 (-0,8–0,8)	0,1 (-0,7–0,7)	-0,4 (-1,2–0,4)
Примечания: p – по критерию Манна – Уитни между мальчиками и девочками. Данные представлены как медиана (квартильный размах); ИМТ – для детей старше 2 лет; перцентиль массы тела считали для детей до 10 лет				

Среди детей от 2 до 18 лет (Таблица 15) медиана ИМТ (перцентиль) составила 29,8 в РФ и 35,8, в Московском регионе, среди них для мальчиков – 32,3, для девочек – 37,4. ИМТ (перцентиль) < 50 наблюдался у 229 (63,1%) детей; ИМТ (перцентиль) < 25 наблюдался у 138 (38,6%) детей: у мальчиков – в 39,7%, у девочек – в 37,6%. Разницы по гендерному признаку по ИМТ (перцентиль) и росту (перцентиль) у мальчиков и девочек не выявлено.

Наблюдалась отрицательная динамика ИМТ (перцентиль) (Рисунок 1) и роста (перцентиль) с возрастом (Рисунок 2).



Примечание: желтая сплошная линия – женский пол, синяя – мужской, коричневая – общее значение по группе, красная сплошная – целевое значение, 50-й перцентиль

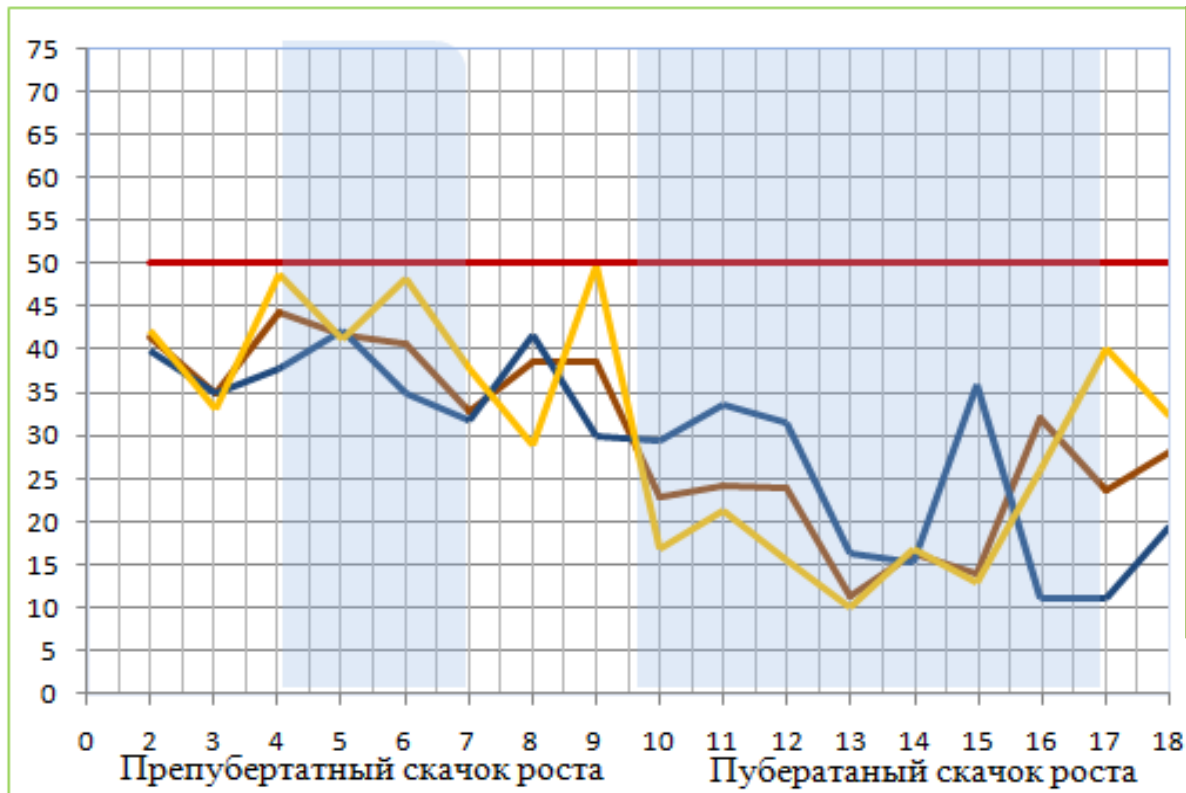
Рисунок 1 – Медиана ИМТ (перцентиль) в зависимости от возраста и пола (от 2 до 18 лет)

На фоне равномерного прогрессивного снижения антропометрических показателей, выявляются периоды наибольшего нутритивного риска, которые отчасти совпадают с физиологическими периодами ускоренного роста (Рисунки 1, 2). В здоровой популяции детей также обнаруживаются 2 пика высокой частоты недостаточной массы тела: первый в 3–6 лет, второй в 12–14 лет [48].

На Рисунке 1 представлены данные ИМТ (перцентиль) по возрасту и полу. У мальчиков с МВ наиболее критичным можно считать период с 10 до 18 лет. В этот период ИМТ перцентиль снижался с 29,0 до 6,6 перцентилей. У девочек период нутритивного риска наблюдался в возрасте 9–14 лет. Затем в возрасте от 14 до 18 лет у девочек ИМТ (перцентиль) повышался с 10,7 до 36,7 (Рисунок 1). В отличие от девочек, ИМТ мальчиков не показал положительной динамики до 18 лет.

Рост мальчиков был активным с 12 лет до 16 лет, перцентиль роста увеличивался в этот период с 12,4 до 36,1. Однако затем рост снижался к 18 годам до 19 перцентилля. У девочек перцентиль роста увеличивался с 12 лет до 17 лет, с 10 до 40 перцентилля и в 18 лет составлял 32,2 перцентилля (Рисунок 2).

Данные по росту (перцентиль) представлены на Рисунке 2.



Примечание: желтая сплошная линия – женский пол, синяя – мужской, коричневая – общее значение по группе, красная сплошная – целевое значение, 50-й перцентиль

Рисунок 2 – Медиана роста в перцентильных значениях в зависимости от возраста и пола (от 2 до 18 лет)

Физическое развитие девочек характеризовалось лучшими показателями по росту и массы тела, по сравнению с мальчиками в период полового созревания, и они имели стабильные показатели нутритивного статуса к 18 годам. Это свидетельствует, о том, что девочки с МВ оказались лучше адаптированы к данному физиологическому, но напряженному для всех функциональных систем организма и всех видов обмена, периоду интенсивного вытяжения во время полового созревания, чем мальчики.

Таким образом, эти данные имеют большое клиническое значение для предупреждения ранних нарушений состояния питания и начала своевременных мер профилактики и лечения.

3.1.3. Нутритивный статус и респираторная функция

Проведен ретроспективный анализ показателей функции внешнего дыхания детей у 130 пациентов (Таблица 16), Среднее значение ОФВ₁ больных МВ было снижено и составило $77,9 \pm 20,7\%$ должного, ФЖЕЛ была в пределах нормы ($88,5 \pm 17,9\%$ долж.). При этом у 66 пациентов (50,6% от общего числа) не было выявлено нарушений легочной вентиляции.

Таблица 16 – Анализ показателей функции внешнего дыхания у детей изучаемого региона, $M \pm SD$

Показатели ФВД	$n = 130$
ОФВ ₁ , %	$77,9 \pm 20,7$
ФЖЕЛ, %	$88,5 \pm 17,9$
Выявлены нарушения ФВД, n (%) из них:*	64 (49,4)
легкой степени, n (%)	28 (44,0)
умеренные, n (%)	16 (25,0)
средне-тяжелой степени, n (%)	11 (16,7)
тяжелой степени, n (%)	6 (9,5)
крайне тяжелой степени, n (%)	3 (4,8)
<i>Примечание:</i> ОФВ ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; * – показатели тяжести приведены в Таблице 4 (глава 2)	

Показатели ФВД, выраженные в процентах от должных значений (% должного) в зависимости от нутритивного статуса представлены на Рисунке 3.

Полученные графики демонстрируют, что показатели респираторной функции (ОФВ₁ и ФЖЕЛ) пациентов возрастают при нормализации нутритивного статуса (увеличении ИМТ). Взаимосвязь между величиной ИМТ и ОФВ₁ более очевидна для больных муковисцидозом старше 18 лет по данным регистра [40].

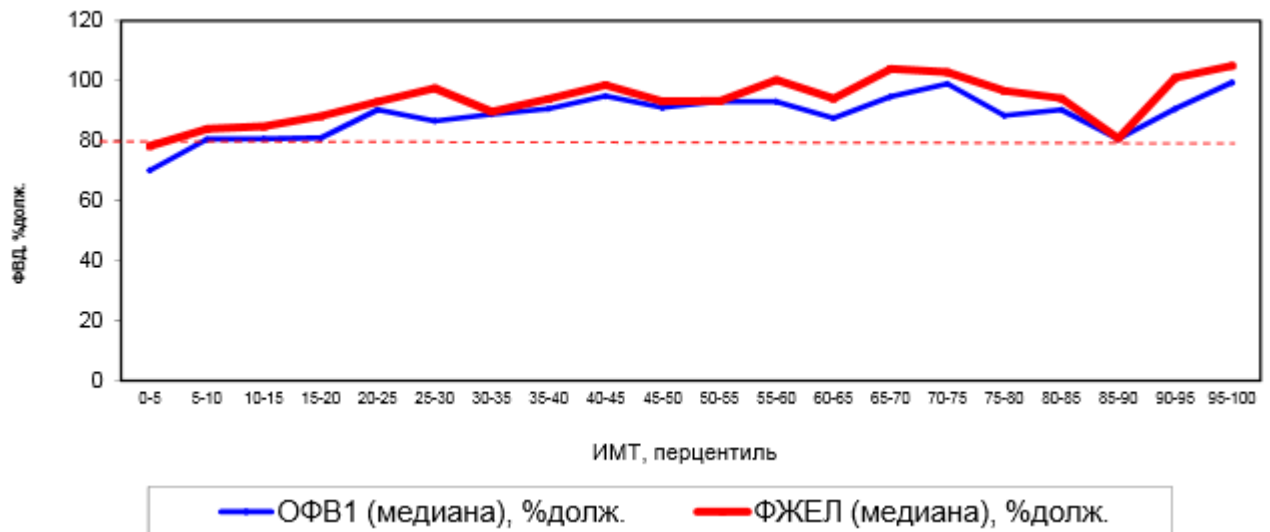


Рисунок 3 – Медианы спирометрических величин у детей и подростков с муковисцидозом (от 5 до 18 лет) в зависимости от нутритивного статуса: красная прерывистая линия – норма 80% от должного

3.2. Диагностическое значение соматометрических и биохимических маркеров в оценке нутритивного статуса у детей с муковисцидозом

У 60 детей из группы были изучены соматометрические (Таблица 17), гематологические (Таблица 18) и биохимические маркеры (Таблица 19) во взаимосвязи с антропометрическими показателями, для анализа роли этих показателей в комплексной оценке нутритивного статуса детей с МВ.

На начальном этапе все показатели были определены в общей группе детей ($n = 60$). Возраст детей составил от 1 до 18 лет (в среднем $6,1 \pm 4,25$). ИМТ (перцентиль): 41,8, ИМТ (Z-критерий): $-0,4$ SD, рост перцентиль – 39,6, рост (Z-критерий): $-0,5$ SD и находились в референсных пределах.

Соматометрические показатели (Таблица 17) составили: КЖСТ (кожная складка над трицепсом) составила 5,5 мм, ОП (объем плеча) – 17,5 см ниже нормы, ОМП (объем мышц плеча) – 15,4 см на нижней границе нормы.

Для оценки нутритивного статуса по уровню лимфоцитов (абсолютное количество), исследуемая группа детей была разделена на 2 подгруппы, в соответствии с физиологическим лейкоцитарным перекрестом в 5 лет (Таблица 18) [54]. Медиана содержания лимфоцитов были в пределах нормы в обеих подгруппах: в подгруппе детей от 1 до 5 лет – $4,4 \times 10^9$, от 6 до 18 лет – $3,4 \times 10^9$.

Таблица 17– Соматометрические показатели у детей с муковисцидозом

<i>Показатели</i>	<i>n</i>	<i>Me (Q1–Q3)</i>	<i>Норма</i>
КЖСТ, мм	60	5,5 (4,0–11,0)	7,5–11
ОП, см	60	17,5 (16,5–18,7)	17,6–17,9
ОМП, см	60	14,9 (14,4–16,6)	14,5–17,5
Динамометрия, даН	60	5,5 (4,0–11,0)	4,5–6,7
<i>Примечание: КЖСТ – кожная складка над трицепсом, ОП – объем плеча, ОМП – объем мышц плеча, n – количество измерений</i>			

Таблица 18 – Показатели лимфоцитов в сыворотке крови у детей с муковисцидозом, Me(Q1–Q3)

<i>Показатели</i>			<i>Норма</i>	
Возрастные группы, годы, n	1–5, n = 30	6–18, n = 20	1–5	6–18
Лимфоциты, абс. кол-во (*10 ⁹)	4,4 (3,5–5,5)	3,6 (2,3–4,3)	5,5–6,0	1,2–3,0

Анализ маркеров белкового обмена продемонстрировал (Таблица 19), что медиана концентрации альбумина (44,5 г/л), креатинина (41,3 мкмоль/л), соматомедина (125,2 нг/мл), трансферрина (3,1 г/л) находилась в пределах референсных значений. Содержание – Na 137,1 ммоль/л, К – 4,5 ммоль/л, Cl – 104,3 ммоль/л, соответствовало норме.

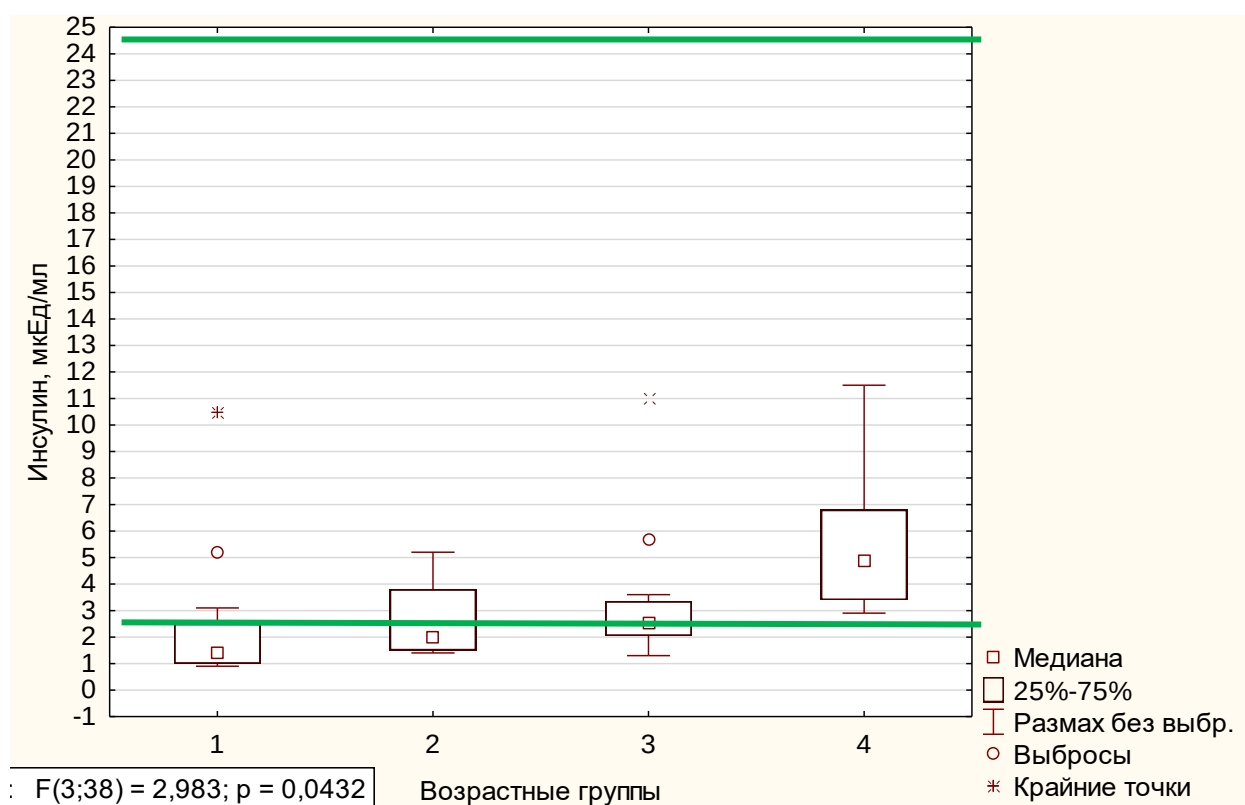
Таблица 19 – Биохимические показатели в сыворотке крови у детей с муковисцидозом, Me(Q1–Q3)

<i>Показатель</i>	<i>n</i>	<i>Me (Q1–Q3)</i>	<i>Норма</i>
Общий белок, г/л	60	67,9 (61,2 –72,0)	59–78 (Me) *
Альбумин, г/л	55	44,05 (42,5–46,7)	35–46 (Me)*
Креатинин, мкмоль/л	60	40,7 (33,1–47,9)	26–51 (Me)*
Натрий, ммоль/л	39	137,0 (136,0–138,0)	135–145
Калий, ммоль/л	39	4,5 (4,2–4,7)	3,5–5,1
Хлор, ммоль/л	39	104,0 (103,0–105,0)	98–107
Глюкоза, ммоль/л	48	4,8 (4,5–5,8)	4,1–5,9
Инсулин, мкМЕ/мл	42	2,2 (1,4–3,5)	2,6–24,9
Соматомедин, нг/мл	40	95,0 (65,0–139,0)	47–248 (Me)*
Трансферрин, г/л	37	3,1 (2,9–3,3)	2,0–3,8
СРБ мг/л	34	0,2 (0,1–2,4)	0–5

Примечание: СРБ – С-реактивный белок, * – для данных показателей вычислена медиана нормы, так как их значения меняются в зависимости от возраста, n – количество измерений

Состояние углеводного обмена, по показателям медианы глюкозы и инсулина, было следующим: глюкоза 4,8 ммоль/л была в референсных пределах; инсулин составил 2,2 мкМЕ/мл и был ниже нормы (2,6–24,9 мкМЕ/мл). 25 (59,5%) из 42 обследованных детей (средний возраст $6,0 \pm 3,2$) имели уровень инсулина менее 2,6 мкМЕ/мл, что обусловлено патогенезом заболевания (фиброз поджелудочной железы) и нарушением эндокринной функции поджелудочной железы. Нарушений гомеостаза глюкозы не выявлено.

С целью детального изучения концентрация инсулина была рассмотрена во всех исследуемых возрастных группах (1-я – 1-2 года, 2-я – 3–5 лет, 3-я – 6–10 лет, 4-я – 11–18 лет). Как видно из Рисунка 4 значения медианы инсулина были низкими во всех возрастных группах.



Примечание: зеленые линии – референсные значения

Рисунок 4 – Концентрация инсулина в возрастных группах

Для характеристики и оценки клинической значимости соматометрических, лабораторных показателей в оценке нутритивного статуса дети были разделены

по значению ИМТ (Z-критерий) три подгруппы. 1-я подгруппа – дети с ИМТ (Z-критерий) ≤ -1 , 2-я – $-1 < \text{Z-критерий} < 1$, 3-я – $\text{Z-критерий} \geq 1$. Средний возраст детей 1-й подгруппы составил 7,9 лет, 2-й подгруппы – 5,4 лет, 3-й подгруппы – 4,8 лет. Дети 1-й и 2-й подгруппы существенно отличались по возрасту, в связи с этим соматометрические и лабораторные показатели, нормы которых зависят от возраста, в 1-й и 2-й подгруппе не сравнивались между собой по критериям достоверности (p критерий – Стьюдента или Манна – Уитни).

Анализ Таблицы 20 показал, что дети 3-й подгруппы имели более высокие соматометрические показатели по сравнению со 2-й подгруппой: КЖСТ – 14,5 мм против 7,0 мм, ОП – 26,3 см против 16,5 см, ОМП – 21,7 см против 14,3 см ($p < 0,05$). По показателям динамометрии статистически значимой разницы в подгруппах не выявлено.

Таблица 20– Соматометрические показатели в зависимости от ИМТ (Z-критерий), $M \pm SD$

Показатели	Подгруппы			p
	1-я ($Z \leq -1$)	2-я ($-1 < Z < 1$)	3-я ($Z \geq 1$)	
Возраст $M \pm SD$, годы; n	7,9 $\pm$ 4,9; n = 24	5,4 $\pm$ 3,7; n = 25	4,8 $\pm$ 3,9; n = 11	
М/Д	11/13	10/15	4/7	
КЖСТ, мм	4,5 $\pm$ 1,0	7,0 $\pm$ 2,9	14,5 $\pm$ 0,7	p₂₋₃ = 0,004
ОП, см	16,8 $\pm$ 2,0	16,5 $\pm$ 1,9	26,3 $\pm$ 1,7	p₂₋₃ = 0,000
ОМП, см	15,5 $\pm$ 1,9	14,3 $\pm$ 2,1	21,7 $\pm$ 1,5	p₂₋₃ = 0,005
Динамометрия, даН	13,4 $\pm$ 10,3	5,3 $\pm$ 3,1	10,5 $\pm$ 3,2	p ₂₋₃ > 0,05
Примечание: p – по критерию Стьюдента, n – количество, КЖСТ – кожная складка над трицепсом, ОП – объем плеча, ОМП – объем мышц плеча				

При анализе взаимосвязи ИМТ (Z-критерий) и лабораторных показателей (Таблица 21) выявлена значимая разница между показателями медианы альбумина, трансферрина и инсулина в разных подгруппах по ИМТ (Z-критерий). Так, медиана концентрации альбумина – 42,7 г/л в 1-й подгруппе ($Z \leq -1$) была ниже, чем во 2-й ($-1 < Z < 1$) – 44,9 г/л ($p = 0,03$). Медиана трансферрина в 1-й подгруппе составила 2,9 г/л и была меньше, чем во 2-й – 3,2 г/л ($p = 0,04$). Концентрация инсулина в 1-й подгруппе была 2,8 ммоль/л, что больше, чем во 2-й – 1,5 ммоль/л

($p = 0,02$). Отсутствие разницы между 1-й и 2-й подгруппами и 3-й подгруппой ($Z \geq 1$) можно объяснить малым количеством пациентов в 3-й подгруппе для всех показателей (Таблица 21).

Таблица 21 – Характеристика биохимических показателей в зависимости от ИМТ (Z-критерия), Ме (Q1–Q3)

Показатели	Подгруппы		
	1-я ($Z \leq -1$)	2-я ($-1 < Z < 1$)	3-я ($Z \geq 1$)
Возраст $M \pm SD$, годы	$7,9 \pm 4,9$	$5,4 \pm 3,7$	$4,8 \pm 3,9$
n (альбумин)	n = 15	n = 33	n = 7
Альбумин*, г/л	42,7 (41,4–44,7)	44,1 (43,0–46,6)	46,1 (42,3–47,1)
p	$p_{1-2} = 0,03$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$
n (инсулин)	n = 14	n = 22	n = 6
Инсулин, мкЕд/мл	2,8 (2–3,6)	1,5 (1,3–2,8)	3,5 (1–5,2)
p	$p_{1-2} = 0,02$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$
n (трансферрин)	n = 14	n = 18	n = 5
Трансферрин, г/л*	2,9 (2,8–3,1)	3,2 (2,9–3,5)	3,2 (3,0–3,2)
p	$p_{1-2} = 0,04$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$
Примечание: p – по критерию Манна – Уитни, n – количество			

По показателям медианы лимфоцитов, креатинина, соматомедина, натрия, глюкозы, СРБ не было достоверной разницы между подгруппами (Таблица 22).

Таблица 22 – Характеристика лабораторных показателей в зависимости от ИМТ (Z-критерий), Ме (Q1–Q3)

Показатели	Подгруппы		
	1-я ($Z \leq -1$)	2-я ($-1 < Z < 1$)	3-я ($Z \geq 1$)
1	2	3	4
Возраст $M \pm SD$, годы; n	$7,9 \pm 4,9$; n = 24	$5,4 \pm 3,7$; n = 25	$4,8 \pm 3,9$; n = 11
М/Д	11/13	10/15	4/7
Лимфоциты, абс. кол-во	4,5 (3,6–6,1)	3,8 (2,7–4,5)	3,0 (1,8–4,6)
p	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$
Креатинин, мкмоль/л	40,6 (35,1–46,0)	41,7 (35,1–48,3)	36,7 (26–50,9)
p	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$

Продолжение таблицы 22

1	2	3	4
Соматомедин, нг/мл	108,0 (79,5–138,1)	89,1 (55,2–122,0)	130,4 (47,5–205,0)
p	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$
Глюкоза, ммоль/л	4,9 (4,6–5,1)	4,7 (4,4–4,9)	5,1 (4,7–5,1)
p	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$
СРБ, мг/л	0,73 (0,15–2,99)	0,2(0,14–0,36)	0,19(0,14–2,65)
p	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$
Натрий, ммоль/л	136,5 (135,0–137,0)	137,0(136,0–138,0)	137,5(136,0–138,0)
p	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$
<i>Примечание:</i> критерий p – критерий Манна – Уитни, n – количество, м – мальчики, д – девочки			

При оценке взаимосвязи соматометрических и лабораторных показателей с показателями роста ребенка (Таблицы 15, 16), все дети были разделены на 3 подгруппы по росту (Z-критерий): 1-я подгруппа – рост (Z-критерий) ≤ -1 , 2-я подгруппа $-1 < \text{Z-критерий} < 1$, 3-я подгруппа – Z-критерий ≥ 1 .

Таблица 23 – Характеристика соматометрических показателей в зависимости от роста (Z-критерий), $M \pm SD$

Показатели	Подгруппы		
	1-я ($Z \leq -1$)	2-я ($-1 < Z < 1$)	3-я ($Z \geq 1$)
Возраст: $M \pm SD$, годы, n	7,9 $\pm$ 4,9 n = 24	5,4 $\pm$ 3,7 n = 25	4,8 $\pm$ 3,9 n = 11
М/Д	11/13	10/15	4/7
КЖСТ, мм	5,0 $\pm$ 1,0	8,0 $\pm$ 4,0	8,0 $\pm$ 5,6
p	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$
ОП, см	16,7 $\pm$ 1,6	18,5 $\pm$ 4,0	15,5 $\pm$ 4,9
p	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$
ОМП, см	15,2 $\pm$ 1,4	15,9 $\pm$ 2,9	12,9 $\pm$ 6,7
p	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$
Динамометрия, даН	7,4 $\pm$ 3,1	6,4 $\pm$ 3,6	13,8($\pm$ 15,8)
p	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$
<i>Примечание:</i> p – по критерию Стьюдента, n – количество, м – мальчики, д – девочки			

Анализ Таблицы 23 показал, что КЖСТ, ОП, ОМП, показатели динамометрии не имели различий между подгруппами ($p > 0,05$).

Анализ Таблицы 24 продемонстрировал, что показатели лимфоцитов составили: в 3-й подгруппе – $2,6 \times 10^9$, во 2-й – $4,5 \times 10^9$ и 1-й подгруппе – $4,2 \times 10^9$ статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Концентрация альбумина, креатинина, инсулина, трансферрина, СРБ также не имели статистически значимых различий в подгруппах ($p > 0,05$). Была отмечена тенденция к увеличению соматомедина. Выявленные значения соматомедина в 1-й подгруппе – 95,2 нг/мл, во 2-й – 132,7 нг/мл, 3-й – 174,4 нг/мл, статистически не отличались между собой ($p > 0,05$).

Таблица 24– Характеристика биохимических показателей в зависимости от роста (Z-критерий), Ме (Q1–Q3)

Показатели	Подгруппы		
	1-я ($Z \leq -1$)	2-я ($-1 < Z < 1$)	3-я ($Z \geq 1$)
Возраст $M \pm SD$, годы; n	7,9 $\pm$ 4,9; n = 24	5,4 $\pm$ 3,7; n = 25	4,8 $\pm$ 3,9; n = 11
М/Д	11/13	10/15	4/7
Лимфоциты, абс. кол-во	4,3(3,1–5,4)	4,0(2,9–4,8)	2,7 (1,7–3,5)
p	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$
Альбумин, г/л	44,1 (42,4–46,9)	44,0(42,5–46,6)	44,1 (43,1–44,7)
p	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$
Креатинин, мкмоль/л	42,5 (35,5–48,3)	40,6 (33,0–47,8)	40,1(25,0–50,9)
p	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$
Соматомедин, нг/мл	72,8(46,1–133,5)	107,7(74,3–139,0)	167,6 (88,3–260,5)
p	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$
Инсулин, мкЕд/мл	2,1 (1,4–3,1)	1,8 (1,3–3,1)	3,2(2,1–4,3)
p	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$
Трансферрин, г/л	3,0 (2,9–3,4)	3,1 (2,9–3,2)	3,1(2,8–3,2)
p	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$
СРБ мг/л	0,2(0,1–1,3)	0,3(0,2–1,2)	0,2(0,1–2,3)
p	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$
Примечание: p – по критерию Манна – Уитни, n – количество, м – мальчики, д – девочки			

Выявлено, что среднее значение концентрации глюкозы 4,6 ммоль/л во 2-й подгруппе была достоверно ниже, чем в 3-й подгруппе – 5,3 ($p_{2-3} = 0,01$) (Таблица 25).

Таблица 25 – Характеристика лабораторных показателей в зависимости от роста (Z-критерий), $M \pm SD$

Показатели	Подгруппы		
	1-я ($Z \leq -1$)	2-я ($-1 < Z < 1$)	3-я ($Z \geq 1$)
Возраст $M \pm SD$, годы	7,9 $\pm$ 4,9	5,4 $\pm$ 3,7	4,8 $\pm$ 3,9
n (глюкоза)	n = 15	n = 33	n = 7
Глюкоза, ммоль/л	4,8 $\pm$ 0,9	4,6 $\pm$ 0,3	5,3 $\pm$ 0,4
p	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} = 0,01$	$p_{1-3} > 0,05$
n (натрий)	n = 14	n = 22	n = 3
* Натрий, ммоль/л	136,1 ($\pm$ 2,2)	137,4($\pm$ 2,0)	139,0 (138,0–141,0)
p	$p_{1-2} = 0,04$	–	–
Примечание: p – по критерию Стьюдента; уровень статистической значимости различий не изучался между 1-й и 3-й, 2-й и 3-й подгруппами, в связи с малым количеством пациентов в 3-й подгруппе			

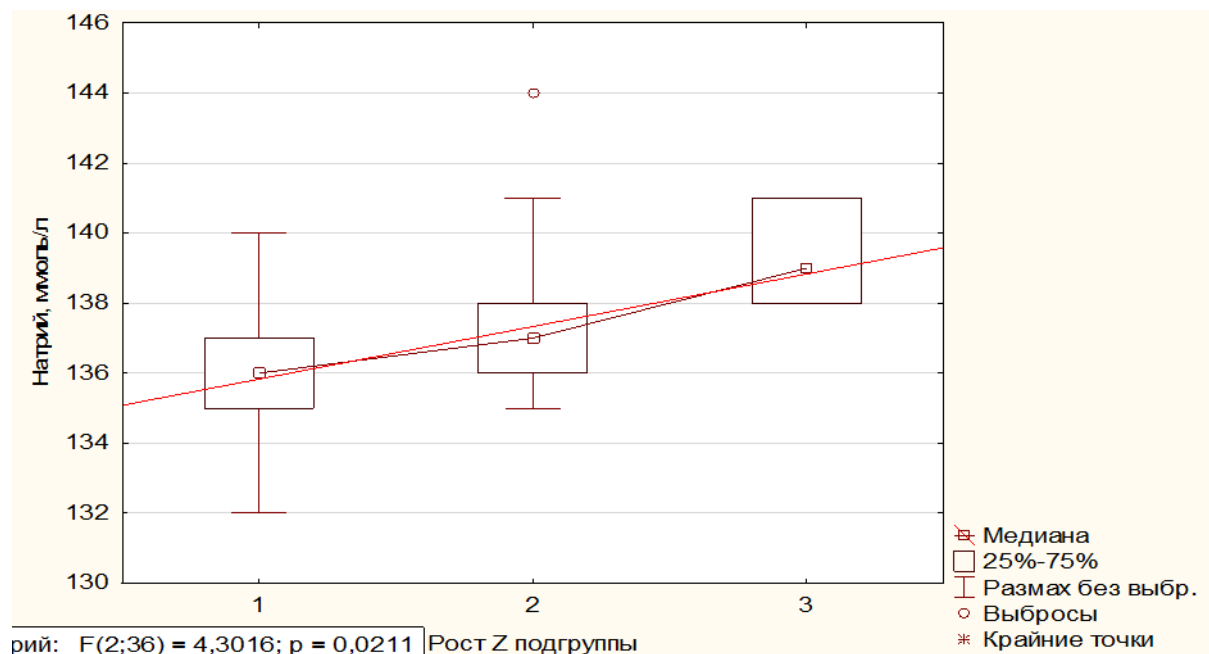
Среднее значение концентрации натрия было статистически значимо ниже: в 1-й подгруппе – 136,0 ммоль/л, чем во 2-й – 137,4 ммоль/л ($p_{1-2} = 0,04$). В 3-й составил 139,3 ммоль/л, однако, критерий достоверности между 1-й и 3-й, а также 2-й и 3-й подгруппами не изучался, в связи с малым количеством наблюдений в 3 подгруппе (Таблица 25).

Было выявлено, что 13% детей в 1-й подгруппе имели концентрацию Na на нижней границе нормы и 13% гипонатриемию на уровне 132–133 ммоль/л. Во 2-й подгруппе 13,6% имели концентрацию Na на нижней границе нормы. В 3-й подгруппе – снижения концентрации не выявлено.

Рисунок 5 демонстрирует статистически значимые различия в концентрации натрия между подгруппами в зависимости от роста. Самые низкие показатели были зарегистрированы у детей с ростом ниже среднего в 1-й подгруппе ($Z \leq -1$).

Корреляции между исследуемыми антропометрическими, биохимическими, соматометрическими показателями анализировали с помощью коэффициента корреляции Пирсона. На Рисунке 6 показано, что высокая корреляция была обна-

ружена между КЖСТ и ИМТ ($r = 0,78$; $p < 0,05$), ИМТ (Z-критерий) ($r = 0,73$; $p < 0,05$), ИМТ (перцентиль) ($r = 0,79$; $p < 0,05$). Средняя корреляция между КЖСТ и массой по возрасту (Z-критерий) ($r = 0,61$; $p < 0,05$) и массо-ростовым индексом (МРИ) ($r = 0,51$; $p < 0,05$).



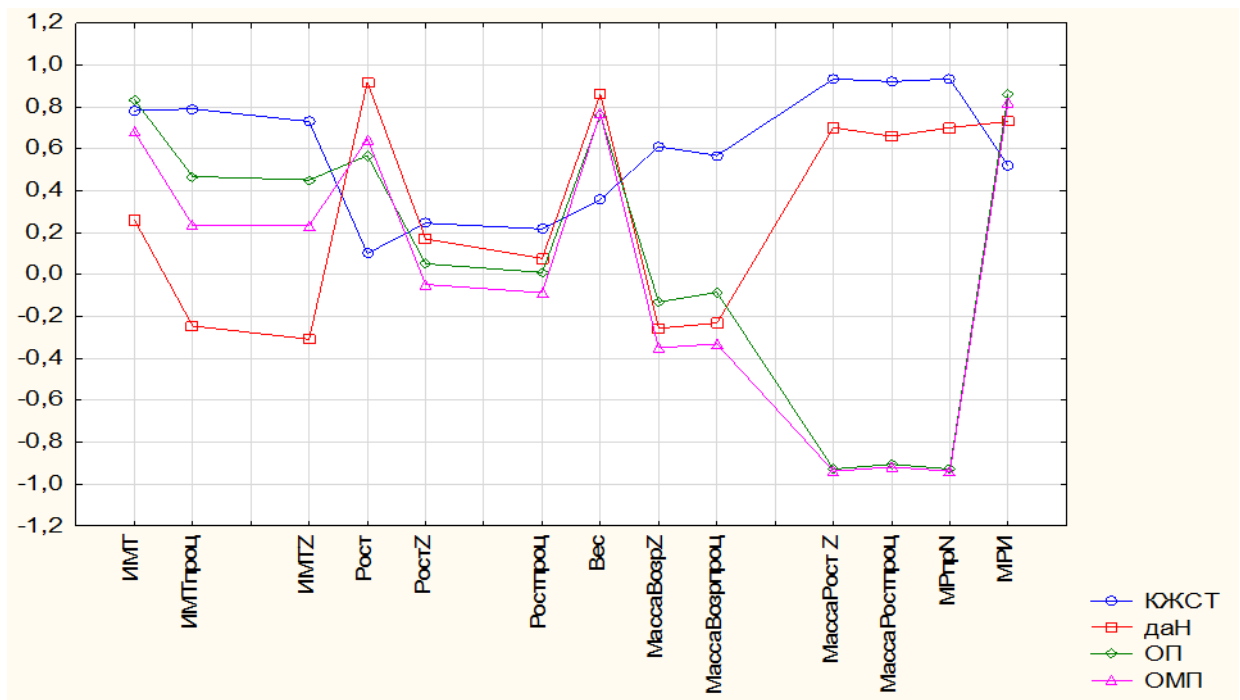
Примечание: 1-я подгруппа $Z \leq -1$; 2-я подгруппа $-1 < Z < 1$; 3-я подгруппа $Z \geq 1$

Рисунок 5 – Концентрация натрия в подгруппах в зависимости от роста (Z-критерий)

Высокий коэффициент корреляции был между ОП и массой тела ($r = 0,76$; $p < 0,05$) и ИМТ ($r = 0,83$; $p < 0,05$), был выявлен средний уровень коэффициента корреляции между ОП и ростом ($r = 0,56$; $p < 0,05$) и ИМТ перцентиль ($r = 0,46$; $p < 0,05$).

Высокая корреляция между ОМП и массой тела ($r = 0,76$; $p < 0,05$), с ИМТ ($r = 0,68$; $p < 0,05$) и средняя корреляция с ростом ($r = 0,64$; $p < 0,05$).

Обнаружена сильная положительная корреляция между динамометрией и ростом ($r = 0,91$; $p < 0,05$), массой тела ($r = 0,86$; $p < 0,05$) и МРИ ($r = 0,73$; $p < 0,05$).



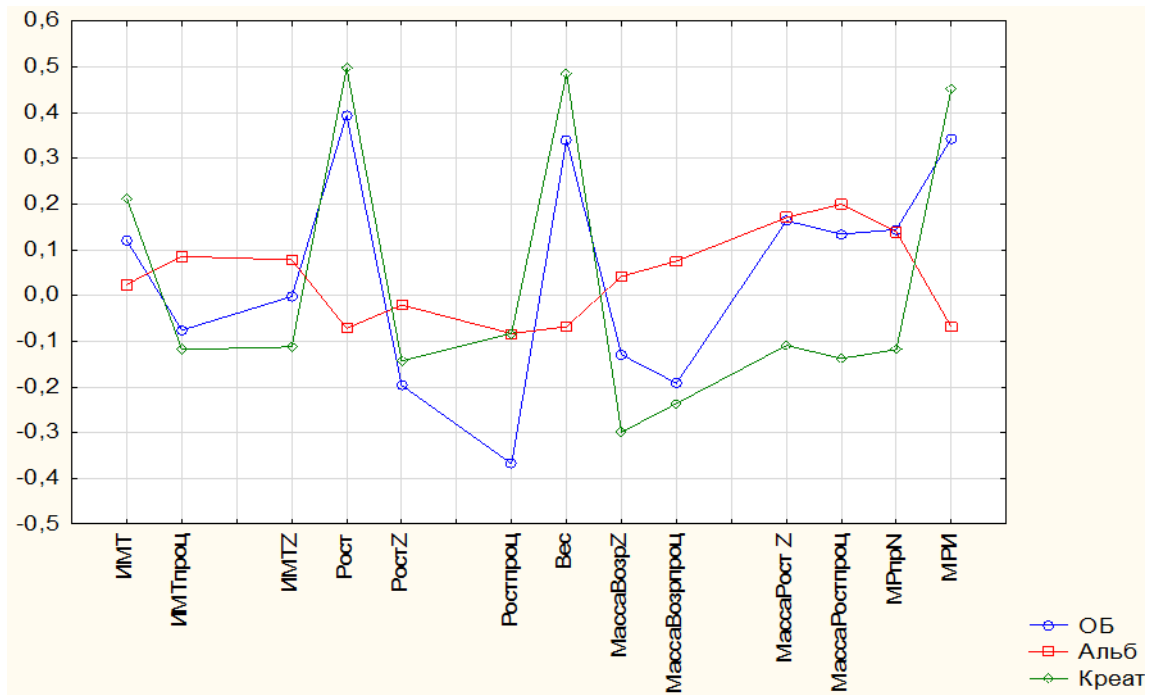
Примечание: ИМТ – Индекс массы тела, ИМТZ – ИМТ (Z-критерий), РостZ – Рост (Z-критерий), Рост прец – Рост (перцентиль), МассаВозрZ – Масса тела/возраст (Z-критерий), МассаРостZ – Масса тела/рост (Z-критерий), МассаРостпрец – Масса тела/рост (перцентиль), МРпрN – масса тела/рост – процент нормы, МРИ – массо-ростовой индекс

Рисунок 6 – Корреляция соматометрических с антропометрическими показателями

На Рисунке 7 показано, что креатинин имел среднюю положительную корреляцию с ростом ($r = 0,50$; $p < 0,05$), массой тела ($r = 0,48$; $p < 0,05$) и МРИ ($r = 0,46$; $p < 0,05$). Общий белок, альбумин не имели корреляции с антропометрическими показателями.

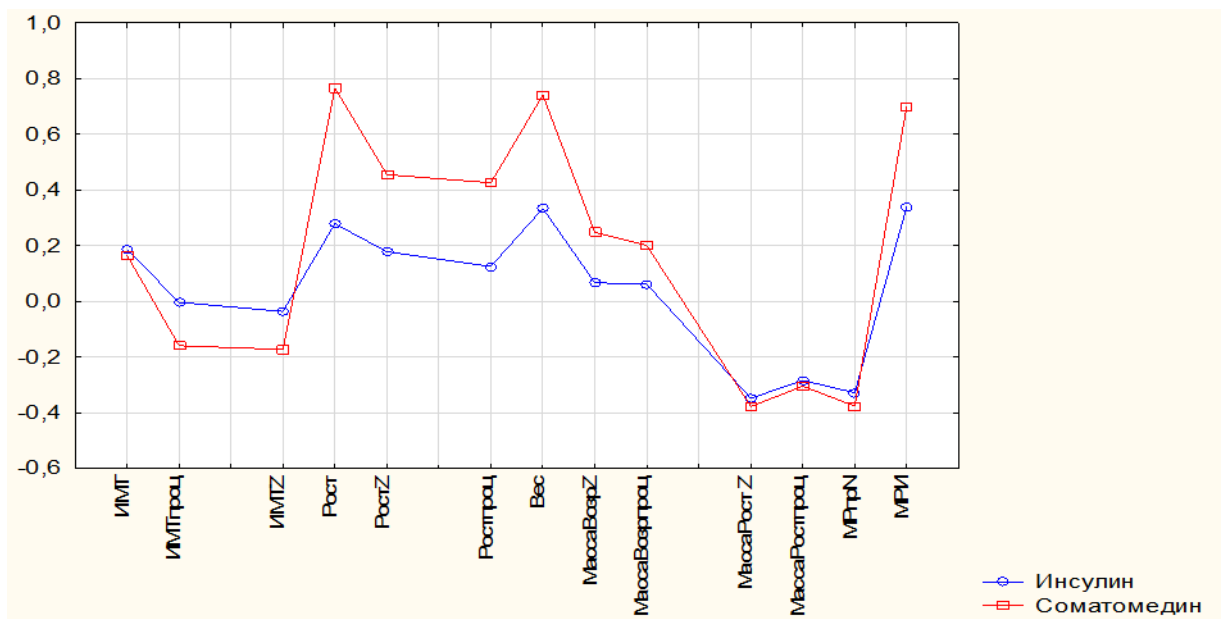
Соматомедин имел высокую корреляцию с ростом ($r = 0,79$; $p < 0,05$) и массой тела ($r = 0,75$; $p < 0,05$) (Рисунок 8), что объясняется физиологическим увеличением концентрации соматомедина с возрастом. Инсулин не имел взаимосвязи с антропометрическими показателями.

Сывороточные концентрации инсулина, трансферрина, соматомедина, альбумина, натрия не имели взаимосвязи с ИМТ (Z-критерий).



Примечание: ИМТ – Индекс массы тела, ИМТZ – ИМТ (Z –критерий), РостZ – Рост (Z-критерий), Ростпроц – Рост (перцентиль), МассаВозрZ – Масса тела / возраст (Z-критерий), МассаРостZ – Масса тела/рост (Z-критерий), МассаРостпроц – Масса тела/рост (перцентиль), МРпрN– масса тела/рост – процент нормы, МРИ – массо-ростовой индекс

Рисунок 7 – Корреляция маркеров белкового обмена с антропометрическими показателями



Примечание: ИМТ – Индекс массы тела, ИМТZ – ИМТ (Z –критерий), РостZ – Рост (Z-критерий), Ростпроц – Рост (перцентиль), МассаВозрZ – Масса тела / возраст (Z-критерий), МассаРостZ – Масса тела/рост (Z-критерий), МассаРостпроц – Масса тела/рост (перцентиль), МРпрN– масса тела/рост – процент нормы, МРИ – массо-ростовой индекс

Рисунок 8 – Корреляция гормональных показателей с антропометрическими показателями

Резюме

Ретроспективная оценка антропометрических показателей показала высокую частоту нутритивного дефицита: 63,1% детей имели ИМТ ниже 50-го перцентиля. Выявлено, что физическое развитие детей с МВ имеет физиологические закономерности развития. Отмечается два периода наибольшего нутритивного риска: первый с 4 до 6 лет у обоих полов, второй – у мальчиков с 10 до 18 лет, у девочек с 9 до 14 лет. Показано, что показатели спирометрической функции возрастают при увеличении ИМТ.

Анализ биохимических маркеров показателей у детей с 1 до 18 лет выявил, что средние значения не выходят за пределы нормальных значений, за исключением инсулина. При этом нарушений метаболизма глюкозы не было выявлено.

При характеристике данных показателей у детей с разным нутритивным статусом по ИМТ (Z-критерий) было показано, что дети с низким нутритивным статусом (1-я подгруппа, ИМТ $Z \leq -1$) имеют статистически значимо более низкие соматометрические значения – кожная складка над трицепсом (КЖСТ), объем плеча (ОП), объем мышц плеча (ОМП) – чем дети с нормальным и высоким нутритивным статусом (2-я и 3-я подгруппа). Для 1-й подгруппы детей также были характерны более низкие концентрации альбумина, трансферрина.

Характеристика данных показателей у детей с разным ростом (по Z-критерию) показала, что уровень глюкозы был существенно ниже у детей с ростом ниже среднего ($Z \leq -1$). Было выявлено, что 13% детей в 1-й подгруппе и 13,6% во 2-й подгруппе имели концентрацию Na на нижней границе нормы.

Соматомедин имел высокую корреляцию с ростом и массой тела, это можно объяснить физиологическим повышением концентрации соматомедина в крови с возрастом. С другими показателями корреляционной связи не выявлено.

Таким образом, подтверждается, что клиническую значимость в комплексной оценке нутритивного статуса у детей с МВ имеют показатели альбумина, трансферрина; это отражает смешанный характер метаболических изменений белкового обмена при данном заболевании: хроническое (альбумин) и острое (трансферрин) нарушение питания.

Определена клиническая роль в оценке алиментарных нарушений определения уровня натрия и инсулина (59,5% детей имели уровень инсулина ниже референсного предела) в сыворотке крови. Учитывая значимую разницу между подгруппами с разным ростом по содержанию натрия в крови, можно предполагать, что его концентрация оказывает влияние на линейный рост ребенка. Таким образом, необходим динамический контроль данных показателей у детей с муковисцидозом.

Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Оценка фактического питания проводилась отдельно в 4 возрастных исследуемых группах: 1-я группа – 1-2 года, 2-я – 3–5 лет, 3-я – 6–9 лет, 4-я – 10–18 лет. Фактическое питание оценивали на 1-м приеме (далее по тексту – 1-й визит) и в динамике через 3 месяца – 2-й визит (данные 2-го визита будут представлены в параграфе 7.1).

4.1. Энергетическая ценность рациона питания в возрастных группах

Анализ фактического питания по результатам 1-го визита (Таблица 26) показал, повышение поступления калорий с возрастом ($p_{1-4} = 0,000$). Так, суточная энергетическая ценность рациона в 1-й группе составила 1532,3 ккал в сутки. Во 2-й группе обеспеченность энергией составила 1911,5 ккал/сутки; в 3-й группе – 2243,6 ккал/сутки; в 4-й группе – 2539,1 ккал/сутки. Статистически значимые различия ($p < 0,05$) по поступлению энергии были получены между возрастными группами 2-й (3–5 лет) и 3-й (6–9 лет) группой. Высокозначимые различия $p < 0,001$ между возрастными группами: 1-й (1-2 года) и 2-й (3–5 лет), 1-й и 3-й (6–9 лет), 1-й и 4-й (10–18 лет). Не было статистической значимости между 3-й и 4-й группами ($p_{3-4} = 0,127$).

Потребление калорий детьми всех возрастных групп превышало физиологическую норму от 3 до 16%, но это не достигало оптимальных величин, рекомендованных при МВ (в клинических рекомендациях – 110–200%). Выявлено, что потребление калорий в процентах от физиологической нормы уменьшалось с возрастом и эти различия были высокозначимыми ($p_{1-4} = 0,000$) (Таблица 26). Так, дети 1-й группы потребляли 116% калорий; 2-й группы – 106%, 3-й группы – 112%, 4-й группы – 103% калорий от физиологической нормы ($p_{1-4} = 0,000$) [1; 4; 78].

В сравнении с индивидуальной суточной потребностью в калориях дети 1-й группы получали – 100%, 2-й группы – 84%, 3-й группы – 85%, 4-й группы – 68%

калорий. Различия были статистически значимы ($p_{1-4} = 0,000$) во всех группах, исключая различия между второй и третьей возрастными группами.

Таблица 26– Энергетическая ценность рациона питания у детей с муковисцидозом в возрастных группах – 1-й визит, $M \pm SD$

Показатель	Группы			
	1 (1-2 года) n = 40 (26,7%)	2 (3–5 лет) n = 41 (27,3%)	3 (6–9 лет) n = 43 (28,7%)	4 (10–18 лет) n = 26 (17,3%)
Возраст, годы	1,9 $\pm$ 0,7	4,4 $\pm$ 1,0	7,7 $\pm$ 1,1	13,1 $\pm$ 2,5
Энергетическая ценность, ккал/сутки	1532,3 $\pm$ 356,8	1911,5 $\pm$ 542,5	2243,6 $\pm$ 708,4	2539,1 $\pm$ 864,1
p	p₁₋₂ = 0,000 p₁₋₃ = 0,000	p₂₋₃ = 0,018 p₂₋₄ = 0,000	p ₃₋₄ = 0,127	p₁₋₄ = 0,000
Физиологическая потребность, ккал/сутки	1325 $\pm$ 98	1800 $\pm$ 0	2002,3 $\pm$ 142,2	2469,2 $\pm$ 308,2
p	p₁₋₂ = 0,000 p₁₋₃ = 0,000	p₂₋₃ = 0,018 p₂₋₄ = 0,000	p₃₋₄ = 0,000	p₁₋₄ = 0,000
Энергетическая ценность / Физиологическая потребность, %	116 $\pm$ 30	106 $\pm$ 25	112 $\pm$ 27	103 $\pm$ 23
p	p ₁₋₂ = 0,791 p₁₋₃ = 0,019	p ₂₋₃ = 0,882 p₂₋₄ = 0,024	p₃₋₄ = 0,031	p₁₋₄ = 0,000
Индивидуальная потребность, ккал/сутки	1577,3 $\pm$ 384,4	1940 $\pm$ 401,0	2360 $\pm$ 370,1	3870 $\pm$ 250
p	p₁₋₂ = 0,000 p₁₋₃ = 0,000	p₂₋₃ = 0,001 p₂₋₄ = 0,000	p₃₋₄ = 0,000	p₁₋₄ = 0,000
Энергетическая ценность / Индивидуальная потребность, %	100,4 $\pm$ 24,9	84,38 $\pm$ 26,4	85,3 $\pm$ 31,7	68,9 $\pm$ 26,8
p	p₁₋₂ = 0,006 p₁₋₃ = 0,018	p ₂₋₃ = 0,882 p₂₋₄ = 0,024	p₃₋₄ = 0,031	p₁₋₄ = 0,000
Примечание: p – по критерию Стьюдента, Энергетическая ценность / Физиологическая потребность, % – отношение потребляемой энергии к физиологической потребности в процентах, Энергетическая ценность / Индивидуальная потребность, % – отношение потребляемой энергии к индивидуальной потребности в процентах				

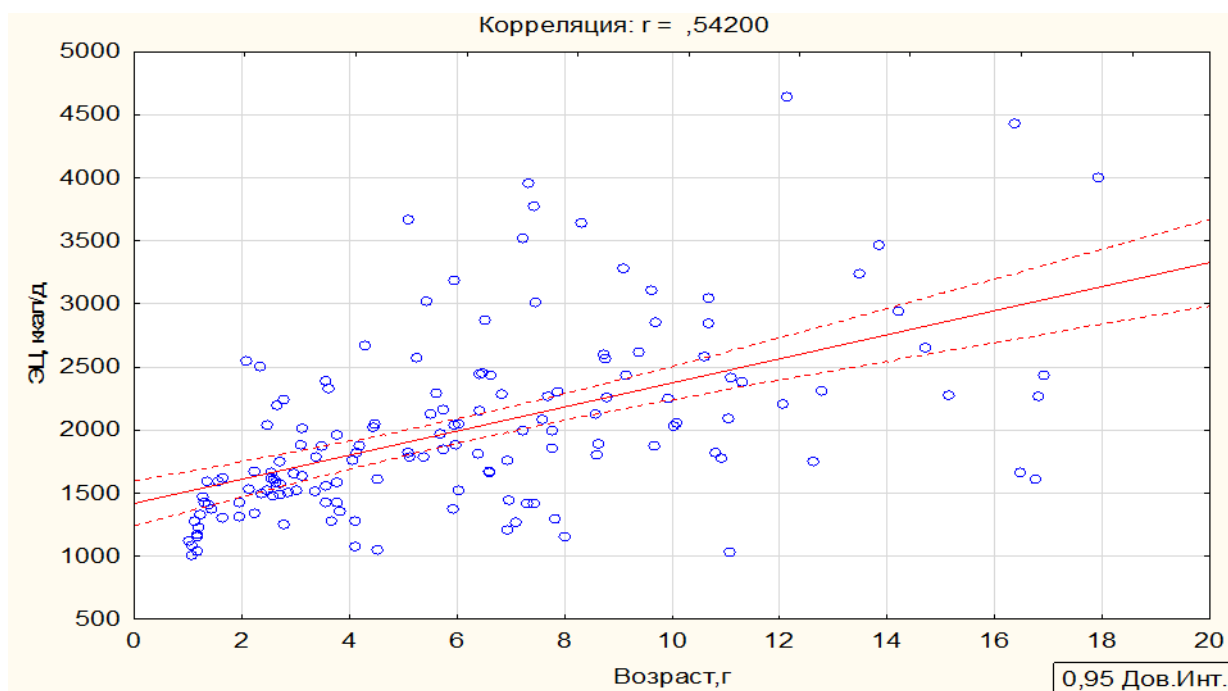
Энергетическая ценность рациона у мальчиков из 4-й группы составила 2938 ккал в день, девочек – 2140 ккал в день ($p = 0,015$) (Таблица 27).

Потребление калорий в подгруппе мальчиков было достоверно выше ($p = 0,015$). Однако процент потребления от физиологической нормы составил у мальчиков 111% и у девочек – 94%, а индивидуальной нормы: 68% и 69% соответственно, что не было статистически значимым. Таким образом, потребление калорий в процентах от физиологической и индивидуальную нормы не отличалось между мальчиками и девочками.

Таблица 27 – Энергетическая ценность рациона в 4-й группе (1-й визит), М±SD

Показатель	Мальчики, n=13	Девочки, n = 13
Возраст, годы	13,8±2,4	12,4±2,6
Энергетическая ценность, ккал /сутки	2938,0±961	2140,2±536,2
p	p = 0,015	
Физиологическая потребность, ккал/сутки	2653,8 ±307,2	2284,6±172,4
p	p = 0,000	
Энергетическая ценность / Физиологическая потребность, %	111±23	94±29
p	p = 0,881	
Индивидуальная потребность, ккал/сутки	4526,9±862,8	3219,2±727,3
p	p = 0,000	
Энергетическая ценность / Индивидуальная потребность, %	68,2±32,3	69,8±21,4
P	p = 0,881	
Примечание: p – по критерию Стьюдента, Энергетическая ценность / Физиологическая потребность, % – отношение потребляемой энергии к физиологической потребности в процентах, Энергетическая ценность / Индивидуальная потребность, % – отношение потребляемой энергии к индивидуальной потребности в процентах		

Рисунок 9 показывает взаимосвязь энергетической ценности с возрастом и вариабельность распределения калорийности питания у детей исследуемой группы, особенно выраженную после 4 лет.

**Рисунок 9** – Взаимосвязь энергетической ценности рациона с возрастом ($r = 0,5$; $p \leq 0,05$)

Рисунки 10 и 11 демонстрируют, что процессы снижения ИМТ (Z-критерий) идут параллельно со снижением энергетической ценности рациона и увеличением возраста.

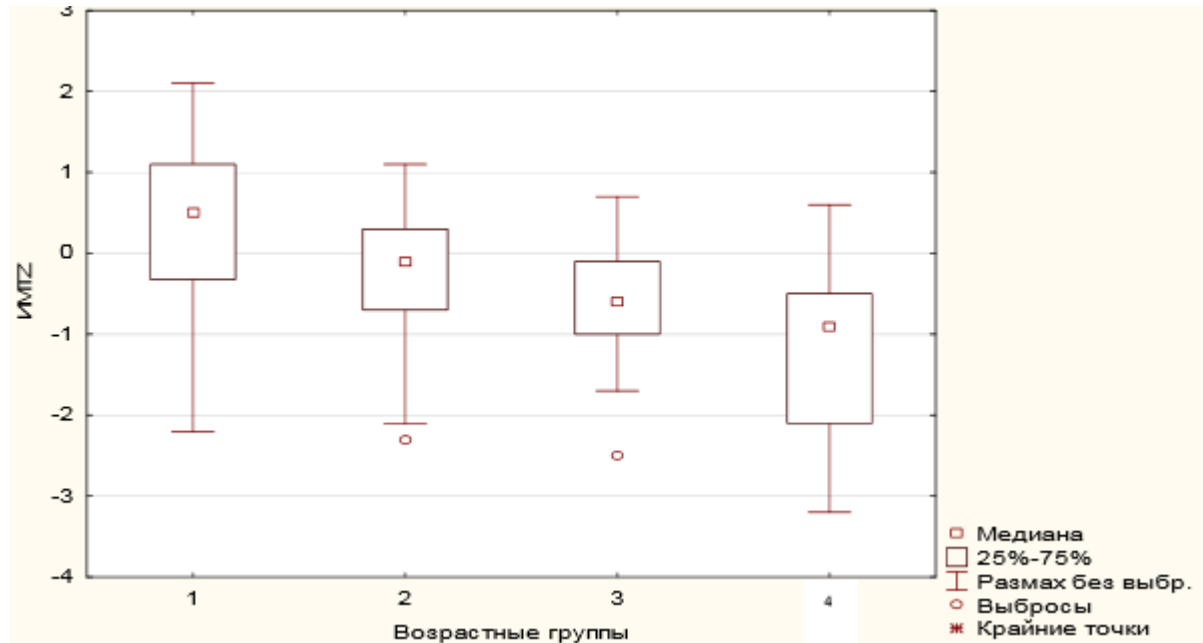


Рисунок 10 – Медиана ИМТ (Z-критерий) в возрастных группах

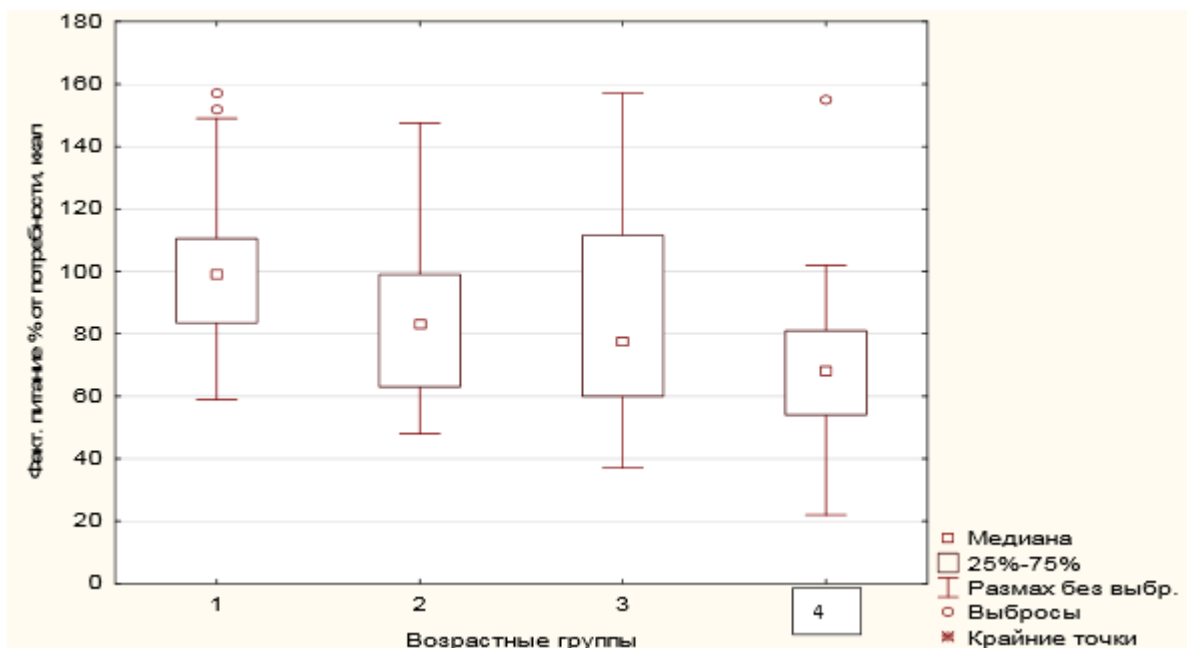


Рисунок 11 – Медиана энергетической ценности рациона (процент от индивидуальной нормы) в возрастных группах

Таким образом, выявлено, что фактическое потребление калорий с возрастом существенно ($p_{1-4} = 0,000$) снижается по отношению к физиологической и индивидуально рассчитанной норме потребления. Эти процессы идут параллельно

со снижением антропометрических показателей (ИМТ, Z-критерий). Потребление калорий в сутки в подгруппе мальчиков-подростков достоверно выше ($p = 0,015$), однако процент потребления от физиологической нормы и индивидуальной нормы не показал статистически значимых различий между мальчиками и девочками ($p = 0,881$).

4.2. Фактическое потребление белка. Обеспеченность белком

Анализ потребления белка (г/сутки), в разных возрастных группах (Таблица 28) показал, что дети из 1-й (младшей) группы потребляли белков в количестве 63,6 граммов в сутки, пациенты из 2-й группы – 75,3, а из 3-й группы – 88,4, из 4-й группы – 109,9 граммов в сутки. Во всех возрастных группах поступление белка превышало физиологическую норму на 39–60%. Так, потребление белка в 1-й, младшей возрастной группе находилось на уровне 160,5%, наиболее низкое во 2-й (3-5 лет) – 139,4% от физиологической нормы. Суточное потребление белка (г/сутки) увеличивалось с возрастом ($p_{1-4} = 0,000$), была выявлена положительная корреляционная связь (Рисунок 12) между этими показателями ($r = 0,5$; $p < 0,05$). Была получена большая вариабельность этого показателя (Рисунок 12).

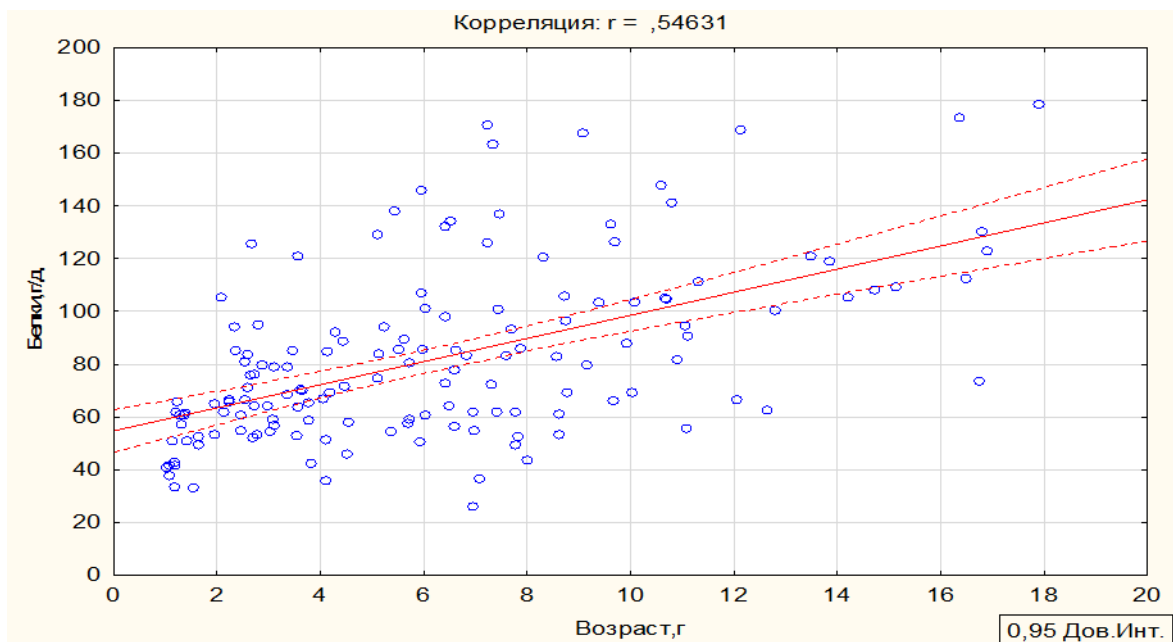


Рисунок 12 – Потребление белка (г/сутки) в зависимости от возраста

Несмотря на то, что общее поступление белка в граммах с возрастом увеличивалось, но в расчете на массу тела (г/кг) (идеальная и фактическая) существенно уменьшалось с 5,5 г/кг в 1-й (младшей) возрастной группе до 3 г/кг в 4-й (старшей) возрастной группе ($p_{1-4} = 0,000$). Выявлена (Рисунок 13) отрицательная взаимосвязь ($r = -0,6$; $p < 0,05$) с возрастом. Показатели потребления белка в расчете на массу тела наиболее объективно отражают снижение поступления этого макронутриента с возрастом.

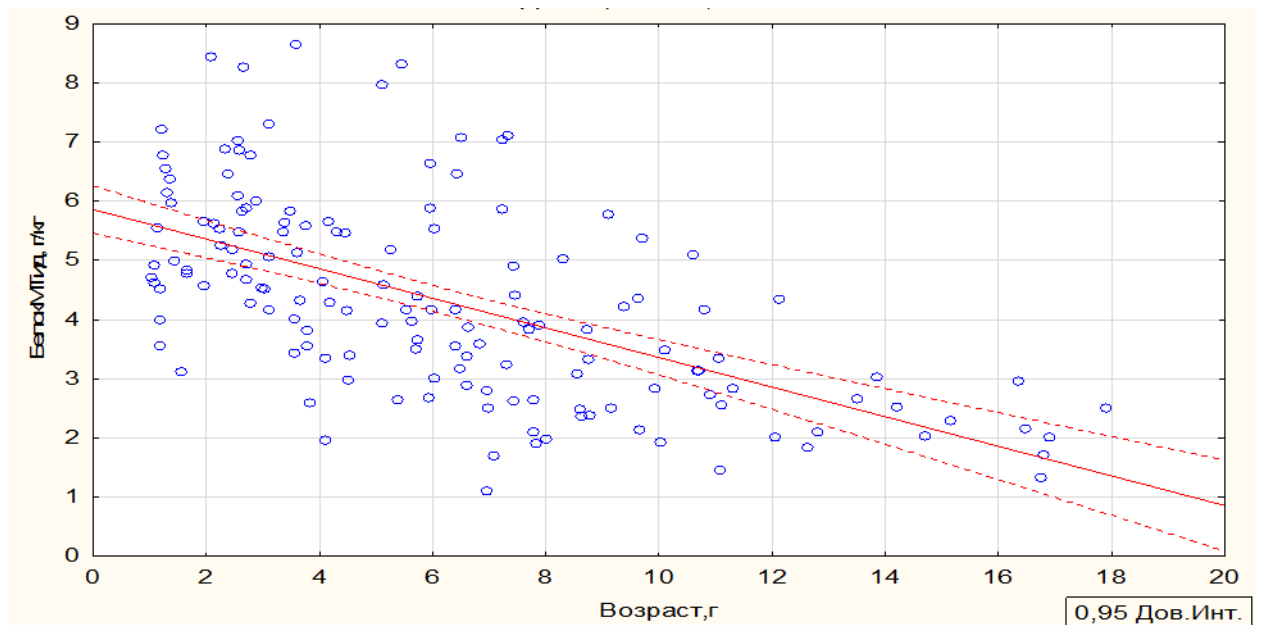


Рисунок 13 – Потребление белка (г/кг от идеальной массы тела) в зависимости от возраста

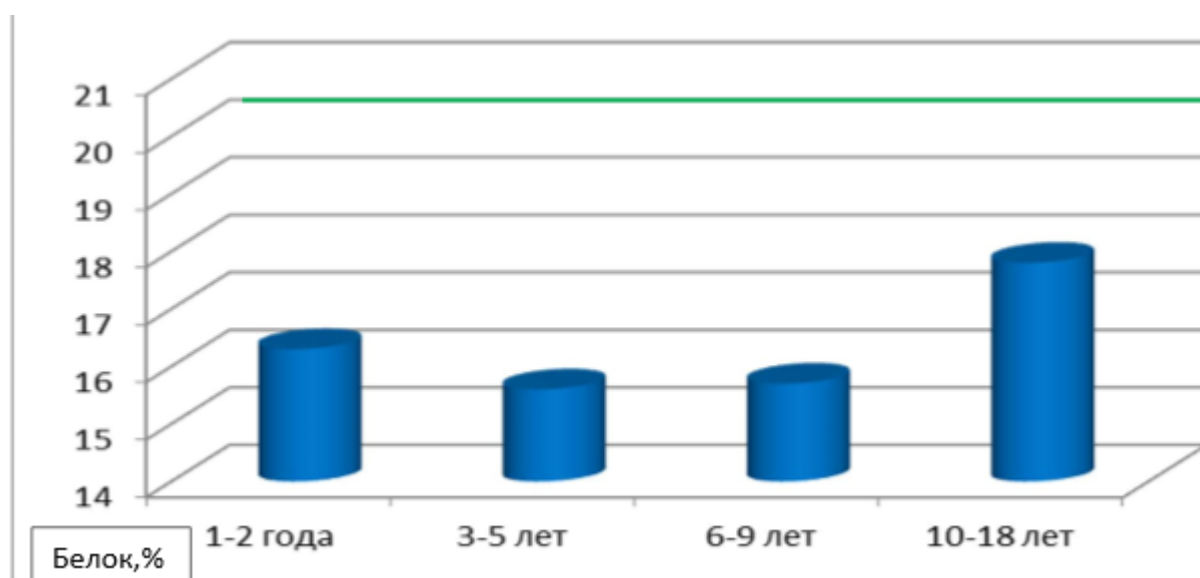
Доля белка от энергетической ценности фактического рациона (Таблица 28, Рисунок 14) составила в 1-й группе (1-2 года) – 16,3%, во 2-й группе (3–5 лет) – 15,6%, в 3-й группе (6–9 лет) – 15,7%, в 4-й группе (10–18 лет) – 17,8%. При этом в 3-й группе его содержание было статистически значимо меньше, чем в 4-й группе ($p = 0,031$)

Таким образом, потребление белка пациентами с МВ было выше физиологической нормы во всех группах на 39–60%. Количество потребления белка (г) увеличивалось с возрастом ($p_{1-4} = 0,000$; $r = 0,5$). Отмечалась большая вариабельность значений изучаемых показателей. Доля белка в группах составила от 15 до 18% от энергетической ценности рациона, что не соответствует рекомендуемым нормам (20%). Наиболее высокий процент потребления белка 18% был в 4-й

группе, что очевидно обусловлено снижением объемной доли других макронутриентов.

Таблица 28 – Обеспеченность белком детей с муковисцидозом – 1-й визит, $M \pm SD$

Показатель	Группы			
	1 (1-2 года) n = 40 (26,7%)	2 (3–5 лет) n = 41 (27,3%)	3 (6–9 лет), n = 43 (28,7%)	4 (10–18 лет), n = 26 (17,3%)
Белок, г/сутки	63,6 $\pm$ 19,5	75,3 $\pm$ 25,0	88,4 $\pm$ 35,4	109,9 $\pm$ 32,9
p	p₁₋₂ = 0,022 p₁₋₃ = 0,000	p₂₋₃ = 0,053 p₂₋₄ = 0,000	p₃₋₄ = 0,014	p₁₋₄ = 0,000
Белок / физиологическая потребность, г/сутки	39,1 $\pm$ 3,0	54 $\pm$ 0	60,0 $\pm$ 4,2	73,3 $\pm$ 8,9
p	p₁₋₂ = 0,000 p₁₋₃ = 0,000	p₂₋₃ = 0,000 p₂₋₄ = 0,000	p₃₋₄ = 0,000	p₁₋₄ = 0,000
Белок / физиологическая потребность, %	160,5 $\pm$ 41,6	139,4 $\pm$ 46,3	146 $\pm$ 57,7	158,4 $\pm$ 46,3
Белок / энергетическая ценность, %	16,3 $\pm$ 3,0	15,6 $\pm$ 2,7	15,7 $\pm$ 3,3	17,8 $\pm$ 4,3
p	p ₁₋₂ = 0,289 p ₁₋₃ = 0,381	p ₂₋₃ = 0,919 p₂₋₄ = 0,016	p₃₋₄ = 0,031	p ₁₋₄ = 0,120
Белок (на фактическую массу тела), г/кг	5,4 $\pm$ 1,3	4,7 $\pm$ 1,5	3,9 $\pm$ 1,5	3,0 $\pm$ 1,1
p	p₁₋₂ = 0,028 p₁₋₃ = 0,000	p₂₋₃ = 0,018 p₂₋₄ = 0,000	p₃₋₄ = 0,013	p₁₋₄ = 0,000
Белок (на идеальную массу тела), г/кг	5,5 $\pm$ 1,1	4,6 $\pm$ 1,5	3,7 $\pm$ 1,5	2,6 $\pm$ 0,8
p	p₁₋₂ = 0,003 p₁₋₃ = 0,000	p₂₋₃ = 0,004 p₂₋₄ = 0,000	p₃₋₄ = 0,002	p₁₋₄ = 0,000
Примечание: p – по критерию Стьюдента				



Примечание: Зеленая линия – рекомендуемые значения

Рисунок 14 – Доля белка (%) в энергетической ценности рациона питания в возрастных группах

Однако показатели потребления белка в расчете на идеальную массу тела (г/кг) существенно снижались с возрастом ($p_{1-4} = 0,000$) и имели отрицательную корреляционную связь с возрастом ($r = -0,6$; $p < 0,05$). Эти данные трудно интерпретировать в отношении нормы, так как согласительными документами [2] они не определены, однако они более точно, чем другие показатели (процент от физиологической потребности и доля от энергетической ценности рациона), отражают отрицательную возрастную динамику по потреблению белка. Если принять во внимание, что рекомендованная норма у здоровых детей после года имеет фиксированное значение около 0,8–1,0 г/кг массы тела, то, возможно, для больных муковисцидозом за отправное расчетное значение необходимо принимать 5,5 г/кг массы тела белка, которое наблюдалось у детей 1-й группы с хорошим нутритивным статусом (Таблица 28).

4.3. Фактическое потребление жиров. Обеспеченность жиром

Анализ потребления жира в разных возрастных группах (Таблица 29) показал, что дети из 1-й возрастной группы потребляли жиров количестве 64,6, из 2-й группы – 89,4, из 3-й группы – 99,4, из 4-й группы – 125,2 грамм в сутки. Объемная доля потребления жиров в рационе была выше, чем физиологическая норма, и составила от 47 до 62% в каждой возрастной группе. Суточное потребление жира (г/сутки) увеличивалось с возрастом ($p_{1-4} = 0,000$). Наблюдалась положительная корреляционная связь с возрастом ($r = 0,5$, $p < 0,05$) (Рисунок 15).

Таблица 29 – Фактическое потребление жира у детей с муковисцидозом – 1-й визит, $M \pm SD$

Показатель	Группы			
	1 (1-2 года) n = 40 (26,7%)	2 (3–5 лет) n = 41 (27,3%)	3 (6–9 лет) n = 43 (28,7%)	4 (10–18 лет) n = 26 (17,3%)
1	2	3	4	5
Жиры, г/сутки	64,6±17,7	89,4±31,9	99,4±42,2	125,2 ±57,5
p	p₁₋₂ = 0,000 p₁₋₃ = 0,000	p₂₋₃ = 0,223 p₂₋₄ = 0,001	p₃₋₄ = 0,035	p₁₋₄ = 0,000
Жиры физиологическая потребность, г/сутки	43,6±3,5	43,6±3,5	66,7±4,7	81,5±9,9

Продолжение таблицы 29

1	2	3	4	5
p	$p_{1-2} = 0,871$ $p_{1-3} = 0,000$	$p_{2-3} = 0,000$ $p_{2-4} = 0,000$	$p_{3-4} = 0,000$	$p_{1-4} = 0,000$
Жиры / физиологическая потребность, %	147,2±33,7	149,0±53,2	148,4±61,5	162,3±72,7
Жиры / энергетическая ценность, %	37,8 ±6,2	41,9±6,5	39,6±7,5	43,4±7,4
p	$p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} = 0,257$	$p_{2-3} = 0,132$ $p_{2-4} = 0,408$	$p_{3-4} = 0,046$	$p_{1-4} = 0,001$
Жир (расчет на фактическую массу тела), г/кг	5,6±1,4	5,7±2,2	4,4±1,9	3,4±1,5
p	$p_{1-2} = 0,853$ $p_{1-3} = 0,002$	$p_{2-3} = 0,007$ $p_{2-4} = 0,000$	$p_{3-4} = 0,029$	$p_{1-4} = 0,000$
Жир (расчет на идеальную массу тела), г/кг	5,7±1,3	5,5±2,0	4,2±1,8	3,0±1,7
p	$p_{1-2} = 0,706$ $p_{1-3} = 0,000$	$p_{2-3} = 0,001$ $p_{2-4} = 0,000$	$p_{3-4} = 0,009$	$p_{1-4} = 0,000$
Примечание: p – по критерию Стьюдента				

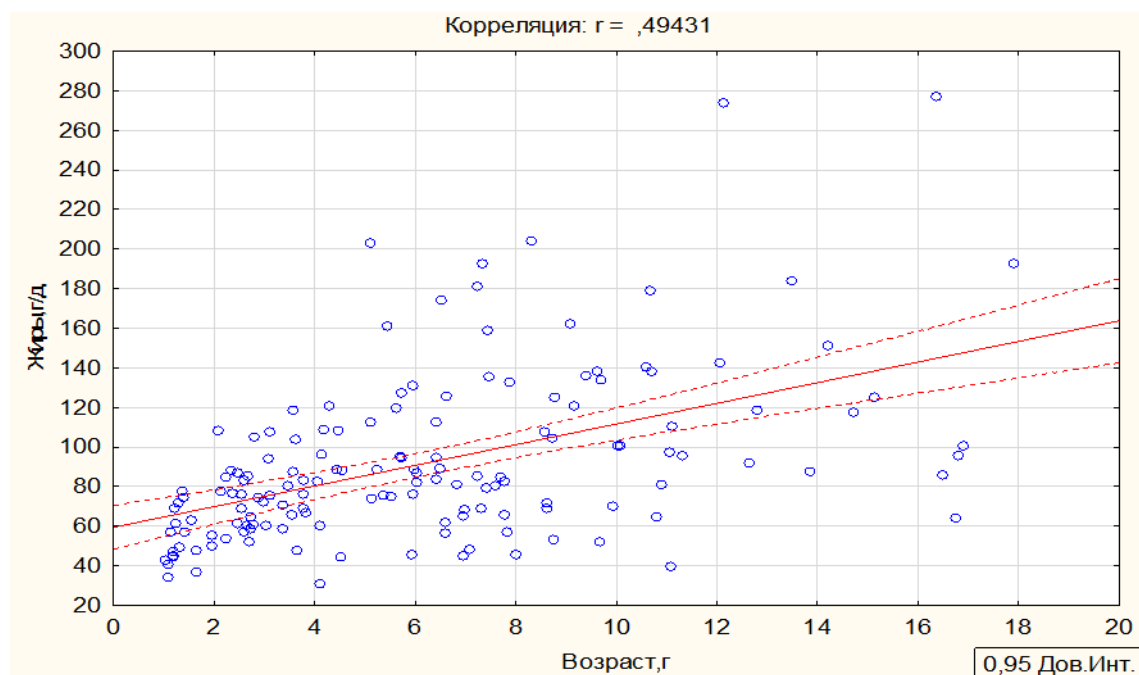
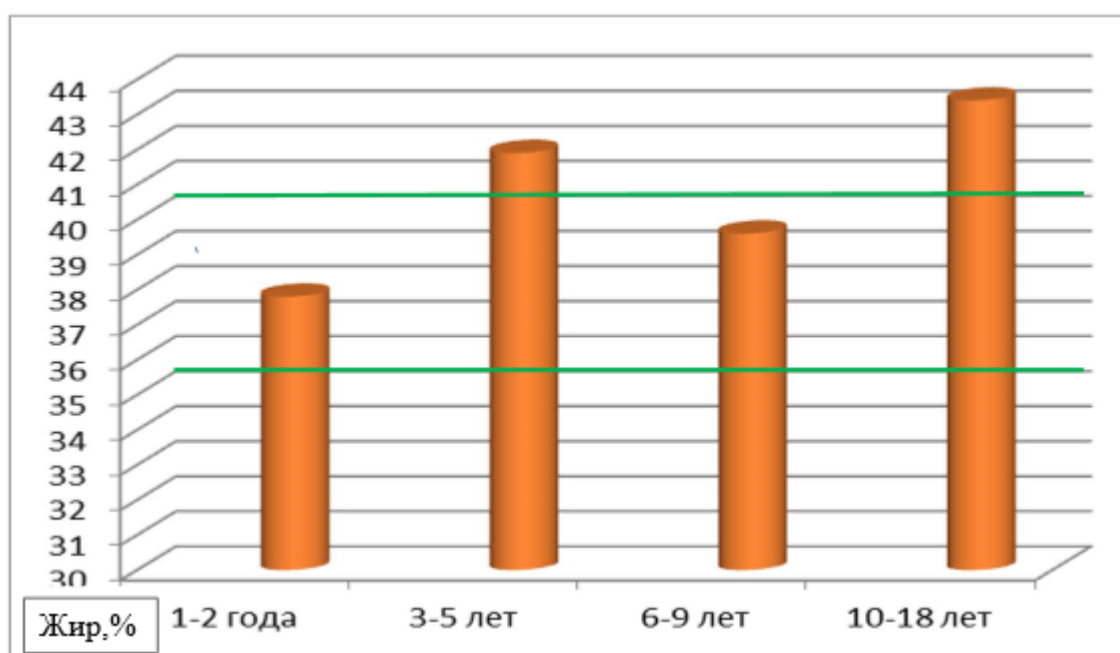


Рисунок 15 – Взаимосвязь потребления жира (граммы в день) с возрастом

Объемная доля жира от энергетической ценности (Таблица 29, Рисунок 16) составила в 1-й группе 37,8%, во 2-й группе – 41,9%, в 3-й группе – 39,6%, в 4-й группе – 43,4%. Согласно полученным данным, процентная доля жира в 1-й и 3-й группе была в пределах рекомендуемых норм (35–40%), а во 2-й и 4-й превышала эти значения ($p_{1-4} = 0,000$).



Примечания: Зеленые линии – рекомендуемые значения

Рисунок 16 – Доля жира (%) от энергетической ценности рациона в возрастных группах

Среднее поступление жира из расчета на килограмм фактической массы тела существенно уменьшался с возрастом с 5,6 г/кг в 1-й группе до 3,4 г/кг в 4-й группе ($p_{1-4} = 0,000$) (Таблица 22, Рисунок 17). Корреляция потребления жира с возрастом была слабоотрицательной ($r = -0,4$; $p < 0,05$). Показатели потребления жира в рационе детей с МВ имели высокую вариабельность (Рисунок 17).

Таким образом, потребление жира пациентами с МВ было выше физиологической нормы во всех группах от 47 до 62%. Количество потребления жира увеличивалось с возрастом ($p_{1-4} = 0,000$), но в расчете фактическую массу тела (г/кг) статистически значимо снижалось с 5,6 г/кг в 1-й группе до 3,4 г/кг в 4-й группе ($p_{1-4} = 0,000$).

Доля жира в суточном рационе составила 44,5% у 67 (45%) пациентов в возрасте 3–5 и 10–18 лет и превышала рекомендуемую при МВ (35–40%). Достоверно выше процент потребления жира был в 4-й группе ($p_{1-4} = 0,000$). Данные по потреблению жира показали большую вариабельность значений.

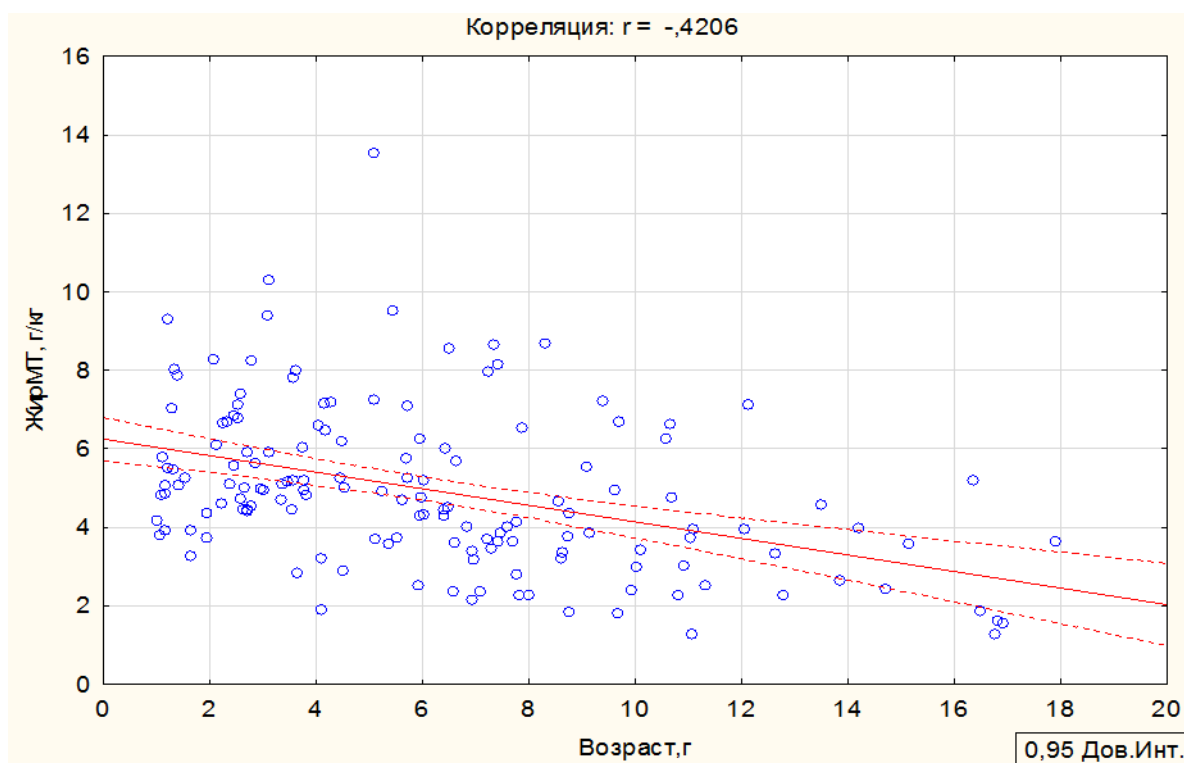


Рисунок 17 – Потребление жира (г/кг, на фактическую массу тела) в зависимости от возраста

4.4. Фактическое потребление углеводов. Обеспеченность углеводами детей с муковисцидозом

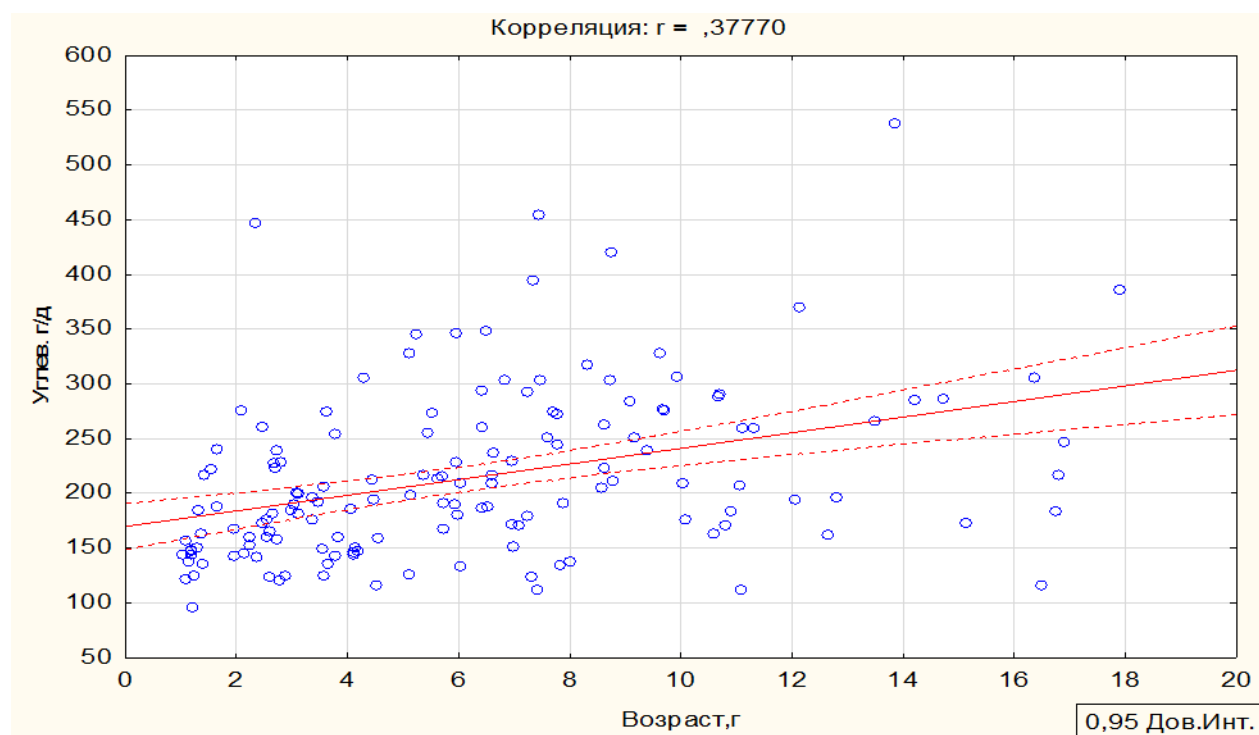
Анализ потребления углеводов в разных возрастных группах (Таблица 30) показал, что дети из 1-й группы потребляли углеводы в количестве 177,9, из 2-й группы – 199,3, из 3-й группы – 246,2, из 4-й группы – 240,5 грамм в день. Суточное потребление углеводов (г/сутки) увеличивалось с возрастом ($p_{1-4} = 0,000$), корреляционная связь не выявлена ($r = 0,3$; $p < 0,05$) (Рисунок 18).

Потребление углеводов не достигало физиологической потребности. Так, доля углеводов от физиологической нормы в 1-й возрастной группе составила 93,4%, во 2-й – 76,3%, в 3-й – 84,5%, в 4-й группе – 71,6%.

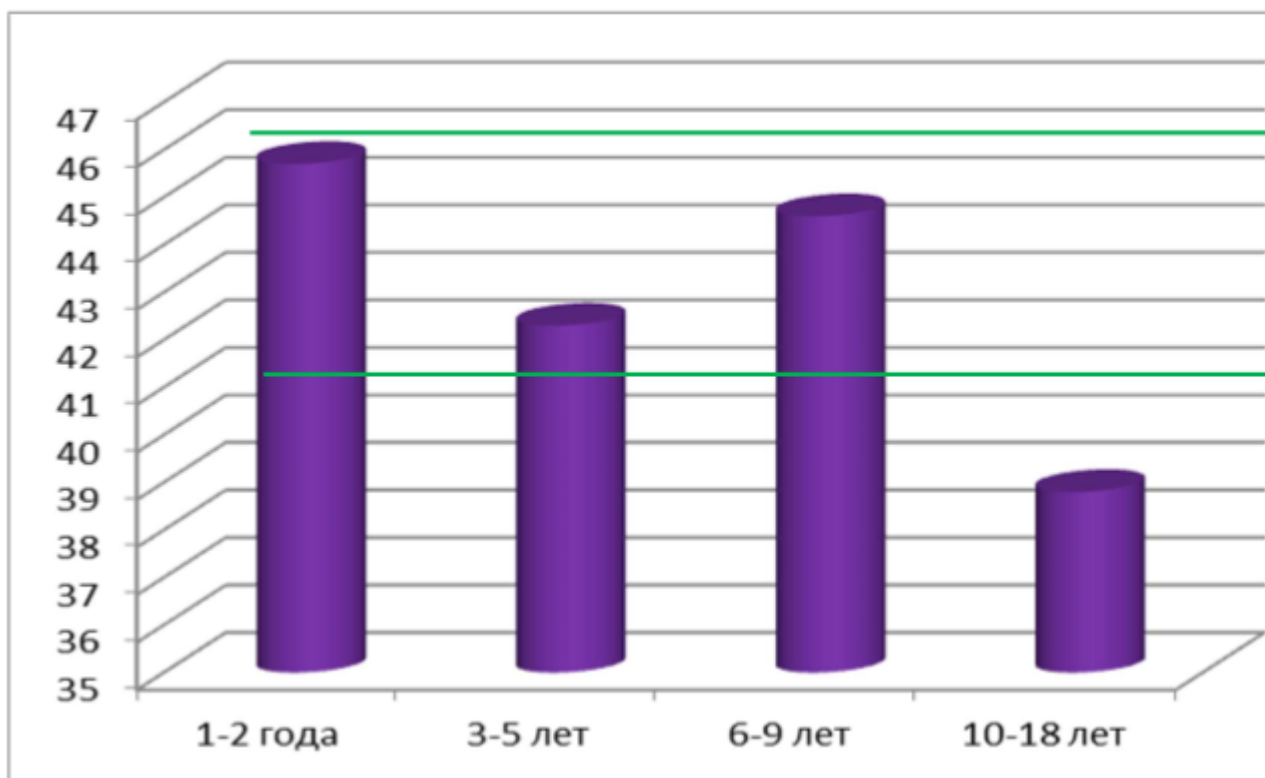
Доля углеводов от энергетической ценности рациона питания (Таблица 30, Рисунок 19) составила в 1-й группе 45,71%, во 2-й группе – 42,3%, в 3-й группе – 44,6%, в 4-й группе – 38,8%. Согласно полученным данным, объемная доля углеводов в 1-й группе была достоверно больше, чем во 2–4-й группах ($p_{1-2} = 0,034$; $p_{1-4} = 0,000$).

Таблица 30 – Фактическое потребление углеводов у детей с МВ – 1-й визит, $M \pm SD$

Показатель	Группы			
	1 (1-2 года) n = 40 (26,7%)	2 (3–5 лет) n = 41 (27,3%)	3 (6–9 лет) n = 43 (28,7%)	4 (10–18 лет) n = 26 (17,3%)
Углеводы, г/сутки	177,9±60,6	199,3±58,6	246,2±77,6	240,5±91,9
P	$p_{1-2} = 0,109$ $p_{1-3} = \mathbf{0,000}$	$p_{2-3} = \mathbf{0,002}$ $p_{2-4} = \mathbf{0,028}$	$p_{3-4} = 0,781$	$p_{1-4} = \mathbf{0,001}$
Углеводы, физиологическая потребность, г/сутки	189,2 ±14,66	261,0 ±0	290,6 ±20,8	355,1±43,0
P	$p_{1-2} = \mathbf{0,000}$ $p_{1-3} = \mathbf{0,000}$	$p_{2-3} = \mathbf{0,000}$ $p_{2-4} = \mathbf{0,000}$	$p_{3-4} = \mathbf{0,000}$	$p_{1-4} = \mathbf{0,000}$
Углеводы/физиологическая потребность %	93,4±29,3	76,3±22,4	84,5±25,8	71,6±27,0
Углеводы/энергетическая ценность, %	45,7±7,7	42,3±6,4	44,6±9,0	38,8±6,91
P	$p_{1-2} = \mathbf{0,034}$ $p_{1-3} = 0,552$	$p_{2-3} = 0,184$ $p_{2-4} = \mathbf{0,044}$	$p_{3-4} = \mathbf{0,007}$	$p_{1-4} = \mathbf{0,000}$
Углеводы (расчет на фактическую массу тела), г/кг	15,3±4,3	12,6±4,1	10,9±3,5	6,6±2,8
P	$p_{1-2} = \mathbf{0,000}$ $p_{1-3} = \mathbf{0,000}$	$p_{2-3} = \mathbf{0,043}$ $p_{2-4} = \mathbf{0,000}$	$p_{3-4} = \mathbf{0,000}$	$p_{1-4} = \mathbf{0,000}$
Углеводы (расчет на идеальную массу тела), г/кг	15,8±4,4	12,4±3,9	10,3±3,3	5,8±2,4
P	$p_{1-2} = \mathbf{0,005}$ $p_{1-3} = \mathbf{0,000}$	$p_{2-3} = \mathbf{0,008}$ $p_{2-4} = \mathbf{0,000}$	$p_{3-4} = \mathbf{0,000}$	$p_{1-4} = \mathbf{0,000}$
Примечание: p – по критерию Стьюдента				

**Рисунок 18** – Потребление углеводов в зависимости от возраста (граммы в сутки)

Поступление углеводов с пищей в граммах из расчета массы тела (г/кг) существенно уменьшилось, на 36%, с 15,8 г/кг в 1-й до 5,8 г/кг в 4-й группе ($p_{1-4} = 0,000$), с отрицательной взаимосвязью с возрастом ($r = -0,6$; $p < 0,05$) (Таблица 30, Рисунок 20).



Примечание: Зеленые линии – референсные пределы

Рисунок 19 – Доля углеводов (%) от энергетической ценности рациона в возрастных группах

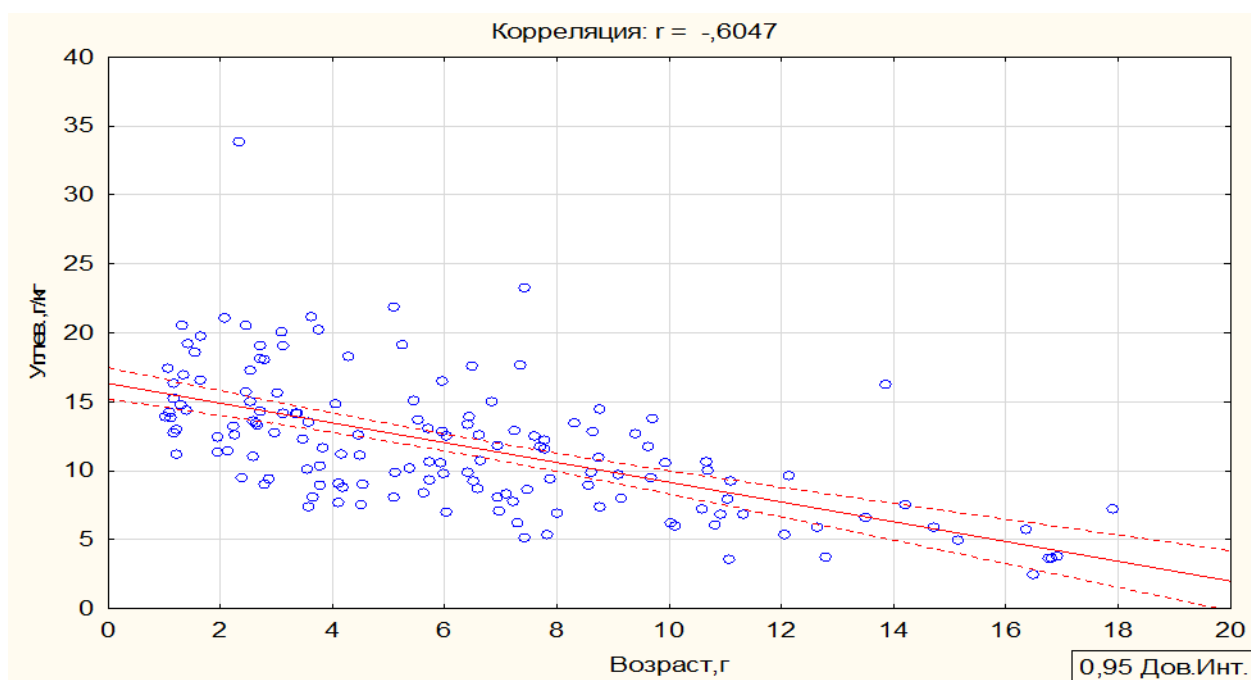


Рисунок 20 – Взаимосвязь потребления углеводов (г/кг) с возрастом

Таким образом, потребление углеводов пациентами с МВ было ниже физиологической нормы во всех группах детей с МВ на 10–30%. Количество потребления углеводов (г/сутки) увеличивалось с возрастом ($p_{1-4} = 0,000$).

Потребление углеводов в расчете на фактическую массу тела снижалось с 15,3 г/кг в 1-й группе до 5,8 г/кг в 4-й группе ($p_{1-4} = 0,000$). Была выявлена отрицательная корреляция с возрастом ($r = -0,6$; $p \leq 0,05$). Доля углеводов в энергетической ценности пищи уменьшалась с возрастом от 45% в группе младшего возраста до 38% в группе детей старшего возраста. Данные по потреблению углеводов показали большую вариабельность значений.

При анализе потребления микронутриентов с пищей (без учета витаминно-минеральных комплексов, биологически – активных добавок, растворов электролитов) (Таблица 31) выявлено, что поступление насыщенных жирных кислот превышало физиологическую норму в каждой возрастной группе от 113 до 155% от нормы, особенно высоким оно было в группах 6–9 лет и 10–18 лет. Наблюдался дефицит потребления полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), в пределах 60–80% от нормы. Потребление холестерина соответствовало физиологической норме во всех группах.

Недостаток поступления витаминов (Таблица 31) в суточном рационе был следующий: витамина С на уровне 40–54% от потребности, витамина В1 на уровне 38–50%, витамина А на уровне 65–76%, витамина Е на уровне 63–86%, витамина Д 31–43% от рекомендуемых норм. В меньшей степени зарегистрирован дефицит витамина В 2 и он был на уровне 15–30% от нормы, в группе 1–2 года – не было дефицита потребления по этому витамину.

При анализе потребления минералов (Таблица 31) было выявлено: дефицит поступления по железу составил 22–31% от нормы, магния на уровне 12–20%, кроме детей в возрасте 1-2 года, у которых поступление магния превышало норму на 88%. Дефицит поступления фосфора был 3–6% от нормы в группах 6–9 лет и 10–18 лет, в других возрастных группах поступление превышало норму на 3–9%. Дефицит по калию дефицит был отмечен в группе 1–2 года на 20%, в группе 6–9 лет на 2% от физиологической нормы. Во всех группах был зарегистрирован из-

быток поступления натрия на уровне 137–198% от нормы, что связано с особенностями заболевания и потерей натрия и хлора. По кальцию также не отмечено дефицита поступления, поступление кальция превышало физиологическую норму во всех группах на 38–89%.

Таблица 31 – Микронутриентный состав рациона питания у детей с муковисцидозом в возрастных группах – 1-й визит, Ме (Q1–Q3)

<i>Показатель</i>	<i>Группы</i>			
	1 (1–2 года) n = 40 (26,7%)	2 (3–5 лет) n = 41 (27,3%)	3 (6–9 лет) n = 43 (28,7%)	4 (10–18 лет) n = 26 (17,3%)
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Холестерин, мг	115,0 (53,7–200,5)	144,8 (79,1–221,2)	207,6 (147,2–298,2)	240,2 (115,3–416,9)
Физиологическая норма, мг	< 300	< 300	< 300	< 300
Насыщенные жирные кислоты, г / %	17,0 (9,3–25,5)	24,5 (14,8–33,1)	36,2 (24,6–46,1)	30,9 (18,8–49,3)
Физиологическая норма, г	< 15,5	< 20,0	< 23,3	< 25,6
% от нормы	113	121	155	150
ПНЖК, % от суточной калорийности	2,7	2,8	3,8	4,1
Физиологическая норма, %	5–14	5–14	5–14	6–10
% от нормы	20	19	27	41
Витамин С, мг	27,2 (11,2–50,3)	22,3 (11,2–44,6)	35,1 (17,5–62,2)	31,4 (15,1–52,5)
Физиологическая норма, мг	45,0	50,0	65	85
% от нормы	60	44	54	36
Витамин В1, мг	0,4 (0,3–0,6)	0,5 (0,4–0,9)	0,7 (0,5–1,0)	0,8 (0,5–1,2)
Физиологическая норма, мг	0,8	0,9	1,3	1,3
% от нормы	50	55	53	62
Витамин В2, мг	0,9 (0,5–1,3)	0,9 (0,5–1,3)	1,3 (0,9–1,8)–	1,2 (0,7–2,0)
Физиологическая норма, мг	0,9	1,0	1,5	1,7
% от нормы	100	90	86	70
Витамин А, мг	160,3 (96,4–255,3)	174,3 (87,1–258,1)	242,5 (154,2–334,8)	212,1 (99,4–379,8)
Физиологическая норма, мг	450,0	500,0	900,0	900,0
% от нормы	35	35	27	24

Продолжение таблицы 31

1	2	3	4	5
Витамин Д, мкг	6,1 (3,4–8,5)	6,5 (4,3–9,0)	6,9 (6,1–12,0)	5,7 (6,9–13,0)
Физиологическая норма, мкг	10,0	10,0	10,0	10,0
% от нормы	61	65	69	57
Витамин Е	1,5 (0,5–3,0)	1,2 (0,5–2,4)	1,9 (0,8–3,1)	2,7 (1,8–4,7)
Физиологическая норма, мг	4,0	8,0	13,0	14,0
% от нормы	37	15	14	20
Фосфор, мг	681,7 (452,0–992,4)	873,3 (601,8–1126,8)	1143,9 (902,2–1453,9)	1125,1 (709,4–1601,6)
Физиологическая норма, мг	700,0	800,0	1100,0	1200,0
% от нормы	97	109	103	94
Магний, мг	150,8 (90,9–212,6)	185,4 (130,1–252,2)	247,1 (195,4–316,6)	240,4 (149,9–354,1)
Физиологическая норма, мг	80,0	200,0	300,0	300,0
% от нормы	188	92	82	80
Калий, мг	482,1 (270,6–749,6)	528,4 (283,2– 845,3)	821,4 (511,4–1269,1)	770,9 (436,4–1236,9)
Физиологическая норма, мг	400,0	800,0	800,0	2000,0
% от нормы	120	73	102	38
Натрий, мг	1493,0 (803,0–2303,8)	2349,1 (1453,9–3103,3)	2888,2 (2046,9–3846,4)	3091,9 (1889,8–4830,2)
Физиологическая норма, мг	500,0	900,0	1200,0	1300,0
% от нормы	298	261	240	237
Кальций, мг	1208,5 (730,7–1700,2)	1460,3 (1027,7–1968,7)	1889,1 (1366,8–2512,0)	1657,3 (1014,5–2528,4)
Физиологическая норма, мг	800,0	1000,0	1000,0	1200,0
% от нормы	151	146	189	138
Железо, мг	6,9 (4,4–10,5)	8,7 (6,0–11,7)	11,7 (8,4–15,7)	12,8 (7,1–19,8)
Физиологическая норма, мг	10,0	12,0	15,0	18,0
% от нормы	69	72	78	71

Резюме

Анализ фактического питания показал, что дети с МВ употребляют калорий на уровне 103–116%, что не соответствует рекомендуемым согласительными документами значениям для муковисцидоза 110–200% от физиологической нормы. Оценка по группам продемонстрировала, что 116% от физиологической нормы употребляют дети младшего возраста до 3 лет. К 18 годам ЭЦ рациона питания детей с МВ достоверно снижается до 103% от физиологической потребности.

При сравнении фактического питания с индивидуально рассчитанной нормой потребления было показано, что в 1-й группе (1-2 года) дефицита потребления калорий не отмечалось. Начиная с 3–5 лет, дефицит потребления калорий увеличивался до 32% к 18 годам ($p_{1-4} = 0,000$).

Объемная доля белков и жиров в энергетической ценности рациона: превышало физиологическую норму на 39–60% и 47–62%, соответственно, а углеводов меньше на 10–30%. При сравнении с нормой, рекомендуемой при муковисцидозе, было показано, что доля белка в суточной калорийности составила 15–18%, что ниже рекомендуемых значений (20%). Доля жира составила 38–44%, при рекомендуемой норме – 35–40%, была выше у 45% пациентов.

Объемная доля углеводов 39% в 4-й возрастной группе ниже рекомендуемой нормы в 40–45%, и в остальных возрастных группах составила 42–45%. Однако наиболее объективными и точными показателями дефицита макронутриентов следует считать данные по расчету на массу тела (г/кг), которые отражают существенное, статистически значимое, снижение потребления с возрастом, особенно выраженное для углеводов. Количество углеводов в расчете на фактическую массу тела снизилось более, чем в 2 раза с 15,3 до 6,1 г/кг. Была выявлена отрицательная корреляция поступления углеводов с возрастом ($r = -0,6$; $p \leq 0,05$). Все макронутриенты имели высокую вариабельность значений. Полученные данные свидетельствовали об энергетическом дефиците, обусловленном, как сниженным объемом питания, так и дисбалансом макронутриентов и недостаточным потреблением углеводов, в частности. Нарушения прогрессировали с возрастом и требовали коррекционных диетологических мероприятий.

Группы	1 (1-2 года) n = 40		2 (3-5 лет) n = 41		3 (6-9 лет) n = 43	
п/возраст	n = 7 2,2±0,3	n = 27 1,9±0,4	n = 7 4,6±0,2	n = 19 4,4±0,1	n = 13 7,8±0,3	n = 9 7,6±0,5
ИМТ (Z-критерий)	≤ -1 (1 п/гр)	≥ 0 (2 п/гр)	≤ -1 (1 п/гр)	≥ 0 (2 п/гр)	≤ -1 (1 п/гр)	≥ 0 (2 п/гр)
Энергетическая ценность, ккал/сутки	1589,8±322,6	1507,7±348,4	2027,6±746,7	1832,6±446,5	1910,6±514,7	2479,4±545,6
p	p ₁₋₂ = 0,577		p ₁₋₂ = 0,420		p ₁₋₂ = 0,021	
Физиологическая потребность, ккал/сутки	1371,4 ±75,5	1303,7 ±101,8	1800,0 ±0	1800,0±0	1984,6±151,9	2000,0±150,0
p	p ₁₋₂ = 0,111		p ₁₋₂ = 0,974		p ₁₋₂ = 0,816	
Индивидуальная потребность, ккал/сутки	2245,7±281,1	1385,6±201,1	3085,1±573,2	2084,2±150,7	3262,8±654,8	2306,6±203,7
p	p ₁₋₂ = 0,000		p ₁₋₂ = 0,000		p ₁₋₂ = 0,000	
Энергетическая ценность / Индиви- дуальная потре- бность, %	73,4±16,7	108,5±20,8	67,6±31,1	88,0 ±27,7	58,1±13,1	108,4±26,3
p	p ₁₋₂ = 0,000		p ₁₋₂ = 0,071		p ₁₋₂ = 0,000	
Примечание: p – по критерию Стьюдента, Энергетическая ценность / Индивидуальная потре- бность, % – отношение потребляемой энергетической ценности к индивидуальной потребности в процентах, п/гр – подгруппа						

Таблица 34– Сравнение потребления жиров у детей в зависимости от ИМТ (Z-критерий) (1-й визит), M±SD

Группы	Группа 1 (1-2 года) n = 40		Группа 2 (3–5 лет) n = 41		Группа 3 (6–9 лет) n = 43	
n/ возраст	n = 7 2,2±0,3	n = 27 1,9±0,4	n = 7 4,6±0,2	n = 19 4,4±0,1	n = 13 7,8±0,2	n = 9 7,6±0,1
ИМТ (Z-критерий), SD	≤ -1 (1 п/гр)	≥ 0 (2 п/гр)	≤ -1 (1 п/гр)	≥ 0 (2 п/гр)	≤ -1(1 п/гр)	≥ 0 (2 п/гр)
Жиры, г/сутки	74,6±15,4	62,6±17,7	106,3 ±44,9	86,7±30,1	82,3±30,8	107,0±45,1
p	p ₁₋₂ = 0,111		p ₁₋₂ = 0,210		p ₁₋₂ = 0,141	
Жир (расчет на фактическую массу тела), г/кг	7,1±1,5	5,2±1,3	7,6 ±3,0	5,3 ±2,1	4,0±1,6	4,2±2,0
p	p₁₋₂ = 0,002		p₁₋₂ = 0,039		p ₁₋₂ = 0,837	
Жир (расчет на идеальную массу тела), г/кг	6,4±1,3	5,6±1,3	6,7 ±2,8	5,5 ±2,1	3,15±1,31	4,4±2,2
p	p ₁₋₂ = 0,190		p ₁₋₂ = 0,280		p ₁₋₂ = 0,067	
Жир/ энергетическая ценность, %	42,5±5,1	37,2±6,1	46,6±5,0	42,1±6,6	38,3±4,9	38,2±10,4
p	p₁₋₂ = 0,046		p ₁₋₂ = 0, 117		p ₁₋₂ = 0,988	
Примечание: p– по критерию Стьюдента, г/сутки – грамм в сутки, Жиры/энергетическая ценность, % – отношение потребляемого жира к энергетической ценности в процентах						

Таблица 35 – Сравнение потребления углеводов у детей в зависимости от ИМТ (Z- критерий) (1-й визит), $M \pm SD$

Группы	Группа 1 (1-2 года) n = 40		Группа 2 (3–5 лет) n = 41		Группа 3 (6–9 лет) n = 43	
п/ возраст	n = 7 2,2±0,3	n = 27 1,9±0,4	n = 7 4,6±0,2	n = 19 4,4±0,1	n = 13 7,8±0,2	n = 9 7,6±0,1
ИМТ (Z- критерий), SD	≤ -1(1 п/гр)	≥ 0 (2 п/гр)	≤ -1 (1 п/гр)	≥ 0 (2 п/гр)	≤ -1 (1 п/гр)	≥ 0 (2 п/гр)
Углеводы, г/сутки	155,0±42,5	177,8±44,7	190,5±65,3	187,4±37,1	223,6 ±50,7	266,6±74,7
p	p ₁₋₂ = 0,233		p ₁₋₂ = 0,880		p ₁₋₂ = 0,122	
Углеводы (расчет на фактическую массу тела), г/кг	14,5±2,4	14,9±3.3	13,9 ±5,2	11,7±3,7	11,0±2,9	10,2 ±2,0
p	p ₁₋₂ = 0,749		p ₁₋₂ = 0,245		p ₁₋₂ = 0,455	
Углеводы (расчет на идеальную мас- су тела), г/кг	13,0 ±2,1	16,1±3,5	12,2±4,8	12,2 ±3,7	9,7 ±2,5	10,5 ±1,7
p	p ₁₋₂ = 0,033		p ₁₋₂ = 0,280		p ₁₋₂ = 0,413	
Углеводы/ энерге- тическая цен- ность, %	38,9±5,3	47,0±7,3	38,3±5,8	41,7±6,4	46,8±7,1	44,2±12,4
p	p ₁₋₂ = 0,010		p ₁₋₂ = 0,224		p ₁₋₂ = 0,548	
Примечание: p – по критерию Стьюдента, Углеводы/энергетическая ценность, % – отношение потребляемых углеводов к энергетической ценности в процентах						

Результаты анализа 1-й возрастной группы показали, что не было отличий в поступлении калорий между подгруппами (Таблица 25). Дети из 1-й подгруппы (n = 7) получали калорий в количестве 1589,8 ккал., 2-й подгруппы (n = 27) – 1507,7 ккал (p₁₋₂ > 0,05). Индивидуально рассчитанная потребность в энергии была выше в 1-й подгруппе и составила 2245,7 ккал. а во 2-й подгруппе – 1385,6 ккал (p₁₋₂ = 0,000). В 1-й подгруппе выявлено потребление калорий – 73,4% (дефицит поступления калорий 26,6%), и 2-й подгруппе – 108,5% (превышение по поступлению калорий на 8,5%) от индивидуально рассчитанной нормы (p₁₋₂ = 0,000).

Не было выявлено отличий в потреблении белка в 1-й и 2-й подгруппе (p₁₋₂ > 0,05) (Таблица 32). При оценке разницы в поступлении макронутриентов в процентах от энергетической ценности, было установлено, что объемная доля белка и жира в 1-ой подгруппе была выше, а углеводов – ниже (p₁₋₂ < 0,05) (Таблицы 32–35). Доля белка и жира была выше, за счет снижения доли углеводов. Было отмече-

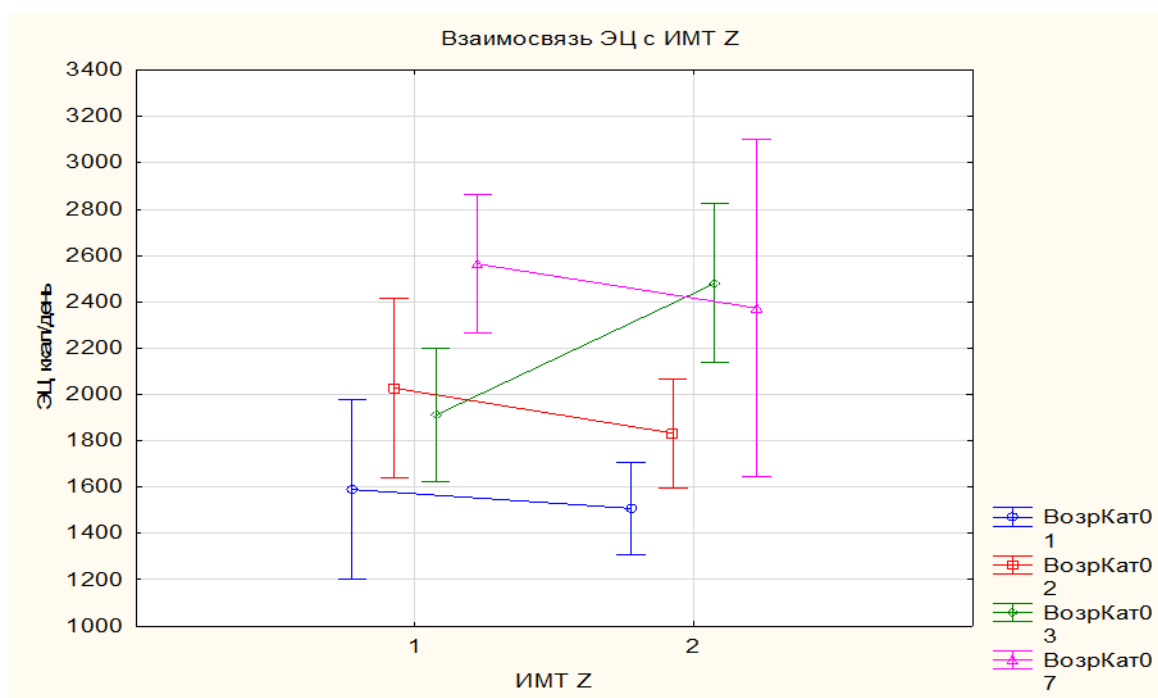
но, что дети из 1-й подгруппы, больше употребляли белка – 7,1 г/кг (расчете на массу тела) и жира – 7,2 г/кг, чем во 2-й подгруппе – 4,9 г/кг и 5,2 г/кг ($p_{1-2} < 0,05$). Это можно объяснить низкой массой тела в 1-й подгруппе, в связи, с чем соотношение макронутриентов к массе тела увеличилась по сравнению со 2-й подгруппой. При оценке поступления макронутриентов в расчете г/кг идеальной массы тела, статистическая разница была выявлена в отношении углеводов: дети из 1-й подгруппы получали углеводы в количестве – 13,0 г/кг, во 2-й – 16,0 г/кг ($p_{1-2} = 0,033$).

Результаты анализа 2-й возрастной группы показали, что калорийность рациона детей из 1-й подгруппы ($n = 7$) – 2027,6 ккал, потребление белка – 77,6, жира – 106,3, углеводов – 190,5 г/сутки; 2-й подгруппы ($n = 19$) – 1832,6 ккал, потребление белка – 74,0, жира – 86,7 г/сутки (Таблицы 32–35). Объемная доля макронутриентов от энергетической ценности не показала разницы между подгруппами ($p_{1-2} > 0,05$). Индивидуально рассчитанная потребность в энергии была выше в 1-й подгруппе – 3085,7 ккал, чем в 2-й – 2306,6 ккал ($p_{1-2} < 0,001$). Отличия в проценте фактического питания от индивидуально рассчитанной энергетической ценности в 1-й – 67,6% и 2-й подгруппе – 88,0% не были значимы ($p_{1-2} > 0,05$). При оценке потребления макронутриентов, было показано, что дети из 1-й подгруппы в расчете на фактическую массу тела (г/кг), больше употребляли белка – 5,5 г/кг и жира – 7,6 г/кг, чем во 2-й подгруппе – 4,6 г/кг и 5,3 г/кг в день ($p_{1-2} < 0,05$). Это можно объяснить дефицитом веса в этой подгруппе. По углеводам между подгруппами не было статистической значимости. Также не было выявлено статистической разницы между подгруппами при оценке потребления макронутриентов в расчете идеальной массы тела (г/кг).

Результаты анализа 3-й возрастной группы показали, что дети из 1-й подгруппы ($n = 13$) получали статистически меньше калорий в день – 1910,6 ккал, чем дети из 2-й подгруппы ($n = 9$) – 2479,5 ($p_{1-2} = 0,02$). На Рисунке 21 видно, что энергетическая ценность в 3-й возрастной группе у детей с «низким» нутритивным статусом имела сниженную калорийность. Индивидуально рассчитанная потребность в энергии была выше в 1-й подгруппе – 3262,8 ккал, чем в 2-й – 2306,6 ккал ($p_{1-2} = 0,000$). В 1-й подгруппе был выявлено потребление калорий 58,1% от

индивидуальной нормы (дефицит поступления калорий 41,9%), в отличие от 2-й подгруппы 108,4% (превышение по поступлению калорий на 8,4%) ($p_{1-2} = 0,000$) (Таблица 32). Потребление белка г/сутки, было ниже в 1-й подгруппе – 72,7 грамм, чем во 2-й подгруппе – 108,9 грамм ($p_{1-2} = 0,02$). Отличия по остальным показателям не были статистически значимы ($p_{1-2} > 0,05$).

Корреляционные связи между энергетической ценностью, макронутриентами и ИМТ (Z-критерий) оценивали по коэффициенту Пирсона. Не было выявлено корреляции между энергетической ценностью и ИМТ- (Z-критерий) (Рисунок 22). Не выявлено корреляционной связи между поступлением макронутринтов в процентах от энергетической ценности и в расчете на идеальную массу тела и ИМТ (Z-критерий) (Рисунки 23, 24). Слабоположительная корреляция (Рисунок 25) была выявлена между углеводами (г/кг идеальной массы тела) и ИМТ(Z-критерий) ($r = 0,4$; $p < 0,05$).



Примечание: 1 – 1-я подгруппа – ИМТ $Z \leq -1$; 2 – 2-я подгруппа – ИМТ $Z > 0$

Рисунок 21 – Характеристика энергетической ценности рациона в возрастных группах в зависимости от ИМТ (Z-критерий)

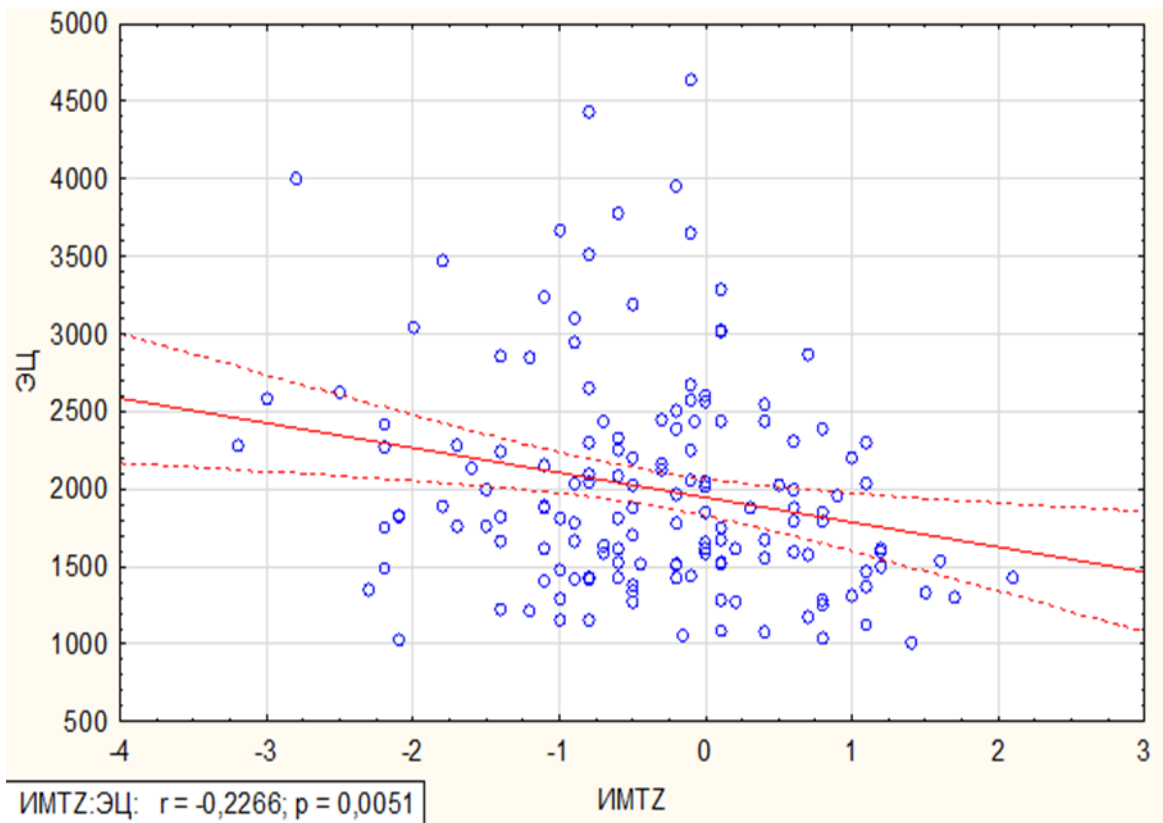


Рисунок 22 – Взаимосвязь между энергетической ценностью рациона и ИМТ (Z-критерий), $r = -0,2$, $p < 0,05$

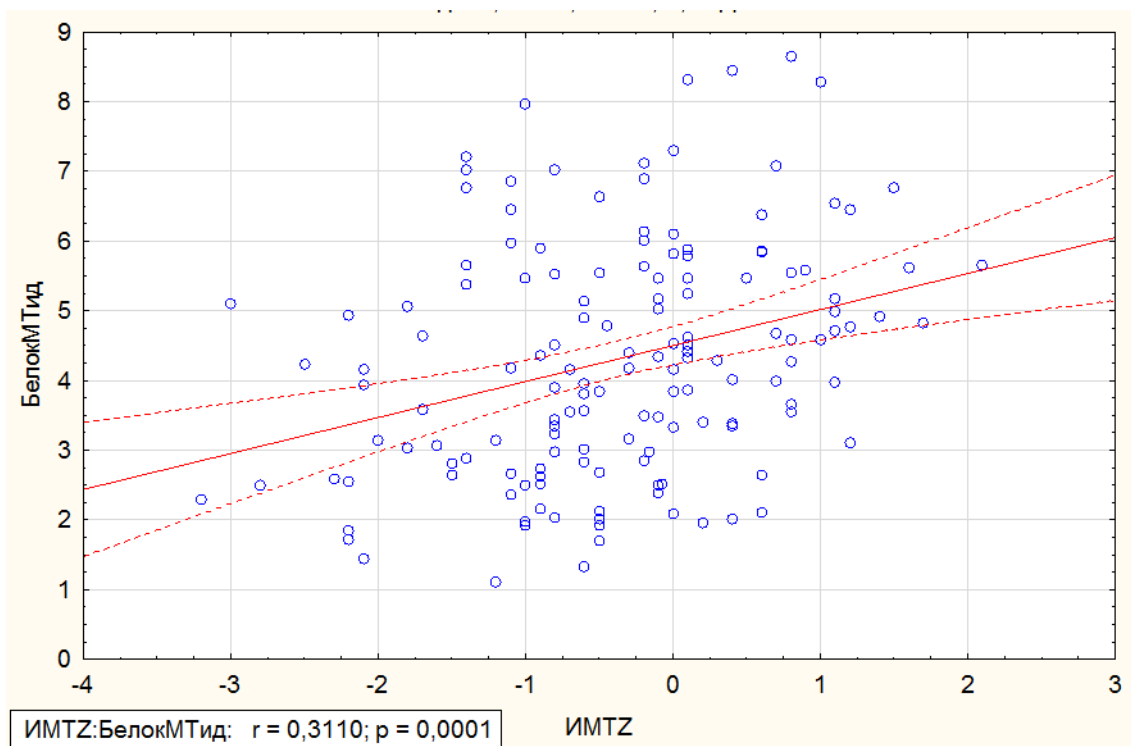


Рисунок 23 – Взаимосвязь между потреблением белка (г/кг, расчет на идеальную массу тела) и ИМТ (Z-критерий) $r = 0,3$, $p < 0,001$

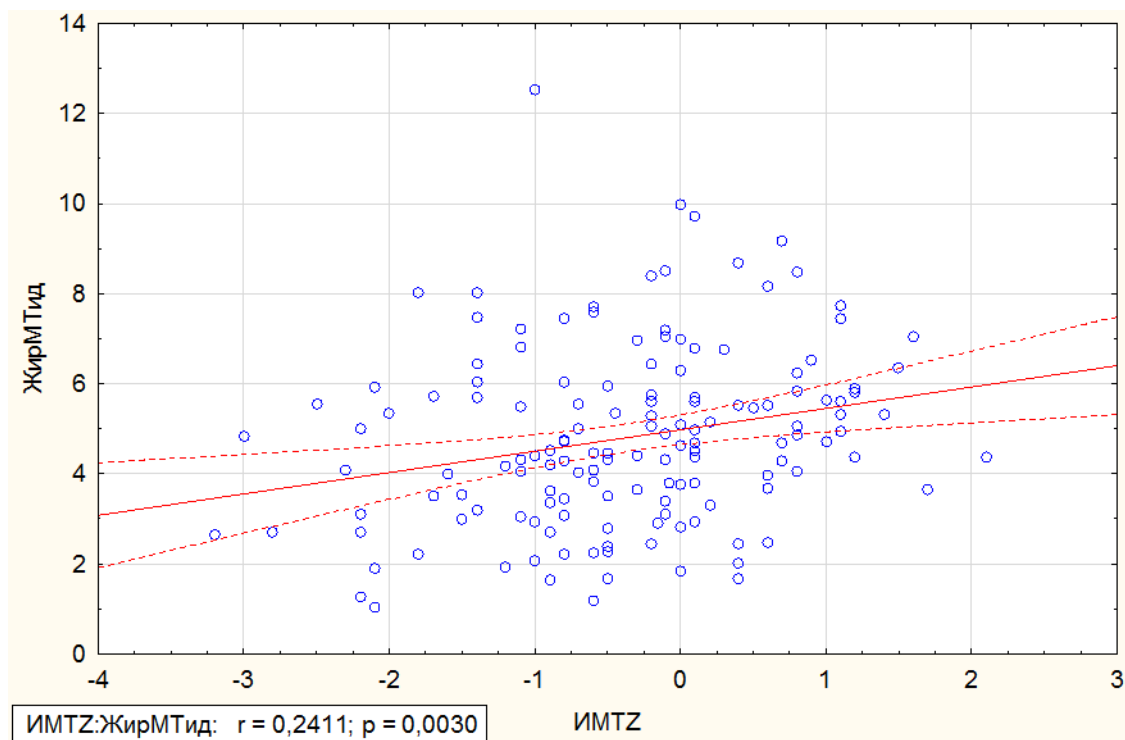


Рисунок 24 – Взаимосвязь между потреблением жира (г/кг, расчет на идеальную массу тела) и ИМТ(Z-критерий) $r = 0,2$, $p < 0,05$

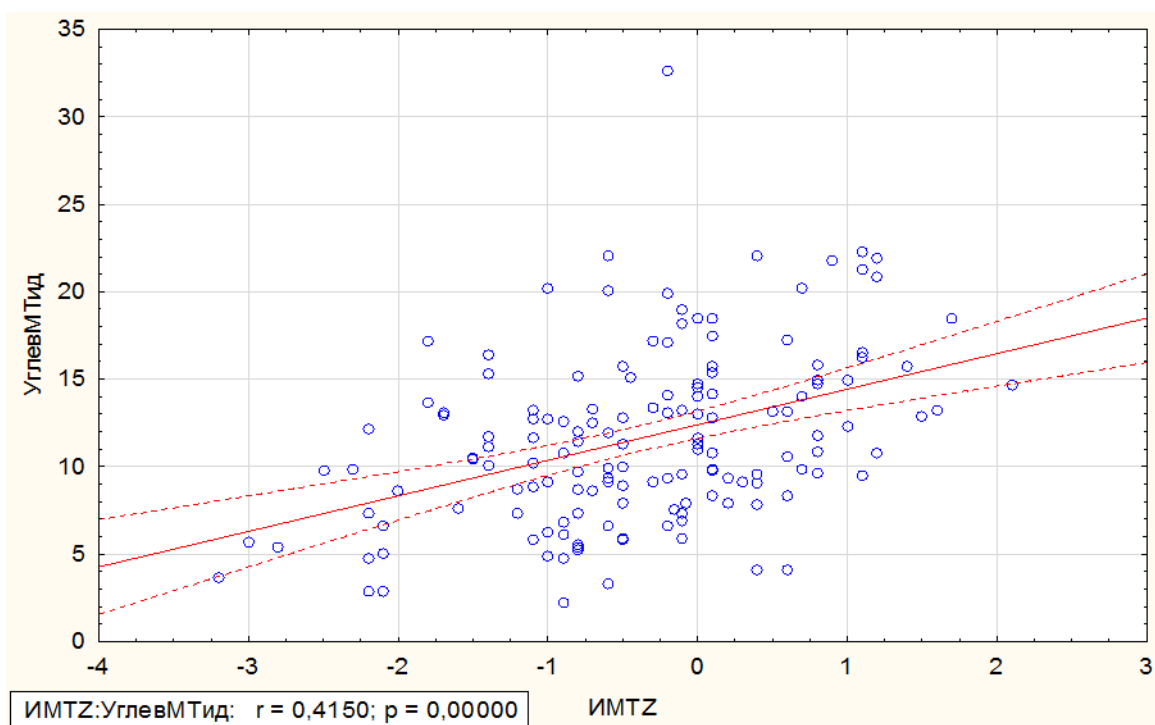


Рисунок 25 – Взаимосвязь между потреблением углеводов (г/кг, расчет на идеальную массу тела) и ИМТ (Z-критерий); $r = 0,4$; $p < 0,001$

Резюме

По поступлению калорий и макронутриентов (г/сутки) дети с разным нутритивным статусом (≤ -1 SD ИМТ Z-критерий ≥ 0 SD) в возрастных группах 1-2

года и 3–5 лет не отличались между собой. При этом, в подгруппе детей с «низким» нутритивным статусом потребление белка и жира в расчете по фактической массе (г/кг) и проценту от энергетической ценности было статистически значимо выше, а потребление углеводов (г/кг идеальной массы и процент от энергетической ценности) наоборот было снижено в этой подгруппе.

В 3-й группе детей (6–9 лет) дети с «низким» ($\leq -1SD$ ИМТ Z-критерий) нутритивным статусом потребляли значимо меньше калорий и белка (г/сутки) по сравнению с детьми из подгруппы с нормальным нутритивным статусом (ИМТ Z-критерий $\geq 0 SD$).

Высокозначимые отличия были выявлены при сравнении двух подгрупп по индивидуально рассчитанной норме энергетической ценности и проценту от индивидуально рассчитанной нормы потребления. Показано, что, индивидуальная потребность в калориях у детей с «низким» нутритивным статусом выше, чем у детей с «высоким» нутритивным статусом.

Наиболее значимая корреляционная связь была выявлена между употреблением углеводов в расчете на идеальную массу тела и ИМТ (Z-критерий), $r = 0,4$; $p < 0,001$; по сравнению с показателями энергетической ценности и другими макронутриентами. Это обуславливает необходимость поддерживать оптимальный баланс макронутриентов в рационе питания детей с МВ и рекомендовать не снижать уровень потребления углеводов ниже 40% от энергетической ценности.

Глава 5. ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ РАСЧЕТА ПАНКРЕАТИНА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

5.1. Исследования адекватности дозы панкреатина путем сравнения двух методов расчета

При исследовании адекватности дозы панкреатина (липазы) путем сравнения двух методов расчета (по липазе) – эмпирического ЕД/кг массы тела и индивидуализированного на содержание жира в пище ЕД/г (Таблица 36) – было показано, что доза ферментов, принимаемая на завтрак и второй завтрак, не изменилась в 14% случаев, на обед и полдник – в 10% случаев, на перекус – в 57% случаев, на ужин – в 5% случаев и в 22% – при приеме пищи на ночь. Суммарная оценка всех приемов пищи и адекватности дозы ферментов, показала, что в 5% случаев эмпирический метод и метод расчета, с учетом фактического содержания жира в пище, совпали. Применение метода расчета панкреатических ферментов на содержание жира в пище демонстрирует перераспределение препарата в течение суток и является необходимым в повышении эффективности ферментной и диетологической терапии.

Таблица 36 – Частота изменения дозы панкреатических ферментов при расчете на содержание жира в пище

Прием пищи	Всего посещений, N	Количество посещений, во время которых оценивалось доза панкреатических ферментов					
		Не изменилась		Увеличилась		Уменьшилась	
		п	%	п	%	п	%
Завтрак	42	6	14%	15	36%	21	50%
Завтрак 2	28	4	15%	6	21%	18	64%
Обед	41	4	10%	27	66%	10	24%
Полдник	40	4	10%	15	38%	21	52%
Перекус	7	4	57%	0	0%	3	43%
Ужин	40	2	5%	24	60%	14	35%
На ночь	32	7	22%	7	22%	18	56%
Суточная доза	42	2	5%	22	52%	18	43%

Примечание: N – общее количество посещений, п – количество посещений в зависимости от изменения дозы ферментов

В среднем, увеличение дозы составило от 1 капсулы панкреатина 10 000 ЕД (9672 ЕД липазы) в полдник до 2,5 панкреатина 10 000 ЕД (23223 ЕД липазы) в обед (Таблица 37) Снижение дозы было более значительным: от 1,5 капсулы (14779–15014 ЕД) во второй завтрак и полдник до 5-6 капсул (57586 ЕД) на ужин. Показатели панкреатина по содержанию ЕД липазы, иллюстрируют большой разброс значений по колонкам «увеличилось» и «уменьшилось». Например, на завтрак в колонке «увеличилось» среднее значение 17500, среднеквадратичное отклонение 19827. Это объясняется тем, что значения в данном случае не образуют симметричную группу и не обладают нормальным распределением. Установлено, что среднее количество липазы (ЕД), на которую изменилась доза панкреатина, имело высокую вариацию, составляющую в среднем 535% при увеличении дозы и 209% при уменьшении дозы. Вариабельность числовых значений в данном исследовании показывает, что эмпирический расчет дозы панкреатина (ЕД липазы на килограмм массы тела) не совпадает с точным расчетом ЕД липазы на грамм жира в пище. (Таблица 37).

Таблица 37 – Среднее количество липазы (ЕД) на разные приемы пищи на которое изменилась доза панкреатина

Прием пищи	Всего случаев	Не изменилась	Доза панкреатина увеличилась		Доза панкреатина уменьшилась	
			Кол-во случаев, п	Липаза ЕД/кг М±SD	Кол-во случаев, п	Липаза ЕД/кг М±SD
Завтрак	42	6	15	17500±19827	21	20192±16191
Завтрак 2	28	4	6	18366±16061	18	14779±9694
Обед	41	4	27	23223±19501	10	23665±20628
Полдник	40	4	15	9672±9120	21	15014±11078
Перекус	7	4	–	–	3	18917±8589
Ужин	40	2	24	19929±25720	14	57586±41844
На ночь	32	7	18	13029±13641	7	20732±10295
Итого (ЕД в сутки)	42	2	22	34656 ±53072	18	71166±130388

Для оценки дозы ферментных панкреатических препаратов в сутки и на каждый прием пищи были проанализировали данные анкет у детей с панкреати-

ческой недостаточностью (панкреатическая эластаза ≤ 200) ($n = 140$). Данные детей без панкреатической недостаточности (панкреатическая > 200) ($n = 10$) не учитывали при анализе.

Средняя суточная доза панкреатина у детей с панкреатической недостаточностью (Таблица 38) составила 8700 ЕД/кг по липазе. Количество панкреатина было наибольшим при приеме на обед 1917 ЕД/кг, на ужин 1876 ЕД/кг, наименьшее количество на завтрак 1307 ЕД/кг. Эти данные в пределах рекомендуемой нормы 1000–2500 ЕД/кг по липазе [2].

Количество жира было наибольшим при приеме на обед 23 грамма, на ужин 21 грамм, наименьшим на завтрак 18 грамм. Средняя суточная доза панкреатина ЕД / г жира в принимаемой пище составила 1500 ЕД/г по липазе. Данные результаты ниже рекомендуемых значений 2000–4000 ЕД/г [2].

Таблица 38 – Доза панкреатина в сутки и на каждый прием пищи (ЕД/кг)

<i>Доза панкреатина ЕД / Количество жира на прием пищи, г</i>	<i>Me (Q1–Q3)</i>
Завтрак, количество жира, г	14,9 (10,2–23,1)
Панкреатин, ЕД/кг	1307,8 (797,0–1999,0)
Завтрак 2, количество жира, г	14,6 (0,0–9,9)
Панкреатин, ЕД/кг	322,7 (0,0–927,0)
Обед, количество жира, г	19,7 (12,7–31,7)
Обед, Панкреатин ЕД/кг	1917,1 (114,5–2972,4)
Полдник, количество жира, г	18,7 (4,80–13,2)
Полдник, Панкреатин, ЕД/кг	762,6(271,0–1468,1)
Ужин, количество жира, г	18,4 (12,62–27,2)
Панкреатин, ЕД/кг	1876,7 (254,0–2450,0)
Прием пищи на ночь	9,2 (4,0–11,6)
Панкреатин, ЕД/кг	592,6 (223,0–1046,0)
Итого, жир	82,6 (64,2–108,2)
Панкреатин ЕД/кг в сутки	8700,0 (5990,0–11700,0)
Панкреатин ЕД/г в сутки	1500,0 (1200,0–2300,0)

В дальнейшем количество жира, употребляемого на прием пищи и дозу панкреатина оценивали дополнительно по возрастным группам (Таблица 31). Анализ показал, что суточное количество граммов жира в пище статистически значимо увеличивается с возрастом с 65,0 грамм в 1-й возрастной группе до 121,3 грамм в 4 –й ($p_{1-4} = 0,000$). В то же время, суточная доза панкреатина, количество единиц липазы, статистически значимо снижается с 10620,0 ЕД/кг в группе 1-2 года до 7000,0 ЕД/кг в группе 10–18 лет ($p_{1-4} = 0,000$) (Рисунки 26, 27).

Аналогичные изменения были получены для каждого из приемов пищи. Доза панкреатина на основные (завтрак, обед, ужин) и дополнительные приемы пищи (2-й завтрак, полдник, перекус на ночь) прогрессивно снижалась с возрастом ($p_{1-4} = 0,000$) (Таблица 39).

Таблица 39 – Доза панкреатина на каждый прием пищи и в сутки по возрастным группам, Ме(Q1–Q3)

Показатель	Группы			
	1 (1-2 года) n = 37	2 (3–5 лет) n = 40	3 (6–9 лет) n = 40	4 (10–18 лет) (м+д) n = 23
1	2	3	4	5
Завтрак, жир, г	10,5 (8,2–14,9)	16,1 (12,5–21,5)	16,9 (11,4–26,0)	20,4 (11,9–30,2)
p	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,000$	$p_{2-3} = 0,7$ $p_{2-4} = 0,005$	$p_{3-4} = 0,6$	$p_{1-4} = 0,003$
Панкреатин, ЕД/кг	1431,0 (1019,0–2715,0)	1479,0 (823,2–2043,0)	1154,4 (772,7–1888,5)	817,0 (422,4–1769,1)
p	$p_{1-2} = 0,5$ $p_{1-3} = 0,053$	$p_{2-3} = 0,3$ $p_{2-4} = 0,005$	$p_{3-4} = 0,3$	$p_{1-4} = 0,01$
Завтрак 2, жир, г	5,0 (0,4–8,6)	5,4 (0,3–9,3)	3,3 (0,0–8,5)	4,0 (0,0–12,0)
p	$p_{1-2} = 0,8$ $p_{1-3} = 0,3$	$p_{2-3} = 0,2$ $p_{2-4} = 0,9$	$p_{3-4} = 0,4$	$p_{1-4} = 0,9$
Панкреатин, ЕД/кг	740,5 (74,0–1476,0)	544,0 (26,5–982,2)	209,6 (76,0–628,0)	142,0 (345,0–548,4)
p	$p_{1-2} = 0,3$ $p_{1-3} = 0,01$	$p_{2-3} = 0,07$ $p_{2-4} = 0,04$	$p_{3-4} = 0,6$	$p_{1-4} = 0,007$
Обед, жир, г	17,2 (11,5–25,2)	22,3 (12,1–32,5)	19,5 (13,9–27,9)	28,7 (17,2–38,5)
p	$p_{1-2} = 0,1$ $p_{1-3} = 0,2$	$p_{2-3} = 0,7$ $p_{2-4} = 0,2$	$p_{3-4} = 0,1$	$p_{1-4} = 0,01$
Панкреатин, ЕД/кг	2572,7 (1731,0–3959,0)	2034,0 (1408,5–3552,3)	1563,0 (828,5–2401,)	1192,5 (706,3–1986,7)
p	$p_{1-2} = 0,1$ $p_{1-3} = 0,001$	$p_{2-3} = 0,02$ $p_{2-4} = 0,001$	$p_{3-4} = 0,2$	$p_{1-4} = 0,000$
Полдник, жир, г	8,4 (5,2–10,3)	8,5(4,8–16)	9,7 (6,33–12,8)	9,7 (3,0–16,9)
p	$p_{1-2} = 0,3$ $p_{1-3} = 0,06$	$p_{2-3} = 0,1$ $p_{2-4} = 0,6$	$p_{3-4} = 0,3$	$p_{1-4} = 0,9$

Продолжение таблицы 39

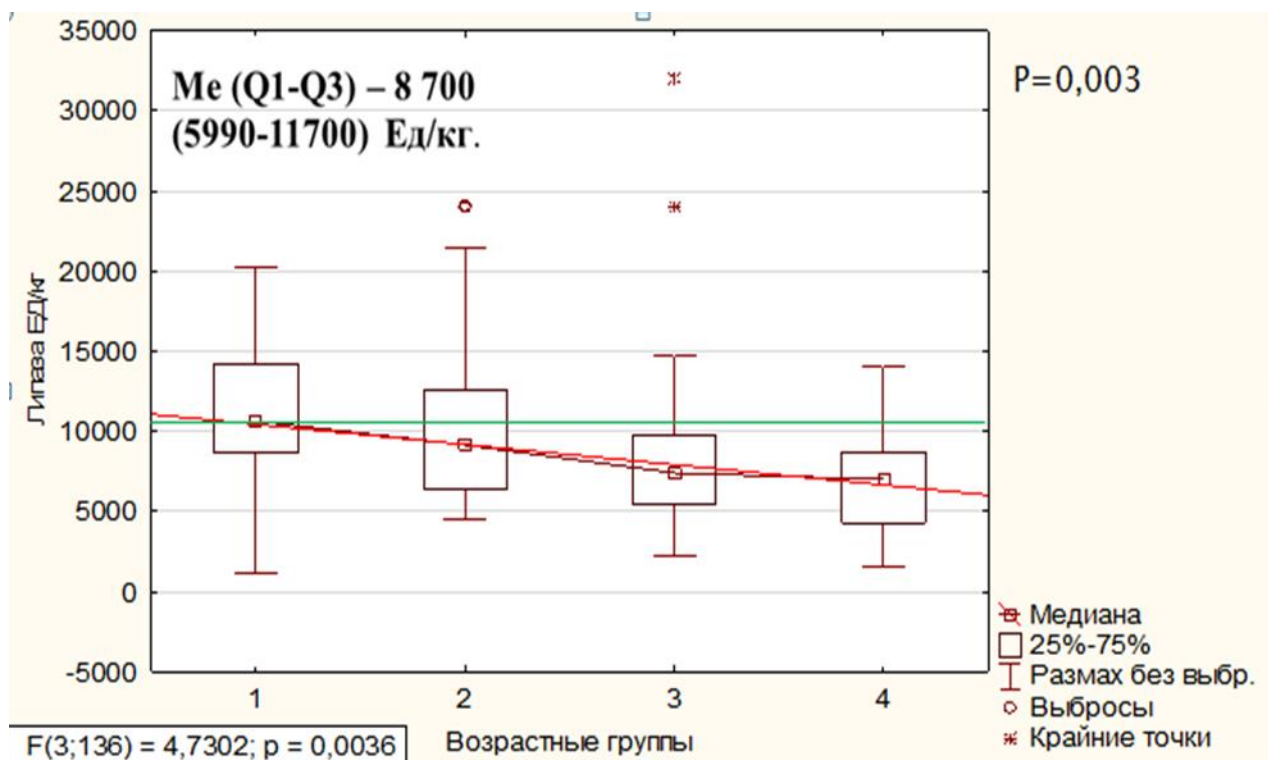
1	2	3	4	5
Панкреатин, ЕД/кг	1031,0 (548,0–1802,0)	441,5 (74,0–821,0)	591,3 (295,5–101)	569,5 (276,6–1192)
p	$p_{1-2} = 0,7$ $p_{1-3} = 0,01$	$p_{2-3} = 0,05$ $p_{2-4} = 0,01$	$p_{3-4} = 0,1$	$p_{1-4} = 0,002$
Ужин, жир, г	13,3 (9,00–17,6)	18,4 (10,5–26,2)	24,1 (15,5–34,2)	24,1 (18,7–30,2)
p	$p_{1-2} = 0,03$ $p_{1-3} = 0,000$	$p_{2-3} = 0,009$ $p_{2-4} = 0,02$	$p_{3-4} = 1,0$	$p_{1-4} = 0,000$
Ужин, ЕД/кг	2434,5 (1382,0–3003,0)	1752 (1119,–2378,3)	1672,9 (970,7–2608,5)	960,7 (787,4–1800,7)
p	$p_{1-2} = 0,1$ $p_{1-3} = 0,2$	$p_{2-3} = 0,8$ $p_{2-4} = 0,009$	$p_{3-4} = 0,03$	$p_{1-4} = 0,004$
Перекус н/н, жир, г	5,9 (3,2–8,0)	6,8 (2,4–9,0)	7,0 (3,2–12,8)	12,8 (6,2–22,3)
p	$p_{1-2} = 0,5$ $p_{1-3} = 0,04$	$p_{2-3} = 0,1$ $p_{2-4} = 0,008$	$p_{3-4} = 1,0$	$p_{1-4} = 0,001$
Панкреатин, ЕД/кг	881,0 (447,0–1542,0)	640,0 (365,0–1213,0)	398,4 (268,–1046,)	654,0 (430,0–947,4)
p	$p_{1-2} = 0,3$ $p_{1-3} = 0,05$	$p_{2-3} = 0,2$ $p_{2-4} = 0,4$	$p_{3-4} = 0,1$	$p_{1-4} = 0,1$
Итого, жир, г	64,9 (50,2–77,5)	85,6 (69,1–108,1)	83,3 (66,0–125,6)	104,5 (93,9–141,7)
p	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,05$	$p_{2-3} = 0,6$ $p_{2-4} = 0,005$	$p_{3-4} = 0,03$	$p_{1-4} = 0,000$
Панкреатин, ЕД/кг в сутки	10620,0 (8700,0–14192,5)	9150,0 (6446,1–2612,7)	7450,0 (5350,–9700,0)	7000,0 (4300,0–8450,0)
p	$p_{1-2} = 0,3$ $p_{1-3} = 0,008$	$p_{2-3} = 0,02$ $p_{2-4} = 0,005$	$p_{3-4} = 0,3$	$p_{1-4} = 0,000$
Панкреатин, ЕД/г в сутки	1800,0 (1200,0–2500,0)	1500,0 (1200,0–2000,0)	1500,0 (1200,0–2300,0)	1500,0 (1000,0–2500,0)
p	$p_{1-2} = 0,2$ $p_{1-3} = 0,25$	$p_{2-3} = 0,9$ $p_{2-4} = 0,6$	$p_{3-4} = 0,6$	$p_{1-4} = 0,48$
Примечание: p – по критерию Манна – Уитни, н/н – на ночь, ЕД/кг – доза панкреатина на килограмм массы тела, по липазе, ЕД/г – доза панкреатина на грамм потребляемого жира по липазе				

Доза панкреатина на основные приемы пищи приближалась к нижней границе рекомендуемых значений, особенно у детей 4-й (10–18 лет) возрастной группы (Рисунки 28–31).

На дополнительные приемы пищи (2 завтрак, полдник, перекус, перекус на ночь) потребление панкреатина было меньше, рекомендуемой нормы во всех возрастных подгруппах (Рисунки 32–35).

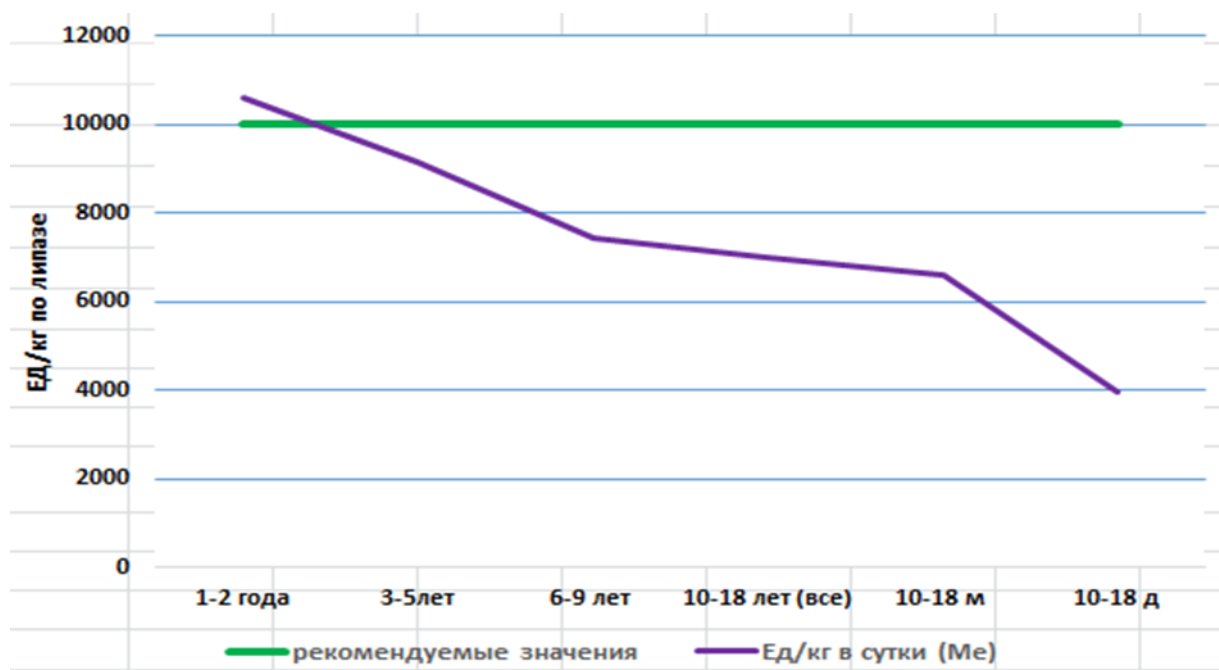
Анализ дозы панкреатина, ЕД/г жира по липазе в сутки (Таблица 39) не показал статистической разницы между возрастными группами. Так, дети 1-й возрастной группы (1-2 года) получали 1800,0 ЕД/г, 4-й – 1500,0 ЕД/г ($p > 0,05$).

Дозы панкреатина при расчете на грамм жира в пище также находились ниже рекомендуемых значений во всех возрастных подгруппах (Рисунок 36).



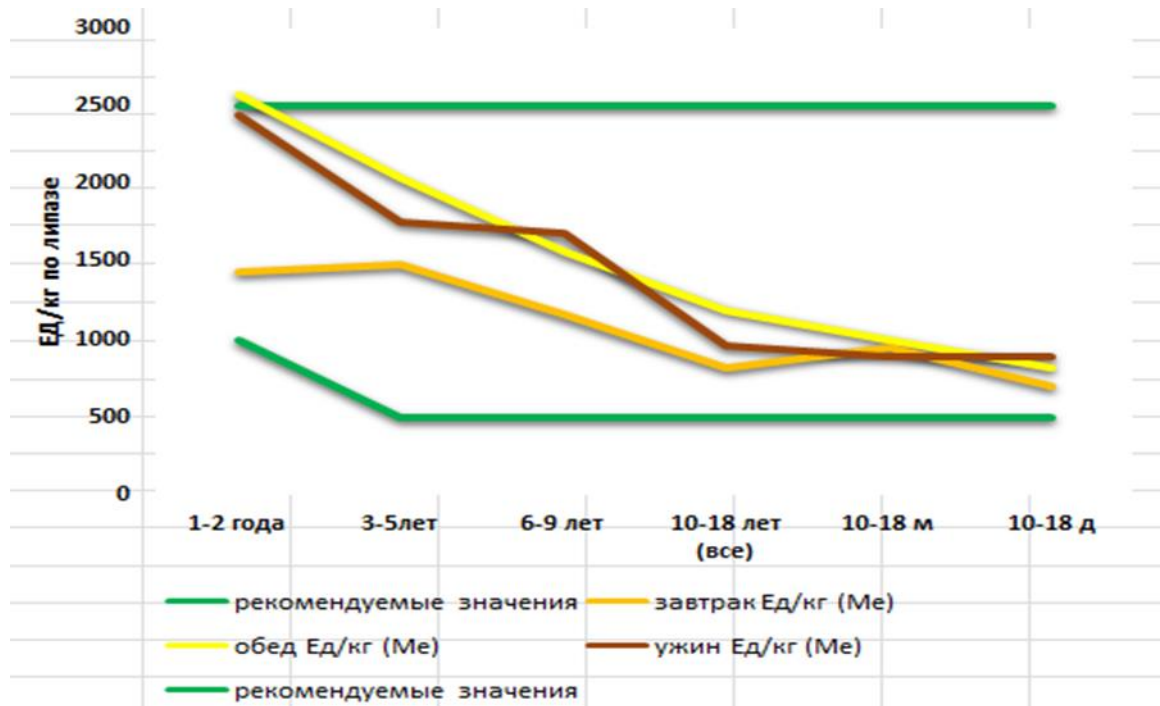
Примечание: Зеленые линии – рекомендуемые значения

Рисунок 26 – Медиана дозы панкреатина (ЕД/кг) в возрастных группах



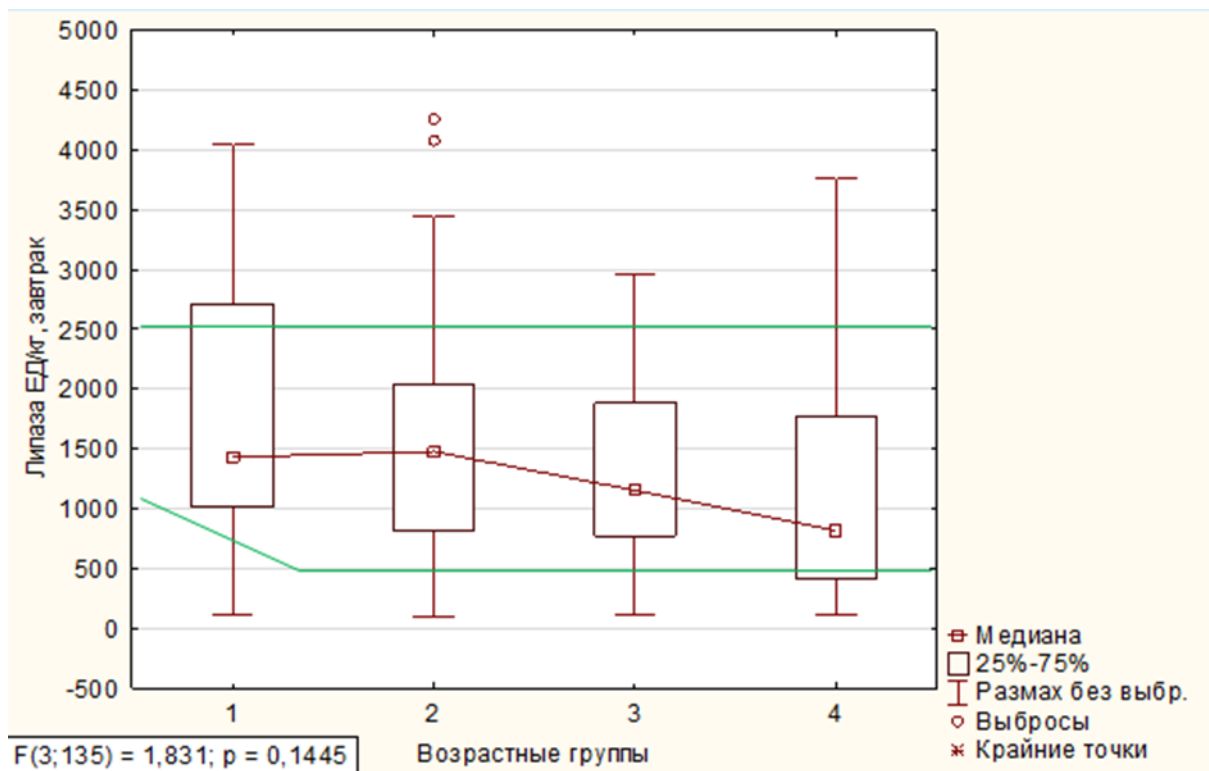
Примечание: Зеленые линии – рекомендуемые значения

Рисунок 27 – Изменение дозы панкреатина (ЕД/кг) с возрастом



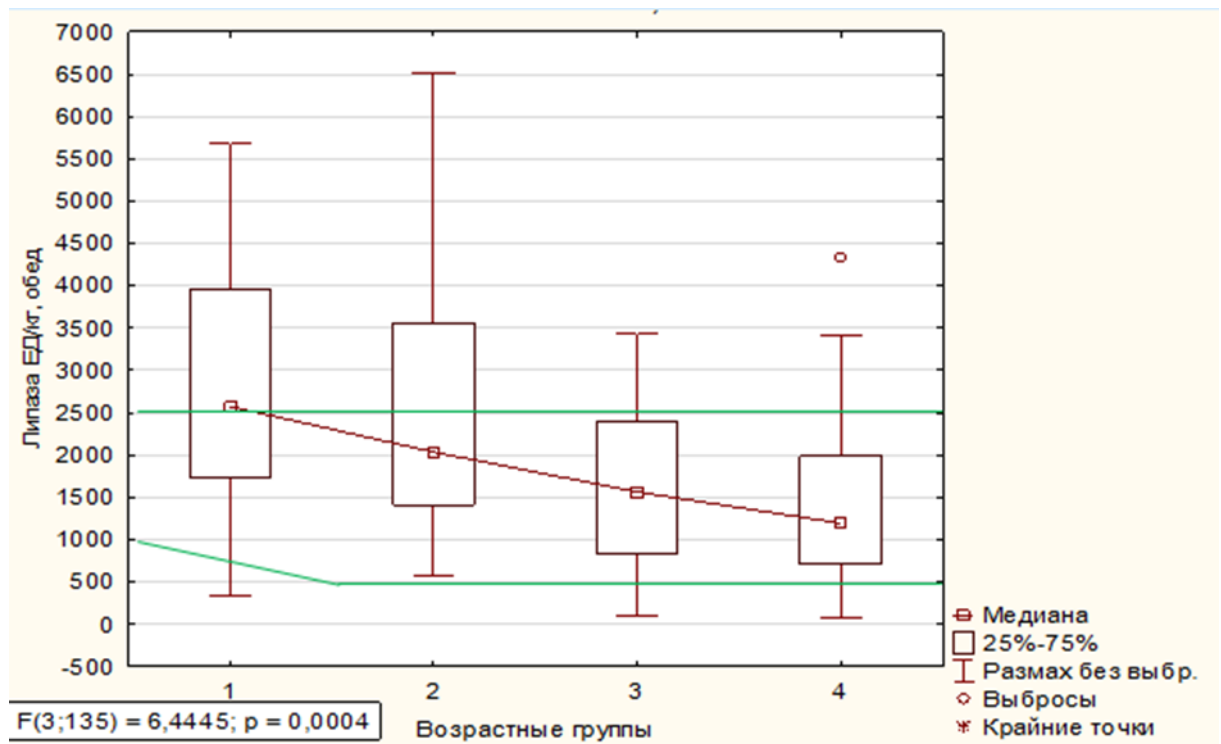
Примечание: Зеленые линии – рекомендуемые значения

Рисунок 28 – Изменение дозы панкреатина (ЕД/кг) на основные приемы пищи



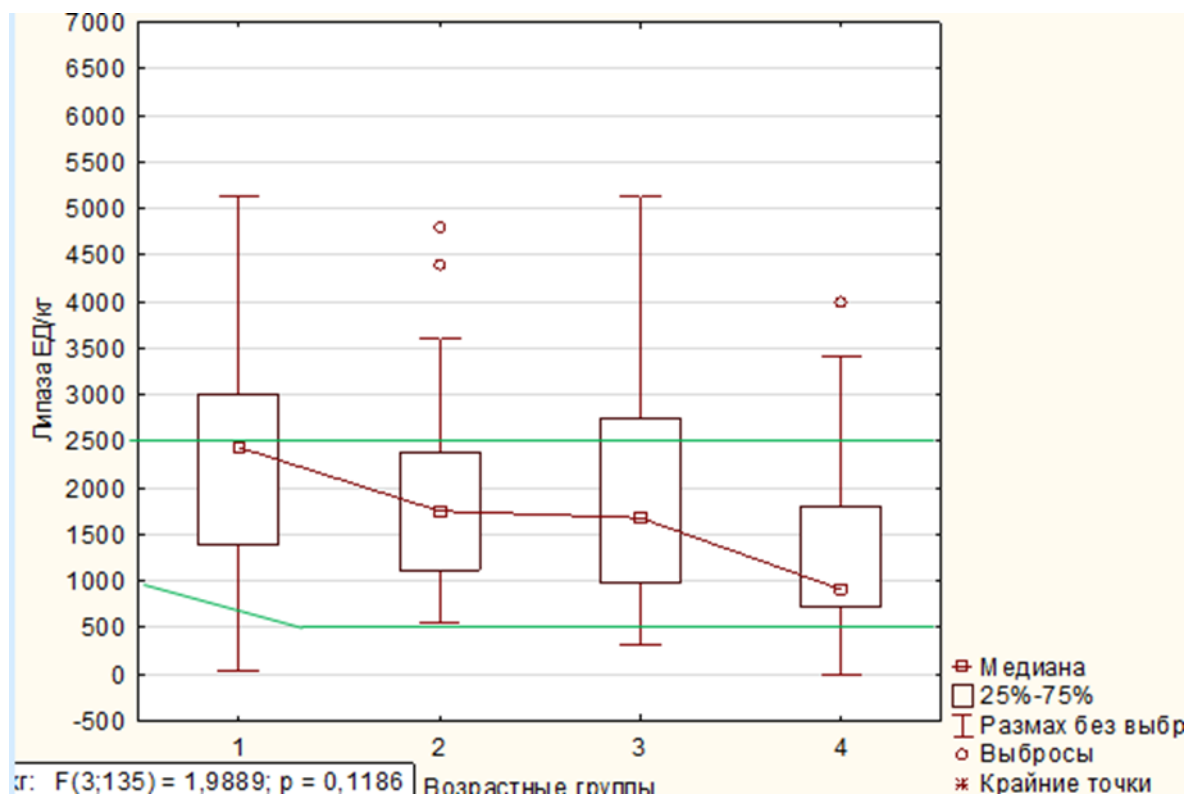
Примечание: Зеленые линии – рекомендуемые значения

Рисунок 29 – Медиана дозы панкреатина на завтрак (ЕД/кг) в возрастных группах



Примечание: Зеленые линии – рекомендуемые значения

Рисунок 30 – Медиана дозы панкреатина на обед (ЕД/кг) в возрастных группах



Примечание: Зеленые линии – рекомендуемые значения

Рисунок 31 – Медиана дозы панкреатина на ужин (ЕД/кг) в возрастных группах

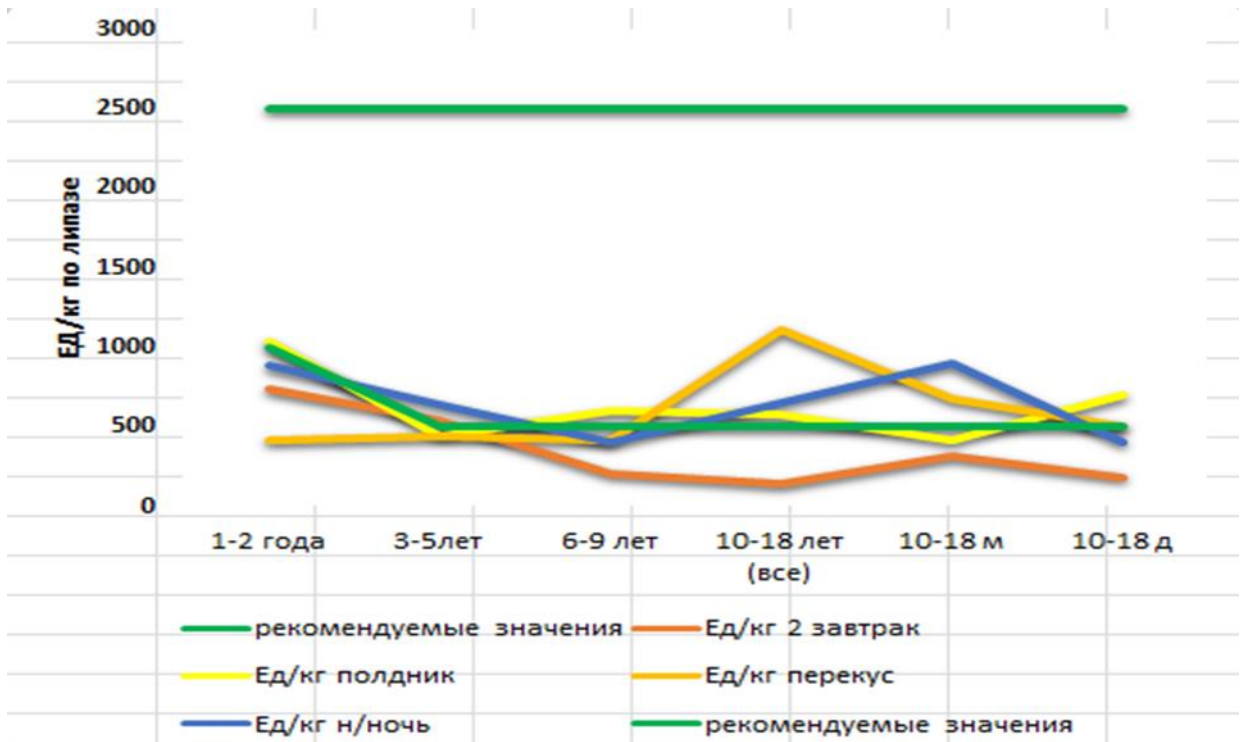
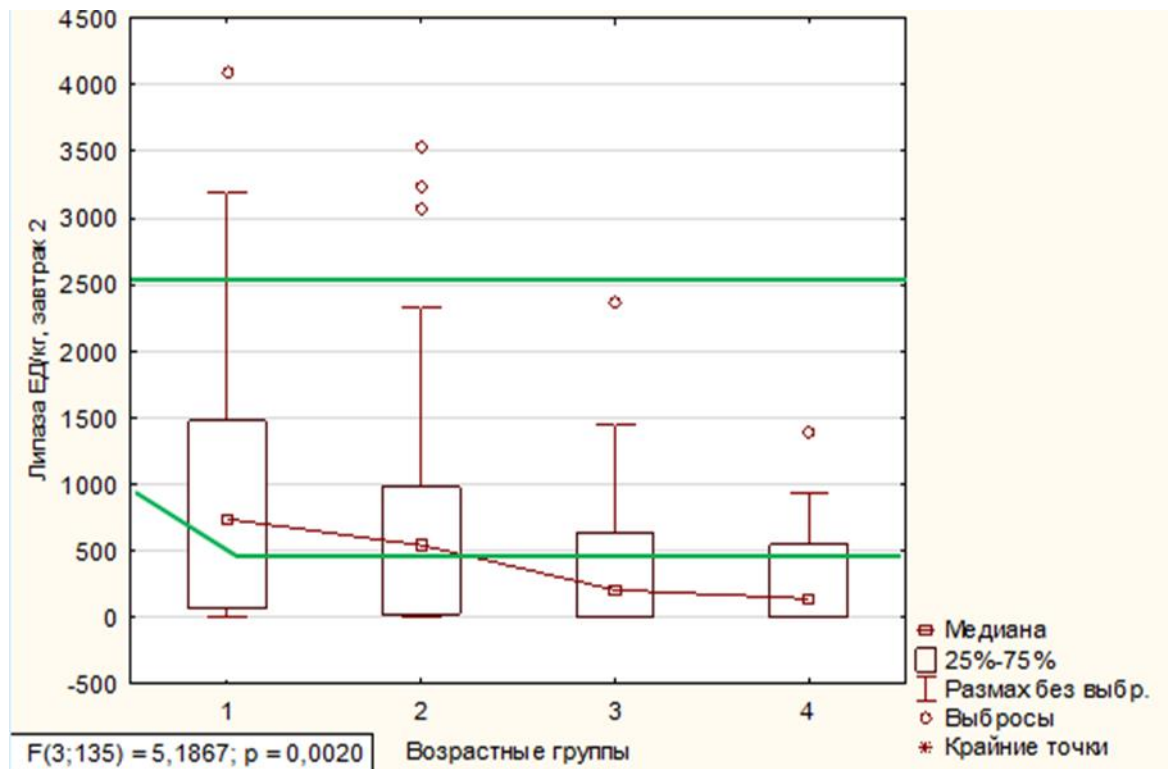
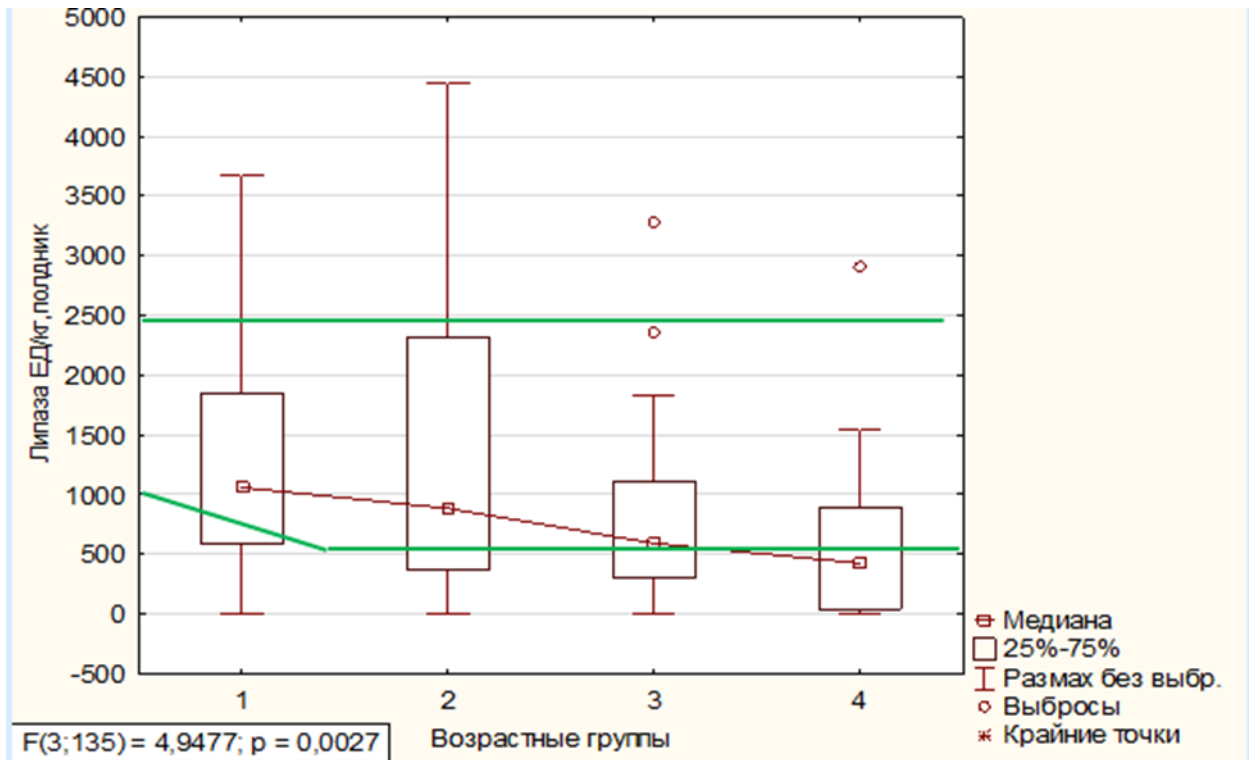


Рисунок 32 – Изменение дозы панкреатина (ЕД/кг) на дополнительные приемы пищи



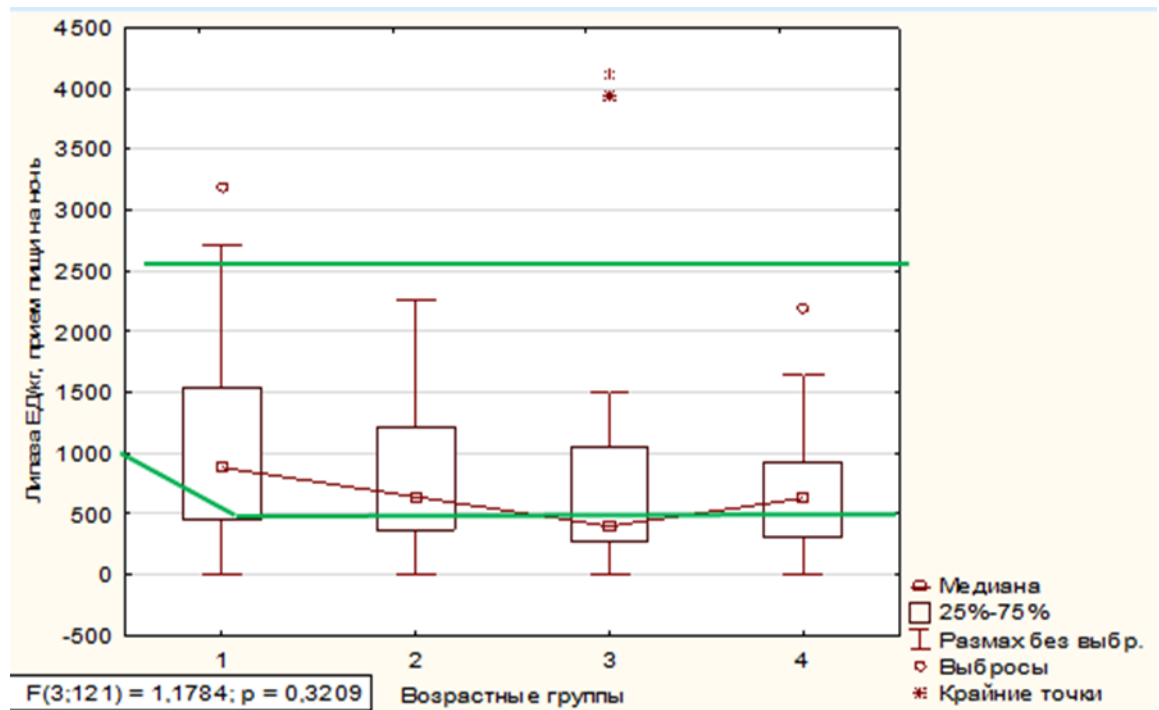
Примечание: Зеленые линии – рекомендуемые значения

Рисунок 33 – Медиана дозы панкреатина на завтрак 2 (ЕД/кг) в возрастных группах



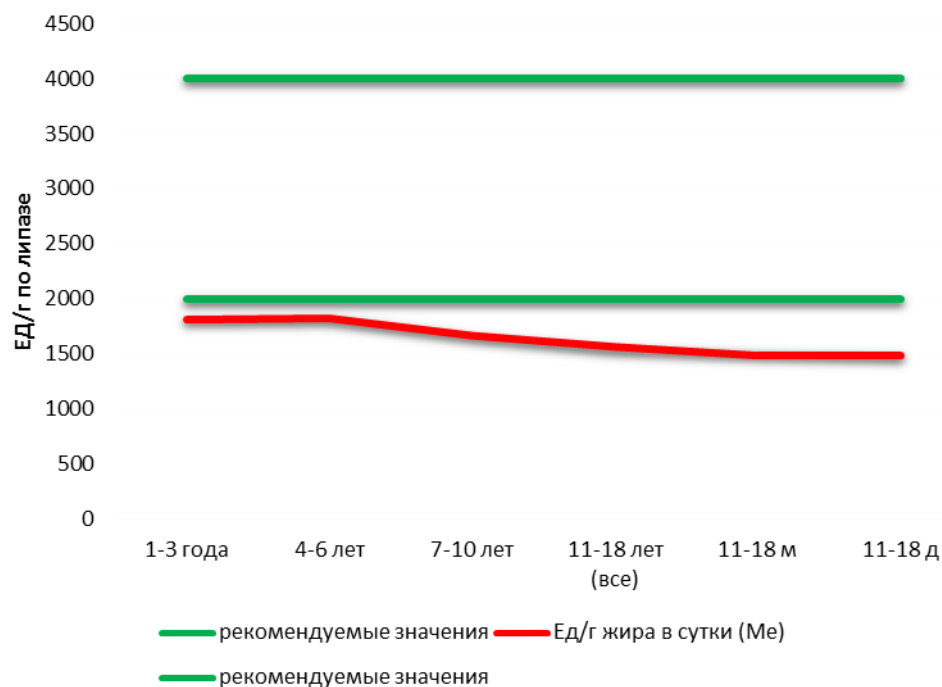
Примечание: Зеленые линии – рекомендуемые значения

Рисунок 34 – Медиана дозы панкреатина на полдник (ЕД/кг) в возрастных группах



Примечание: Зеленые линии – рекомендуемые значения

Рисунок 35 – Медиана дозы панкреатина на прием пищи на ночь (ЕД/кг) в возрастных группах



Примечание: Зеленые линии – рекомендуемые значения

Рисунок 36 – Доза панкреатина ЕД/г в возрастных группах

Было выявлено, что у 26,4% детей суточная доза липазы составляла более 10000 ЕД/кг (верхний референсный предел при назначении ЕД/кг согласно инструкции к панкреатину, европейским и отечественным рекомендациям). Из них 16,0% составили дети до 5 лет. И только в 1% случаев дети получали панкреатин больше 4000 ЕД липазы на 1 г жира (верхний референсный предел при назначении ЕД /г согласно инструкции к панкреатинам, европейским и отечественным рекомендациям). При этом дети с недостаточностью питания составили 5 человек (14%). Все дети получали данную дозу от 3 месяцев до 18 месяцев, отмечена хорошая переносимость у всех больных.

5.2. Оценка потребления дозы панкреатина у детей с разным нутритивным статусом

Для оценки потребления дозы панкреатина у детей с «низким» и «высоким» нутритивным статусом, дети были разделены на подгруппы по ИМТ Z-критерий. 1-я подгруппа – Z-критерий ≤ -1 , 2-я подгруппа $0 < \text{Z-критерий} < 1$ и 3-я подгруппа Z-критерий ≥ 1 (Таблица 33). Оценивали дозы панкреатина ЕД/кг по липазе в сутки и на каждый прием пищи и ЕД/г жира в сутки.

Возраст детей в первой подгруппе (Ме – 7,8 лет) статистически не отличался от 2-й подгруппы (Ме – 6,4 лет). Дети 1-й и 3-й, а также 2-й и 3-й подгрупп имели значимые различия по возрасту. В этой связи, они не сравнивались между собой по достоверности различий при оценке разницы в количестве жира в пище (так как количество жира увеличивается с возрастом).

Количество потребляемого жира (Таблица 40) на основные и дополнительные приемы пищи не имело статистических отличий в подгруппах с разным нутритивным статусом, кроме приема пищи на ночь, при котором количество потребляемого жира было выше в 1-й подгруппе (дети с низким нутритивным статусом), чем во 2-й ($p_{1-2} = 0,04$). Это можно объяснить стремлением родителей к увеличению калорийности рациона, за счет жира, принимаемого на ночь, у детей, имеющих недостаточную массу тела.

Суточная доза панкреатина и на каждый прием пищи в расчете – ЕД/кг по липазе не имела различий у детей «низким» и «высоким» нутритивным статусом.

Аналогичные результаты были получены для дозы панкреатина при расчете ЕД/г в сутки. Не было отличий по данному показателю между детьми с разным нутритивным статусом.

Таблица 40 – Доза панкреатина в сутки и на разные приемы пищи в подгруппах детей с разным нутритивным статусом, Ме (Q1–Q3)

Показатели	Подгруппы		
	ИМТЗ ≤ -1 , 1-я п/гр	$-1 < \text{ИМТЗ} < 0$, 2-я п/гр	ИМТЗ ≥ 0 , 3-я п/гр
1	2	3	4
Возраст, года / n	8,1 $\pm$ 4,3 / n = 37	6,9 $\pm$ 3,7 / n = 48	4,1 $\pm$ 3,0 / n = 55
Завтрак, жир, г	14,6 (10,5–20,1)	18,1 (12,0–27,4)	12,3 (9,0–19,3)
p	$p_{1-2} = 0,1$		
Панкреатин, ЕД/кг	1274,0 (695,1–1769,9)	1245,1 (809,1–2066,7)	1380,3 (797,3–2180,9)
p	$p_{1-2} = 0,3$	$p_{1-3} = 0,2$	$p_{2-3} = 0,9$
Завтрак 2, жир, г	9,4 (3,4–13,9)	7,4 (5,4–11,7)	6,3 (1,0–11,4)
p	$p_{1-2} = 0,8$		
Панкреатин, ЕД/кг	810,0 (411,3–1320,3)	548,4 ($\pm$ 241,5–982,8)	428,2 (170,7–1421,6)

Продолжение таблицы 40

1	2	3	4
р	$p_{1-2} = 0,6$	$p_{1-3} = 0,2$	$p_{2-3} = 0,7$
Обед, жир, г	25,2 (14,5– 34,3)	21,0 (11,5– 29,2)	18,2 (12,3–27,5)
р	$P_{1-2} = 0,2$		
Панкреатин, ЕД/кг	1805,5 (1192,2–2553,4)	1601,1 (724,8–2964,2)	2095,4 (1258,8–3245,8)
р	$p_{1-2} = 0,6$	$p_{1-3} = 0,4$	$p_{2-3} = 0,6$
Полдник, жир, г	9,7 (6,3–14,7)	9,9 (6,36–16,5)	8,7 (5,9–12,9)
р	$P_{1-2} = 0,6$		
Панкреатин, ЕД/кг	843,2 (452,1–1402,1)	716,0 (379,3 – 1674,3)	916,2 (610,2 –1739,5)
р	$p_{1-2} = 0,4$	$p_{1-3} = 0,2$	$p_{2-3} = 0,3$
ужин, жир, г	20,6 (14,7–24,7)	26,5 (13,7–31,6)	14,9 (11,1–23,1)
р	$p_{1-2} = 0,2$		
Панкреатин, ЕД/кг	1556,8 (1009,7–2133,3)	1764,8 (1007,5–2481,3)	1783,8 (854,3–2735,6)
р	$p_{1-2} = 0,6$	$p_{1-3} = 0,7$	$p_{2-3} = 0,9$
Прием пищи на ночь, жир, г	11,4 (7,6–17,0)	8,2 (5,7–11,8)	5,7 (3,2–8,2)
р	$p_{1-2} = 0,04$		
Панкреатин, ЕД/кг	924,2 (594,8–1462,2)	709,9 (369,3–1135,4)	564,7(355,5– 1024,6)
р	$p_{1-2} = 0,1$; $p_{1-3} = 0,05$ $p_{2-3} = 0,4$		
Итого, жир, г	88,4 (68,8–125,2)	85,3 (71,0–115,0)	72,4 (56,7–100,8)
Р	$p_{1-2} = 0,9$		
Панкреатин, ЕД/кг в сутки	8500,0 (6797,0–11100,0)	8575,0 (5425,0–11700,0)	9500,0 (6250,0–12233,3)
р	$p_{1-2} = 0,1$	$p_{1-3} = 0,3$	$p_{2-3} = 0,9$
Панкреатин, ЕД/г в сутки	1500 (1300,0–2000,0)	1500,0 (1100,0–2500,0)	1800,0 (1200,0–2500,0)
Р	$p_{1-2} = 0,6$	$p_{2-3} = 0,5$	$p_{1-3} = 0,5$
Примечание: р – по критерию Манна – Уитни, н/н – на ночь, ЕД/кг – доза панкреатина по липазе на килограмм массы тела, ЕД/г – доза панкреатина по липазе на грамм потребляемого жира			

Для оценки потребления панкреатина у детей с разным нутритивным статусом по росту, дети были разделены на 3 подгруппы по росту (Z-критерий) (Таблица 34). 1-я подгруппа – Z-критерий ≤ -1 , 2-я подгруппа $-1 < \text{Z-критерий} < 0$, 3-я подгруппа – рост $Z \geq 0$. Анализ таблицы N 40 показал, что по количеству потреб-

ляемого жира на основные и дополнительные приемы пищи дети из разных подгрупп не имели статистически значимой разницы.

При анализе дозы панкреатина ЕД/кг, по липазе массы тела было выявлено, что дети из 1-й подгруппы ($ИМТЗ \leq -1$) имеют статистически значимо большую дозу панкреатина (ЕД/кг) в сутки и на некоторые приемы пищи по сравнению с детьми из 3-й подгруппы ($ИМТЗ \geq 0$), что отражает лечебную тактику повышения дозы панкреатина при низком нутритивном статусе. Дети из 2-й подгруппы получали статистически значимо большую дозу панкреатина (ЕД/кг, по липазе) в сутки по сравнению с 3-й подгруппой. Так, доза панкреатина в сутки (ЕД/кг, по липазе) в 1-й подгруппе составила 9672,5 ЕД/кг, во 2-й 8778,0 ЕД/кг ($p_{1-2} = 0,2$), в 3-й 7500,0 ЕД/кг ($p_{1-3} = 0,002$, $p_{2-3} = 0,04$).

Доза панкреатина на обед статистически значимо была выше во 2-й подгруппе 2221,5 ЕД/кг, чем 3-ей 1538,8 ЕД/кг ($p_{1-3} = 0,004$). Прием пищи на ночь в 1-й подгруппе составила 924,2 ЕД/кг, 2-й подгруппе 769,2 ЕД/кг ($p_{2-3} = 0,03$), в 3-й подгруппе 430,3 ЕД/кг ($p_{1-3} = 0,002$).

Анализ корреляционной связи оценивали по индексу ранговой корреляции Спирмена. Была выявлена слабая корреляция между количеством потребляемого жира с рационом на завтрак и ужин с массой тела и ростом ($r = 0,4$; $p < 0,05$), общее количество жира с рационом в сутки имело слабую корреляцию с массой тела и ростом ($r = 0,5$; $p < 0,05$). Не было выявлено корреляции по Спирмену между дозой панкреатина ЕД/кг в сутки ($r = -0,3$; $p < 0,05$), а также дозой панкреатина ЕД/г в сутки ($r = 0,01$; $p > 0,05$) с массой тела и ростом.

Таблица 41 – Характеристика дозы панкреатина в подгруппах с разным нутритивным статусом по росту, Ме (Q1–Q3)

Показатели	Подгруппы		
	$Z \leq -1$, 1-я п/гр	$-1 < Z < 0$, 2-я п/гр	$Z \geq 0$, 3-я п/гр
1	2	3	4
Возраст, года; n	5,8±4,1; n = 44	6,5±4,0; n = 51	6,2±4,2; n = 45
Завтрак, жир, г	13,5 (9,4–22,3)	13,9 (10,5–21,5)	16,7 (12,3–24,0)
p	$p_{1-2} = 0,7$	$p_{2-3} = 0,2$	$p_{1-3} = 0,1$

Продолжение таблицы 41

1	2	3	4
Панкреатин, ЕД/кг	1259,5 (779,3–2390,5)	1380,3 (825,0–2028,3)	1092,8 (724,1–1845,6)
p	$p_{1-2} = 0,2$	$p_{1-3} = 0,3$	$p_{2-3} = 0,3$
Завтрак 2, жир, г	5,6 (3,22–9,4)	7,0 (5,4–12,8)	8,0 (3,3–13,7)
p	$p_{1-2} = 0,5$	$p_{1-3} = 0,6$	$p_{2-3} = 0,9$
Панкреатин, ЕД/кг, в сутки	734,6 (172,1–992,1)	807,5 (321,4–1421,6)	415,8 (211,0–1355,3)
p	$p_{1-2} = 0,4$	$p_{2-3} = 0,4$	$p_{1-3} = 0,5$
Обед, жир, г	20,6 (13,4–33,7)	19,7 (12,5–29,6)	19,7 (13,3–28,0)
p	$p_{1-2} = 0,5$	$p_{1-3} = 0,3$	$p_{2-3} = 0,9$
Панкреатин, ЕД/кг, в сутки	2221,5 (1524,9–3396,4)	1613,6 (1114,5–3172,4)	1538,0 (897,5–2435,8)
p	$p_{1-2} = 0,5$	$p_{2-3} = 0,2$	$p_{1-3} = 0,004$
Полдник, жир, г	9,6 (6,5–14,7)	8,4 (4,9–16,6)	9,9 (6,6–13,5)
p	$p_{1-2} = 0,4$	$p_{2-3} = 0,4$	$p_{1-3} = 0,9$
Панкреатин, ЕД/кг, в сутки	1020,1 (560,3–1837,8)	872,7 (450,0–1726,7)	628,4 (345,4–1257,6)
p	$p_{1-2} = 0,2$	$p_{2-3} = 0,5$	$p_{1-3} = 0,4$
Ужин, жир, г	18,0 (12,8–26,0)	19,5 (12,2–28,1)	18,4 (13,7–27,2)
p	$p_{1-2} = 0,4$	$p_{2-3} = 0,9$	$p_{1-3} = 0,5$
Панкреатин, ЕД/кг, в сутки	1785,0 (1241,0–30,63,0)	1800,0 (990,6–2630,0)	1448,2 (859,1–2264,6)
p	$p_{1-2} = 0,6$	$p_{2-3} = 0,1$	$p_{1-3} = 0,3$
Прием пищи на ночь, жир, г	8,6 (6,1–13,7)	7,8 (4,2–12,0)	6,4 (4,5–8,8)
p	$p_{1-2} = 0,6$	$p_{2-3} = 0,2$	$p_{1-3} = 0,1$
Панкреатин, ЕД/кг, в сутки	924,2 (713,6–1462,2)	769,2 (376,2–1220,4)	430,3 (274,2–693,3)
p	$p_{1-2} = 0,4$	$p_{2-3} = 0,03$	$p_{1-3} = 0,005$
Итого, жир, г	81,7 (65,5–104,5)	82,6 (65,5–108,8)	83,8 (61,6–106,6)
p	$p_{1-2} = 0,9$	$p_{2-3} = 0,7$	$p_{1-3} = 0,8$

Примечание: p – по критерию Манна – Уитни, ЕД/кг – доза панкреатина по липазе на килограмм массы тела, ЕД/г – доза панкреатина по липазе на грамм потребляемого жира

Резюме

Таким образом, при исследовании адекватности дозы панкреатина при сравнении двух методов расчета было показано, что расчеты панкреатина на фактическое потребление жира не совпадают с эмпирическими методами в 95% случаев и требуют коррекции. Дети с панкреатической недостаточностью имели статистически значимое увеличение потребления количества жиров в рационе с возрастом с 65,0 грамм в 1-й возрастной подгруппе до 121,3 грамм в сутки в 4-й ($p_{1-4} = 0,000$). Однако количество панкреатических ферментов статистически значимо уменьшалось с возрастом с 10620,0 ЕД/кг в 1-й группе до 7000,0 ЕД/кг в 4-й группе ($p_{1-4} = 0,000$). При сравнении с рекомендуемыми дозами панкреатина при МВ исследование показало, что дозы на основные приемы пищи прогрессивно снижались с возрастом. К 18 годам они находились на нижней границе рекомендуемой нормы.

Дозы панкреатических ферментов на дополнительные приемы пищи были ниже референсных пределов, начиная с раннего возраста. Эти данные свидетельствуют о том, что эмпирический метод расчета ферментов не позволяет рассчитать адекватную дозу. При этом количество жира, потребляемое на основной и дополнительные приемы пищи, были сопоставимы, таким образом, доза панкреатина на «перекусы» оказывается недостаточной.

Дети с разным нутритивным статусом по ИМТ Z-критерию не имели статистических различий по потреблению жиров в рационе (за исключением приема пищи на ночь у детей с низким нутритивным статусом) и дозам ферментных панкреатических препаратов. Выявлены статистически значимые различия в дозе липазы ЕД/кг массы тела в сутки и на некоторые приемы пищи, между подгруппами детей с разным нутритивным статусом по росту (Z-критерий).

Глава 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА К КОРРЕКЦИИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА

6.1. Алгоритм коррекции нутритивного статуса

Оценку эффективности индивидуальной нутритивной коррекции нутритивного статуса проводили у 120 детей, завершивших исследование.

Клинико-лабораторная характеристика групп представлена в главе Материалы и методы, в Таблицах 5–8.

Эффективность терапии во всех возрастных группах оценивали по клиническим критериям – улучшению нутритивного статуса (антропометрические показатели) и купированию кишечного синдрома (бальная оценка, Таблица 3, Материалы и методы). В группах 3 и 4 дополнительно по функции легких.

На первом этапе (Рисунок 37) определяли нутритивный статус с использованием разработанной компьютерной программы.

На втором этапе (Рисунок 38) проводили оценку индивидуальной потребности в энергетической ценности. С этой целью эмпирически были введены корректирующие коэффициенты (Таблица 12, Материалы и методы).

Обследование питания (МВ) 000000015 от 17.05.2016 0:24:31

Провести и закрыть | Записать | Нутритивный статус | Расчет ферментной поддержки | Провести | Итоги

Общие сведения | Потребление | Норма | Прочая антропометрия | Анализы | Служебные

Пациент: Пациент | Стационарный: ☐

Дата обследования: 17.05.2016 | Возраст: 4,40 | 4 года 4 мес.

Рост, см: 101,00 | Вес, кг: 16,300 | ИМТ: 15,98 | % откл.: 4,40 | норма

Нормативы ВОЗ по росту/весу детей (до 19 лет, по весу до 10 лет)

	Значение	Норма	Процентиль	Z-score	Комментарий
Рост	101,0	106	13	-1,1	сниженное значение
Масса тела	16,3	17,1	36	-0,4	норма
ИМТ	16,0	15,3	70	0,5	норма
Масса по росту	16,3				

БЭН: Нет | Острая | Хроническая | Степень: 0 ?

Расчет потребности в энергии

Правило расчета ВОО: Физ. потребность в энергии из т.5.4 НФП-2008 | физ. потребность: 1 800 ккал

Фактор активности: Нормальный вес | Коэффициент: 1,2

Фактор дефицита массы: | Коэффициент: 0,0

Итого повышающий коэффициент =: 1,000 | Потребность в энергии (ДРЭ): 2 160 ккал

Рисунок 37 – Этап №1 – Оценка нутритивного статуса

Обследование питания (МВ) 000000015 от 17.05.2016 0:24:31

Провести и закрыть Записать Нутритивный статус Расчет ферментной поддержки Провести Итоги

Общие сведения Потребление Норма Прочая антропометрия Анализы Служебные

Пациент: Пациент Стационарный: ☐

Дата обследования: 17.05.2016 Возраст: 4,40 4 года 4 мес.

Рост, см: 101,00 Вес, кг: 16,300 ИМТ: 15,98 % откл.: 4,40 норма

☒ Нормативы ВОЗ по росту/весу детей (до 19 лет, по весу до 10 лет)

	Значение	Норма	Процентиль	Z-score	Комментарий
Рост	101,0	106	13	-1,1	сниженное значение
Масса тела	16,3	17,1	36	-0,4	норма
ИМТ	16,0	15,3	70	0,5	норма
Масса по росту	16,3				

БЭН: ☒ Нет ☐ Острая ☐ Хроническая Степень: 0 2

Расчет потребности в энергии

Правило расчета ВОО: Физ. потребность в энергии из т.5.4 НФП-2008 физ. потребность: 1 800 ккал

Фактор активности: Нормальный вес Коэффициент: 1,2

Фактор дефицита массы: Коэффициент: 0,0

Итого повышающий коэффициент =: 1,000 Потребность в энергии (ДРЭ): 2 160 ккал

Рисунок 38 – Этап № 2 – Оценка индивидуальной потребности в энергетической ценности

На третьем этапе после введения данных рациона питания пациентов (3-дневное анкетирование) оценивали фактическое питание, баланс макронутриентов, пищевое поведение и пищевую толерантность ребенка.

На четвертом этапе (Рисунок 39) определяли адекватность ферментной терапии в ЕД/кг массы тела и ЕД/г жира в пище в сутки и на каждый ее прием.

Дозу панкреатина считали адекватной, при сочетании нескольких критериев: нормальные темпы физического развития, отсутствие нейтрального жира в кале по данным копрологии, частота стула в сутки не более 3 раз для детей младшего возраста и не более 2 раз для старшего возраста, характер стула – оценивали по шкале Бристоль. Исключение составляли случаи, когда доза панкреатина, ранее была повышена и приближалась к максимальной по расчету ЕД/г жира в пище, то есть 3000–4000 ЕД/г жира в пище. При неэффективности данной дозы, без изме-

нения ее, назначались препараты – блокаторы протонной помпы, антацидные препараты.

Российский центр диагностики и лечения муковисцидоза

Расчет ферментной поддержки

Пациент: _____ № _____
 Дата: **Пациент** Возраст: **4 года 4 мес.** амбулаторный

Оценка роста и массы по нормативам ВОЗ

Показатель	Фактически	Норма	% откл.	Процентиль	Z-score	Оценка
Масса тела	16,3	17,1	-5	35	-0,4	норма
Рост	101	105	-5	13	+1,1	сниженное значение
ИМТ	15,98	15,3	4,4	70	0,5	норма
Масса по рос	16,3					

Расчет потребности в энергии

Величина основного обмена: **1 800** ккал Потребность в энергии: **2 160** ккал

Потребление продуктов

Прием пищи	Продукт	Вес, г	Прием пищи	Продукт	Вес, г
Завтрак	Сыр твердый Костромской	10	Обед	Суп картофельный на мясном	200
Завтрак	Каша гречневая молочная жидкая	200	Обед	Хлеб белый	20
Завтрак	Нутризи Стандарт	100	Полдник	Йогурт 3,2% жирности	200
Завтрак	Хлеб белый	20	Полдник	Творог мягкий диетический 4,0	100
Завтрак	Масло сливочное	10	Полдник	Банан	100
Завтрак	Колбаса вареная	20	Ужин	Масло подсолнечное	10
перекус 1	Молоко пастеризованное 3,2% жирности	200	Ужин	Картофель отварной по 1-205	150
перекус 1	Нутризи Стандарт	100	Ужин	Салат из капусты белокачанной	70
перекус 1	Булка оладная	100	Ужин	Котлета мясная рубленая паров	150
Обед	Масло подсолнечное	10	Ужин	Масло сливочное	10
Обед	Кролик отварной по 2-5	100	на ночь	Кефир 3,2% жирности	200

Основные пищевые вещества: Белки **128** Жиры **119** Углеводы **207** Калорийность **2 415**

Расчет по суточному потреблению жира

119,01 X **2 000** = **238 020**
 Жиры, г Коэфф. Единиц

Справочно: **14 003** Ед/г
 Справочно: единиц на 1 кг массы тела

В расчете на капсулы

по **10 000** ед **23,8** шт.

Расчет капсул по приемам пищи

Прием пищи	Жир	Без СЦГ	Единиц	10 000
Завтрак	26	26	51 020	5,5
перекус 1	15	15	30 600	3,5
Обед	21	21	42 800	4,5
Полдник	11	11	21 800	2,5
Ужин	39	39	78 940	8
на ночь	6	6	12 800	1,5
Всего	119	119	238 020	25,5

Рисунок 39 – Этап № 4 – Оценка адекватности ферментной терапии

Повышение энергетической ценности и дозы ферментов не превышало 10–30% от должного, в связи с трудностью восполнения дефицита энергетической ценности пероральным путем более 30% при первом визите. Всем детям без исключения проводили коррекцию (перераспределение) суточной дозы панкреатина, с учетом фактического содержания жира в каждом приеме пищи. Эталонными значениями при оценке потребности в энергетической ценности, балансе основных пищевых веществ служили рекомендации экспертных сообществ по питанию и ферментной терапии детей с МВ, 2016–2017гг [2].

На пятом этапе (Рисунок 40) анализировали баланс макронутриентов.

Российский центр диагностики и лечения муковисцидоза

Нутритивный статус

Пациент **Пациент** амбулаторный № _____
 Дата **25 декабря 2011 г.** Дата рождения **25 декабря 2011 г.** Возраст **4 года 4 мес.**
 Масса тела **16,3** Рост **101** ИМТ **15,98** 4,4 %

Расчет потребности в энергии
 Основной обмен **1 800** ккал *Расчет по: Физ. потребности в энергии из м. 5.4 НБП-2008
 Фактор активности **Нормальный вес**
 Дефицит массы **Кoeffициент 1** Потребность в энергии **2 160**

Оценка роста и массы по нормативам ВОЗ

Показатель	Значение	Норма	% откл.	Процентиль	Z-score	Оценка
Масса тел	16,3	17,1	-5	36	-0,4	норма
Рост	101	106	-5	13	-1,1	сниженное значение
ИМТ	15,98	15,3	4,4	70	0,5	норма
Вес/рост	16,3					

Потребление продуктов

Прием	Продукт	Вес, г	Прием	Продукт	Вес, г
Завтрак	Нутриэн Стандарт	100	Обед	Масло подсолнечное	10
Завтрак	Масло сливочное	10	Полдник	Творог мягкий диетический 4,0% жирности	100
Завтрак	Колбаса вареная	20	Полдник	Йогурт 3,2% жирности	200
Завтрак	Каша гречневая молочная жидкая	200	Полдник	Банан	100
Завтрак	Хлеб белый	20	Ужин	Масло подсолнечное	10
Завтрак	Сыр твердый Костромской	10	Ужин	Салат из капусты белокочанной с растительным маслом	70
Перекус 1	Нутриэн Стандарт	100	Ужин	Картофель отварной по 1-206	150
Перекус 1	Булка содовая	100	Ужин	Масло сливочное	10
Перекус 1	Молоко пастеризованное 3,2% жирности	200	Ужин	Колбаса мясная рубленая паровая	150
Обед	Кролик отварной по 2-6	100	на ночь	Кефир 3,2% жирности	200
Обед	Хлеб белый	20	на ночь	Нутриэн Стандарт	100
Обед	Суп картофельный на мясной бульоне со сметаной	200			

Баланс основных нутриентов (1 : 1 : 4)

Белки	132,2	Жиры	122,6	Углеводы	220,3
Белки	132,2	Жиры	122,6	Углеводы	220,3

Структура калорийности 17:40:43

Белки	21,0 %	Жиры	43,9 %	Углеводы	35,1 %
Белки	21,0 %	Жиры	43,9 %	Углеводы	35,1 %

Значения нутриентов относительно норм

Нутриент	Ед. изм.	Значение	Норма	% ДЗ	% ккал	↓ ↑	Примечание
Калорийность	ккал	2 514,9	1 800	140			
Белок	г	132,2	54	245	21		высокое
Жиры	г	122,6	60	204	44		высокое
Глюкоз	г	16,2					
Глюкоз-5	г	1,9					
Глюкоз-3	г	0,2					
Холестерин	мг	152,3					
Сахар	г	8,0					
Крахмал	г	65,7					
Углеводам	г	220,3	261	84	35		низкое
Глиц. волокна	г	0,3					
Натрий	мг	1 581,9	700	226			высокое
Калий	мг	1 298,6	600	216			высокое
Кальций	мг	2 567,3	900	285			высокое
Магний	мг	367,7	200	184			высокое
Фосфор	мг	1 694,9	800	212			высокое
Железо	мг	13,6	10	136			высокое
Витамин А	мг	181,1	500	36			низкое
Витамин В1	мг	1,1	0,9	122			низкое
Витамин В2	мг	2,2	1	216			высокое
Витамин Е	мг	3,2	11	29			низкое

Рисунок 40 – Этап № 5 – Оценка баланса макронутриентов

На основании всех показателей определяли тактику нутритивной коррекции (Рисунок 41):

1) детям, не имеющим нарушений нутритивного статуса, дефицита энергетической ценности (в сравнении с индивидуальной потребностью), а также баланса макронутриентов, проводили перераспределение суточной дозы панкреатина на каждый прием пищи, с помощью метода расчета – ЕД липазы на грамм жира в пище (Рисунок 39). При этом рацион питания не меняли;

2) детям, имеющим нутритивный дефицит, без дефицита энергетической ценности и макронутриентов, проводили коррекцию ферментной терапии с увеличением дозы панкреатина в сутки (ЕД липазы на кг массы тела) и ее перераспределением (ЕД липазы на грамм жира) на каждый прием пищи;

3) детям, имеющим сочетанный дефицит энергетический ценности и нутритивного статуса, проводили коррекцию питания с увеличением калорийности рациона, увеличением суточной дозы панкреатина и ее перераспределением, с по-

мощью метода расчёта ЕД/г жира в пище, а также, при необходимости, использовали, блокаторы протонной помпы, антацидные препараты;

4) всем детям, имеющим дисбаланс макронутриентов, оптимизировали их процентное соотношение в рационе.

Коррекцию диеты проводили путем составления индивидуального рациона питания, с учетом пищевой толерантности и пищевых привычек пациента. Для восполнения дефицита калорий, макронутриентов и использовали введение и/или увеличение объема блюд и продуктов, из тех, которые употреблял пациент. Использовали метод поведенческой терапии (обучение родителей пациентов правильному рациональному питанию). При невозможности восполнить рацион за счет натуральных продуктов, использовали специализированные продукты для лечебного диетического питания.



Рисунок 41 – Алгоритм индивидуализированной коррекции нутритивного статуса

6.2. Оценка эффективности индивидуализированного подхода коррекции нутритивного статуса

Динамика потребления суточной энергетической ценности и макронутриентов через 3 месяца наблюдения (Таблица 42) показала, что процент увеличения калорийности составил от 13 до 24% от исходного уровня. Потребление белка в граммах увеличилось на 16–28%, жира от 6 до 25%, углеводов от 8 до 32%. Наиболее выраженными были изменения потребления макронутриентов в расчете на кг массы тела. Баланс макронутриентов в результате коррекции приближался к рекомендуемой норме. Однако, абсолютной точности не достигал. Это обусловлено сложностью коррекции в связи с особенностями пищевого поведения и пищевых пристрастий ребенка. Между тем, большой разброс значений дельты (Δ) между группами демонстрирует индивидуальный подход.

Таблица 42 – Динамика потребления энергетической ценности и макронутриентов (1-2-й визит, 3 месяца наблюдения)

Показатель	Группы							
	1 (1-2 г.)		2 (3-5 л.)		3 (6-9 л.)		4 (10-18 л.)	
До/после коррекции	До/после	Δ %	До/после	Δ %	До/после	Δ %	До/после	Δ %
ЭЦ, ккал/сутки	1336/1589	253/18%	1834/2077	243/13%	2147/2580	433/20%	2772/3455	678/24%
Белки, г/сутки	56/72	16/28%	72/84	12/16%	85/105	20/23%	115/145	30/26%
Белки, г/кг	5,2/6,3	1,1/20%	4,3/5,1	0,8/18%	3,5/4,5	1/28%	2,4/3,4	1/41%
Белки, %	16/18	2/12%	15/16	1/6%	16/17	1/6%	16/17	1/6%
Жиры, г/сутки	56,8/71,5	14,7/25%	91,7/97,5	5,8/6%	96/119	23/24%	138/168	30/21%
Жиры, г/кг	5,3/6,3	1/20%	5,3/5,9	0,4/7%	4,0/5,0	1/25%	3,3/3,9	0,5/15%
Жиры, %	39/41	3/7%	42/43	1/2%	40/40	0	43/41	2/4%
Углеводы, г/сутки	159/176	17/10%	194/211	17/8%	237/267	30/12%	250/331	81/32%
Углеводы, г/кг	14/15	1/7%	12/13	1/8%	10/11	1/10%	6/8	2/33
Углеводы, %	41/45	4 / 9%	41/40	1/2%	44/43	-1/2%	40/42	2/5%

Примечание: ЭЦ – энергетическая ценность фактического питания, г/кг – в расчете грамм на кг идеальной массы тела, % – процент от суточной ЭЦ

Динамика симптомов кишечного синдрома у детей основной и группы сравнения представлена в Таблицах 43 и 44.

Таблица 43 – Динамика кишечного синдрома в 1-й и 2-й возрастных группах (1-й, 2-й визиты)

Возрастная группа		1 (1-2 года)		2 (3–5 лет)	
		Основная, n = 20	Сравнения, n = 10	Основная, n = 20	Сравнения, n = 9
Кишечный синдром (баллы), среднее	Визит	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD
	1	2,7±0,4	2,8±0,4	2,3±0,7	2,4±0,7
	p	p = 0,5		p = 0,6	
	2	1,7±0,7	2,5±0,7	1,4±0,6	2,1±0,7
	p	p = 0,01		p = 0,03	
Примечание: p – по критерию Стьюдента между основной группой и группой сравнения					

Таблица 44 – Динамика кишечного синдрома в 3-й и 4-й в возрастных группах (1, 2-й визит)

Возрастная группа		3 (6–9 лет)		4 (10–18 лет)	
		Основная, n = 24	Сравнения, n = 11	Основная, n = 17	Сравнения, n = 9
Кишечный синдром (баллы)	Визит	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD
	1	2,3±0,6	2,1±0,6	1,9±0,5	2,1±0,6
	p	p = 0,4		p = 0,6	
	2	1,7±0,5	2,3±0,6	1,6±0,5	1,8±0,6
	p	p = 0,02		p = 0,5	
Примечание: p – по критерию Стьюдента между основной группой и группой сравнения					

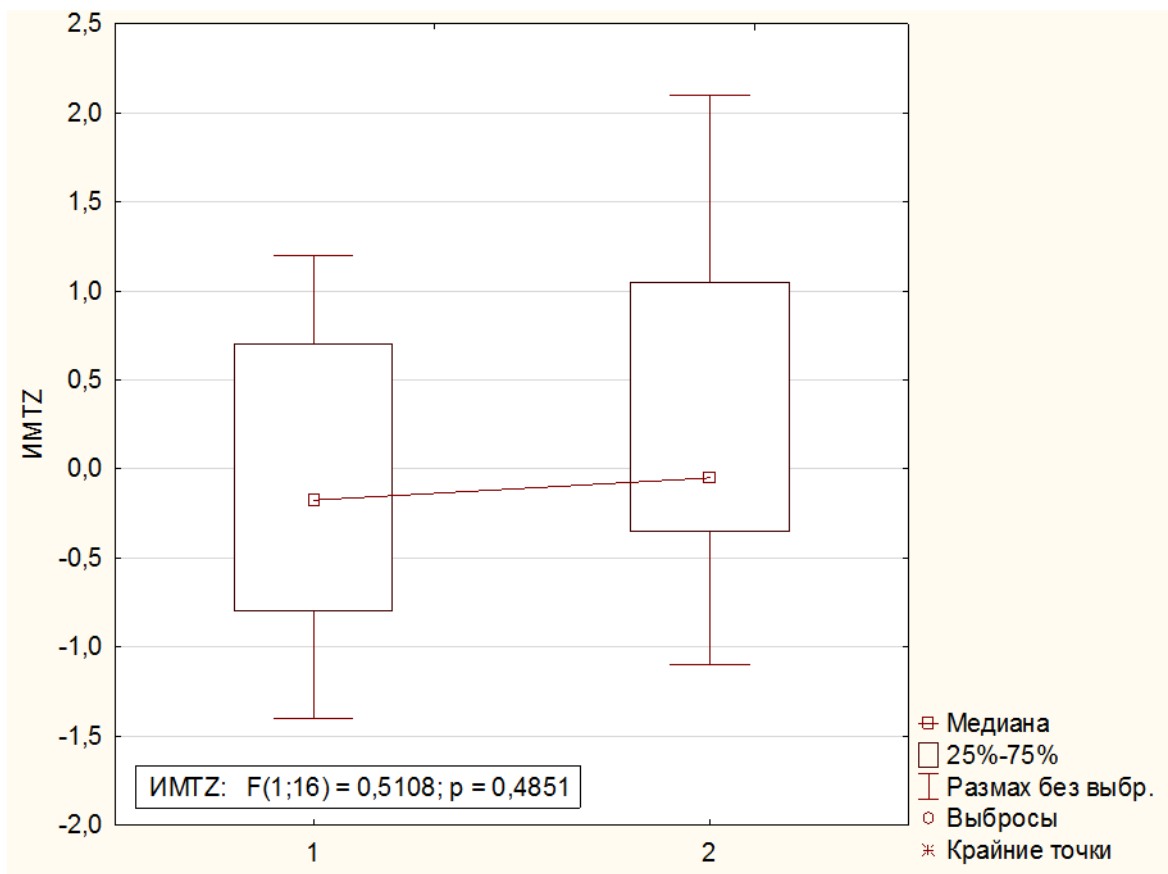
Анализ Таблиц 43 и 44 показал, что проявления кишечного синдрома при 1-м визите не отличалось между группами в каждой возрастной группе.

При 2-м визите статистически значимо снизились проявления мальабсорбции и мальдигестии в основной группе возрастных групп 1-я, 2-я, 3-я. В 4-й возрастной группе данные различия не достигли статистической значимости.

Сравнительная характеристика нутритивного статуса (масса тела, рост, ИМТ, МРИ, ИМТ, ИМТ Z-критерий, ИМТ перцентиль, рост Z-критерий, рост перцентиль) основной и сравнительной групп в младших возрастных группах (1-я и 2-я) (Таблица 45) при 1-м визите не имела статистически значимых отличий.

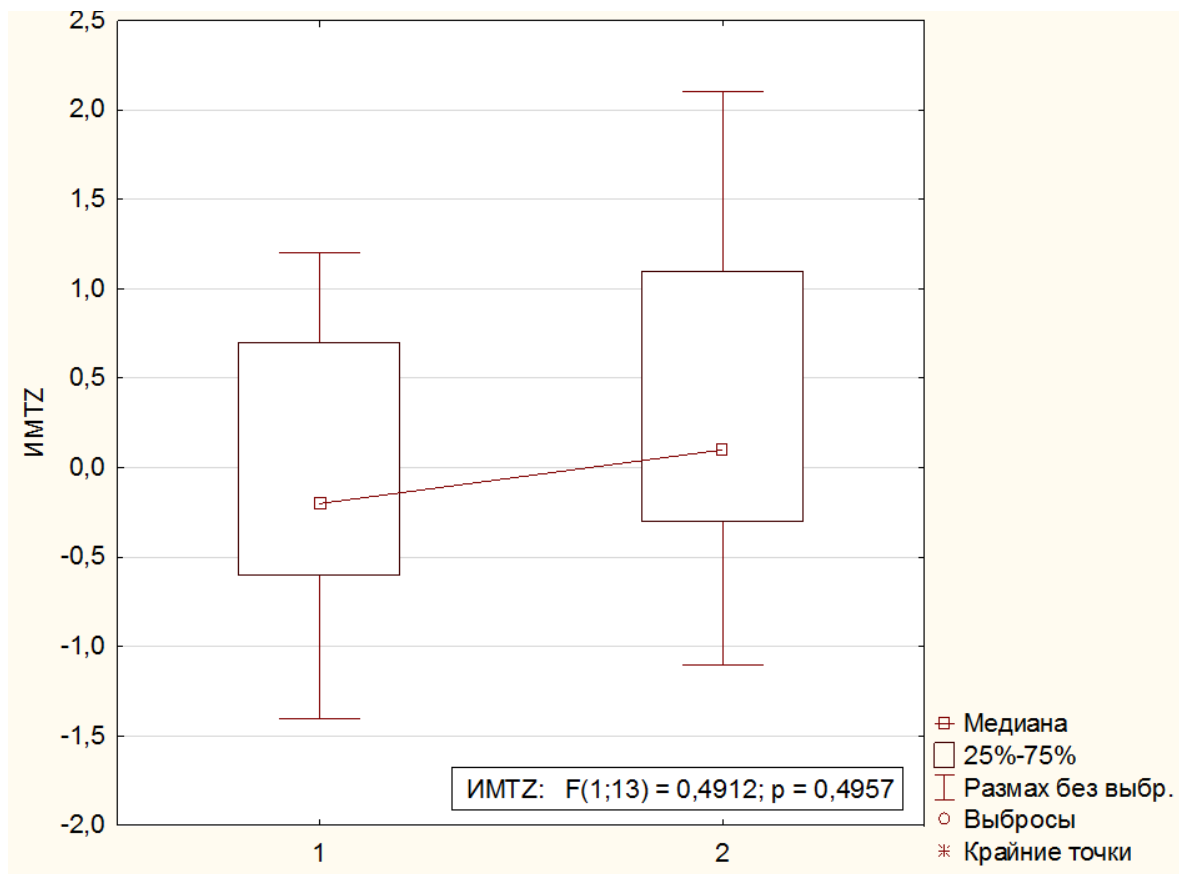
При 2-м визите (Таблица 46), в 1-й возрастной группе не было статистически значимых отличий между группами по анализируемым показателям нутритивного статуса.

Рисунки 42 и 43 демонстрируют отсутствие различий по ИМТ (Z-критерий) в 1-й возрастной группе при 1-м и 2-м визите.



Примечание: группа 1 – основная, группа 2 – сравнения

Рисунок 42 – ИМТ (Z-критерий) в группе 1 (1-й визит)



Примечание: группа 1 – основная, группа 2 – сравнения

Рисунок 43 – ИМТ (Z-критерий) в группе 1 (2-й визит)

Это можно объяснить тем, что, в целом, данная возрастная категория больных характеризуется более стабильным течением заболевания, отсутствием ряда факторов и осложнений заболевания, влияющих на нутритивный статус. В том числе, как показано в нашей работе, дети до трех лет получали пищу с адекватной энергетической ценностью рациона питания по сравнению с детьми старшего возраста.

Таблица 45 – Сравнительная характеристика антропометрических и соматометрических показателей, **1-й визит** (возрастные группы 1 и 2), Ме (Q1–Q3)

Группы	Группа № 1 (1-2 года)		Группа № 2 (3–5 лет)	
п /возраст	Основная, n = 20 (1,9±0,7) лет	Сравнения, n = 10 (1,6±0,5) лет	Основная, n = 20 (4,5 ±0,6) лет	Сравнения, n = 9 (3,5±0,5) лет
Масса тела, кг	11,1 (9,0–11,6)	12,9(10,1–13,8)	15,8(14,7–16)	17,9(12,3–18,2)
p	p ₁₋₂ = 0,6		p ₁₋₂ = 0,6	
Рост, см	81,5 (77,1–85,0)	87,5(80,5–94,0)	103,7(100–105)	110,5(93,0–114,0)
p	p ₁₋₂ = 0,8		p ₁₋₂ = 0,4	
МРИ	98,5 (92,0–109)	101,0(96–110)	–	–
ИМТ, кг/м ²	15,8 (14,7–17,1)	15,6 (15,4–17,1)	15,0(14,5–15)	14,4(13,4–14,8)
P	p ₁₋₂ = 0,5		p ₁₋₂ = 0,05	
ИМТ, Z-критерий	-0,1 (-0,8–+0,7)	-0,05 (-0,3 +1,0)	-0,1(-0,7+0,3)	-0,7 (-1,4 -0,3)
p	p ₁₋₂ = 0,9		p ₁₋₂ = 0,05	
ИМТ, перцентиль	44,5 (16,0–76,0)	47,0 (37,0–85,0)	43,5 (24,0–62,0)	24,5 (9,5–39,0)
p	p ₁₋₂ = 0,2		p ₁₋₂ = 0,05	
Рост, Z-критерий	-0,4(-1,8+0,6)	-0,7 (-0,9 -0,05)	-0,5 (-1,1+0,0)	-0,8 (-1,5 -0,2)
p	p ₁₋₂ = 0,6		p ₁₋₂ = 0,5	
Рост, перцентиль	32,2(3,5–61,5)	24,0(17,5–57,5)	29,0 (14,0 –52,0)	20,0 (7,0–42,0)
p	p ₁₋₂ = 0,2		p ₁₋₂ = 0,6	
Примечание: p – по критерию Манна – Уитни между основной группой и группой сравнения				

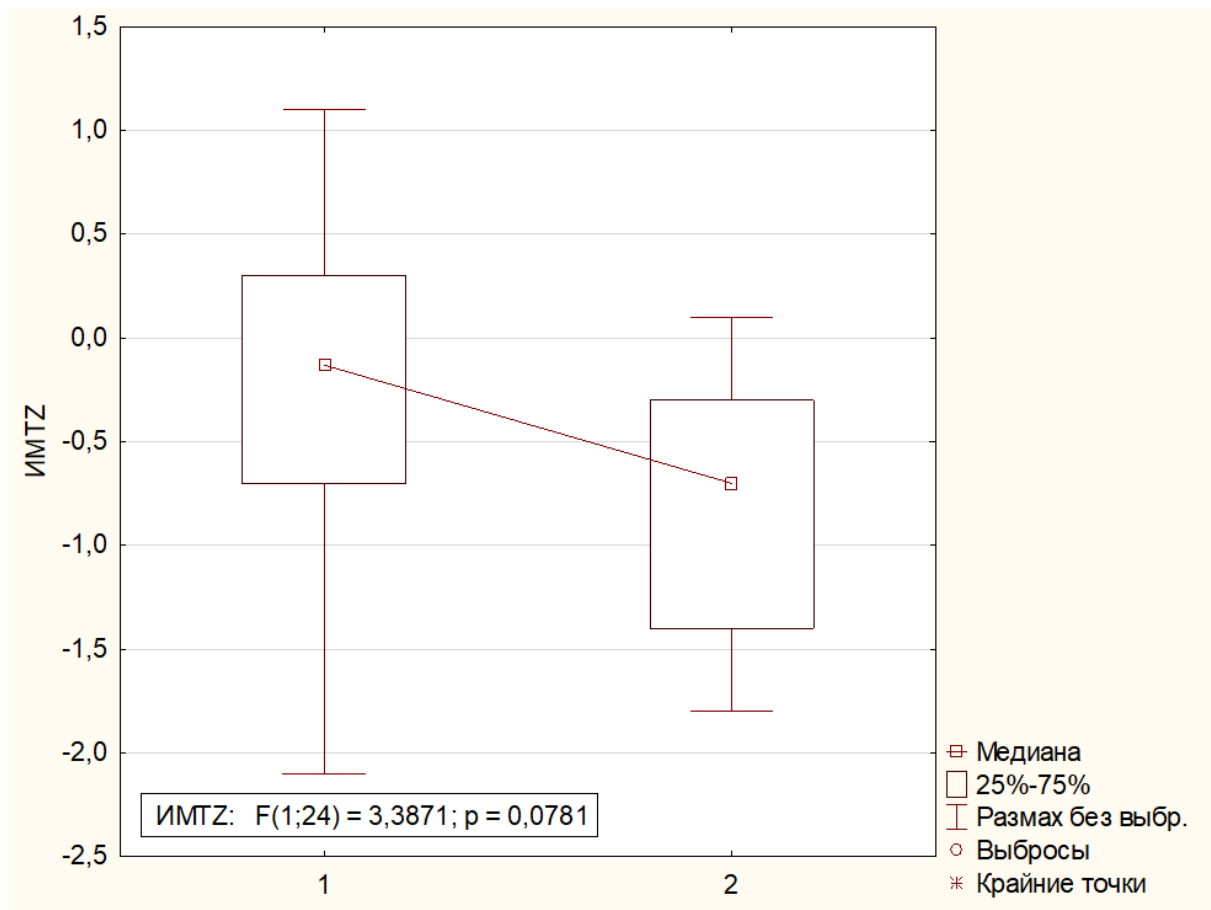
Во 2-й группе (3–5 лет) при 2-м визите (Таблица 46, Рисунки 44, 45), было отмечено, что дети основной группы имели статистически значимо выше антропометрические показатели, чем в группе сравнения – масса тела: 16,3 кг и 12,1 кг

($p = 0,03$); рост: 104,1 см и 94,1 см ($p = 0,009$); ИМТ: 15,2 и 13,6 кг/м² ($p = 0,03$); ИМТ Z (критерий): -0,07 и -1,3 ($p = 0,02$); ИМТ перцентиль: 48,1 и 17,1 ($p = 0,02$) соответственно.

Таблица 46 –Сравнительная характеристика антропометрических показателей, **2-й визит** (возрастные группы 1 и 2), Ме(Q1–Q3)

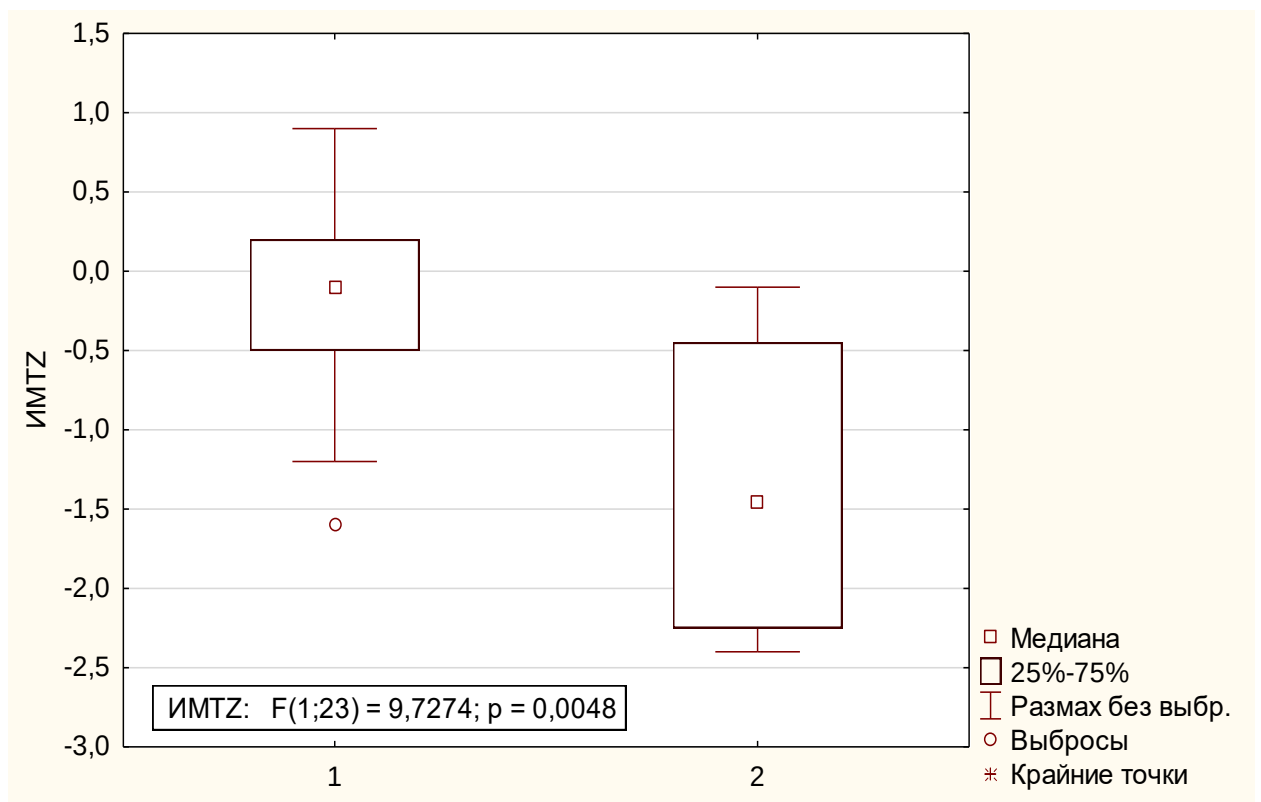
Группы	Группа № 1 (1-2 года)		Группа № 2 (3–5 лет)	
п/возраст	Основная, n = 20 (2,1±0,7 лет)	Сравнения, n = 10 (2,0 ±0,7 лет)	Основная, n = 20 (4,9 ±0,6 лет)	Сравнения, n = 9 (3,7±0,5 лет)
Масса тела, кг	11,9 (10,5–13,5)	12,7 (11,3–13,7)	16,6 (15,3–17,3)	12,6 (11,2–13)
p	p ₁₋₂ = 0,8		p ₁₋₂ = 0,03	
Рост, см	87,0 (80–89,7)	86,0 (85,5–91)	104,5 (101,1–107)	97,7(90,5–97,7)
p	p ₁₋₂ = 0,8		p ₁₋₂ = 0,009	
МРИ	101,0(96–111)	105,0 (97–108)	–	–
p	p ₁₋₂ = 0,9			
ИМТ, кг/м ²	15,0 (13,0–17,1)	15,8 (14,7–17,1)	15,3 (14,9–15,6)	13,4 (12,6–14,7)
p	p ₁₋₂ = 0,6		p ₁₋₂ = 0,03	
ИМТ, Z-критерий	0,2(-0,5+1,1)	1,0 (-0,6+1,0)	0 (-0,3 +0,3)	-1,4 (-2,5 -0,4)
p	p ₁₋₂ = 1,0		p ₁₋₂ = 0,02	
ИМТ, перцентиль	57,0 (32,0–86,7)	86,0 (28,0–86,0)	50,5 (37,5 –60,5)	11,5 (1,5–32,5)
p	p ₁₋₂ = 1,0		p ₁₋₂ = 0,02	
Рост, Z-критерий	-0,8 (-1,8+0,5)	-1,1 (-1,9 -0,7)	-0,6(-1,1 -0,1)	-1,5 (-2,0 -0,7)
p	p ₁₋₂ = 0,4		p ₁₋₂ = 0,1	
Рост, перцентиль	28,0 (4,0–69,1)	14,0 (3,0–23,0)	25,5 (13,5–47,5)	7,0 (3–28,5)
p	p ₁₋₂ = 0,4		p ₁₋₂ = 0,1	
Примечание: p – по критерию Манна – Уитни между основной группой и группой сравнения				

Характеристика нутритивного статуса основной групп и сравнения в старших возрастных группах 3-й и 4-й (Таблица 47) при 1-м визите также не имела статистически значимых отличий (Рисунок 46).



Примечание: группа 1 – основная, группа 2 – сравнения

Рисунок 44 – ИМТ (Z-критерий) в группе 2 (1-й визит)



Примечание: группа 1 – основная, группа 2 – сравнения

Рисунок 44 – ИМТ (Z-критерий) в группе 2 (2-й визит)

Таблица 47 – Сравнительная характеристика антропометрических показателей, **1-й визит** (возрастные группы 3 и 4), Ме (Q1–Q3)

Группы	Группа 3 (6–9 лет)		Группа 4 (10–18 лет)	
п/ возраст	Основная, n = 24 (7,5±0,9) лет	Сравнения, n = 11 (8,4±1,0) лет	Основная, n = 17 (14,7±1,1) лет	Сравнения, n = 9 (13,1±2,5) лет
Масса тела	21,1 (20–23,2)	20,5 (19,3–24,0)	33,3 (28,0–48,5)	34,3 (31,0–46,2)
p	p ₁₋₂ = 1		p ₁₋₂ = 0,7	
Рост	121,5 (116–127,0)	122,0 (119–132)	146,0 (140,0–162,0)	154,2(150–158,2)
p	p ₁₋₂ = 0,5		p ₁₋₂ = 0,5	
ИМТ, кг/м ²	14,5 (14,2–15,1)	14,2 (13,5–15,9)	15,6 (13,9–17,4)	14,9 (14,5 –18,4)
p	p ₁₋₂ = 0,9		p ₁₋₂ = 0,9	
ИМТ, Z-критерий	-0,8 (-1 -1,4)	-1,2 (-1,5+0)	-1,5 (-2,2 -,8)	-1,5 (-3,0 -0,9)
p	p ₁₋₂ = 0,4		p ₁₋₂ = 0,7	
ИМТ, перцентиль	22,5 (16,0-35,0)	10,5 (7,0-49,0)	7,5 (2,0-22,0)	10 (0,0 -18,0)
p	p ₁₋₂ = 0,3		p ₁₋₂ = 0,6	
Рост, Z-критерий	-0,3 (-0,8+0,1)	-1,1 (-2,0+0,6)	-0,3 (-0,8 -1,1)	-0,9 (-1,8 +0,8)
p	p ₁₋₂ = 0,4		p ₁₋₂ = 0,5	
Рост перцентиль	39,0 (21,5–52,5)	18,5 (2,0–74,0)	23,0 ±28,1	17,5 (4,0–77,0)
p	p ₁₋₂ = 0,3		p ₁₋₂ = 0,6	
Примечание: p – по критерию Манна – Уитни				

При 2-м визите (Таблица 48) в 3-й возрастной группе были получены статистически значимые отличия по некоторым антропометрическим показателям. Так, в основной группе масса тела составила 23,0 кг, в группе сравнения – 19,5 кг (p = 0,03); ИМТ 15,3 и 14,3 (p = 0,007); ИМТ (Z-критерий) – -0,3 и -0,8 (p = 0,02); ИМТ (перцентиль) 38,0 и 20,5 (p = 0,02) соответственно. Рисунки 46 и 47 демонстрируют данные отличия по ИМТ (Z-критерий).

В 4-й возрастной группе при 2-м визите (Таблица 48) не было отмечено статистически значимых отличий по показателям нутритивного статуса. Показатели ИМТ (Z-критерий) в основной группе составил -1,0 SD и сравнительной -1,6 SD не выявлено статистически значимых отличий (p = 0,7) (Рисунки 48 и 49).

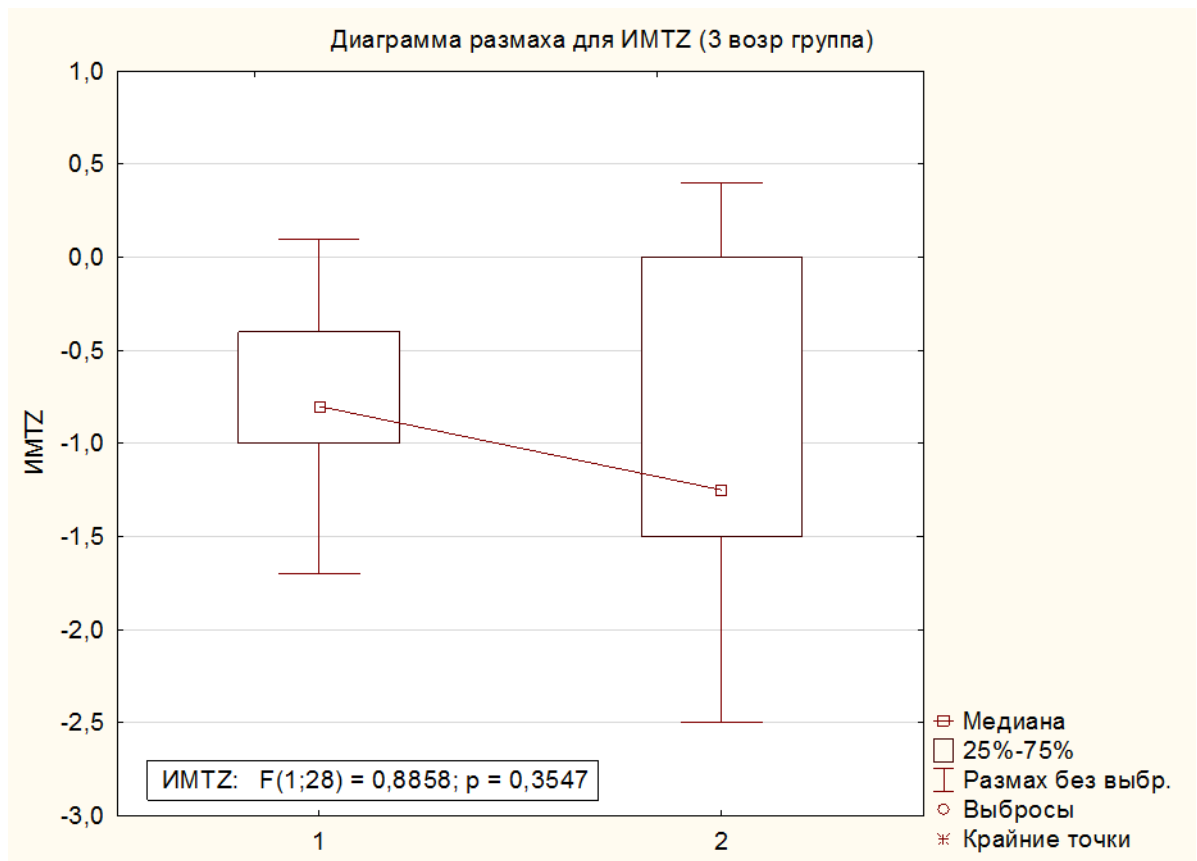
Таблица 48 – Сравнительная характеристика антропометрических показателей, **2-й визит** (возрастные группы 3 и 4), Ме (Q1–Q3)

Группы	Группа (6–9 лет)		Группа 4 (10–18 лет)	
п / Возраст	Основная, п = 24 (7,6±0,9) лет	Сравнения, п = 11 (7,7±1,0) лет	Основная, п = 17 (12,9±2,5) лет	Сравнения, п = 9 (14,4±2,5) лет
Масса тела, кг	23,0 (21,0–24,0)	19,5 (18,5–24,0)	36,5 (30,0–51,5)	34,2(31,5–46,5)
р	p ₁₋₂ = 0,03		p ₁₋₂ = 0,9	
Рост, см	123,0(119,0–125,0)	119,0 (114,0–125)	147,0 (141,0–162,0)	154,2 (151,5–159,4)
р	p ₁₋₂ = 0,4		p ₁₋₂ = 0,1	
ИМТ, кг/м ²	15,3(14,7–15,7)	14,3 (13,2–14,8)	16,2 (14,7–17,4)	14,9(14,2–18,3)
р	p ₁₋₂ = 0,007		p ₁₋₂ = 0,2	
ИМТ, Z- критерий	-0,3 (-0,6 +0)	-0,8 (-1,5 -0,4)	-1,0 (-1,8 -0,4)	-1,6 (-3,2 -1,0)
р	p ₁₋₂ = 0,02		p ₁₋₂ = 0,7	
ИМТ, перцентиль	38,0 (26,0–51,0)	20,5(7,0–43,0)	15,0 (4,0–33,0)	9,0 (0–16,0)
р	p ₁₋₂ = 0,02		p ₁₋₂ = 0,4	
Рост, Z- критерий	-0,5 (-1,0 +0,1)	-0,7(-1,1+0,6)	-0,2 (-0,8 +0,1)	-0,8 (-1,8 +0,7)
р	p ₁₋₂ = 0,5		p ₁₋₂ = 0,5	
Рост, перцентиль	31,0 (16,0–53,0)	23,5 (19,0–73,0)	44,0 (23,0–52,0)	21,0 (3,0–77,0)
р	p ₁₋₂ = 0,6		p ₁₋₂ = 0,6	
Примечание: р – по критерию Манна – Уитни				

Для оценки эффективности индивидуализированной коррекции нутритивного статуса в старших возрастных группах дополнительно проводили сравнительную характеристику функции легких по ОФВ₁ и ФЖЕЛ (Таблица 49).

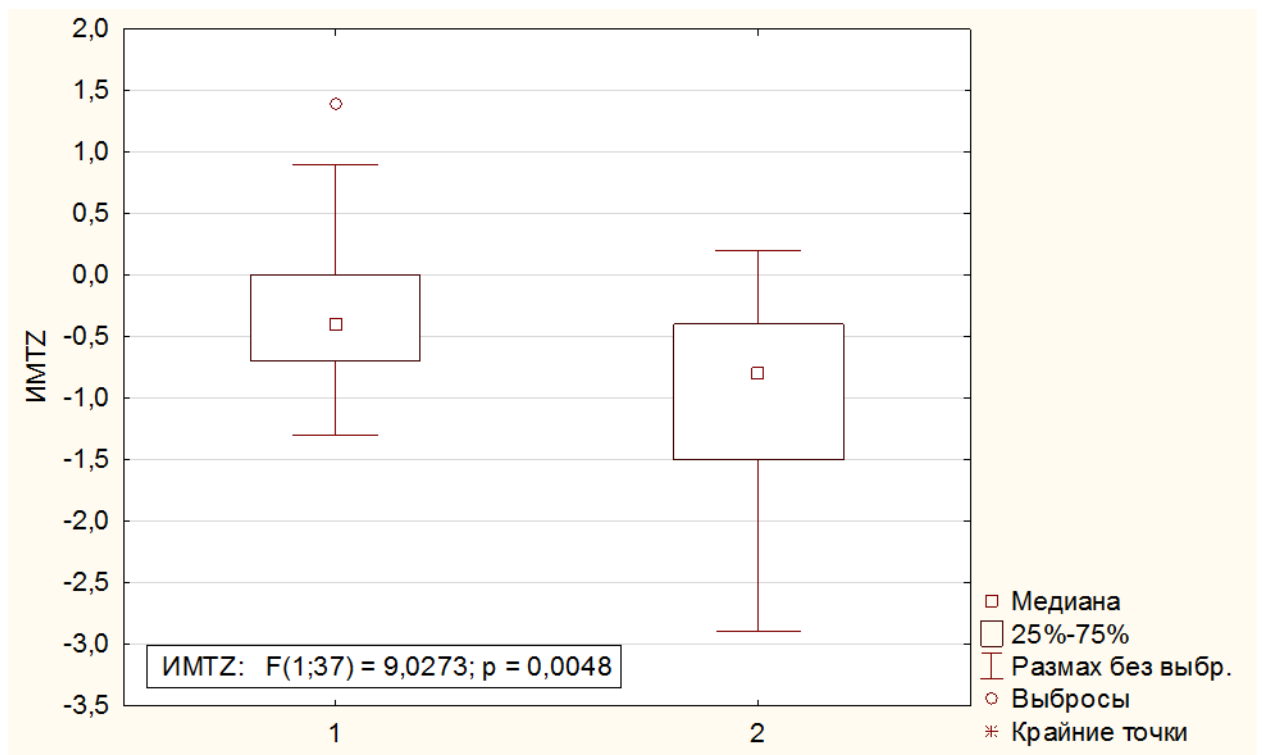
Среднее значение в 3-й возрастной группе (Таблица 49) в основной и сравнительной группах статистически не отличалось ни в 1-м, ни во 2-м визитах.

Различия в 4-й возрастной группе были более значительными (Таблица 49). Пациенты сравнительной группы изначально имели более низкие значения ОФВ₁ и ФЖЕЛ менее 70%, которые соответствуют тяжелой степени течения заболевания.



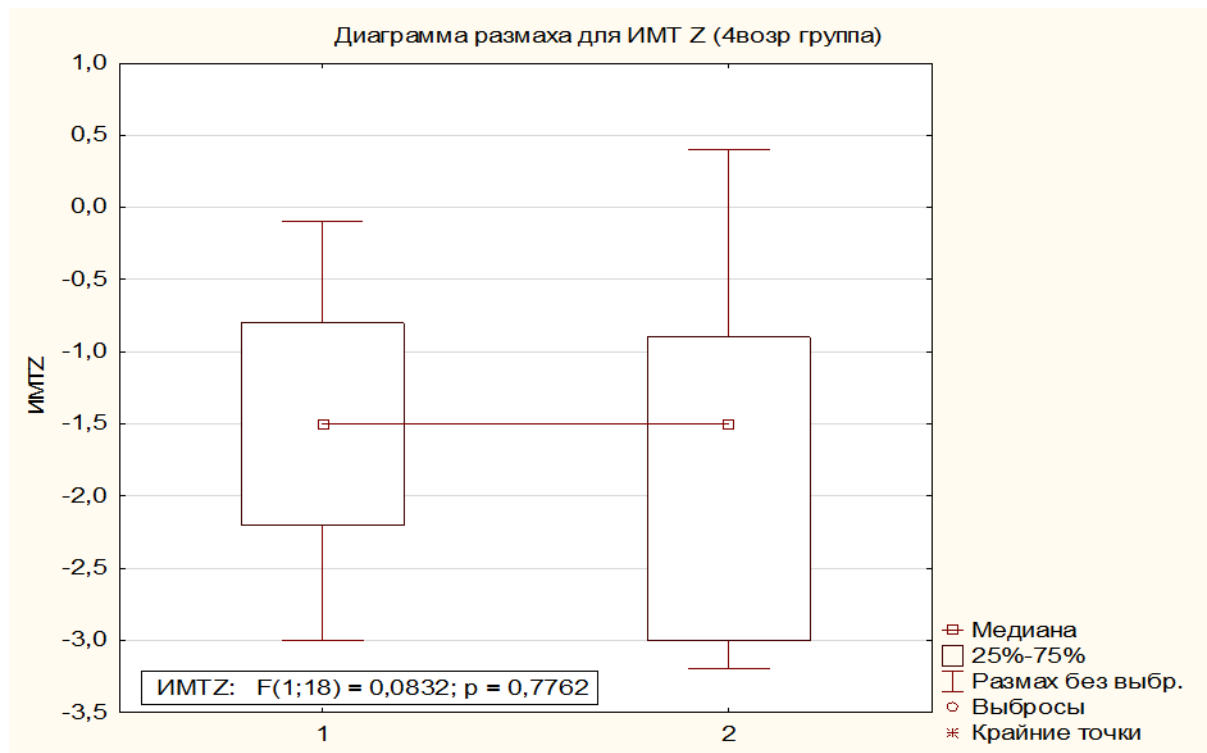
Примечание: группа 1 – основная, группа 2 – сравнения

Рисунок 46 – Диаграмма размаха ИМТ (Z-критерий) в группе 3 (1-й визит)



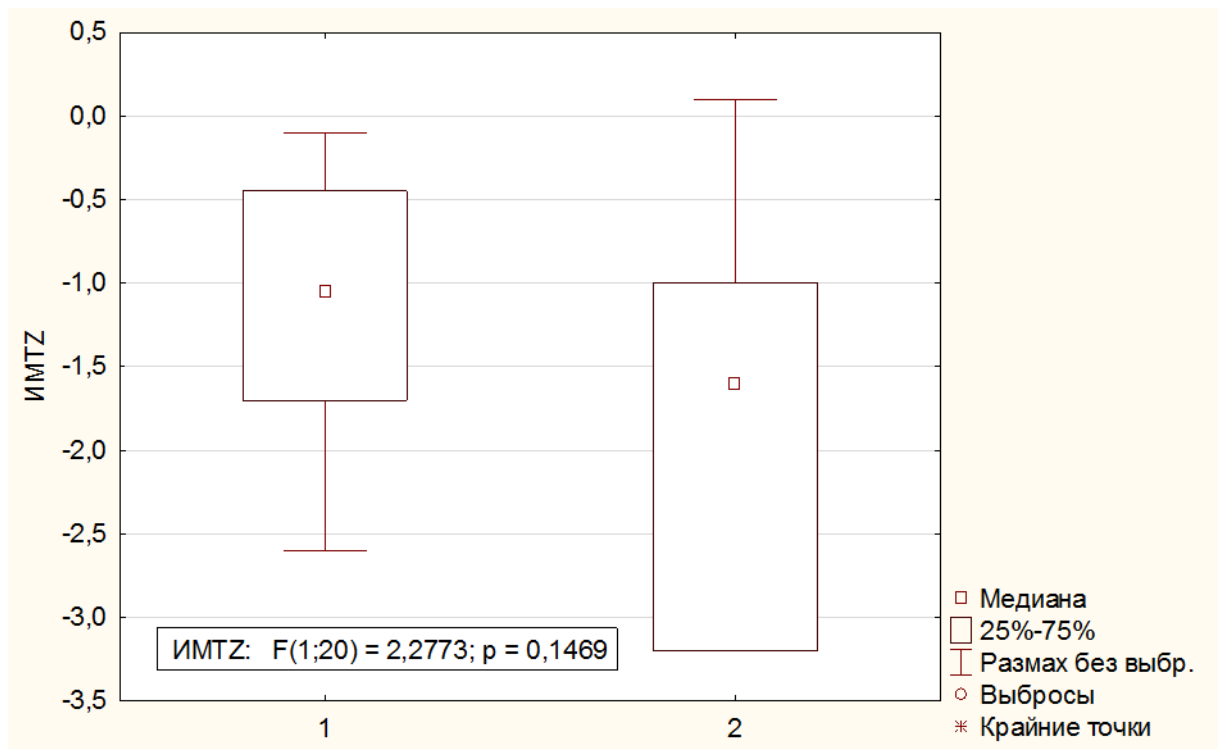
Примечание: группа 1 – основная, группа 2 – сравнения

Рисунок 47 – Диаграмма размаха ИМТ (Z –критерий) в группе 3 (2-й визит)



Примечание: группа 1 – основная, группа 2 – сравнения

Рисунок 48 – Диаграмма размаха ИМТ (Z-критерий) в группе 4 (1-й визит)



Примечание: группа 1 – основная, группа 2 – сравнения

Рисунок 49 – Диаграмма размаха ИМТ (Z-критерий) в группе 4 (2-й визит)

Разница между основной и сравнительной группой при первом визите не была статистически значимой. Так, ОВФ₁ в основной группе составила 84,3%, в

группе сравнения – 67,5% ($p = 0,06$). ФЖЕЛ в основной группе была 89,2%, в группе сравнения – 76,3% ($p = 0,09$).

При 2-м визите (Таблица 49) спирометрические показатели в основной группе улучшились, а в сравнительной группе снизилась, разница была статистически значимой. Так, ОФВ₁ в основной группе составила 87,7%, в группе сравнения 64,2% ($p = 0,03$). ФЖЕЛ в основной группе составила 93,1%, в сравнительной 75,5% от должного ($p = 0,03$).

Вероятно, это обусловлено тем, что нутритивный дефицит вызывает снижение резервов дыхательной функции легких.

Таблица 49 – Сравнительная характеристика показателей спирометрии по ОФВ₁ возрастная группы 3 и 4 (**1-й и 2-й визит**), $M \pm SD$

Группы	Группа 3 (6–9 лет), 1-й визит		Группа 3 (6–9 лет), 2-й визит	
	Основная, n = 12 (7,6±0,9) лет	Сравнения, n = 8 (6,7±1,5) лет	Основная, n = 10 (7,9 ±2,5) лет	Сравнения, n = 7 (7,2±1,6) лет
ОФВ ₁ , %	92,0±20,1	74,5±34,8	91,1±17,4	86,5±22,7
p	p ₁₋₂ = 0,2		p ₁₋₂ = 0,6	
ФЖЕЛ, %	91,2 ±15,9	82,0 ±28,4	91,24 ±9,1	89,5±11,2
P	p ₁₋₂ = 0,3		p ₁₋₂ = 0,7	
Группы	Группа 4 (10–18) 1-й визит		Группа 4 (10–18) 2-й визит	
	Основная, n = 11 (12,9±2,5) лет	Сравнения, n = 6 (13,2±1,6) лет	Основная, n = 9 (13,1±2,1 лет)	Сравнения, n = 6 (13,6±1,9) лет
ОФВ ₁ , %	84,3±16,6	67,5±17,8	87,7±14,4	64,2±22,7
P	p ₁₋₂ = 0,06		p ₁₋₂ = 0,03	
ФЖЕЛ, %	89,2±11,9	76,3±17,4	93,1±8,5	75,5±17,2
P	p ₁₋₂ = 0,09		p ₁₋₂ = 0,03	
Примечание: p – критерий Стьюдента; ОФВ ₁ – объем форсированного выдоха за 1 минуту, ФЖЕЛ – функция жизненной емкости легких				

6.3. Катамнестическое наблюдение (через 1 год)

Через 1 год наблюдения в 1-й возрастной группе (1-2 года) ИМТ по Z-критерию в основной группе составил 0,5 SD и в группе сравнения 0,3 SD и не имел статистически значимой разницы ($p \geq 0,05$) (Таблица 50). Оба показателя характеризовали нормальный нутритивный статус детей обеих групп. Рост по

Z-критерию в основной группе составил -0,3 SD, в группе сравнения: -1,1 SD ($p \geq 0,05$). Другие изучаемые показатели нутритивного статуса также не отличались между собой.

Во 2-й возрастной группе (3–5 лет) ИМТ по Z-критерию в основной группе составил -0,2 SD и в группе сравнения -0,5 SD ($p \geq 0,05$) (Таблица 50).

Рост по Z-критерию в основной группе составил -0,4 SD, в группе сравнения: -0,3 SD ($p \geq 0,05$). По другим показателям также не было различий.

Таблица 50 – Сравнительная характеристика антропометрических показателей, **3-й визит** (через 1 год) (возрастные группы 1 и 2), Ме (Q1–Q3)

Группы	Группа 1 (1–2 года)		Группа 2 (3–5 лет)	
	Основная, n = 8	Сравнения	Основная	Сравнения
Масса тела, кг	12,1 (11,4–13,5)	13,2 (11,5–15,5)	16,3 (15,1–18,0)	14,1 (12,8–15,6)
p	p ₁₋₂ = 0,4		p ₁₋₂ = 0,2	
Рост, см	85,6 (82,0–90,0)	92,5 (83,0 –95,0)	106,0 (99,1–109)	100,5 (96,0–100,0)
p	p ₁₋₂ = 0,1		p ₁₋₂ = 0,1	
МРИ	100,5(99–112)	105,0 (96–118)	–	–
p	p ₁₋₂ = 0,9			
ИМТ, кг/м ²	16,5 (15,6–17,5)	16,0 (15,3–17,2)	15,03 (14,5–15,5)	14,0 (12,8–14,5)
p	p ₁₋₂ = 0,3		p ₁₋₂ = 0,2	
ИМТ Z-критерий	0,5 (0,1+1,4)	0,3 (-0,4+1,0)	-0,2 (-0,6 +0,3)	-0,5 (-1,6 -0,2)
p	p ₁₋₂ = 1,0		p ₁₋₂ = 0,1	
ИМТ перцентиль	68,0 (51,0–90,5)	65,0 (34,0–88,0)	42,5 (25,5 –59,5)	28,5 (6,0–42,0)
p	p ₁₋₂ = 1,0		p ₁₋₂ = 0,2	
Рост Z-критерий	-0,3 (-1,1 -0,1)	-1,1 (-1,6 -0,7)	-0,4 (-1,3 -0,1)	-0,3 (-1,1 -0,1)
p	p ₁₋₂ = 0,2		p ₁₋₂ = 0,1	
Рост перцентиль	39,5 (14,5–48,1)	12,0 (6,0–24,5)	31,5 (13,0–57,5)	41,0 (17,0–46,0)
P	p ₁₋₂ = 0,2		p ₁₋₂ = 0,1	
Примечание: p – критерий Манна – Уитни				

В 3-й возрастной группе (6–9 лет) выявлена разница между основной группой и группой сравнения по ИМТ (Z-критерий). В основной группе Z-критерий составил -0,3 SD и в группе сравнения -0,8 SD ($p_{1-2} = 0,013$) (Таблица 51). Анало-

гичные результаты оценки ИМТ (перцентиль): в основной группе 38,5 перцентиль по сравнению с 20-м перцентилем ($p_{1-2} = 0,007$) в группе сравнения. Что свидетельствует об улучшении нутритивного статуса детей в основной группе по сравнению со сниженными показателями ИМТ в группе сравнения. По другим показателям группы не отличались.

Таблица 51 – Сравнительная характеристика антропометрических показателей, **3-й визит** (через 1 год) (возрастные группы 3 и 4), Ме (Q1–Q3)

Группы	Группа 3 (6–9 лет)		Группа 4 (10–18 лет)	
	Основная, n = 14 (7,6±0,9) лет	Сравнения, n = 11 (7,7±1,0) лет	Основная, n = 11 (12,9±2,5) лет	Сравнения, n = 7 (14,4±2,5) лет
Масса тела, кг	23,8 (21,0–25,0)	23,3 (22,0–28,0)	41,0 (32,0–54,0)	46,5 (34,5–47,0)
p	p ₁₋₂ = 0,6		p ₁₋₂ = 0,4	
Рост, см	125,7 (116,9–129,5)	128,2 (123,0–130,0)	156,0 (145,0–164,0)	159,4 (156,5–162,0)
p	p ₁₋₂ = 0,2		p ₁₋₂ = 0,3	
ИМТ, кг/м ²	15,1 (14,7–15,8)	14,1(14,7–15,7)	16,6 (14,4–19,9)	17,9 (14,5–18,5)
P	p ₁₋₂ = 0,05			
ИМТ, Z- критерий	-0,3 (-0,8 +0)	-0,8 (-0,8 +0)	-0,7 (-1,8 -0,3)	-1,1 (-2,9 -0,9)
p	p ₁₋₂ = 0,013		p ₁₋₂ = 0,2	
ИМТ, перцентиль	38,5 (22,0–49,1)	20,0 (6,0–32,0)	25,0 (3,0–40,0)	16,0 (0–17,0)
p	p ₁₋₂ = 0,007		p ₁₋₂ = 0,2	
Рост, Z- критерий	-0,4 (-1,0+0,1)	-0,1 (-0,9 +0,2)	-0,2 (-0,6 +0,2)	-0,5 (-1,0 +0,7)
p	p ₁₋₂ = 0,1		p ₁₋₂ = 0,3	
Рост, перцентиль	33,0 (15,0–55,0)	55,0 (20,0–76,0)	37,0 (27,0–56,0)	31,0 (13,0–75,0)
p	p ₁₋₂ = 0,1		p ₁₋₂ = 0,3	
Примечание: p – по критерию Манна – Уитни				

В возрасте 10–18 лет нутритивный статус снизился в обеих группах, что отражает возрастную динамику данных изменений (Таблица 51). В основной группе ИМТ (Z-критерий) составил -0,7 SD, по сравнению с -1,1 SD в группе сравнения.

В 3-й, 4-й группе дополнительно изучали функцию легких. Через 1 год в ка-тамнезе, в 3-й возрастной группе среднее значение ОФВ₁ составило 93% в основной группе и 80,5% от должного в группе сравнения ($p > 0,05$). ФЖЕЛ в основной

группе была 97,6%, в группе сравнения 88,2%, статистической разницы не установлено (Таблица 52).

В 4-й возрастной группе среднее значение ОФВ₁ составило 84,2% в основной группе и 61,5% от должного в группе сравнения ($p = 0,04$). ФЖЕЛ в группах наблюдения не отличались через 1 год в катамнезе. Среднее значение ФЖЕЛ в основной группе было 93,2%, в группе сравнения 80,1% ($p > 0,05$) (Таблица 52).

Таблица 52 – Сравнительная характеристика показателей спирометрии по ОФВ₁ возрастная группы 3 и 4 (**3-й визит**), $M \pm SD$

Группы	Группа 3 (6–9 лет) 3-й визит	
	Основная, n = 10 (7,6±0,9 лет)	Сравнения, n = 8 (6,7±1,5 лет)
ОФВ ₁ , %	93,0±20,1	80,5±18,9
p	p ₁₋₂ = 0,1	
ФЖЕЛ, %	97,6±18,9	88,2±17,4
P	p ₁₋₂ = 0,2	
Группы	Группа 4 (10–18) 3-й визит	
	Основная, n = 10 (12,9±2,5 лет)	Сравнения, n = 7 (13,2±1,6 лет)
ОФВ ₁ , %	84,2±21,6	61,5 ±19,8
P	p ₁₋₂ = 0,04	
ФЖЕЛ, %	93,2±15,1	80,1±21,3
P	p ₁₋₂ = 0,1	
Примечание: p – по критерию Стьюдента		

Резюме

Применение созданного алгоритма лечения приводит к увеличению антропометрических показателей нутритивного статуса, что было показано на 2-й и 3-й возрастных группах. Уменьшение проявлений кишечного синдрома отмечено в 1-й, 2-й и 3-й возрастных группах. Повышение респираторной функции легких по показателям ОФВ₁ и ФЖЕЛ зарегистрировано в 3-й и 4-й группе в основной группе, то есть у комплаентных пациентов. Данные показатели являются одними из основных критериев, определяющих продолжительность и качество жизни больных.

Катамнестическое наблюдение показало, что сохраняется тенденция более высоким антропометрическим показателям нутритивного статуса детей основной группы по сравнению с детьми группы сравнения, которые не соблюдали рекомендации. В 3-й возрастной группе (6–9) лет данные различия были статистически значимы для ИМТ (Z-критерий) и ИМТ (перцентиль). Однако, особенности заболевания проявляются общим снижением этих показателей к 18 годам у подростков 4-й возрастной группы.

Респираторная функция легких через 1 год наблюдения была на уровне нормальных показателей в основной и группе сравнения в 3-й возрастной группе. В 4-й возрастной группе (10–18 лет), в основной группе показатели $ОФВ_1$ были на уровне нормы – 82,2%, а в группе сравнения имели умеренную степень тяжести нарушений легочной вентиляции – 61,5% ($p = 0,04$)

Глава 7. ОБСУЖДЕНИЕ

Муковисцидоз входит в число распространенных генетически детерминированных заболеваний, частота которого, в среднем по России, составляет 1 : 10000 новорожденных [1]. Диетотерапия и заместительная ферментная терапия составляют важную часть комплексной терапии при муковисцидозе. Широкий диапазон рекомендованных норм энергетической потребности (от 110 до 200% от физиологической нормы), относящийся к общей популяции больных с муковисцидозом, является лимитирующим фактором для выбора адекватного по энергетической ценности рациона для каждого пациента [1–5]. Пути достижения целевых значений обеспеченности пищевыми веществами и энергией детей с МВ, вопросы организации мониторинга за состоянием питания, персонализации ферментной терапии и диеты, с учетом качественного состава рациона, структуры и баланса пищевых веществ, индивидуальных факторов риска остаются недостаточно разработанными (Calvo-Lerma J., 2017, 2018; Капранов Н. И., 2014; Turck D., 2016). Не реализованы возможности коррекции пищевого статуса за счет оптимизации расчета ферментной терапии (коррекция единиц липазы в зависимости от содержания жиров в рационе) (Calvo-Lerma J., 2017, 2018).

Остается дискуссионным вопрос об эффективности различных методов расчета и оптимальности доз панкреатина: эмпирический расчет количества единиц липазы на массу тела (ЕД/кг) и/или на содержание жира в пище (ЕД/г) при муковисцидозе (Turck D., 2016; Somaraju U. R., 2016). Обсуждается вопрос безопасности применения высоких доз панкреатических ферментов. Все больше исследований свидетельствует о необходимости индивидуального подхода при назначении диетологической и ферментной терапии (Calvo-Lerma J., 2016, 2017, 2018).

Указанные вопросы явились целью настоящего исследования. Были определены соответствующие задачи исследования:

Для достижения поставленных целей нами был проведен ретроспективно анализ амбулаторных карт и данных регистра больных муковисцидозом 364 больных московского региона и проспективно обследовано 150 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет. На основании данных ретроспективного анализа было показано,

что нутритивные нарушения у детей с муковисцидозом имеют высокую частоту 63,1%, характеризуются периодами наибольшего нутритивного риска: 4–6 лет, 9–14 лет – у девочек и 10–18 лет – у мальчиков.

Лабораторные маркеры нутритивного статуса свидетельствуют о состоянии висцерального пула белков, органов кроветворения и иммунитета, белково-синтетической функции печени, процессах катаболизма.

Альбумин имеет низкие значения при нутритивном дефиците. Наши исследования согласуются с данными других исследований [146]. Было показано, что дети с низким алиментарным статусом ($IMTZ \leq -1 SD$) имели значимо ниже соматометрические значения и сывороточную концентрацию альбумина 42,7 г/л (при норме 35–46 г/л) и трансферрина 2,9 г/л (норма 2,0–3,8), чем дети с $IMTZ > 1 SD$ (альбумин 46,1 г/л и трансферрин 3,2 г/л).

Сывороточные показатели креатинина отражают катаболические процессы. Некоторые исследователи сообщают о низком уровне креатинина у пациентов с МВ с истощением мышечной массы [55; 56]. В нашем исследовании не было статистической разницы в концентрации креатинина между подгруппами с «низким» и «высоким» нутритивным статусом, возможно, это связано с отсутствием в нашем исследовании данных о составе тела. Соматомедин (ИФР-1) относится к маркерам состояния нутритивного статуса, мышечной ткани и линейного роста. Низкие концентрации ИФР-1 свидетельствуют о катаболизме белка в скелетных мышцах за счет активации глюконеогенеза. Сообщается о высокой положительной корреляции между ИФР-1 и массой тела и ростом у пациентов с МВ [148]. Аналогичные данные были получены в нашем исследовании.

Другие изучаемые показатели (лимфоциты, СРБ, натрий) не имели существенных отличий между подгруппами с разным ИМТ. В других работах не было статистической разницы между пациентами с МВ и здоровым контролем по уровню лимфоцитов в крови [147].

Сахарный диабет, связанный с кистозным фиброзом, является все более распространенным осложнением данного заболевания. Ему предшествует постепенное снижение секреции инсулина, до проявления нарушений метаболизма

глюкозы в организме. В тоже время, нет принятого определения преддиабетического состояния при МВ. Единичные сообщения свидетельствуют о низкой концентрации инсулина в крови детей с МВ. Так, низкая концентрация инсулина и его связь с задержкой роста была продемонстрирована в исследовании Rira P. et al. [149]. В нашем исследовании концентрация инсулина была низкой. Выявлено, что медиана концентрации инсулина составила 2,2 мкМЕ/мл (норма 2,6–24,9) и была ниже нормы. Уровень инсулина у 25 (59,5%) из 42 детей был менее 2,6 мкМЕ/мл, без нарушения гомеостаза глюкозы.

Известно, что дети с муковисцидозом (МВ) имеют более низкие темпы роста, а взрослая популяция средние или ниже среднего показатели роста [39–41; 150]. Показано, что сниженная концентрация натрия (Na) у детей с МВ приводит к задержке темпов физического развития, замедлению набора массы тела ребенка. В настоящее время, обсуждается состояние скрытого дефицита Na, несмотря на нормальные показатели в плазме крови. Единичные работы свидетельствуют о наличии взаимосвязи уровня Na и линейного роста детей с МВ [150].

Наше исследование выявило взаимосвязь уровня натрия и линейного роста ребенка, который характеризует общую оценку нутритивного статуса. Ограничением исследования является небольшое количество наблюдений. Концентрация натрия (М) была статистически значимо ниже в 1-й подгруппе ($Z \leq -1$) – 136,0 ммоль/л, чем во 2-й подгруппе ($-1 < Z < 1$) – 137,4 ммоль/л ($p_{1-2} = 0,04$). В 3-й подгруппе ($Z \geq 1$) составила 139,3 ммоль/л (критерий статистической значимости между 1-й и 3-й, 2 и 3-й подгруппами не изучался. Было выявлено, что 13,0% детей в 1-й подгруппе имели концентрацию Na на нижней границе нормы и 13,0% гипонатриемию на уровне 132–133 ммоль/л. Во 2-й подгруппе 13,6% имели концентрацию Na на нижней границе нормы. В 3-й подгруппе – снижения концентрации не выявлено. Полученные данные согласуются с данными других исследований [150], в которых было показано, что дети, имеющие низкие показатели Na, имели более низкие показатели роста по Z- критерию.

На основании данных анализа фактического питания 150 детей с МВ от 1 до 18 лет, установлено, что дети с МВ употребляют калорий больше физиологиче-

ской нормы на 3–16%, однако это находится в нижнем референсном пределе энергетической ценности, рекомендованной при муковисцидозе. При этом 116% от физиологической нормы получают дети младшего возраста от 1 до 3 лет. К 18 годам энергетическая ценность рациона питания детей с МВ достоверно снижается до 103% от физиологической нормы ($p_{1-4} = 0,000$).

При сравнении фактического питания с индивидуально рассчитанной нормой потребления, энергетический дефицит был более выражен. Только в 1-й группе (1-2 года) потребление калорий соответствовало норме. Начиная с 3–5 лет, энергетический дефицит постепенно нарастал и достигал 32% к 18 годам ($p_{1-4} = 0,000$). Макронутриенты (белок и жиры) дети с МВ употребляли больше, чем составляет физиологическая норма на 39–60% и 50% в связи с увеличением суточного потребления калорий.

Доля белка составила 16–18% в суточном рационе, при сравнении с нормой, рекомендуемой при муковисцидозе, было показано, что она находилась ниже рекомендуемых значений (20%) во всех возрастных группах.

Суточное поступление белка из расчета на идеальную массу тела (г/кг) существенно уменьшалось с возрастом с 5,5 г/кг в 1-й группе до 2,6 г/кг в 4-й группе ($p_{1-4} < 0,001$; $r = -0,6$) в сутки. При расчёте на фактическую массу тела (г /кг) с 5,4 г/кг до 3 г/кг ($p_{1-4} < 0,001$; $r = -0,5$).

Доля жира составила 38–43% (при норме 35–40%) от калорийности суточного рациона. При этом во 2-й (3-5 лет) и в 4-й старшей возрастной группе (10–18 лет) показатели были выше рекомендуемых значений на 2% и 3% соответственно. Таким образом, у 45% детей с МВ поступление жира с пищей было превышено, при снижении процентной доли других макронутриентов в структуре питания. Среднее поступление жира из расчета на идеальную массу тела (г/кг) тела уменьшалось с возрастом с 5,7 г/кг до 3,0 г/кг ($p_{1-4} < 0,001$; $r = -0,5$) и с 5,6 г/кг до 3,4 г/кг фактической массы тела ($p_{1-4} < 0,001$; $r = -0,4$).

Потребление углеводов с пищей во всех возрастных группах было меньше на 10–30%, по сравнению с физиологической нормой. Доля углеводов составила 39–45% от энергетической калорийности рациона, приближалась к рекомендуе-

мой норме во всех возрастных группах (40–45%). Самое низкое 38,8% значение наблюдалось в 4-й группе, высокое 45,7% – в младшей возрастной группе.

Среднее поступление углеводов уменьшилось более чем в 2 раза: с 15,8 г/кг идеальной массы в 1-й группе до 5,8 г/кг – в 4-ой группе ($p_{1-4} = 0,000$; $r = -0,6$); с 15,3 г/кг фактической массы тела в 1-й группе до 5,8 г/кг в 4-й группе ($p_{1-4} = 0,000$; $r = -0,6$). Снижение потребления углеводов (г/кг) с возрастом было наиболее выраженным, по сравнению с другими макронутриентами.

Не было выявлено корреляции между энергетической ценностью, макронутриентами и ИМТ (Z-критерий).

Наши данные аналогичны исследованиям в европейских центрах МВ. в ряде исследований было показано, что от 40 до 60% детей имели суточную калорийность пищи, не превышающую 110–120% от рекомендуемых норм, что вероятно определяет снижение показателей нутритивного статуса по мере взросления детей. В 40 до 72% случаев калорийность не достигла минимальных рекомендуемых значений [9; 87; 88]. В частности, было показано, что процент потребления калорий у детей с МВ ($N = 24$, от 1 до 18 лет) составлял 116% от физиологической потребности, процентное соотношение макронутриентов составило 13,4% – белок, 43% – жир, 43,6% – углеводы. Не было выявлено корреляции между энергетической ценностью, макронутриентами и ИМТ (Z-критерий) [145]. Исследование, проведенное в Голландии, на большой когорте пациентов ($N = 234$, от 2 до 18 лет) показало, что дети с МВ младшей возрастной группы потребляли около 127% калорий от физиологической нормы, к 18 годам энергетическая ценность статистически значимо снижалась до 100%. При этом в группе здоровых детей ($N = 2860$) калорийность рациона снизилась с 115% до 83% соответственно. В среднем дети с МВ потребляли на 18% больше калорий, чем здоровые дети. Процентное соотношение макронутриентов составило: белка – 13–15%, жира – 35–36%, углеводов – 52–53%. В группе контроля – белка 14%, жира 29–32%, углеводов 51–58%. Потребление белка г /кг массы тела в группе пациентов с МВ уменьшалось с возрастом ребенка, начиная с 3,1 г/кг в 1–3 года до 1,7 г/кг к 18 годам. В группе кон-

троля снижение потребления белка составило от 2,9 г/кг до 1,2 г/кг соответственно [86].

Современных работ, посвященных изучению потребности в белке, жире и углеводах при муковисцидозе, в научной литературе крайне мало. Сообщается, что положительный белковый баланс у детей с задержкой роста и стабильным течением МВ наблюдался, когда количество потребления белка в пище находилось на уровне от 1,5 до 5 грамм белка на килограмм массы тела (г/кг) в сутки, в течение 4 дней [100]. Для сравнения, здоровым детям ВОЗ рекомендует от 0,7 до 1,1 г/кг белка в сутки в зависимости от пола, возраста физической активности массы тела [101].

В нашем исследовании дети младшей возрастной группы, имеющие хороший нутритивный статус имели потребление белка на уровне 5,5 г/кг.

Для анализа принимаемых доз панкреатина были выделены дети с панкреатической недостаточностью ($n = 140$) (панкреатическая эластаза ≤ 200). Дозы панкреатина при сравнении двух методов расчета (ЕД/кг и ЕД/г) показало, что только в 5% случаев эмпирический метод ЕД/кг и метод расчета с учетом фактического содержания жира ЕД/г в пище совпали. То есть имели место, как передозировка панкреатина, так и его дефицит на разные приемы пищи.

Анализ показал, что суточное количество граммов жира в пище статистически значимо увеличивается с 64,1 грамм в до 104,0 грамм в возрасте от 1 до 18 лет ($p_{1-4} = 0,000$). В то же время, количество единиц липазы статистически значимо снижается с 10620,0 ЕД/кг в 1-й группе до 7000,0 ЕД/кг в 4-й группе ($p_{1-4} = 0,000$), но не превышает рекомендуемого значения 10000 ЕД/кг

Аналогичные изменения были получены для каждого из приемов пищи. Доза панкреатина на основные приемы пищи прогрессивно снижалась с возрастом и приближалась к нижней границе рекомендуемых значений, особенно у детей 4-й (10–18 лет) возрастной группы. На дополнительные приемы пищи (2 завтрак, полдник, перекус, перекус на ночь) потребление панкреатина находилось на нижней границе нормы во всех возрастных группах.

Доказательств об оптимальном дозировании ферментов в настоящее время недостаточно. В нашем исследовании, выявлена вариабельность доз ферментов. Дозы панкреатина (ЕД/г жира) находилась на уровне (Ме) – 1500 ЕД/г жира в пище. Данные значения находятся ниже рекомендуемых – 2000–4000 ЕД/г жира в пище. Было выявлено, что у 26,4% детей суточная доза липазы составляла более 10000 ЕД/кг (верхний референсный предел при назначении ЕД/кг, согласно инструкции к панкреатину, европейским и отечественным рекомендациям). При этом, в 1% случаев дети получали панкреатин больше 4000 ЕД липазы 1 г жира (верхний референсный предел при назначении ЕД/г, согласно инструкции и к панкреатинам, европейским и отечественным рекомендациям).

Наши данные согласуются с Европейским мультицентровым исследованием (McSyFAPP проект), где дозы заместительной ферментной терапии варьировали от 3947 (Испания) до 13615 ЕД липазы/ кг (Бельгия) [7–10]. Так, например, в Роттердаме и Милане более 40% пациентов получали заместительную ферментную терапию в рекомендуемом европейскими консенсусами диапазоне, в Лиссабоне и Валенсии более 70% пациентов получали менее 2000 ЕД липазы / г жира в сутки, в Милане и Лёвене более 50% пациентов – выше 4000 ЕД липазы / г жира.

В исследованиях McSyFAPP проекта было проведено изучение липолиза *in vitro* в специальных условиях. На основании этой теоретической модели, было проведено практическое исследование: дети с МВ (N = 45) употребляли одинаковую диету и определенное количество ферментов (которая была проверена на модели *in vitro*). Эффективность проверяли с помощью коэффициента абсорбции жира (КФА) и по шкале Бристоль.

В результате КФА находился на уровне 84–95% во всех центрах. Не было связи КФА с возрастом, типом мутации и ИМТ. Полученные данные позволяют предположить, что характеристики пищи (содержание белков, жиров, углеводов, структура и консистенция) оказывают большее влияние, чем индивидуальные характеристики пациента [10].

Анализ дозы панкреатина на содержание жира в сутки не показал статистической разницы между возрастными группами. Так, дети в возрасте 1-2 лет полу-

чали 1800,0 ЕД/г, 10–18 лет – 1500,0ЕД/г ($p_{1-4} \geq 0,05$). Дозы панкреатина при расчете на грамм жира в пище находились ниже рекомендуемых значений в инструкции к препарату и согласительных документах [1–5] во всех возрастных группах, что могло быть одной из причин некупируемого кишечного синдрома и нутритивного дефицита.

Таким образом, при сравнении с рекомендуемыми нормами назначения панкреатина при муковисцидозе, отмечалось снижение дозы на основные приемы пищи, с возрастом, и особенно, на ужин у подростков. Дозы панкреатических ферментов на дополнительные приемы пищи были на нижней границе референсных пределов, начиная с раннего возраста. Эти данные свидетельствуют, о том, что эмпирический метод расчета ферментов (ЕД/кг) не позволяет рассчитать адекватную дозу, особенно неадекватно низкими оказались дозы липазы на дополнительные приемы пищи. При этом, количество жира, потребляемое на основной и дополнительные приемы пищи, было сопоставимо. Таким образом, доза липазы на «перекусы» оказывается недостаточной. Особенно важно правильно рассчитывать панкреатические ферменты в подростковом возрасте, учитывая снижение нутритивного статуса больных.

Полученные данные, в частности, неадекватные нормы потребления калорий, дисбаланс макронутриентов, недостаточная доза панкреатина для купирования кишечного синдрома при расчете дозы эмпирическим методом, послужили основой для разработки алгоритма коррекции нутритивного статуса. Он включал – оценку алиментарного дефицита, фактического потребления калорий и макронутриентов, оценку суточной дозы панкреатина.

Для расчета индивидуальной потребности в энергетической ценности (ккал/сутки) физиологическая потребность для возраста и пола ребенка (Онищенко Г.Г., 2008) умножалась на корректирующий коэффициент, с учетом степени нутритивного дефицита. Данный прием был разработан автором в связи с отсутствием формул для расчета индивидуальной потребности при муковисцидозе. Коррекция заместительной ферментной терапии проводилась путем расчета и коррекции дозы панкреатина на количество жиров в рационе (ЕД/г) в сутки и в

каждом приеме пищи. Данный алгоритм реализовали в создании программы «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ ФИПС № 2016660762 от 21.09.2016) и ее мобильной версии для пациентов «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе. Мобильная версия» (Государственная регистрация № 2017 661283 от 09.10.2017) для облегчения расчетов и экономии времени. Законных представителей пациента обучали проводить расчеты диеты и панкреатина с помощью мобильного приложения программы.

Критериями эффективности проводимого лечения служили динамика выраженности кишечного синдрома, физического развития и функции легких.

На фоне проведенной коррекции через 3 месяца статистически значительно уменьшились проявления энтерального синдрома в основной группе в отличие от группы сравнения в трех возрастных группах ($p = 0,04$). В 4-й возрастной группе данные различия не достигли статистической значимости.

Сравнительная характеристика нутритивного статуса основной группы и сравнения в 1-й возрастной группе не показала статистических различий в динамике через 3 месяца и через 1 год в катамнезе. Это связано с тем, что данная возрастная категория больных характеризуется стабильным течением заболевания, отсутствием ряда факторов и осложнений заболевания, влияющих на нутритивный статус.

Во 2-й возрастной группе было отмечено, что дети основной группы имели статистически значимо выше антропометрические показатели, чем в группе сравнения (Таблица 46). Через 1 год наблюдения ИМТ по Z-критерию в основной группе составил $-0,2$ SD и в группе сравнения $-0,5$ SD и по другим показателям не имел статистической разницы ($p \geq 0,05$).

В 3-й (6–9 лет) возрастной группе также были получены статистически значимые отличия по некоторым антропометрическим показателям, как вес ($p = 0,03$); ИМТ ($p = 0,007$); ИМТ (Z-критерий), ($p = 0,02$); ИМТ (перцентиль) ($p = 0,02$). В 3-й возрастной группе выявлена разница между основной группой и

группой сравнения по ИМТ (Z-критерий), $p_{1-2} = 0,013$, по перцентилю ИМТ, $p_{1-2} = 0,007$. Что свидетельствует о хорошем нутритивном статусе в основной группе по сравнению со сниженными показателями в группе сравнения. По другим показателям не было разницы по критерию значимости.

Среднее значение ОФВ₁ и ФЖЕЛ в 3-й возрастной группе в обеих группах не имели значимых отличий через 3 месяца и через 1 год в катамнезе. Очевидно это обусловлено тем, что показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ в возрасте 6–9 лет изначально соответствовали нормальным показателям дыхательной функции легких.

В 4-й возрастной группе (10–18 лет) не было отмечено статистически значимых отличий по показателям нутритивного статуса через 3 месяца. Через 1 год наблюдения в 4-й возрастной группе снизился нутритивный статус обеих групп: ИМТ (Z-критерий) составил $-0,7$ SD в основной и $-1,1$ SD группе сравнения, что отражает возрастную динамику данных изменений. Не было выявлено статистической разницы между группами по изучаемым показателям.

Различия функции легких по данным спирометрии в 4-й возрастной группе (10–18 лет) были более значительными, как для ОФВ₁ ($p = 0,03$), так и для ФЖЕЛ ($p = 0,03$). Дети основной группы имели показатели спирометрии, соответствующие норме. Возможно, это обусловлено тем, что при низких значениях дыхательной функции легких более выражен эффект от увеличения нутритивного статуса. Через 1 год, в катамнезе, данная тенденция сохранилась. Так, в 4-й возрастной группе в основной группе показатели ОФВ₁ были на уровне нормы – 82,2%, а в группе сравнения – 61,5% на уровне умеренной степени тяжести нарушений легочной вентиляции, хотя данные не достигли статистической значимости.

Таким образом, в результате проведенного исследования было выявлено, что нутритивные нарушения встречались у 63,1% детей с муковисцидозом, прогрессировали с возрастом, имели критические периоды снижения нутритивного статуса. Энергетическая ценность рациона больных МВ, не соответствует рекомендуемым нормам и прогрессивно снижается с возрастом, преобладает липидная составляющая при дефиците белка и углеводов, что не обеспечивает оптимальную энергетическую ценность, макронутриентный баланс и определяет развитие

нутритивного дефицита и снижение функции легких. При расчете панкреатина на содержание жира в пище, доза была ниже рекомендуемых значений (2000–4000 ЕД/г жира) и составила 1500–1800 ЕД/г, что свидетельствовало об ее несоответствии потребностям детей в ферментах и требовало индивидуальной коррекции. Это послужило основой для разработки алгоритма диагностики и терапии нутритивных нарушений, который способствовал повышению эффективности лечения, что проявлялось в купировании кишечного синдрома, повышении показателей нутритивного статуса и функции легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. Установлено, что нутритивные нарушения у детей с муковисцидозом имеют высокую частоту 63,1%, характеризуются периодами наибольшего нутритивного риска: 4–6 лет, 9–14 лет – у девочек и 10–18 лет – у мальчиков.

2. Выявлена связь показателей альбумина (менее 42,7 г/л), трансферрина (менее 2,9 г/л) с низким нутритивным статусом. Установлено, что уровень натрия в крови был связан с показателями линейного роста ребенка, что обуславливает необходимость дополнительного мониторинга содержания натрия и восполнения его недостатка.

3. Показано, что только дети до 3 лет имели оптимальный по энергетической ценности рацион. Суточная калорийность рациона детей с муковисцидозом снижалась в возрасте от 1 до 18 лет со 116% до 103% от физиологической нормы и не соответствовала рекомендуемому уровню при муковисцидозе (110–200%). Дисбаланс макронутриентов характеризовался преимущественным поступлением липидов при снижении доли белков и углеводов.

4. Выявлено, что суточная доза панкреатических ферментов уменьшалась с возрастом от 10620,3 ЕД/кг массы тела до 7000,0 ЕД/кг и при расчете на потребляемый жир составила 1500–1800 ЕД липазы на 1 грамм в сутки, что было ниже рекомендуемых значений 2000–4000 ЕД/г.

5. Доказано, что разработанный алгоритм, включающий индивидуализированную оценку, коррекцию нутритивного статуса, рациона питания и заместительной ферментной терапии при муковисцидозе приводит к улучшению нутритивного статуса, клинических показателей и функции легких. Изменение рациона в сторону сбалансированности макронутриентного состава создает условия для гармоничного развития ребенка.

Практические рекомендации

1. При динамическом наблюдении больных муковисцидозом необходимо учитывать возрастные группы риска по развитию нутритивного дефицита.

2. В качестве маркеров нутритивных нарушений у детей с муковисцидозом наиболее целесообразно использование соматометрических показателей, альбумина, трансферрина, натрия, инсулина в сыворотке крови. Показатели альбумина (менее 42,7 г/л), трансферрина (менее 2,9 г/л) свидетельствуют о необходимости коррекции нутритивного статуса.

3. Расчет панкреатина у пациентов, с некупируемым энтеральным синдромом, выпадением прямой кишки, белково-энергетической недостаточностью и дозой панкреатина выше 10000 ЕД/кг в сутки необходимо проводить на потребляемый жир. Эмпирический метод подбора панкреатина в данных клинических ситуациях не рекомендован.

4. Заменить существующий подход к назначению панкреатина на дополнительные приемы пищи ($1/2$ дозы от основанного приема) – на расчет по количеству жиров (ЕД/г, по липазе).

5. С целью повышения эффективности коррекции нутритивного статуса и купирования энтерального синдрома у детей с муковисцидозом в комплекс лечебных мероприятий целесообразно включать алгоритм индивидуализированной коррекции. При расчете питания следует соблюдать баланс макронутриентов, не превышать долю жира более 40% от суточной энергоценности, сохранять оптимальный уровень поступления белка не менее 20% и углеводов не менее 40%.

6. Для повышения комплаентности и для обучения родителей контролю диеты и заместительной ферментной терапии целесообразно использовать компьютерные программы и мобильные приложения для расчета рациона питания и дозирования панкреатина на каждый прием пищи.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

даН – динамометрия

ЕД/г – доза панкреатина по липазе в единицах на грамм потребляемого жира

ЕД/кг – доза панкреатина по липазе в единицах на килограмм массы тела

ИМТ – индекс массы тела

ИМТ Z – ИМТ Z-критерий

ИФР1 – инсулиноподобный фактор роста (соматомедин)

КЖСТ – кожная складка над трицепсом

МВ – муковисцидоз

CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, ген муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости

НТМ – нетуберкулезные микобактерии

НФМО – неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы

ОМП – объем мышц плеча

ОП – объем плеча

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду

Рост – перцентиль – центильная шкала измерения показателей роста

Рост Z – рост Z-критерий

РФ – Российская Федерация

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФП – физиологическая потребность

ЭЦ ккал/с – килокалорий в сутки

ЭЦ – энергетическая ценность

B. ceracia – *Burkholderia ceracia* complex

MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк

P. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa*

S.aureus – *Staphylococcus aureus*

S.maltophilia – *Stenotrophomonas maltophilia*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Капранов, Н. И. Муковисцидоз / Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская (ред.). – М. : Мед-практика-М, 2014. – 672 с.
2. Turck, D. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis / D. Turck, C. P. Braegger, C. Colombo, D. Declercq, A. Morton, R. Panchewa [et al.] // Clin. Nutr. – 2016. – N 35 (3). – P. 557–577.
3. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом): утв. Союзом педиатров России МЗ РФ / А. А. Баранов (ред.). – М., 2015. – 31 с.
4. Кондратьева, Е. И. Национальный консенсус. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия / Е. И. Кондратьева, Н. Ю. Каширская, Н. И. Капранов (коорд.) – М. : «Компания Боргес», 2016. – 205 с.
5. Кондратьева, Е. И. Обзор национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» для диетологов и гастроэнтерологов / Е. И. Кондратьева, Н. Ю. Каширская, Е. А. Рославцева // Вопросы детской диетологии. – 2018. – № 16 (1). – С. 58–74.
6. Corey, M. Comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto / M. Corey, F. J. McLaughlin, M. Williams, H. A. Levison // J. Clin. Epidemiol. – 1988. – N 41. – P. 583–591.
7. Calvo-Lerma, J. Nutritional status, nutrients intake and enzymatic supplements in a European Cystic Fibrosis cohort: a cross-sectional overview / J. Calvo-Lerma, J. Hulst, I. Asseiceira, I. Claes, M. Garriga, C. Colombo [et al.] // J. Cyst. Fibros. – 2016. – N 15 (1). – P. 3.
8. Calvo-Lerma, J. Innovative approach for self-management and social welfare of children with cystic fibrosis in Europe: development, validation and implementation of anmHealth tool (MyCyFAPP) / J. Calvo-Lerma, C. P. Martinez-Jimenez, J. P. Lázaro-Ramos, A. Andrés, P. Crespo-Escobar // BMJ Open. – 2017. – N 7 (3). – P. e014931.
9. Calvo-Lerma, J. Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in paediatric patients with Cystic Fibrosis; a European multicentre study with reference to current guidelines / J. Calvo-Lerma, J. Hulst, I. Asseiceira, I. Claes, M. Garriga, C. Colombo [et al.] // J. Cyst. Fibros. – 2017. – N 16 (4). – P. 510–518.
10. Calvo-Lerma, J. In Vitro Digestion of Lipids in Real Foods: Influence of Lipid Organization Within the Food Matrix and Interactions with Nonlipid Components / J. Calvo-Lerma, V. Fornés-Ferrer, A. Heredia, A. Andrés // Journal of Food Science. – 2018. – N 83 (10). – P. 2629–2637.

11. Ивлева, В. Н. Коррекция нарушений нутритивного статуса детей больных муковисцидозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Ивлева Валерия Николаевна. – Воронеж, 2017. – 22 с.
12. Шерман, В. Д. Влияние неонатального скрининга на течение муковисцидоза на примере группы пациентов московского региона / В. Д. Шерман, Е. И. Кондратьева, А. Ю. Воронкова, Н. Ю. Каширская, Л. А. Шабалова, В. С. Никонова // Медицинский совет. – 2017. – № 18. – С. 124–128.
13. Cohen-Cymerknoh, M. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life / M. Cohen-Cymerknoh, D. Shoseyov, E. Kerem // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – N 183 (11). – P. 1463–1471.
14. Li, L. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: challenges for nutrition therapy / L. Li, S. Somerset // *Dig. Liver. Dis.* – 2014. – N 46 (10). – P. 865–874.
15. Culhane, S. Malnutrition in cystic fibrosis: a review / S. Culhane, C. George, B. Pearo, E. Spoede // *Nutr. Clin. Pract.* – 2013. – N 28 (6). – P. 676–683.
16. Gibson-Corley, K. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis / K. Gibson-Corley, D. K. Meyerholz, J. F. Engelhardt // *J. Pathol.* – 2016. – N 238 (2). – P. 311–320.
17. Каширская, Н. Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Каширская Наталья Юрьевна. – М., 2001. – 43 с.
18. Westaby, G. D. Gastrointestinal disease in cystic fibrosis / G. D. Westaby. – Third edition by M. Hodson, G. Duncan, A. Bush. – London: Edward Arnold (Publishers) Ltd., 2007. – P. 209–224.
19. Dalzell, A. M. Pathology mimicking distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis / A. M. Dalzell, D. P. Heaf // *Carty Arch. Dis. Child.* – 1990. – N 65. – P. 540–541.
20. Герасимова, Т. А. Состояние пищевода у детей с муковисцидозом по результатам этапного клинико-инструментального мониторинга / Т. А. Герасимова, А. В. Орлов, В. Ф. Приворотский, Н. Е. Луппова // Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – М. : Медпрактика-М, 2005. – 412 с.
21. Sabharwal, S. Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis / S. Sabharwal // *Gastroenterol. Hepatol. (N. Y.)*. – 2016. – N 12 (1). – P. 43–47.
22. Perano, S. Cystic fibrosis related diabetes – a new perspective on the optimal management of postprandial glycemia./ S. Perano, C.K. Rayner, J. Couper, J. Martin, M. Horowitz // *J. Diabetes Complicat.* – 2014. – N 28. – P. 904–911.
23. Dodge, J. A. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management / J. A. Dodge, D. Turck // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2006. – N 20. – P. 531–546.

24. Li, L. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: challenges for nutrition therapy / L. Li, S. Somerset // *Dig. Liver. Dis.* – 2014. – N 46. – P. 865–874.
25. McCloskey, M. Energy balance in cystic fibrosis when stable and during a respiratory exacerbation / M. McCloskey, A. O. Redmond, C. Cabe, S. Pyper, K. R. Westerterp, S. J. Elborn // *Clin. Nutr.* – 2004. – N 23. – P. 1405–1412.
26. Elborn, J. S. How can we prevent multisystem complications of cystic fibrosis? / J. S. Elborn // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – N 28. – P. 303–311.
27. Lieb, J.-G. Pancreatic function testing: here to stay for the 21st century / J.-G. Lieb // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – N 14. – P. 31–49.
28. Struyvenber, M. R. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – Breaking the myths / M. R. Struyvenber, C. R. Martin, S. D. Freedman // *BMC Med.* – 2017. – N 15 (1). – P. 29.
29. Caras, S. Evaluation of Stool Collections to Measure Efficacy of PERT in Subjects With Exocrine Pancreatic Insufficiency / S. Caras, D. Boyd, L. Zipfel, S. Sander-Struckmeier // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* – 2011. – Volume 53 (6). – P. 634–640.
30. Sziegoleit, A. Elastase 1 and chymotrypsin Binpancreatic juice and feces / A. Sziegoleit, E. Krause, H. U. Klör, L. Kanacher, D. Linder // *Clin. Biochem.* – 1989. – N 22. – P. 85–89.
31. Löser, C. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive and specific tubeless pancreatic function test / C. Löser, A. Möllgaard, U. cR. Fölsch // *Gut.* – 1996. – N 39. – P. 580–586.
32. Leeds, J. S. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? / J. S. Leeds, A. D. Hopper, D. P. Hurlstone, S. J. Edwards, M. E. Mcalindon, A. J. Lobo, M. T. Donnelly, S. Morley, D. S. Sanders // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – N 25. – P. 265–271.
33. Beharry, S. How useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? / S. Beharry, L. Ellis, M. Corey, M. Marcon, P. Durie // *J. Pediatr.* – 2002. – N 141. – P. 84–90.
34. Steinkamp, G. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project / G. Steinkamp, B. Wiedemann // *Thorax.* – 2002. – N 57. – P. 596–601.
35. Peterson, M. L. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis / M. L. Peterson, D. R. Jacobs, C. E. Milla // *Pediatrics.* – 2003. – N 112 (3 Pt 1). – P. 588–592.
36. Zemel, B. S. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry / B. S. Zemel, A. F. Jawad, S. Fitz Simmons, V. A. Stallings // *J. Pediatr.* – 2000. – N 137 (3). – P. 374–380.

37. Peterson, M. L. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis / M. L. Peterson, D. R. Jacobs Jr., C. E. Milla // *Pediatrics*. – 2003. – N 112 (3). – P. 588–592.
38. Matel, J. Nutritional Management of Cystic Fibrosis Children's Hospital at Stanford, Cystic Fibrosis Center, Palo Alto, California / J. Matel, L. Packard // *JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2012. – N 36. – P. 60–67.
39. Cystic Fibrosis Foundation patient data registry: Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation. 2008 // *Jam. Diet. Assoc.* – 2009. – N 108. – P. 832–839.
40. Кондратьева, Е. И. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации 2015 год / Е. И. Кондратьева, С. А. Красовский, А. Ю. Воронкова, Е. Л. Амелина, А. В. Черняк, Y. Н. Ю. Каширская (ред.). – М.: Медпрактика-М, 2018. – 64 с.
41. Европейский регистр пациентов с муковисцидозом. – URL: <http://www.cysticfibrosisdata.org/>. – Текст : электронный.
42. WHO Child Growth Standards. Growth velocity based on weight, length and head circumference. Methods and development. – Geneva: WHO, 2009.
43. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. – Geneva: WHO, 2009.
44. Баранов, А. А. Диетотерапия в комплексном лечении муковисцидоза у детей : учебное пособие / А. А. Баранов, Т. Э. Боровик, Е. А. Рославцева [и др.]. – М., 2005. – 29 с.
45. Sinaasappel, M. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus / M. Sinaasappel, M. Stern, J. Littlewood, S. Wolfe, G. Steinkamp, H. G. Heijerman [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2002. – N 1. – P. 51–75.
46. McDonald, C. M. Validation of a nutrition risk screening tool for children and adolescents with cystic fibrosis ages 2–20 years / C. M. McDonald // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2008. – N 46 (4). – P. 438–446.
47. Waterlow, J. C. Classification and Definition of Protein-Calorie Malnutrition / J. C. Waterlow // *British. Medical Journal*. – 1972. – N 3. – P. 566–569.
48. Клиническая диетология детского возраста: Руководство для врачей / под ред. проф. Т. Э. Боровик, проф. К. С. Ладодо. – 2 издание. – М.: Медицинское информационное агентство, 2015. – 606 с.
49. Lai, H. C. Growth status in children with cystic fibrosis based on the National Cystic Fibrosis Patient Registry data: evaluation of various criteria used to identify malnutrition / H. C. Lai, R. Kosorok, S. A. Sondel, S. T. Chen, S. C. Fitz Simmons, C. G. Greenetal // *J. Pediatr.* – 1998. – N 132 (3 Pt 1). – P. 478–485.

50. Woestenenk, J.W. Comparison of height for age and height for bone age with and without adjustment for target height in pediatric patients with CF / J. W. Woestenenk, T. Hoekstra, C. Hesselting, H. P. van der Doef, C. K. van der Ent // *J. Cyst. Fibros.* – 2011. – N 10 (4). – P. 272–277.

51. Vieni, G. Stunting is an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis / G. Vieni, S. Faraci, M. Collura, M. Lombardo, G. Traverso, S. Cristadoro // *Clin. Nutr.* – 2013. – N 32 (3). – P. 382–385.

52. Assael, B. M. Growth and long-term lung function in cystic fibrosis: a longitudinal study of patients diagnosed by neonatal screening / B. M. Assael, G. Casazza, P. Iansa, S. Volpi, S. Milani // *Pediatr. Pulmonol.* – 2009. – N 44 (3). – P. 209–215.

53. Oliveira, G. Nutrition, cystic fibrosis and the digestive tract / G. Oliveira, C. Oliveira // *Nutr. Hosp.* – 2008 – N 23. – P. 71–86.

54. Мазурин, А. В. Пропедевтика детских болезней / А. В. Мазурин, И. М. Воронцов. – СПб. : ИКФ «Фолиант», 2000. – 928 с.

55. Hopkins, D. The association between nutritional status, serum creatinine and lung function in adults with cystic fibrosis / D. Hopkins // *J. Cyst. Fibros.* – 2011. – N 14 (1). – S117.

56. Forrester, D. L. Measures of body habitus are associated with lung function in adults with cystic fibrosis: a population-based study / D. L. Forrester, A. J. Knox, A. R. Smyth, A. W. Fogarty // *J. Cyst. Fibros.* – 2013. – N 12 (3). – P. 284–289.

57. Bucuvalas, J. Effect of Insulin like Growth Factor-1 Treatment in Children With Cystic Fibrosis / J. Bucuvalas, S. Chernaused, M. Alfaro [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* – 2001. – N 33 (5). – P. 576–581.

58. Мартинчик, А. Н. Питание человека. Основы нутрициологии / А. Н. Мартинчик, И. В. Маев, А. Б. Петухов. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. – 2002. – 576 с.

59. Гигиенические принципы режима и организации питания организованных детских коллективов: учебное пособие / И. Г. Погорелова. – Иркутск : Издательство ИГМУ. – 2014. – 48 с.

60. Magoffin, A. Longitudinal analysis of resting energy expenditure in patients with cystic fibrosis / A. Magoffin, J. R. Allen, J. McCauley, M. A. Gruca, J. Peat, Van Asperen // *J. Pediatr.* – 2008. – N 152 (5). – P. 703–708.

61. Moudiou, T. Resting energy expenditure in cystic fibrosis as an indicator of disease severity / T. Moudiou, A. Galli-Tsinopoulou, E. Vamvakoudis, S. Nousia-Arvanitakis // *J. Cyst. Fibros.* – 2007. – N 6 (2). – P. 131–136.

62. Thomson, M. A. Resting energy expenditure, pulmonary inflammation, and genotype in the early course of cystic fibrosis / M. A. Thomson, R. W. Wilmott, C. Wainwright, B. Masters, P. J. Francis, R. W. Shepherd // *J. Pediatr.* – 1996. – N 129 (3). – P. 367–373.

63. Shapiro, B. L. Evidence for a mitochondrial lesion in cystic fibrosis / B. L. Shapiro // *Life Sci.* – 1989. – N 44 (19). – P. 1327–1334.
64. Bronstein, M. N. Normal energy expenditure in the infant with presymptomatic cystic fibrosis / M. N. Bronstein, P. S. Davies, K. M. Hambidge, F. Accurso // *J. Pediatr.* – 1995. – N 126 (1). – P. 28–33.
65. Stallings, V. A. Adolescent development and energy expenditure in females with cystic fibrosis / V. A. Stallings, J. L. Tomezsko, J. I. Schall, M. R. Mascarenhas, N. Stettler, T. F. Scanlin // *Clin. Nutr.* – 2005. – N 24 (5). – P. 737–745.
66. Allen, J. R. Differences in resting energy expenditure between male and female children with cystic fibrosis / J. R. Allen, J. C. McCauley, A. M. Selby [et al.] // *J. Pediatr.* – 2003. – N 142 (1). – P. 15–19.
67. Zemel, B. S. Prospective evaluation of resting energy expenditure, nutritional status, pulmonary function, and genotype in children with cystic fibrosis / B. S. Zemel, D. A. Kawchak, A. Cnaan, H. Zhao, T. F. Scanlin, V. A. Stallings // *Pediatr. Res.* – 1996. – N 40 (4). – P. 578–586.
68. McCloskey, M. Total energy expenditure in stable patients with cystic fibrosis / M. McCloskey, A. O. Redmond, S. Pyper, C. McCabe, K. R. Westerterp, J. S. Elborn // *Clin. Nutr.* – 2001. – N 20 (3). – P. 235–241.
69. Tomezsko, J. L. Dietary intake of healthy children with cystic fibrosis compared with normal control children / J. L. Tomezsko, V. A. Stallings, T. F. Scanlin // *Pediatrics.* – 1992. – N 90 (4). – P. 547–553.
70. Murphy, J. L. Energy content of stools in normal healthy and in patients with cystic fibrosis / J. L. Murphy, S. A. Wootton, S. A. Bond, A. A. Jackson // *Arch. Dis. child.* – 1991. – N 66 (4). – P. 495–500.
71. Murphy, J. L. Metabolic treatment ¹³C marked tripalmitin in healthy and patients with cystic fibrosis / J. L. Murphy, K. M. Alexi, E. Jones, S. A. Wootton // *Arch. Dis. child.* – 1998. – N 79 (1). – P. 44–47.
72. Kalivianakis, M. Fat absorption in cystic fibrosis patients receiving replacement therapy of the enzyme due to impaired intestinal uptake of long-chain fatty acids / M. Kalivianakis, D. M. Minich, C. M. Bijleveld, W. M. van Aalderen, F. Stellaard, M. Laseur // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1999. – N 69 (1). – P. 127–134.
73. Stallings, V. Clinical Practice Guidelines on growth and nutrition subcommittee, AdHocWorkingGroup. Perspectives in Practice Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review/ V. Stallings, L. J. Stark, K. A. Robinson, A. P. Feranchak, H. Quinton // *J. Am. Diet. Assoc.* – 2008. – N 108 (5). – P. 832–839.

74. Engelen, M. P. New stable isotope method to measure protein digestibility and response to pancreatic enzyme intake in cystic fibrosis / M. P. Engelen, G. Com, P. J. Anderson, N. E. Deutz // *Clinical Nutrition*. – 2014. – N 33 (6). – P. 1024–1032.
75. Airinei, G. Postprandial protein metabolism but not a fecal test reveals protein malabsorption in patients with pancreatic exocrine insufficiency / G. Airinei, C. Gaudichon, C. Bos, C. Bon, N. Kapel, B. Bejou // *Clin. Nutr.* – 2011. – N 30 (6). – P. 831–837.
76. Castro, M. Resting energy expenditure in young patients with cystic fibrosis receiving antibiotic therapy for acute respiratory exacerbations / M. Castro, A. Diamanti, M. Gambarara, S. Bella, V. Lucidi, B. Papadatouat [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2002. – N 21 (2). – P. 141–144.
77. Shepherd, R. W. Increased energy expenditure in young children with cystic fibrosis / R. W. Shepherd, T. L. Holt, L. Vasques-Velasquez, W. A. Coward, A. Prentice, A. Lucas // *Lancet*. – 1988. – N 11-1 (8598). – P. 1300–1303.
78. Davies, P. S. Longitudinal investigation of energy expenditure in infants with cystic fibrosis / P. S. Davies, J. M. Erskine, K. M. Hambidge, F. J. Accurso // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2002. – N 56 (10). – P. 940–946.
79. Tomezsko, J. L. Energy expenditure and genotype of children with cystic fibrosis / J. L. Tomezsko, V. A. Stallings, D. A. Kawchak [et al.] // *Pediatr. Res.* – 1994. – N 35 (4 Pt 1). – P. 451–460.
80. Horswill, C. A. Feeding-induced changes in energy expenditure in children with cystic fibrosis / C. A. Horswill, L. Kien, W. B. Zipf, K. S. McCoy // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 1994. – N 6. – P. 497–502.
81. Marín, V. B. Energy expenditure, nutrition status, and body composition in children with cystic fibrosis / V. B. Marín, S. Velandia, B. Hunter, V. Gattas, O. Fielbaum, O. Herrera // *Nutrition*. – 2004. – N 20 (2). – P. 181–186.
82. Spicher, V. Assessment of total energy expenditure in free-living patients with cystic fibrosis / V. Spicher, M. Roulet, Y. Schutz // *J. Pediatr.* – 1991. – N 118 (6). – P. 865–872.
83. Kawchak, D. A. Longitudinal, prospective analysis of diets in children with cystic fibrosis / D. A. Kawchak, H. Zhao, T. F. Scanlin, J. L. Tomezsko, A. Cnaan, V. A. Stallings // *J. Pediatr.* – 1996. – N 129 (1). – P. 119–129.
84. Stark, L. J. Descriptive analysis of eating behavior in school-aged children with cystic fibrosis and healthy control children / L. J. Stark, M. M. Mulvihill, E. Jelalian, A. M. Bowen, S. W. Powers, S. Tao [at al.] // *Pediatrics*. – 1997. – N 99 (5). – P. 665–671.
85. Anthony, H. Relation between food and nutrition in cystic fibrosis/ H. Anthony, J. Shoots, P. Phelan, S. Paxton // *Arch. Dis. child.* – 1998. – N 78. – P. 443–447.

86. Woestenenk, J. W. Dietary intake in children and adolescents with cystic fibrosis / J. W. Woestenenk, S. J. Castelijns, C. K. van der Ent, R. H. Houwen // *Clin. Nutr.* – 2014. – N 33 (3). – P. 528–532.
87. Schall, J. I. Meal patterns, dietary fat intake and pancreatic enzyme use in preadolescent children with cystic fibrosis / J. I. Schall, T. Bentley, V. A. Stallings // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2006. – N 43 (5). – P. 651–659.
88. Woestenenk, J. W. The relationship between energy intake and body-growth in children with cystic fibrosis / J. W. Woestenenk, G. W. Dalmeijer, C. K. van der Ent, R. H. Houwen // *Clin. Nutr.* – 2018. – N 5. – S0261–561.
89. Trabulsi, J. Energy balance and the accuracy of reported energy intake in preadolescent children with cystic fibrosis / J. Trabulsi, J. I. Schall, R. F. Ittenbach [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – N 84 (3). – P. 523–530.
90. Engelen, M. P. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis / M. P. Engelen, G. Com, N. E. Deutz // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2014. – N 17 (6). – P. 515–520.
91. Filigno, S. S. The consumption of the macronutrients in preschool children with cystic fibrosis and the relationship between macronutrients and growth / S. S. Filigno, S. M. Robson, R. D. Szczesniak, L. A. Chamberlin, M. A. Baker, S. M. Sullivan // *J. Cyst. Fibros.* – 2017. – N 16 (4). – P. 519–524.
92. King, S. J. Fat-free mass depletion in cystic fibrosis: associated with lung disease severity but poorly detected by body mass index / S. J. King, I. B. Nyulasi, B. J. Strauss, T. Kotsimbos, M. Bailey, J. W. Wilson // *Nutrition.* – 2010. – N 26 (78). – P. 753–759.
93. Engelen, M. P. Use of body mass index percentile to identify fat-free mass depletion in children with cystic fibrosis / M. P. Engelen, R. Schroder, K. Van der Hoorn [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2012. – N 31 (6). – P. 927–933.
94. Alicandro, G. Recurrent pulmonary exacerbations are associated with low fat free mass and low bone mineral density in young adults with cystic fibrosis / G. Alicandro, A. Bisogno, A. Battezzati, M. L. Bianchi, F. Corti, C. Colombo // *J. Cyst. Fibros.* – 2014. – N 13 (3). – P. 328–334.
95. King, S. Body composition assessment in adults with cystic fibrosis: comparison of dual-energy X-ray absorptiometry with skinfolds and bioelectrical impedance analysis / S. King, J. Wilson, T. Kotsimbos, M. Bailey, I. Nyulasi // *Nutrition.* – 2005. – N 21 (11–12). – P. 1087–1094.
96. Bolton, C. E. Altered tissue distribution in adults with cystic fibrosis / C. E. Bolton, A. A. Ionescu, W. D. Evans, R. J. Pettit, D. J. Shale // *Thorax.* – 2003. – N 58 (10). – P. 885–889.
97. Ramsey, B. W. Nutritional assessment and management in CF: a consensus report / B. W. Ramsey, P. M. Farrell, P. Pencharz // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1992. – N 55. – P. 108–116.

98. Reilly. J. J. Adequacy of clinical formulae for estimation of energy requirements in children with cystic fibrosis / J. J. Reilly, T. J. Evans, J. Wilkinson, J. Y. Paton // *Arch. Dis. Child.* – 1999. – N 81 (2). – P. 120–124.
99. Carpenter, A. Accurate estimation of energy requirements of young patients / A. Carpenter, P. Pencharz, M. Mouzaki // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2015. – N 60 (1). – P. 4–10.
100. Geukers, V. G. Short-term protein intake and stimulation of protein synthesis in stunted Children with cystic fibrosis / V. G. Geukers, J. H. Oudshoorn, J. A. Taminiau, C. K. van der Ent, P. Schilte, A. F. Ruiter // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – N 81 (3). – P. 605–610.
101. Protein and amino acid requirements in human nutrition Report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation (WHO Technical Report Series 935). – 2007.
102. Nutritional management of cystic fibrosis. – Bromley, UK : Cystic Fibrosis Trust, 2002.
103. Borowitz, D. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis / D. Borowitz, K. A. Robinson, M. Rosenfeld [et al.] // *J. Pediatr.* – 2009. – N 155. – S73–93.
104. Jelalian, E. Nutrition intervention for weight gain in cystic fibrosis: a meta-analysis / E. Jelalian, L. J. Stark, L. Reynolds, R. Seifer // *J. Pediatr.* – 1998. – N 132. – P. 486–492.
105. Powers, S. W. Mealtime behaviors in families of infants and toddlers with cystic fibrosis / S. W. Powers, M. J. Mitchell, S. R. Patton, K. C. Byars, E. Jelalian, M. M. Mulvihill [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2005. – N 4. – P. 175–182.
106. Stark, L. J. Randomized clinical trial of behavioral intervention and nutrition education to improve caloric intake and weight in children with cystic fibrosis / L. J. Stark, A. L. Quittner, P. S. Wowers, L. Opiari-Arrigan, J. A. Bean, C. Duggan [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2009. – N 163. – P. 915–921.
107. Stark, L. J. The effects of an intensive behavior and nutrition intervention compared to standard of care on weight outcomes in CF / L. J. Stark, L. Opiari-Arrigan, A. L. Quittner [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2011. – N 46. – P. 31–35.
108. Smyth, R. L. Oral calorie supplements for cystic fibrosis / R. L. Smyth, O. Rayner // *Cochrane. Database Syst. Rev.* – 2017. – N 5. – CD000406.
109. Conway, S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis / S. Conway, A. Morton, S. Wolfe // *Cochrane. Database Syst. Rev.* – 2012. – N 12. – CD001198.
110. Best, C. A prepost retrospective study of patients with cystic fibrosis and gastrostomy tubes / C. Best, A. Brearley, P. Gaillard, W. Regelman, J. Billings, J. Dunitz [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2011. – N 53. – P. 453–458.

111. Bradley, G. M. Genetic modifiers of nutritional status in cystic fibrosis / G. M. Bradley, S. M. Blackman, C. P. Watson, V. K. Doshi, G. R. Cutting // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2012. – N 96. – P. 1299–1308.
112. Efrati, O. Long term nutritional rehabilitation by gastrostomy in Israeli patients with cystic fibrosis: clinical outcome in advanced pulmonary disease / O. Efrati, M. Mei-Zahav, J. Rivlin, E. Kerem, H. Blau, A. Barak [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2006. – N 42. – P. 222–228.
113. Steinkamp, G. Improvement of nutritional status and lung function after long-term nocturnal gastrostomy feedings in cystic fibrosis / G. Steinkamp, H. von der Hardt // *J. Pediatr.* – 1994. – N 124. – P. 244–249.
114. Truby, H. The long term efficacy of gastrostomy feeding in children with cystic fibrosis on anthropometric markers of nutritional status and pulmonary function / H. Truby, P. Cowlishaw, C. O'Neil, C. Wainwright // *Open Respir. Med. J.* – 2009. – N 3. – P. 112–115.
115. Van Biervliet, S. Percutaneous endoscopic gastrostomy in cystic fibrosis: patient acceptance and effect of overnight tube feeding on nutritional status / S. Van Biervliet, K. De Waele, M. Van Winckel, E. Robberecht // *Acta. Gastroenterol. Belg.* – 2004. – N 67. – P. 241–244.
116. Walker, S. A. Pulmonary function correlates in the prediction of longterm weight gain in cystic fibrosis patients with gastrostomy tube feedings / S. A. Walker, D. Gozal // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1998. – N 27. – P. 53–56.
117. Kalnins, D. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies / D. Kalnins, M. Wilschanski // *Drug. Des. Devel. Ther.* – 2012. – N 6. – P. 151–161.
118. Somaraju, U. R. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis / U. R. Somaraju, A. Solis-Moya // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – N 11. – CD008227.
119. Nakajima, K. Pancrelipase: Anevidence-based review of its use for treating pancreatic exocrine in sufficiency / K Nakajima, H. Oshida, T. Muneyuki, M. Kakei // *Core. Evid.* – 2012. – N 7. – P. 77–91.
120. Food and Drug Administration. Updated questions and answers for healthcare professionals and the public: use an approved pancreatic enzyme product (PEP). 2012. – URL: <https://www.accessdata.fda.gov> (дата обращения: 12.04.2018).
121. Покровский, В. М. Физиология пищеварения / В. М. Покровский (ред.), Г. Ф. Коротко. – М.: Медицина, 2001. – 656 с.
122. Struyvenberg, M. R. Practical guide to exocrine pancreatic in sufficiency – Breaking the myths / R. Maarten Struyvenberg, Camilia R. Martin, Steven D. Freedman // *BMC Med.* – 2017. – N 15. – P. 29–35.
123. Koletzko, S. Lavage treatment of distal intestinal obstruction syndrome in children with cystic fibrosis / S. Koletzko, D. A. Stringer, G. J. Cleghorn, P. R. Durie // *Pediatrics.* – 1989. – N 83. – P. 727–733.

124. Blackman, S. M. Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis / S. M. Blackman, R. Deering-Brose, R. McWilliams, K. Naughton, B. Coleman, T. Lai, M. Algire, S. Beck, J. Hoover-Fong, A. Hamosh [et al.] // *Gastroenterology*. – 2006. – N 131. – P. 1030–1039.
125. Houwen, R. H. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS / R. H. Houwen, H. P. van der Doef, I. Sermet [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – N 50. – P. 38–42.
126. Munck, A. International prospective study of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis: Associated factors and outcome // A. Munck, C. Alberti, C. Colombo, N. Kashirskaya, H. Ellemunter, M. Fotoulaki, R. Houwen, E. Robberecht, P. Boizeau, M. Wilschanski ; on behalf of the CF/Pancreas ESPGHAN Working Group and DIOS Study Group // *J. Cyst. Fibros.* – 2016. – N 15 (4). – P. 531–539.
127. Мартиросов, Э. Г. Технологии и методы определения состава тела человека / Э. Г. Мартиросов, Д. В. Николаев, С. Г. Руднев. – М.: Наука, 2006. – 248 с.
128. Химический состав российских пищевых продуктов: Справочник / под ред. И. М. Скурихина, В. А. Тутельяна. – М.: ДеЛи принт, 2002. – 236 с.
129. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08: утв. Главным государственным санитарным врачом РФ Г. Г. Онищенко 18.12.2008. – М., 2008. – 46 с.
130. Чучалин, А. Г. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А. Г. Чучалин, З. Р. Айсанов, С. Ю. Чикина, А. В. Черняк, Е. Н. Калманова // *Пульмонология*. – 2014. – N 6. – P. 11–23.
131. Miller, M. R. Standardisation of spirometry / M. R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, R. Crapo, P. Enright, C. P. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D. C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, D. Navajas, O. F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi, J. Wanger ; ATS/ERS Task Force // *Eur. Respir. J.* – 2005. – N 26. – P. 319–337.
132. Polgar, G. Pulmonary function testing in children: Techniques and standards / G. Polgar, V. Promadhat. – Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1971.
133. Quanjer, P. H. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society / P. H. Quanjer, G. J. Tammeling, J. E. Cotes, O. F. Pedersen, R. Peslin, J. C. Yernault // *Eur. Respir. J.* – 1993. – N 6 (suppl. 16). – P. 5–40.
134. Pellegrino, R. Interpretative strategies for lung function tests / R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco, R. O. Crapo, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, C. P. van der Grinten, P. Gustafsson, J.

Hankinson, R. Jensen, J. D. Cohnson, N. MacIntyre, R. McKay, M. R. Miller, D. Navajas, O. F. Pedersen, J. Wanger // *Eur. Respir. J.* – 2005. – N 26. – P. 948–968.

135. Петрова, Н. В. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Раздел генетика муковисцидоза / Н. В. Петрова, Е. И. Кондратьева, С. А. Красовский // *Медицинская генетика.* – 2016. – № 11. – P. 68–74.

136. Айвазян, С. А. Прикладная статистика / С.А. Айвазян, В. М. Буштабер, И.С. Енюков, Л. Д. Мешалкин. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 607 с.

137. Боровиков, В. П. Statistica. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. – М.: Инф. издат. дом «Филинь», 1997. – 608 с.

138. Бондарева, И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях: практическое руководство / И.Б. Бондарева, В.И. Сергиенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.

139. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. – М.: Практика, 1998.

140. Громыко, Г. Л. Теория статистики / Г. Л. Громыко. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 475 с.

141. Ефименко, С. А. Проведение медико-социологического мониторинга: учебно-методическое пособие / С. А. Ефименко, А. В. Решетников. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 160 с.

142. Флэтчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флэтчер, С. Флэтчер, Э. Вагнер ; пер. с англ. – 3-е изд. – М.: Медиасфера, 2004. – 352 с.

143. Математико-статистические методы в клинической практике / под ред. В. И. Кувакина. – СПб., 1993. – 199 с.

144. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев, М. В. Резванцев. – СПб.: ВМедА, 2011. – 318 с.

145. Smith, C. Food diary analysis and growth: do they correlate? A pilot study / C. Smith, K. Chetty, A. Kapur, P. Seddon // *J. Cyst. Fibros.* – 2018. – N 17 (3). – P. 122–123.

146. Souzados, S. S. Association of nutritional status, lasma, albumin levels and pulmonary function in cystic fibrosis / S. S. Souzados, M. Drehmer, E. de Abreu [et al.] // *Nutr. Hosp.* – 2011. – N 26 (6). – P. 1322–1327.

147. Smith, M. J. Lymphocyte subpopulations and function in cystic fibrosis / M. J. Smith, L. Morris, R. J. Stead [et al.] // *Eur. J. Respir. Dis.* – 1987. – N 70. (5). – P. 300–308.

148. Switzer, M. Insulin-like growth factor-I levels predict weight, height and protein catabolism in children and adolescents with cystic fibrosis / M. Switzer, J. Rice, M. Rice, D. S Hardin // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2009. – N 22 (5). – P. 417–424.

149. Ripa, P. The relationship between insulin secretion, the insulin-like growth factor axis and growth in children with cystic fibrosis / P. Ripa, I. Robertson, D. Cowley [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2002. – N 56 (3). – P. 383–389.

150. Knepper, C. Low sodium status in cystic fibrosis-as assessed by calculating fractional Na(+) excretion-is associated with decreased growth parameters / C. Knepper, H. Ellemunter, J. Eder [et al.] // J. Cyst. Fibros. – 2016. – N 15 (3). – P. 400–405.

151. Бельмер, С. В. Применение высокоактивных форм панкреатина в педиатрической практике. Учебное пособие / С. В. Бельмер, Е. А. Корниенко, В. Ф. Приворотский [и др.]. – М. : Медпрактика-М, 2015.

152. Smith, R. C. Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency / R. C. Smith, S. F. Smith, J. Wilson [et al.] // Working Party of the Australasian Pancreatic Club. Pancreatology. – 2016. – N 16 (2). – P. 164–180.

Приложение А
(обязательное)
Анкета по питанию для родителей

Анкета по питанию для родителей

Фамилия Имя Отчество ребенка

Дата рождения ребенка

Вес, рост на момент заполнения

Примерный рацион вашего ребенка за 3 дня

<i>Прием пищи</i>	<i>Блюда</i>	<i>Состав блюда / количество</i>	<i>Количество панкреатина, капсулы</i>
-------------------	--------------	----------------------------------	--

завтрак

2-й завтрак

обед

полдник

ужин

на ночь