*На правах рукописи*

**Максимычева Татьяна Юрьевна**

# Индивидуализированная коррекция нутритивного статуса у детей с муковисцидозом

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**
**Кондратьева Елена Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор
**Научный консультант:**
**Сорвачева Татьяна Николаевна**, доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Строкова Татьяна Викторовна,** доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологий».

**Мещеряков Виталий Витальевич,** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней БУ ВО «Сургутский государственный университет».

**Ведущая организация:**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 13» апреля 2021 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.071.01 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/2 и на сайте РМАНПО http://www.rmapo.ru

*Автореферат разослан «___» _____ 2021г.*

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор Зыков Валерий Петрович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**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 (Капранов Н. И., 2014; Кондратьева Е. И., 2016; Turck D., 2016; Gibson-Corley K., 2016). 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 (Corey M., 1988). Это, наряду с улучшением антропометрических показателей, способствовало увеличению продолжительности жизни. Такой диетологический подход (увеличение энергетической ценности, количества белка и жира в рационе) используется и в настоящее время (Капранов Н. И., 2014; Turck D., 2016; Баранов А. А., 2015). Однако 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. 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 и тяжесть течения заболевания.

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).

**Степень разработанности проблемы.** Национальные рекомендации по лечению муковисцидоза предусматривают назначение дополнительного питания, преимущественно исходя из возраста ребенка (Баранов А. А., 2015; Кондратьева

Е. И., 2016, Рославцева Е. А., 2016). При этом чаще всего для диетологической коррекции используются специализированные продукты лечебного питания, преимущественно, жидкие, пероральные формы. Необоснованное, в ряде случаев, 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, 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, жировой дистрофии печени, 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 (Alicandro G., 2014).

Таким образом, 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).

Возможным вариантом в решении данного вопроса могут являться специальные компьютерные программы, как для врачей, так и для пациентов с муковисцидозом, которые нашли применение в ряде европейских стран (www.mycyfaap.eu) (Calvo-Lerma J., 2016). Данный подход не до конца изучен, работы в этой области в России единичны (Ивлева В. Н. 2017). Указанные вопросы явились целью настоящего исследования.

**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 ≤ -1SD (Z-критерий), 13% из них имели гипонатриемию (132 ммоль/л), что диктует необходимость дополнительного 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).

Разработан алгоритм индивидуализированной коррекции и мониторинга нутритивного статуса, рациона питания и заместительной ферментной терапии с использованием компьютерных технологий и обоснована целесообразность его применения.

**Теоретическая и практическая значимость.** Проведенное исследование подтверждает многофакторный генез нутритивных нарушений при муковисци-

дозе. 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 изменения 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 (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, при показаниях.

Выявлено, что доза панкреатина, принимаемая на дополнительные приемы пищи («перекусы»), оказывается особенно заниженной при использовании только эмпирического метода расчета панкреатина (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, 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.

**Соответствие диссертации Паспорту 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 14.11.2017г.). Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №31 от 06.12.2019 г). 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, 2017г.); 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.).

**Внедрение результатов работы в практику.** Результаты 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-анамнестическое 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.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Работа выполнялась с 2015 по 2018 год на базе 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.).

В исследование были включены дети, с подтвержденным диагнозом муковисцидоз, в возрасте от 0 до 18 лет. Эти пациенты составили генеральную совокупность, N = 364, мальчики 176 (47%), девочки 188 (53%), средний возраст 7,5 (±4,8) лет.

На начальном этапе исследования в этой группе ретроспективно изучен нутритивный статус и основные показатели состояния здоровья детей и подростков с муковисцидозом по данным Национального регистра 2015, который соответствовал требованиям Европейского регистра.

Для выполнения последующих этапов, из этой группы были отобраны (по принципу обращаемости) 150 детей в возрасте от 1 до 18 лет (n = 150, мальчики 85 (56%), девочки – 65 (44%), средний возраст 6,4 (±5,2). Все дети были разделены на возрастные группы: 1-ю группу составили дети от 1 до 2 лет 11 мес. 30 дней (n = 40, средний возраст 1,9); 2-ю группу – от 3 до 5 лет 11 мес. 30 дней

(n = 41, средний возраст 4,4); 3-ю группу – от 6 до 9 лет 11 мес. 30 дней (n = 43, средний возраст 7,7); 4-ю – группу от 10 до 18 лет включительно (n = 26, средний возраст 13,1). В каждой возрастной группе были выделены: основная группа и сравнения. Группу сравнения составили дети с низкой комплаентностью, которые не выполняли или не в полном объеме выполняли рекомендации. Дизайн – открытое, ретроспективно-проспективное, сравнительное исследование.

Критерии включения: дети, страдающие муковисцидозом, в возрасте от 0 до 18 лет, согласие ребенка и родителей пациента выполнять требования исследования, подписание информированного согласия. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании. Период наблюдения – 3 месяца, катамнестическое наблюдение – 1 год.

Методы: клинико-анамнестические (учитывали возраст установления диагноза, мекониальный илеус, наличие осложнений заболевания, выраженность кишечного синдрома, панкреатическую недостаточность, функциональное состояние лёгких).

Для количественной оценки кишечного синдрома была разработана методика подсчета баллов (Таблица 1).

**Таблица 1 –** Оценка кишечного синдрома (баллы)

| *1 балл* | *2 балла* | *3 балла* |
|---|---|---|
| Частота стула в день: 1-2<br>Консистенция стула*: тип 4<br>Нейтральный жир в копрограмме: нет или + | Частота стула в день: 2-3<br>Консистенция стула*: тип 5<br>Нейтральный жир в копрограмме: немного или ++ | Частота стула в день: более 3<br>Консистенция стула*: тип 6<br>Нейтральный жир в копрограмме: много / >++<br>и/или выпадение кишки |
| *Примечание*: 1 балл – купированный кишечный синдром, 2 балла – частично купированный, 3 балла – некупированный кишечный синдром.* Бристольская шкала | | |

Панкреатическую недостаточность оценивали по панкреатической эластазе 1 кала. За норму принимали значения>200 мкг/г.

Функцию легких оценивали по основным показателям спирометрии: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) (с соблюдением стандартов PPO и ATS/ERS) в группе детей, старше 5 лет, результаты выражали в процентах от должного значения (% долж.). За норму принимали ≥ 80% долж. (Polgar G. et al., 1971).

Антропометрические показатели измеряли методом взвешивания и оценки длины или роста тела, оценивали по критериям WHOAnthro, WHO AnthroPlus. За норму принимали 50-й перцентиль или 0 SD (по Z-критерию).

Соматометрические показатели: оценивали обхват плеча (ОП, см) в ненапряженном состоянии; кожную складку над трехглавой мышцей плеча (КЖСТ, мм) с помощью цифрового калипера КЭЦ-100-1-И-Д ТВЕС. Объем мышц плеча (ОМП, см) рассчитывали по формуле ОМП (см) = ОП (см) – КЖСТ (см) × 3,14. Измерение мышечной силы (динамометрия, даН) проводили с помощью медицинского электронного кистевого динамометра ДМЭР-30-0,5-И-Д. Значения сравнивали с центильными таблицами (Мазурин А. В., 2000).

Анализ фактического питания и заместительной ферментной терапии проводили анкетно-опросным методом за 3 дня, включая 1 выходной. На основании анкет были рассчитаны показатели химического состава рациона питания, проанализированы 2 метода расчета дозы панкреатина по липазе (ЕД / кг массы тела и ЕД / г жира в пище) с помощью разработанной программы (патент 2016, 2017).

Гематологические исследования (абс. количество лимфоцитов) выполнялись на гематологических анализаторах МЕК 8222К («NihonKohden», Япония) и Sysmex XP 300 («Sysmex», Япония).

Биохимические исследования (общий белок, альбумин, креатинин, натрий, калий, хлор, глюкоза, трансферрин, СРБ) проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Chem Well 2900T (Awareness Technology, США). Все исследования проводились в лаборатории поликлиники ЦКБ РАН (г. Москва).

Гормональные показатели (инсулин, ИФР1) определяли на анализаторах UniCelDxC 800 («BeckmanCoulter», США), в лаборатории центра молекулярной диагностики (CMD).

ДНК-диагностику проводили в лабораториях: ФГБНУ «МГНЦ» согласно алгоритму генетической диагностики консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (2016).

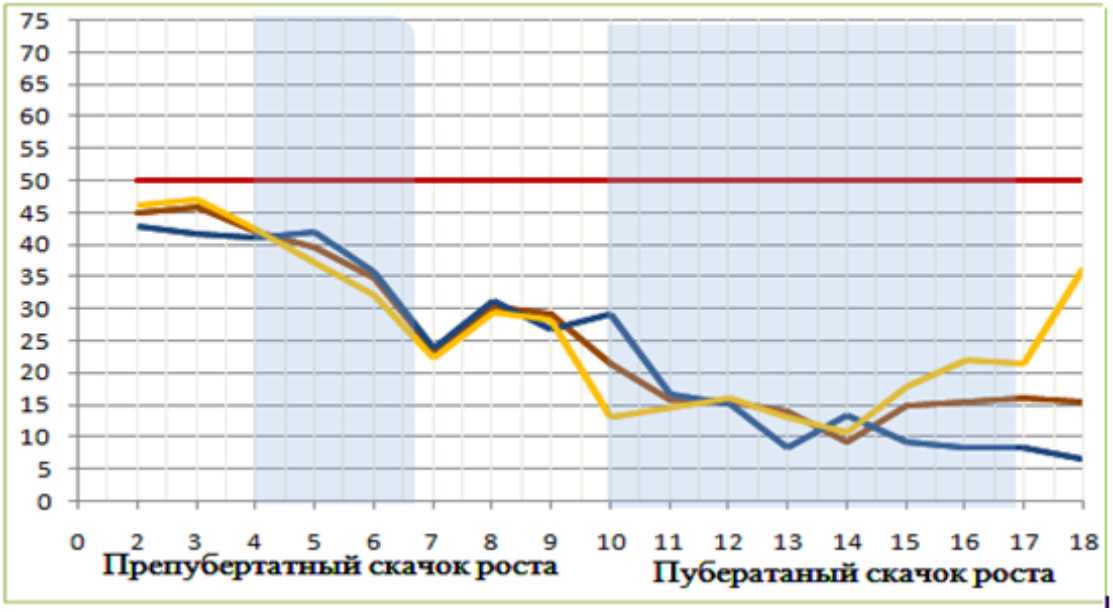
Статистическую обработку проводили с помощью программ STATISTICA 10. Рассчитывали среднее значение M±SD и медиану Me (Q1–Q3). Оценка значимости различия в группах в зависимости от вида распределения проводилась с помощью: параметрического критерия t-Стьюдента; непараметрического критерия Манна – Уитни. Вероятность ошибки (p) считалась статистически значимой при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили в зависимости от типа распределения показателя по коэффициенту корреляции Пирсона или Спирмена.

**РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

На основании данных регистра 2015 года установлено, что частота заболевания составила 2,7 человек на 100 тыс. населения в Московском регионе (2,1

человек на 100 тыс. по РФ). Средний возраст постановки диагноза составил 1,5 (±1,4) лет. Диагноз был поставлен на основании характерной клинической картины заболевания, положительной потовой пробы и/или наличия 2 мутаций гена *CFTR* (муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости), в соответствии с Российскими и Европейскими рекомендациями. 291(80%) детей были выявлены по неонатальному скринингу, у 320 (88%) детей подтверждено генетическим исследованием. «Мягкий» генотип был выявлен у 58(16%) больных. «Тяжелый» генотип – у 262 (72%), генотип не был определен – у 44 (12%) больных. Среднее значение $ОФВ_1$ больных МВ было снижено и составило 70,9±25,1% долж., ФЖЕЛ была в пределах нормы – 85,3±21,6% долж. При оценке микробиологического профиля респираторного тракта у пациентов Московского региона преобладала хроническая колонизация *Staphylococcus aureus* 266 (73,1%). Хронический высев *Pseudomonas aeruginosa* составлял 57,1(15,7%), *Stenotrophomonas maltophilia* – 11 (3%), *Burkholderia cepacia* – 6 (1,6%), *MRSA* – 9,1 (2,5%). В структуре осложнений зарегистрированы поражения печени без цирроза 67 (18,4%), полипоз верхних дыхательных путей – 71(19,6%), сахарный диабет с применением инсулина – 10 (2,9%).

Результаты показали, что отрицательная динамика ИМТ и роста в перцентилях (Рисунки 1, 2) наблюдалась в возрасте от 2 до 18 лет.

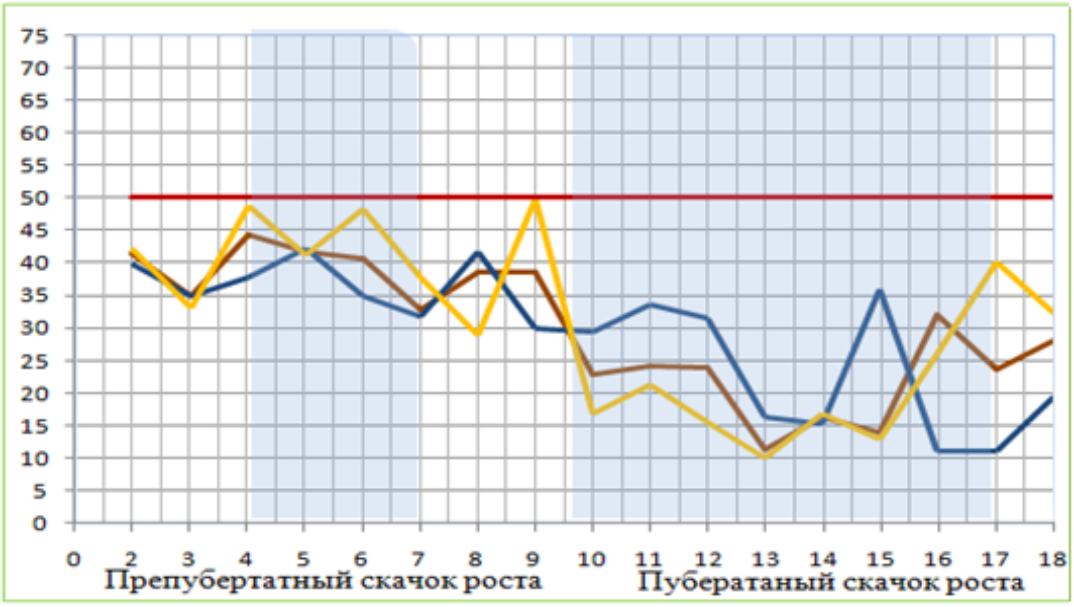



*Примечание*: желтая сплошная линия – женский пол, синяя – мужской, коричневая – общее значение по группе, красная сплошная – целевое значение, 50-й перцентиль

**Рисунок 1** – Медиана ИМТ в перцентилях в зависимости от возраста и пола

Снижение ИМТ перцентиль менее 50-го имели 63,1% детей, из них 38,6% имели ИМТ перцентиль менее 25: у мальчиков – в 39,7 %, у девочек – в 37,6%.

На фоне равномерного прогрессивного снижения антропометрических показателей, наблюдались периоды наибольшего нутритивного риска, которые совпадают с физиологическими периодами ускоренного роста.




*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 перцентилях в зависимости от возраста и пола

У мальчиков наиболее критичным можно считать период с 10 лет до 18 лет (Рисунок 1). В этот период ИМТ перцентиль снижался с 29,0 до 6,6 перцентилей. У девочек период нутритивного риска наблюдался в возрасте 9–14 лет. В период от 14 до 18 лет у девочек ИМТ повышался с 10,7 до 36,7 перцентиля (Рисунок 1). В отличие от девочек, ИМТ мальчиков имел отрицательную динамику к 18 годам. Рост мальчиков был активным с 12 лет до 16 лет, перцентиль роста увеличивался в этот период с 12,4 до 36,1. Однако затем снижался к 18 годам до 19-го перцентиля. У девочек перцентиль роста в период с 12 лет до 17 лет увеличивался, с 10 до 40 перцентиля и в 18 лет составлял 32,2 перцентиля (Рисунок 2). По сравнению с мальчиками физическое развитие девочек характеризовалось стабильными показателями роста и веса к 18 годам. Полученные данные имеют большое клиническое значение для предупреждения ранних нарушений состояния питания и начала своевременных мер профилактики и лечения.

Было показано, что дети с низким алиментарным статусом (ИМТZ ≤ -1SD) 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 ИМТZ > -1SD. Другие изучаемые показатели (лимфоциты, креатинин,

соматомедин, СРБ, натрий) не имели существенных отличий между подгруппами с разным ИМТ.

Выявлено, что концентрация инсулина 2,2 мкМЕ/мл (норма 2,6–24,9) была ниже нормы, без нарушения метаболизма глюкозы.

Характеристика данных показателей у детей с разным ростом (по Z-критерию) показала, существенную разницу в содержании натрия между подгруппами (Рисунок 3). 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. Статистическая значимость различий не изучалась между 1-й и 3-й и 2-й и 3-й подгруппами, в связи с малым количеством наблюдений в 3-й подгруппе. Остальные изучаемые показатели статистически не отличались между подгруппами с разным ростом.

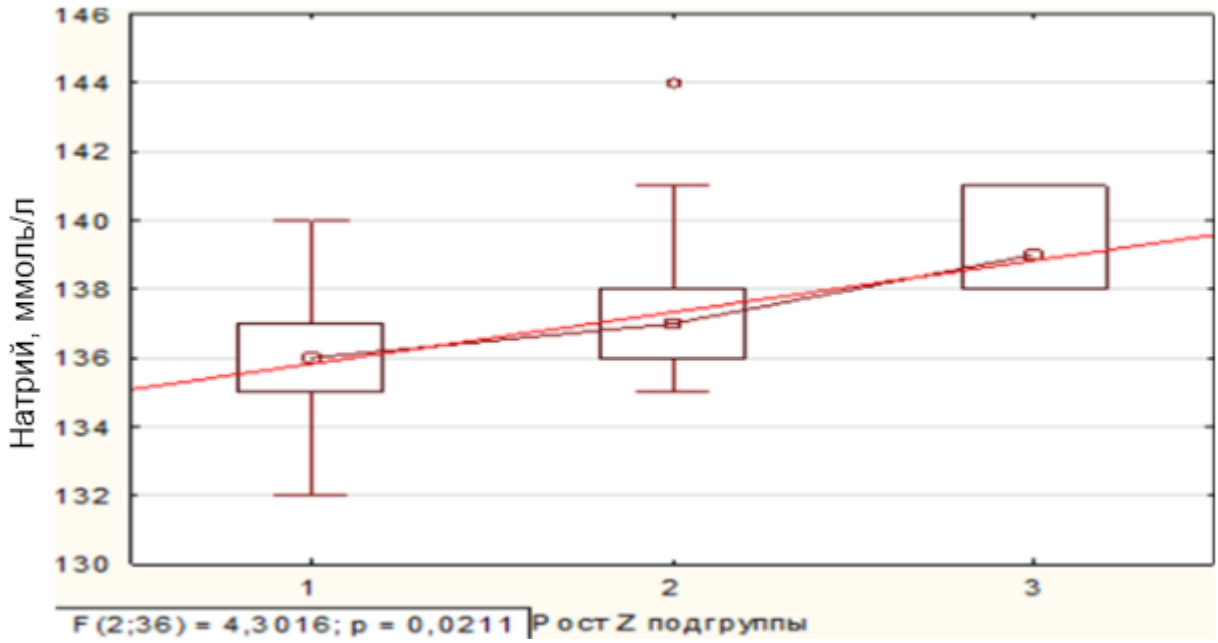



**Рисунок 3** – Уровень натрия в подгруппах детей с разным ростом (по Z критерию): 1-я подгруппа – рост, $Z \leq -1$; 2-я подгруппа – рост $-1 < Z < 1$; 3-я подгруппа – рост $Z \geq 1$)

Анализ химического состава рациона питания показал, что суточное потребление калорий от 103 до 116% от физиологической нормы (рекомендуемые значения для муковисцидоза – 110–200%), было недостаточным (Таблица 2). Оценка по возрастным группам продемонстрировала, что 116% от физиологической нормы употребляют дети младшего возраста до 3 лет. К 18 годам калорийность рациона питания детей достоверно снижается до 103% от физиологической потребности ($p_{1-4} = 0,000$). При сравнении фактического питания с ин-

дивидуально 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 увеличился, достигая 32% к 18 годам ($p_{1-4}$ = 0,000).

Было показано, что доля белка в суточной калорийности составила 15–18% (рекомендуемые значения при муковисцидозе – 20%), доля жира – 38% была в пределах рекомендуемых значений в 1-й группе (1-2 года), в старшей группе (10–18 лет) выше – 44% (при норме 35–40%). У 45% детей объемная доля жира была выше рекомендуемых значений. Потребление углеводов (г/сутки) не достигало даже физиологической нормы во всех группах. Доля углеводов 38% (при норме 40–45%) была ниже у детей 4-й группы.

**Таблица 2 –** Характеристика фактического питания (1-й визит) в возрастных группах; M±SD

| *Показатель* | *Группы* | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1 (1-2 года) n = 40 | 2 (3–5 лет) n = 41) | 3 (6–9 лет) n = 43 | 4 (10–18 лет) n = 26 |
| *1* | *2* | *3* | *4* | *5* |
| Энергетическая ценность, ккал/сутки | 1532±356 | 1911±542 | 2243±708 | 2539±864 |
| p | $p_{1-2}$ = 0,000<br>$p_{1-3}$ = 0,000 | $p_{2-3}$ = 0,018<br>$p_{2-4}$ = 0,000 | $p_{3-4}$ = 0,127 | $p_{1-4}$ = 0,000 |
| Энергетическая ценность / Физиологическая потребность, % | 116±30 | 106±25 | 112±27 | 103±23 |
| p | $p_{1-2}$ = 0,791<br>$p_{1-3}$ = 0,019 | $p_{2-3}$ = 0,882<br>$p_{2-4}$ = 0,024 | $p_{3-4}$ = 0,031 | $p_{1-4}$ = 0,000 |
| Энергетическая ценность / Индивидуальная потребность, % | 100±24 | 85±26 | 84±31 | 68±26 |
| p | $p_{1-2}$ = 0,006<br>$p_{1-3}$ = 0,018 | $p_{2-3}$ = 0,882<br>$p_{2-4}$ = 0,024 | $p_{3-4}$ = 0,031 | $p_{1-4}$ = 0,000 |
| Белок, г/сутки | 63±19 | 75±25 | 88±35 | 109±32 |
| p | $p_{1-2}$ = 0,022<br>$p_{1-3}$ = 0,000 | $p_{2-3}$ = 0,053<br>$p_{2-4}$ = 0,000 | $p_{3-4}$ = 0,014 | $p_{1-4}$ = 0,000 |
| Белок / физиологическая потребность, % | 160±41 | 139±46 | 146±57 | 158±46 |
| Доля белка (%) | 16±3 | 15±2 | 15±3 | 17±4 |
| p | $p_{1-2}$ = 0,289<br>$p_{1-3}$ = 0,381 | $p_{2-3}$ = 0,919<br>$p_{2-4}$ = 0,016 | $p_{3-4}$ = 0,031 | $p_{1-4}$ = 0,120 |
| Белок/масса тела, г/кг | 5,5±1,1 | 4,6±1,5 | 3,7±1,5 | 2,6±0,8 |
| p | $p_{1-2}$ = 0,003<br>$p_{1-3}$ = 0,000 | $p_{2-3}$ = 0,004<br>$p_{2-4}$ = 0,000 | $p_{3-4}$ = 0,002 | $p_{1-4}$ = 0,000 |
| Жиры, г/сутки | 64±17 | 89±31 | 99±42 | 125±57 |

Продолжение таблицы 2

| *1* | *2* | *3* | *4* | *5* |
|---|---|---|---|---|
| p | $p_{1-2}$ = 0,000<br>$p_{1-3}$ = 0,000 | $p_{2-3}$ = 0,223<br>$p_{2-4}$ = 0,001 | $p_{3-4}$ = 0,035 | $p_{1-4}$ = 0,000 |
| Жиры / физиологическая потребность, % | 147±33 | 149±53 | 148±61 | 162±72 |
| Доля жира (%) | 37±6 | 41±6 | 39±7 | 43±7 |
| p | $p_{1-2}$ = 0,005<br>$p_{1-3}$ = 0,257 | $p_{2-3}$ = 0,132<br>$p_{2-4}$ = 0,408 | $p_{3-4}$ = 0,046 | $p_{1-4}$ = 0,001 |
| Жиры/масса 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<br>$p_{1-3}$ = 0,002 | $p_{2-3}$ = 0,007<br>$p_{2-4}$ = 0,000 | $p_{3-4}$ = 0,029 | $p_{1-4}$ = 0,000 |
| Углеводы, г/сутки | 170±60 | 199±58 | 246±77 | 240±91 |
| P | $p_{1-2}$ = 0,109<br>$p_{1-3}$ = 0,000 | $p_{2-3}$ = 0,002<br>$p_{2-4}$ = 0,028 | $p_{3-4}$ = 0,781 | $p_{1-4}$ = 0,001 |
| Углеводы / физиологическая потребность % | 93±29 | 76±22 | 84±25 | 71±27 |
| Доля углеводов (%) | 45±7 | 42±6 | 44±9 | 38±6 |
| P | $p_{1-2}$ = 0,034<br>$p_{1-3}$ = 0,552 | $p_{2-3}$ = 0,184<br>$p_{2-4}$ = 0,044 | $p_{3-4}$ = 0,007 | $p_{1-4}$ = 0,000 |
| Углеводы, г/кг | 15,3±4,3 | 12,6±4,1 | 10,9±3,5 | 6,6±2,8 |
| P | $p_{1-2}$ = 0,000<br>$p_{1-3}$ = 0,000 | $p_{2-3}$ = 0,043<br>$p_{2-4}$ = 0,000 | $p_{3-4}$ = 0,000 | $p_{1-4}$ = 0,000 |
| *Примечание*: p – критерий Стьюдента | | | | |

Потребление калорий в сутки в подгруппе мальчиков-подростков было значимо выше (p = 0,015), однако процент потребления от физиологической и индивидуальной нормы не показал статистически значимых различий между мальчиками и девочками (p = 0,881) (Таблица 3).

**Таблица 3 –** Энергетическая ценность рациона в 4-й группе в зависимости от пола, M±SD

| *Показатель* | *Группы* | | |
|---|---|---|---|
| | 4 (м), n = 13 | 4 (д), n = 13 | p |
| Энергетическая ценность, ккал /сутки | 2938±961 | 2140±536 | 0,015 |
| Энергетическая ценность / Физиологическая потребность (%) | 111±23 | 94±29 | 0,881 |
| Энергетическая ценность / Индивидуальная потребность (%) | 68±32 | 69±21 | 0,881 |
| *Примечание*: p – критерий Стьюдента, м – мальчики, д – девочки | | | |

Таким образом, потребление калорий в возрасте от 1 до 18 лет существенно снижалось ($p_{1-4}$ = 0,000) по отношению к физиологической и индивидуально рассчитанной норме потребления (Таблица 3, Рисунок 4).

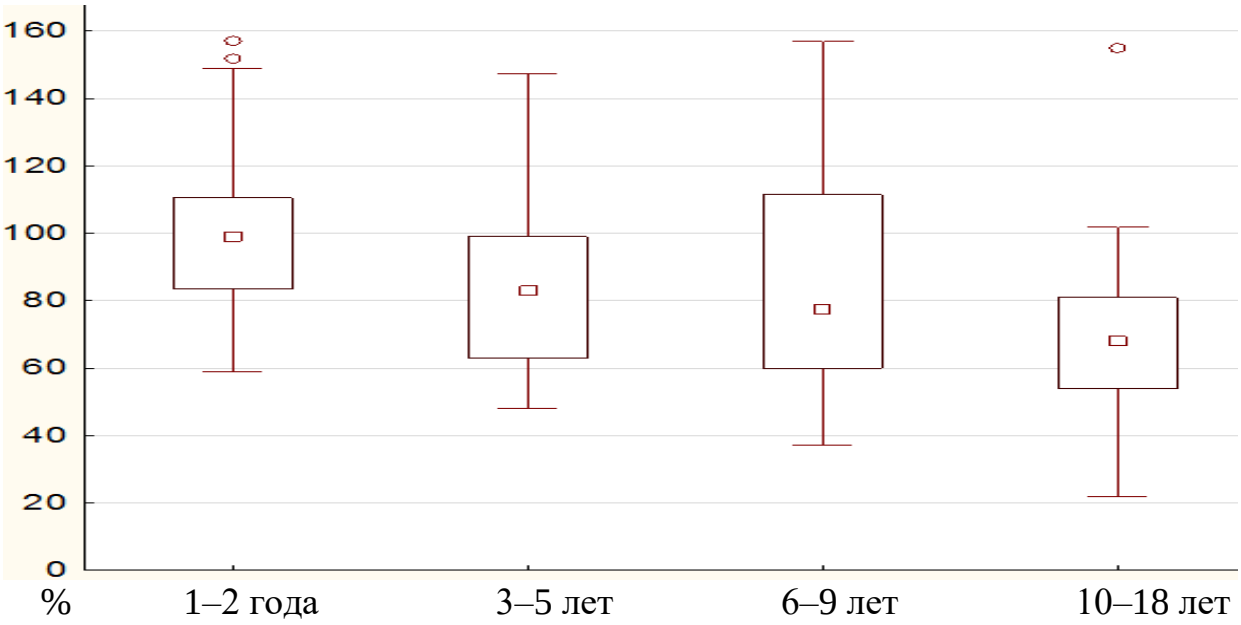



**Рисунок 4** – Снижение потребления энергетической ценности по отношению к индивидуально рассчитанной норме потребности (%)

Безусловно, более корректными, объективными показателями поступления пищевых веществ следует считать данные по потреблению макронутриентов в расчете на 1 кг массы тела (г/кг). Отмечено существенное снижение потребления пищевых веществ у детей с МВ с возрастом (Рисунки 5–7).

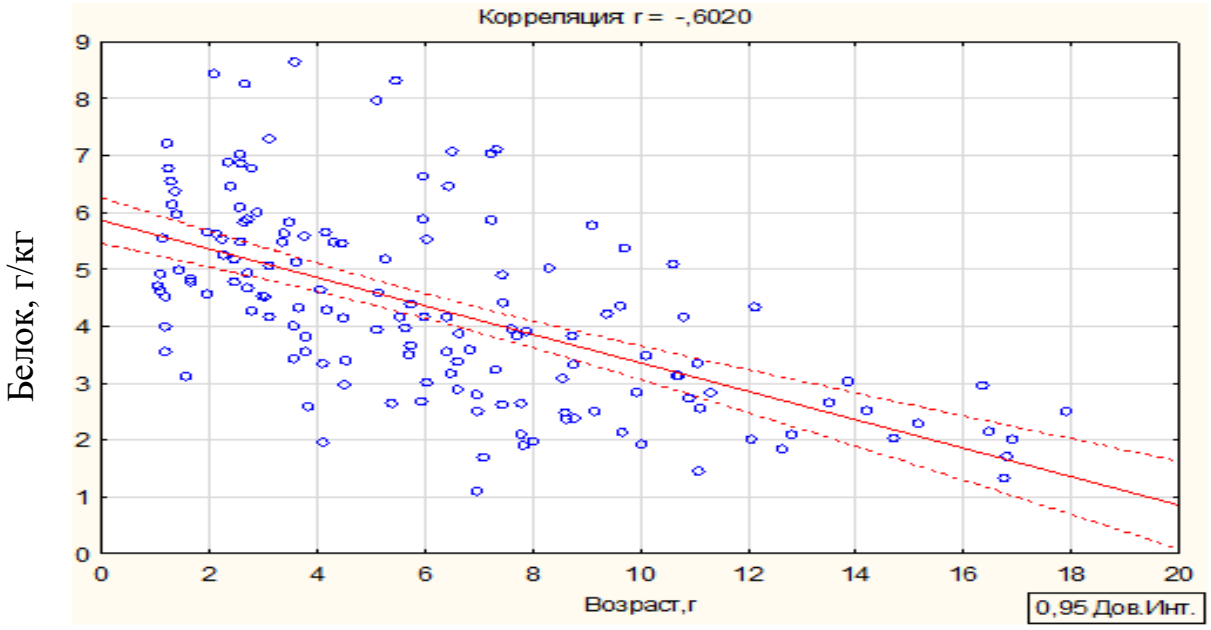



**Рисунок 5** – Снижение потребления белка с возрастом (расчет г / кг идеальной массы тела)

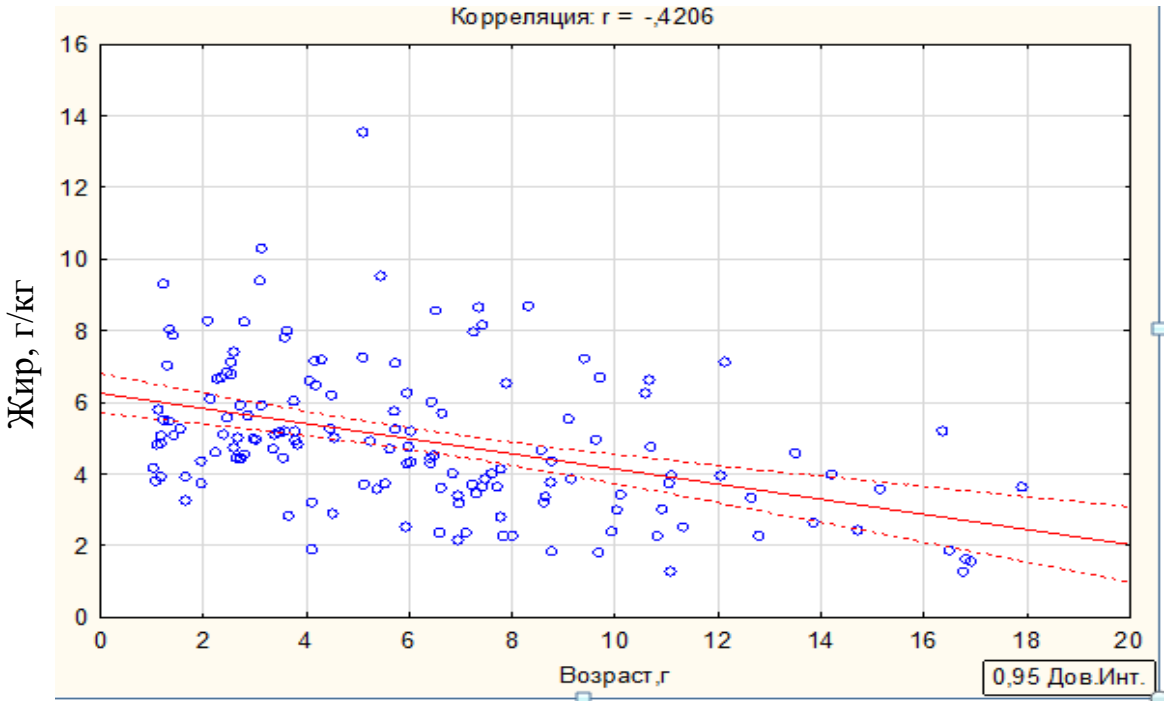



**Рисунок 6** – Снижение потребления жира с возрастом
(расчет г / кг идеальной массы тела)

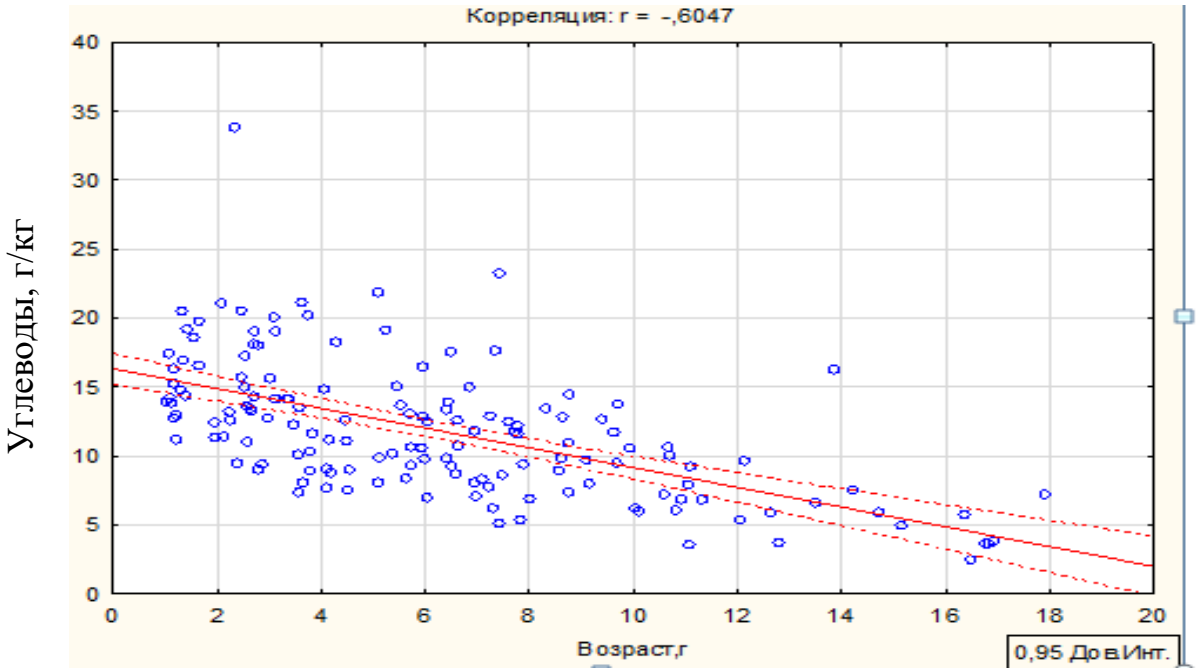



**Рисунок 7** – Снижение потребления углеводов
(расчет г / кг идеальной массы тела)

Выявлено, что потребление белка в расчете на идеальную массу (г/кг) тела, снижалось с 5,5 до 2,6 г/кг ($p_{1\text{-}4}$ = 0,000) и имело отрицательную корреляционную связь (r = -0,6; p < 0,05) с возрастом (Рисунок 5). Эти значения трудно интерпретировать в отношении нормы, так как современные данные о необходимом потреблении белка для детей с МВ в расчете на единицу массы тела в литературе не представлены. Рекомендованная норма у здоровых детей после года имеет де-

кретированное значение 0,8–1,0 г/кг массы тела (FAO/WHO/UNU, 2007). Полученные результаты могут служить основой для расчета потребности для больных муковисцидозом. За отправное расчетное значение можно принимать 5,5 г /кг массы тела белка (показатель потребления белка в возрасте 1-2 года, с хорошим нутритивным статусом). Наиболее выраженным было снижение поступления углеводов (с 15 г/кг до 6 г/кг), выявлена отрицательная корреляционная связь с возрастом ($r = -0,6$; $p < 0,05$) (Рисунок 7).

Исследование адекватности дозы панкреатина при сравнении двух методов расчета (ЕД/кг и ЕД / г жира, по липазе) показало, что доза ферментов, принимаемая на завтрак и второй завтрак, не изменилась в 14% случаев, на обед и полдник – в 10% случаев, на дополнительные приемы пищи («перекусы») – 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 только в 5% случаев эмпирический метод ЕД/кг и метод расчета ЕД/г с учетом фактического содержания жира в пище совпали.

Для анализа принимаемых доз панкреатина были выделены дети с панкреатической недостаточностью ($n = 140$) (панкреатическая эластаза $\leq 200$ мкг/г). 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 до 7000,0 ЕД/кг в 4-й подгруппе ($p_{1-4} = 0,000$), не превышая рекомендуемого значения 10000 ЕД/кг (Рисунок 8).

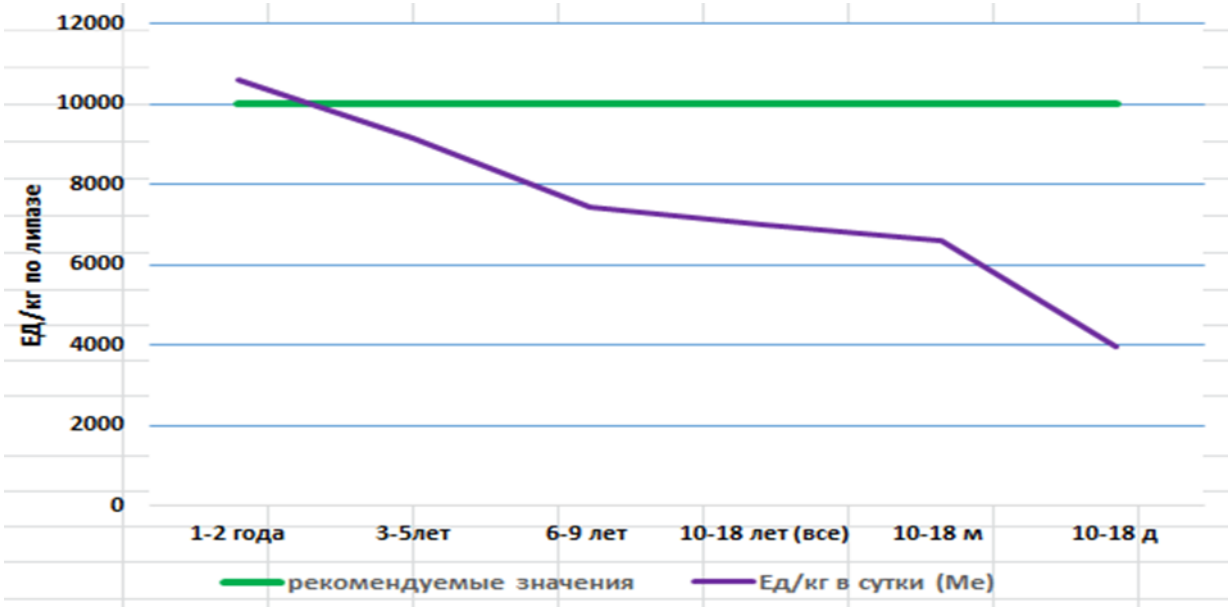



**Рисунок 8** – Изменение дозы панкреатина ЕД/кг, в возрастных группах

Аналогичные изменения были получены для каждого из приемов пищи (Рисунки 9, 10). 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 (Рисунок 9).

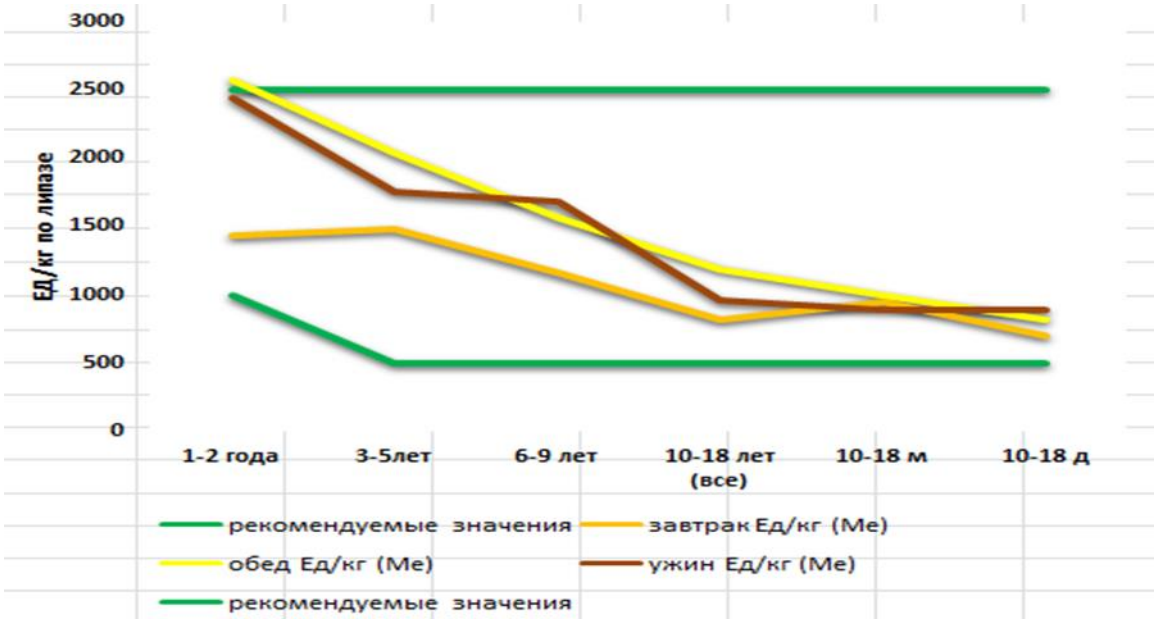



**Рисунок 9** – Изменение дозы панкреатина (ЕД/кг) на основные приемы

На дополнительные приемы пищи (2-й завтрак, полдник, «перекус», прием пищи на ночь) потребление панкреатина находилось на нижней границе нормы во всех возрастных группах (Рисунок 10).

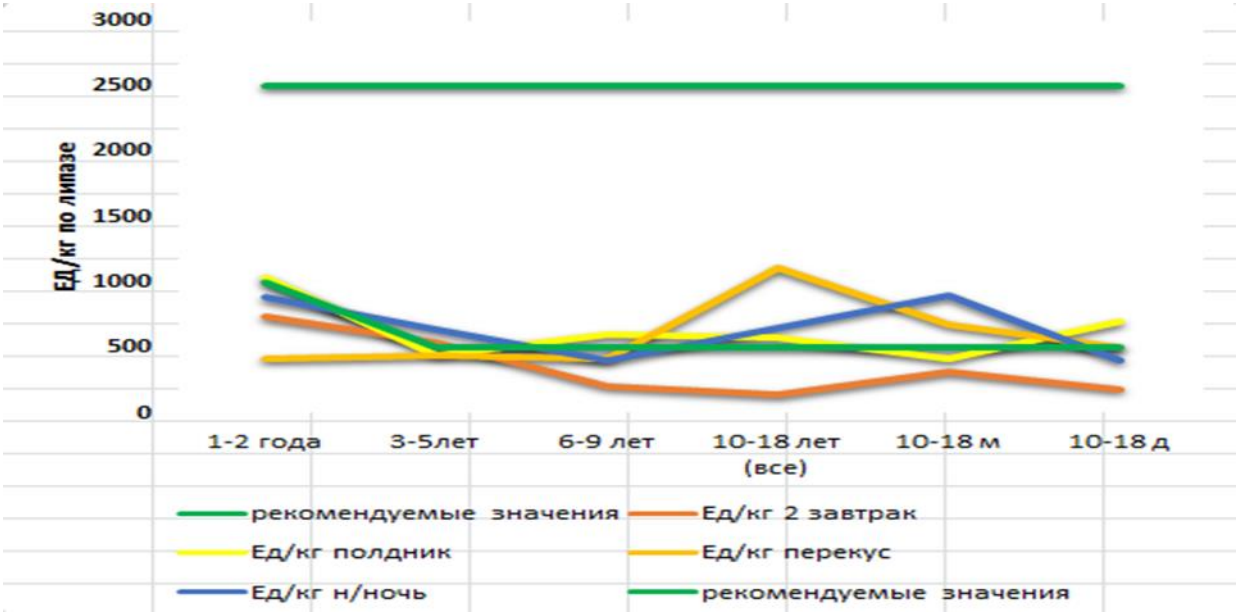



**Рисунок 10** – Изменение дозы панкреатина (ЕД/кг) на дополнительные приемы пищи

Анализ суточной дозы панкреатина на содержание жира в пище не показал статистической разницы между возрастными группами. Так, дети в возрасте

1-2 лет получали 1800,0 ЕД/г, 10–18 лет – 1500,0 ЕД/г ($p_{1-4} \geq 0,05$). Дозы панкреатина при расчете на грамм жира в пище находились ниже рекомендуемых значений во всех возрастных группах, что могло быть одной из причин кишечного синдрома и нутритивного дефицита.

Было выявлено, что у 26,4% детей суточная доза липазы составляла более 10000 ЕД/кг (верхний референсный предел при назначении ЕД/кг). Из них 16% до 5 лет. И только в 1% случаев больше 4000 ЕД липазы 1 г жира (верхний референсный предел при назначении ЕД /г).

Таким образом, при сравнении с рекомендуемыми нормами назначения панкреатина при муковисцидозе (Turck D., 2016; Кондратьева Е. И., 2016), отмечалось снижение дозы на основные приемы пищи с возрастом (Рисунок 9).

Дозы панкреатических ферментов на дополнительные приемы пищи были на нижней границе референсных пределов, начиная с раннего возраста (Рисунок 10). Эти данные свидетельствуют о том, что эмпирический метод расчета ферментов (ЕД/кг) не позволяет рассчитать адекватную дозу, особенно заниженными оказались дозы липазы на дополнительные приемы пищи. При этом количество жира, потребляемое на основной и дополнительные приемы пищи, были сопоставимым. Таким образом, доза липазы на дополнительные приемы пищи («перекусы») оказывается недостаточной.

Полученные данные, в частности, неадекватные нормы потребления калорий, дисбаланс макронутриентов и недостаточная эффективность в купировании кишечного синдрома при расчетах дозы ферментов эмпирическим методом, послужили основой для разработки алгоритма коррекции нутритивного статуса.

Он включал оценку алиментарного дефицита, фактического потребления калорий и макронутриентов, оценку суточной дозы панкреатина, оценку индивидуальной потребности в калориях. Для расчета индивидуальной потребности в энергетической ценности (ккал/сутки) физиологическая потребность для возраста и пола ребенка (Онищенко Г. Г., 2008) умножалась на корректирующий коэффициент, который был разработан с учетом степени нутритивного дефицита (Таблица 4).

Коррекция заместительной ферментной терапии проводилась путем расчета и коррекции дозы панкреатина по количеству жиров в рационе (ЕД/г) в сутки и на каждый прием пищи.

**Таблица 4 –** Корректирующий коэффициент в зависимости от ИМТ

| *ИМТ (МТ/Р), перцентиль* | *Корректирующий коэффициент* |
|---|---|
| > 75 | 1,0 |
| ≤ 75 > 25 | 1,2 |
| ≤ 25 >10 | 1,5 |
| ≤ 10 > 3 | 1,8 |
| < 3 | 2,0 |
| *Примечание*: ИМТ – индекс массы тела, МТ/Р – отношение массы тела к росту | |

Данный алгоритм (Рисунок 11) реализовали в программе «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» и использовали для облегчения расчетов. Законных представителей пациента обучали проводить расчеты диеты и панкреатина с помощью мобильного приложения программы.

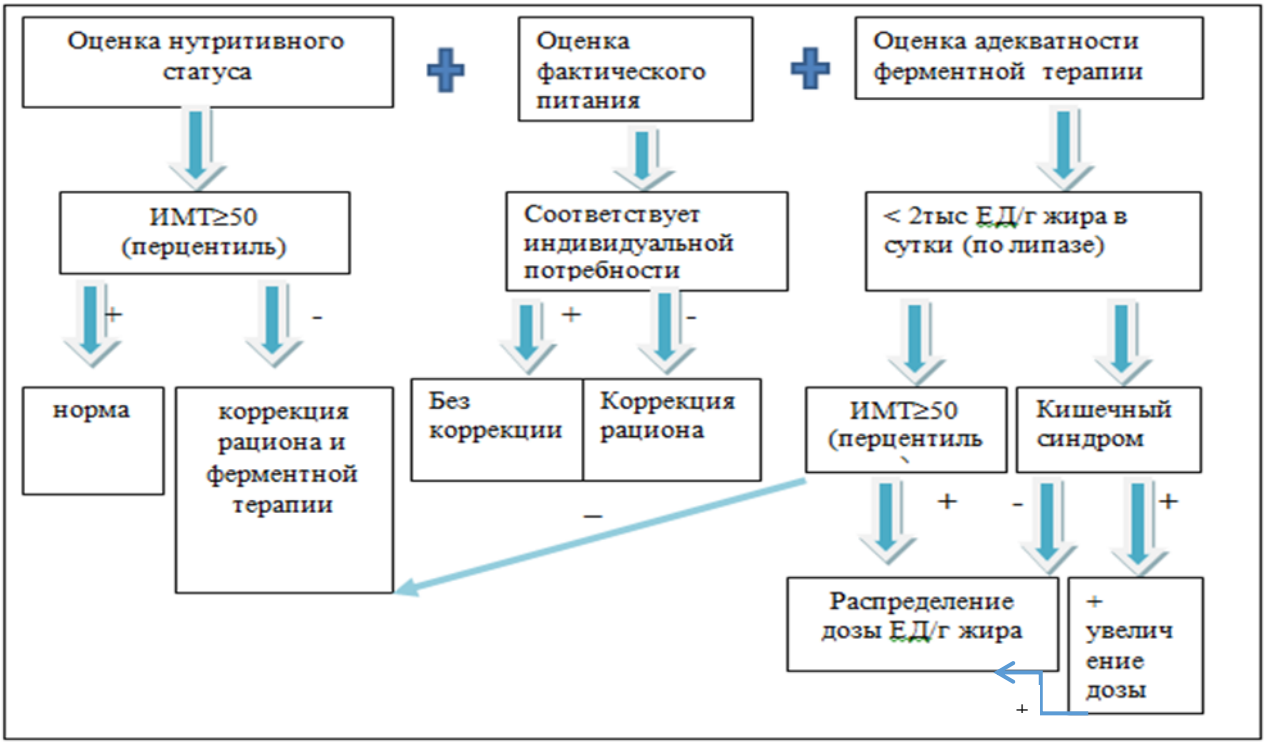



**Рисунок 11** – Алгоритм индивидуализированной коррекции нутритивного статуса

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

На фоне проведенной коррекции через 3 месяца статистически значимо уменьшились проявления энтерального синдрома в основной группе в отличие от группы сравнения трех возрастных группах: в 1-й группе – 1,7 балла против

2,5 (p = 0,01), во 2-й группе – 1,4 против 2,1 баллов (p = 0,03), в 3-й группе – 1,7 против 2,3 балла (p = 0,02). 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 – вес: 16,3 кг и 12,1 кг (p = 0,03); рост: 104,1см и 94,1см (p = 0,009); ИМТ: 15,2 и 13,6 кг/м$^2$ (p = 0,03); ИМТ по Z-критерию: -0,07SD и -1,3 SD (p = 0,02); ИМТ по перцентилям: 48,1 и 17,1 перцентиль (p = 0,02), соответственно. 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 ≥ 0,05).

В 3-й (6–9 лет) возрастной группе также были получены статистически значимые отличия по некоторым антропометрическим показателям. Так, в основной группе вес составил 23,5 кг, а в группе сравнения – 21,0 кг (p = 0,03); ИМТ: 15,3 и 14,1 кг/м$^2$ (p = 0,007); ИМТ (Z-критерий): -0,2SD и -1,1SD (p = 0,02); ИМТ (перцентиль) – 40,7 и 21,6 перцентиль (p = 0,02), соответственно. В 3-й возрастной группе выявлена разница между основной группой и группой сравнения по ИМТ (Z-критерий): в основной группе составил -0,3 SD и в группе сравнения -0,8 SD ($p_{1-2}$ = 0,013). По перцентилю ИМТ: в основной группе 38,5, в группе сравнения - 20,0 перцентиль **(**$p_{1-2}$ = 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.

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 в группе сравнения, что отражает возрастную динамику данных изменений. Не было выявлено статистической разницы между группами по изучаемым показателям.

Средние значения $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ в 3-й возрастной группе в обеих группах не имели значимых отличий через 3 месяца и через 1 год в катамнезе. Оче-

видно, это обусловлено тем, что показатели $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ в возрасте 6–9 лет изначально соответствовали нормальным показателям дыхательной функции легких.

Различия в 4-й возрастной группе (10–18 лет) были более значительными. В динамике показатели функции легких в основной группе улучшились, а в группе сравнения ухудшились. Так, $ОФВ_1$ в основной группе составила 87,7%, в группе сравнения – 64,2% ($p = 0,03$). ФЖЕЛ в основной группе 93,1 %, в группе сравнения 75,5% ($p = 0,03$). 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 $ОФВ_1$ были на уровне нормы – 84,2%, а в группе сравнения – 61,5% на уровне умеренной степени тяжести нарушений легочной вентиляции ($p_{1-2} = 0,04$)

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 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.

**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. Уровень натрия в крови 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 физического 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 муковисцидоза 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 10000ЕД/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 углеводов не менее 40% и белка не менее 20%.

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 РАБОТ АВТОРА, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Кондратьева Е. И., *Максимычева Т. Ю.*, Портнов Н. М., Ильенкова Н. А., Пырьева Е. А., Чикунов В. В., Назаренко Л. П., Смирнова И. И. Первые результаты применения компьютерной программы «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» // Вопросы детской диетологии. 2016. Т. 14, № 6. С. 5–12; 8/1 с. ИФ - 0,355(РИНЦ).**

2. Кондратьева Е. И., *Максимычева Т. Ю.*, Портнов Н. М., Пырьева Е. А., Сорвачева Т. Н. Программа ЭВМ «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» (Государственная регистрация № 2016 660762 от 21.09.2016).

3. *Максимычева Т. Ю.,* Кондратьева Е. И., Шерман В.Д. Современные технологии в подборе диеты и ферментной терапии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. Материалы XV конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». 2016. С.152; 1/ 0,2с. ИФ – 0,672.

4. Кондратьева Е. И., *Максимычева Т. Ю.*, Портнов Н. М. Программа мобильная версия ЭВМ «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе. Мобильная версия» (Государственная регистрация № 2017 661283 от 09.10.2017).

5. Кондратьева Е. И., *Максимычева Т. Ю.*, Ильенкова Н. А., Чикунов В. В., Назаренко Л. П. Анализ разных подходов к назначению ферментов при хронической панкреатической недостаточности // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 19-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро–2017». 2017. № 1. С. 84; 1/ 0,2с.

6. Кондратьева Е. И., *Максимычева Т. Ю.*, Ильенкова Н. А., Чикунов В. В., Назаренко Л. П., Смирнова И. И. Опыт применения компьютерной программы для оценки питания при муковисцидозе в РФ // Материалы 24-й конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. 2017. С. 84; 1/0,2 с.

7. *Максимычева Т. Ю.*, Ильенкова Н. А., Чикунов В. В., Назаренко Л. П., Смирнова И. И. Опыт применения компьютерной программы для оценки питания при муковисцидозе в РФ / Материалы XIII Национального конгресса с международным участием «Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза» г. Сергиев Посад. 2017. С. 40–42; 1/0,2 с.

8. Кондратьева Е. И., *Максимычева Т. Ю.*, Ильенкова Н. А., Чикунов В. В., Назаренко Л. П., Смирнова И. И. Первый опыт расчета дозы панкреатина на фактическое содержание жира в пище с использованием программы «Мони-

торинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии». // Материалы XIII Национальный конгресс с международным участием «Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза» г. Сергиев Посад. 2017. С. 42–44; 1/0,2 с.

9. Kondratyeva E. I., *Maksimycheva T. Y.*, Ilyenkova N. A., Chikunov V. V., Nazarenko L. P., Smirnova I. I., Kashirskaya N. Y., Pyreva E. A. Experience of using a computer program for assessing the nutritional needs for cystic fibrosis patients in the Russian Federation. 40th European Cystic Fibrosis Conference, Seville, Spain, 7–10 June 2017 // Journal of Cystic Fibrosis. 2017. Volume 16. Supplement 1. P. 343; 1/0,1 p. IF - 4,727(Scopus).

10. *Maksimycheva T.*, Kondratyeva E., Budzinskiy R., Zhekayte E., Voronkova A., Sherman V. Cost analysis of the treatment of exacerbations in children with CF depending on nutritional status 41th European Cystic Fibrosis Conference, Belgrad, Serbia, 6–9 June 2018 // Journal of Cystic Fibrosis. 2018. Volume 17. Supplement 3. S120. P. 193; 1/0,1 p. IF – 3,858(Scopus).

11. *Maksimysheva T.*, Kondratyeva E., Voronkova A., Melyanovskaya Y., Sherman V. et al. Features of somatic growth of children with CF in different age periods in the Russian Federation 41th European Cystic Fibrosis Conference, Belgrad, Serbia, 6–9 June 2018 // Journal of Cystic Fibrosis. 2018. Volume 17. Supplement 3. S123. P. 201. 1/0,1 p. IF – 3,858(Scopus).

12. **Кондратьева Е. И., Орлов А. В., *Максимычева Т. Ю.*, Никитина М. И., Пашкевич А. А. Возможности оптимизации ферментной терапии при муковисцидозе // Педиатрия. 2018. № 97 (6). С. 116–124; 9/1,6с. ИФ - 0,651(РИНЦ, Scopus).**

13. ***Максимычева Т. Ю.*, Кондратьева Е. И., Сорвачёва Т. Н. Оценка и коррекция нутритивного статуса у детей с муковисцидозом // Вопросы практической педиатрии. 2018. Т. 13, № 5. С. 24–32; 9/2,6 с. ИФ-0,363(РИНЦ).**

14. ***Максимычева Т. Ю.*, Кондратьева Е. И., Сорвачёва Т. Н., Одинаева Н. Д. Опыт коррекции нутритивного статуса нутритивного статуса у детей с муковисцидозом с использованием компьютерных систем и средств сетевой коммуникации // Сибирское медицинское обозрение. 2019. № 4. С. 67–73.**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

даН – деканьютон, 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 Z – ИМТ Z-критерий
Рост Z – рост Z-критерий
ИМТ – индекс массы тела
КЖСТ – кожная складка над трицепсом
МВ – муковисцидоз

ОМП – объем мышц плеча
ОП – объем плеча
РРО – Российское респираторное общество
ATS – Американское респираторное общество
ERS – Европейское респираторное общество
MRSA – метициллин устойчивый золотистый стафилококк
$ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1 секунду
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
FAO/WHO/UNU – Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН /Всемирная организация здравоохранения/Университет ООН