ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СОКОЛОВ ИНА

ОПТИМИЗАЦИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

14.01.08 Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
О.И. Симонова
Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Т.Э. Боровик

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……	4
	ВВЕДЕНИЕ ……	6
Глава 1	**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С МУКОВИЦИДОЗОМ (обзор литературы)**……	18
1.1	Современное состояние проблемы муковисцидоза ……...	18
1.2	Оценка нутритивного статуса детей	24
1.3	Особенности диагностики и проявлений лактазной недостаточности у детей с муковисцидозом……...	29
1.4	Значение питания на первом году жизни для детей с муковисцидозом……..	32
1.5	Метод ночной гипералиментации у детей с муковисцидозом ….	36
Глава 2	**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**……	39
Глава 3	**ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ**…….	49
3.1	Клиническая характеристика наблюдаемых больных муковисцидозом……	49
3.2	Лактазная недостаточность у наблюдаемых детей с муковисцидозом……	57
Глава 4	**ОСОБЕННОСТИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ**….....	62
4.1	Оценка физического развития наблюдаемых детей с муковисцидозом……..	62
4.2	Оценка нутритивного статуса с использованием лабораторных показателей……	68
4.3	Оценка состава тела наблюдаемых детей с муковисцидозом методом биоимпедансного анализа……..	70

4.4	Оценка состава тела наблюдаемых детей с муковисцидозом с помощью калиперометрии…….	76
Глава 5	**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОРГАНИЗАЦИИ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ**……..	83
5.1	Организация питания детей с муковисцидозом на первом году жизни…….	83
5.1.1	Оценка влияния грудного вскармливания на нутритивный статус пациентов и течение муковисцидоза……	83
5.1.2	Обоснование и разработка новых подходов к организации питания больных с муковисцидозом первого года жизни……	94
5.2	Обоснование и разработка новых подходов к организации питания больных с муковисцидозом старше одного года……	106
5.2.1	Оценка эффективности нутритивной поддержки с использованием различных специализированных продуктов больных муковисцидозом старше года……	115
5.2.2	Возможность использования метода ночной гипералиментации для нутритивной поддержки детей с муковисцидозом……	129
Глава 6	**ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ** ……	144
	ВЫВОДЫ……....	158
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……..	160
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….	161
	ПРИЛОЖЕНИЕ……	184

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МВ	- муковисцидоз
МВТР	- трансмембранный регулятор муковисцидоза
ИШ	- индекс Швахмана-Брасфильда
ОФВ1	- объём форсированного выдоха за первую секунду манёвра форсированного выдоха
ДН	- дыхательная недостаточность
ЛН	- лактазная недостаточность
ЭГДЕС	- эзофагогастродуоденоеюноскопия
СОТК	- слизистая оболочка тонкой кишки
БИА	- биомпедансный анализ
ИМТ	-индекс массы тела
ЖМТ	- жировая масса тела
ТМТ	- тощая масса тела
АКМТ	- активная клеточная масса тела
ДАКМ	- доля активной клеточной массы
НС	- нутритивный статус
КЖС	- кожно жировые складки
Z- score	- отклонение значений индивидуального показателя среднего значения для данной популяции, деленное на стандартное отклонение среднего значения
WAZ	- антропометрический показатель Z-score масса тела/возраст
BAZ	- антропометрический показатель Z-score ИМТ/возраст
HAZ	- антропометрический показатель Z-score рост/возраст
НП	- недостаточность питания
сипинг	- дополнительный прием специализированного продукта через трубочку или маленькими глотками из чашки
СЦТ	-среднецепочечные триглицериды
ПНЖК	-полиненасыщенные жирные кислоты
P. aeruginosa	- Pseudomonas aeruginosa, синегнойная палочка
S.aureus	- Staphylococcus aureus, золотистый стафилококк
K.pneumoniae	- Klebsiella pneumoniae, клебсиелла пневмонии
E.coli	- Escherichia coli, кишечная палочка
BSSL -	- стимулированная желчными солями липаза (грудного молока)
ГВ	- грудное вскармливание

ДГК-	- докозогексаеновая кислота
ESPGHAN	- Европейское общество педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России	Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Муковисцидоз (МВ) остается одним из самых сложных наследственных хронических мультисистемных заболеваний, как у взрослых, так и у детей. МВ наследуется по аутосомно-рецессивному типу и приводит к ранней и стойкой инвалидизации ребенка практически с рождения, из-за тяжелого поражения легких и желудочно-кишечного тракта, с вовлечением в процесс поджелудочной железы, печени, других органов и систем. Патогенез МВ обусловлен мутациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости – МВТР (CFTR - англ., Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Ген МВ расположен на длинном плече 7-й хромосомы, кодирует работу белка МВТР - хлорного канала на мембранах большинства эпителиальных клеток. Следствием нарушения движения ионов хлора через клеточную мембрану является образование вязкого секрета всеми экзокринными железами, что приводит к нарушению работы многих органов и систем организма, прежде всего дыхательнойсистемы и желудочно-кишечного тракта [17, 24, 57, 58, 113, 173]. В легких вязкий секрет «прилипает» к стенкам бронхов, блокируя мукоцилиарный клиренс, развивается мукостаз с последующим инфицированием и развитием хронического бронхолегочного воспаления. В поджелудочной железе вязкий секрет обтурирует внутренние каналы, уменьшая подачу пищеварительных ферментов в кишечник и нарушая всасывание основных питательных веществ. Закупорка вязкой слизью желчевыводящих путей веден к развитию ассоциированной с МВ болезни печени с исходом в билиарный цирроз [117].

МВ является одним из частых заболеваний среди редких/орфанных болезней (частота наследования 1:10.000 новорожденных в России). В педиатрической практике МВ часто маскируется под различные болезни органов дыхания, печени и поджелудочной железы, патологию ЛОР органов, острые инфекционные заболевания и др. [17, 36]. Введение в РФ неонатального скрининга в 2006 году позволило чаще и своевременно диагностировать МВ

даже до появления клинических симптомов (в идеале в возрасте 1 месяца) и вовремя назначать комплексную базисную терапию. У многих пациентов муковисцидоз протекает тяжело, требуется постоянное комплексное медикаментозное лечение, кинезитерапия, индивидуальный подбор ферменто-заместительной терапии, диеты и лечебного питания. В 21 веке произошел колоссальный прорыв в плане лечения МВ в связи с появлением так называемой таргетной терапии (корректоры и потенциаторы белка МВТР) для больных с определенным кругом мутаций, что в корне должно изменить не только подходы к выхаживанию этих больных, но повысит качество их жизни и даст благоприятный прогноз их будущему. Однако в настоящий момент на практике одной из самых важных целей в комплексном лечении МВ остается замедление прогрессирования бронхолёгочных нарушений, так как ухудшение функции лёгких прежде всего ведёт к снижению качества и продолжительности жизни этих больных [69, 70, 98, 174, 175]. Недостаточность питания, наравне с нарушением функций легких, являются основной проблемой больных МВ. В патогенезе нарушения питания при муковисцидозе можно выделить 3 составляющие: увеличенные энергетические потери, повышенные энергетические потребности, недостаточное потребление калорий [76].

Функция лёгких больного МВ напрямую коррелирует с его состоянием питания. Поэтому исследование и контроль нутритивного статуса и состава тела у этих пациентов, подбор индивидуальной адекватной нутритивной поддержки на протяжении всей жизни является важной задачей современной комплексной терапии [61, 161, 175].

Для комплексной оценки нутритивного статуса пациента с различной патологией зарубежные специалисты широко используют анализ состава тела с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) или более доступной биоимпедансометрии. Анализ состава тела пациента дает представление не только о соотношении мышечной массы и тощей массы тела, но и о недостаточности белкового компонента питания в рационе [63, 83, 95, 98, 122, 133]. Что касается больных муковисцидозом, то единого мнения в этом

вопросе, особенно в педиатрической практике, не существует [48, 109]. Состав тела детей с муковисцидозом и причины его дисбаланса мало изучены.

У детей с МВ основной причиной мальабсорбции признана хроническая внешнесекреторная панкреатическая недостаточность. Но на практике, несмотря на полноценную заместительную ферментотерапию, у больных часто сохраняются диарея, вздутие и боли в животе, которые могут быть следствием лактазной недостаточности. Подобные симптомы ошибочно принимаются за гастроинтестинальные проявления МВ [90]. По некоторым данным, частота гиполактазии у детей с МВ довольно высока (до 45%) [151]. Диагностированная ЛН, как коморбидное состояние у детей с МВ, должна своевременно корректироваться назначением лечебной элиминационной диеты. Но вопрос о роли ЛН в формировании синдрома мальабсорбции у данных пациентов остается открытым и требует уточнения.

Проблеме грудного вскармливания детей с различными патологиями в РФ на современном этапе уделяется большое внимание [5, 6, 12]. Европейское общество МВ (ECFS) рекомендует грудное вскармливание для младенцев с МВ как минимум в течение первых 6-ти месяцев жизни, независимо от тяжести состояния [153]. Несмотря на общепризнанный факт необходимости сохранения грудного вскармливания, в нашей стране тревожным сигналом является частое необоснованное его исключение из рациона питания детей с муковисцидозом, сразу после подтверждения данного диагноза. Актуальной проблемой остается осуществление нутритивной поддержки детей первого года жизни с МВ, лишенных возможности получать грудное молоко, ввиду отсутствия специализированных для данной возрастной категории и данной патологии молочных смесей.

У ряда более старших пациентов с тяжелым течением МВ и критически низкой массой тела не удается улучшить нутритивный статус, несмотря на регулярное дополнительное питание высокоэнергетическими питательными смесями. В таких случаях применяются агрессивные методы коррекции НС с помощью ночной гипералиментации через гастростому. За рубежом данный

метод используется у взрослых и детей с МВ несколько десятилетий, в РФ – у взрослых пациентов с хорошим положительным эффектом [46]. У детей в РФ до 2015 года метод ночной гипералиментации для коррекции нутритивного статуса не применялся. Отдаленные результаты коррекции НС у больных МВ, особенно в детском возрасте, при помощи гипералиментации через гастростому являются противоречивыми и нуждаются в дальнейшем изучении [117, 118, 175].

Изучение дополнительных причин нарушений нутритивного статуса у детей с МВ различного возраста и тяжести течения болезни, методы точной оценки НС и оптимизации нутритивной поддержки для этих пациентов остаются весьма актуальными, что обусловило цель и задачи нашего исследования.

Степень разработанности темы

По данным последнего опубликованного Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации (за 2019 г.), показатели нутритивного статуса в детской популяции не достигли желаемых, но впервые за три года увеличились. Питание больных по-прежнему остаётся серьёзной проблемой, тесно связанной с состоянием лёгочной функции и продолжительностью жизни пациентов [36]. Несмотря на проводимую базисную терапию и современные лекарственные технологии, у ряда больных нормализовать НС не удается. Причинами таких состояний может быть и сопутствующая патология [71, 107].

Обобщенный анализ научной зарубежной и отечественной литературы показывает, что у этой проблемы остается ряд сложных нерешенных вопросов. Это дает основание для исследования, направленного на изучение возможных причин нарушения нутритивного статуса детей с МВ, а также для разработки дифференцированных подходов к оптимизации нутритивной поддержки этих пациентов.

Цель работы: Обосновать и разработать алгоритмы нутритивной поддержки для детей с муковисцидозом различного возраста.

Задачи исследования:

1. Провести комплексную оценку нутритивного статуса детей больных муковисцидозом грудного возраста и пациентов старше одного года.
2. Определить информативность различных методов диагностики лактазной недостаточности у детей с муковисцидозом.
3. Оценить влияние грудного вскармливания на нутритивный статус и течение муковисцидоза у детей.
4. Разработать алгоритмы нутритивной поддержки детей с муковисцидозом различного возраста в зависимости от тяжести течения заболевания и выраженности нутритивной недостаточности, оценить их эффективность.
5. Оценить эффективность метода ночной гипералиментации через низкопрофильную гастростому у детей с тяжелым течением муковисцидоза и выраженными нарушениями нутритивного статуса.

Научная новизна

Впервые у больных муковисцидозом установлено положительное влияние грудного вскармливания и его продолжительности на физическое развитие, течение бронхолегочного процесса и частоту осложнений, в том числе нарушений толерантности к глюкозе в более старшем возрасте.

Впервые разработан способ вскармливания детей раннего возраста больных муковисцидозом специализированной смесью для недоношенных и маловесных детей с частичной заменой воды для ее разведения стерильным физиологическим раствором (0,9% раствор хлорида натрия) в зависимости от массы тела ребенка и температуры воздуха в помещении (Патент на изобретение RU 2639450 C1 от 21.12.2017).

Впервые в отечественной педиатрической практике у детей с муковисцидозом проведен сравнительный анализ методов изучения состава тела - биоимпедансного анализа и калиперометрии, показана их высокая эффективность и взаимозаменяемость, а также возможность использования для мониторинга за течением болезни и составления персонифицированной программы коррекции питания.

Установлено, что экспресс-метод определения лактазной активности в биоптате слизистой оболочки тонкой кишки является достаточно чувствительным, но малоспецифичным. При умеренной гиполактазии по результатам экспресс-теста, только в 20% случаев лактазная недостаточность подтверждалась с помощью нагрузочного гликемического теста с лактозой; при тяжелой гиполактазии, выявленной экспресс-тестом, непереносимость лактозы подтверждалась в 3 раза чаще и требовала соответствующей диетологической коррекции.

Впервые для детей с муковисцидозом старше года разработан и применен алгоритм нутритивной поддержки, включающий использование специализированных высококалорийных высокобелковых смесей на основе цельного и гидролизованного молочного белка, с учетом тяжести течения заболевания и выраженности нарушений нутритивного статуса.

Впервые изучена эффективность метода ночной гипералиментации через баллонную низкопрофильную гастростому у детей с тяжелым течением муковисцидоза и критически низкими показателями нутритивного статуса. Показано его положительное влияние на массо-ростовые показатели, состав тела и снижение частоты обострений бронхолегочного процесса у наиболее тяжелых пациентов.

Теоретическая и практическая значимость

Установлено, что грудное вскармливание играет важную роль в терапии муковисцидоза, профилактике раннего и позднего развития его осложнений, обеспечивает благоприятный прогноз заболевания и адекватное развитие ребенка, что должно учитываться на всех этапах оказания медицинской помощи, включая стационарный.

Научно обоснована необходимость применение метода биоимпедансного анализа для определения состава тела у детей с муковисцидозом, что позволяет разработать персонифицированную программу коррекции недостаточности питания.

Для выявления лактазной недостаточности, которая часто сопутствует муковисцидозу, показана целесообразность использования гликемического нагрузочного теста с лактозой, что позволяет своевременно проводить коррекцию диеты в случае коморбидности этих состояний. Экспресс-тест на лактазную недостаточность может быть использован в качестве скрининга.

Для детей с тяжелым течением муковисцидоза в сочетании с белково-энергетической недостаточностью тяжелой степени высокоэффективным и безопасным является метод ночной гипералиментации через баллонную низкопрофильную гастростому.

Разработанные алгоритмы нутритивной поддержки у больных с муковисцидозом - детей первого года жизни с сохранением грудного вскармливания, оптимизацией искусственного вскармливания и схемы введения прикорма и пациентов старше года за счет включения в лечебную диету специализированных высококалорийных высокобелковых смесей на основе цельного и гидролизованного белка - могут быть рекомендованы к применению в педиатрической практике.

Методология и методы исследования

Проведен анализ современных научных данных зарубежной и отечественной литературы по проблеме состояния нутритивного статуса и возможностей его коррекции у пациентов с муковисидом. Для выявления дополнительных причин нарушения нутритивного статуса у детей с МВ, связанных не только непосредственно с самим заболеванием, но и с коморбидными состояниями, дефицитным питанием было обследовано 225 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев. Оценка антропометрических данных тела детей с МВ была проведена с помощью программы «Who-AntroPlus». Состав тела был исследован с помощью отечественного анализатора АБС-01 «Медасс» с использованием базовой компьютерной программы АВС01-0362. Анализ распространенности лактазной недостаточности у детей с МВ проводился с помощью сравнительной оценки двух методов: полуколичественного экспресс-теста «Lactose intolerance quick

test» в биоптате слизистой оболочки тонкой кишки, полученном во время ЭГДЕС и нагрузочным гликемическим тестом с лактозой. С помощью анкетирования матерей детей с МВ проведен ретроспективный анализ продолжительности грудного вскармливания на первом году жизни и его влияния на нутритивный статус пациентов, течение болезни, клинико-лабораторные показатели в возрасте 1 и 3 года. На основании полученных данных, в зависимости от возраста ребенка с МВ, результатов анализа антропометрических показателей, состава тела, наличия лактазной недостаточности, дети были разделены на 4 группы, каждая из которых получала дополнительное питание высококалорийными высокобелковыми смесями на основе цельного молочного или гидролизата белка. Проведена оценка переносимости и клинической эффективности данных продуктов. На основании оценки антропометрических инднексов и состава тела выделена группа детей с муковисцидозом, которым была необходима установка гастростомы для проведения ночной гипералиментации. Оценка эффективности данного метода коррекции нутритивного статуса проводилась в течение 2-5 лет.

Статистический анализ

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием пакета программ IBM SPSS Statistic sv24 и Microsoft Office Excel (2016). Для обработки полученных данных применялись методы описательной статистики с основными критериями: среднее арифметическое при нормальном распределении, стандартное отклонение (дисперсия), медиана, определение доверительных интервалов 95%, 99%, 99,9%. Коэффициент корреляции был рассчитан с помощью формулы Пирсона. Распределение Стьюдента применялось в случае небольшой выборки пациентов. Полученные результаты считались статистически: значимыми при $p<0,05$; высокая значимость при $p<0,01$; при $p<0,001$ – равной 99,9%. Сила корреляции считалась слабой при $r= 0-0,299$; средней при $r= 0,3-0,699$; сильной при $r= 0,7-1,0$.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Для оценки нутритивного статуса детей с муковисцидозом недостаточно использовать только показатели антропометрии. Анализ состава тела детей с МВ показал наличие дефицита тощей массы тела, активной клеточной массы и доли активной клеточной массы более, чем у половины детей с муковисцидозом, имевших нормальный и даже сниженный ИМТ, при нормальном уровне жировой массы тела, что указывает на недостаточность белкового компонента рациона и низкую физическую активность.
2. Биоимпедансный анализ состава тела и калиперометрия являются взаимозаменяемыми доступными методами исследования состава тела и рекомендуются к использованию для оценки нутритивного статуса у детей с муковисцидозом.
3. Экспресс-тест на лактазную недостаточность в биоптате слизистой оболочки тонкой кишки обладает недостаточной специфичностью. Среди пациентов с умеренной гиполактазией по результатам экспресс-теста, только в 20% случаев установлена непереносимость лактозы, у больных с тяжелой гиполактазией лактазная недостаточность подтверждена в 72% случаев.
4. Наличие грудного вскармливания на первом году жизни пациента с муковисцидозом определяет более благоприятное течение заболевания и способствует улучшению его прогноза.
5. Своевременное введение в качестве дополнительного питания высококалорийных высокобелковых смесей на основе цельного и гидролизованного белка, обогащенных среднецепочечными триглицеридами в рацион пациентов с МВ старше одного года, позволяет уменьшить проявления недостаточности питания и предотвращает ее прогрессирование.
6. У больных с тяжелым течением МВ с критически низким нутритивным статусом ночная гипералиментация через баллонную низкопрофильную гастростому позволяет улучшить состояние питания, что способствует стабилизации легочных функций, урежению бронхолегочных обострений,

уменьшению потребности в курсах внутривенной антибактериальной терапии.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения, выводы и практические рекомендации данного исследования применяются в клинической практике пульмонологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, в инфекционном отделении №3 ГБУЗ ДГБ Святой Ольги г. Санкт-Петербурга, в педиатрическом отделении РДКБ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России г. Москвы. Результаты исследования внедрены в лекционный курс программ повышения квалификации по специальности «Педиатрия» на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в программу тематического усовершенствования для врачей «Питание детей с муковисцидозом» на базе НМИЦ здоровья детей МЗ РФ (72 академических часа).

Степень достоверности результатов исследования

Высокая степень достоверности полученных результатов исследования определяется тщательным выполнением методологических стандартов научно-обоснованной медицинской практики: репрезентативной выборкой пациентов; правильно спланированным дизайном исследования, в соответсвии с поставленными задачами; использованием современных информативных методов лабораторного и инструментального обследования с оценкой полученных результатов; применением современных адекватных методов анализа и статистической обработки данных. Используемые в работе материалы и методы признаны международным сообществом диетологов, гастроэнтерологов, международной и европейской ассоциациями МВ, а так же российскими специалистами. Изложенные в исследовании положения, выводы и практические рекомендации неоднократно были представлены на международных и национальных конгрессах и конференциях.

Материалы и результаты исследования были доложены: на VI ежегодной Северо-Западной научно-практической конференции по муковисцидозу с международным участием «Генетика, диагностика, осложнения, реабилитация» (Санкт-Петербург, 2015); на конференции «Современные технологии лечения, реабилитация и социальная поддержка детей с онкологическими, гематологическими и редкими заболеваниями» (Алма-Ата, 2015); на 38th European Cystic Fibrosis Conference (Brussels, 2015); на XIX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2016); на XVIII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2017); на 43rd European Cystic Fibrosis Conference (Lyon, 2020); на Втором Всероссийском педиатрическом форуме студентов и молодых ученых (Москва, 2020); на II Всероссийском Форуме медицинских и общественных организаций «Объединим усилия в борьбе с муковисцидозом» (Москва, 2020); на X Образовательном международном консенсусе по респираторной медицине в педиатрии (Владимир, 2021); на Конференции «Особенности нутритивной поддержки детей с муковисцидозом, нуждающихся в интенсивном питании» (Москва, 2021); на XV национальном конгрессе «Инновационные методы диагностики и терапии муковисцидоза. Прорыв в будущее» (Суздаль, 2021); на 8th International Conference on Nutrition and Growth (Лондон, 2021).

Публикации результатов исследования. По теме диссертационной работы опубликовано 6 печатных работ, из них 5 - в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований, из них 2 статьи, индексируемые в базе SCOPUS и Патент на изобретение РФ № 2639450 от 21.12.2017 «Способ вскармливания детей раннего возраста, больных муковисцидозом».

Личный вклад автора

Автор лично принимал участие во всех этапах исследования: анализ отечественных и международных научных источников литературы по теме

диссертации и подготовка обзора литературы, составление плана и дизайна исследования, формирование базы данных, набор материала, обследование и лечение пациентов, ретроспективный анализ медицинской документации, обработка и интерпретации полученных статистических данных, на основании которых были сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы, в подготовке и написании публикаций по научной теме, оформление научных статей, участие в научно-практических конференциях, внедрение в клиническую практику разработанных практических рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 193 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, 3-х глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 187 источников, из них 46 отечественных и 141 зарубежных авторов. Работа содержит 53 таблицы, 26 рисунков, 10 клинических примеров, 8 приложений.

Глава 1

Современные методы диагностики и коррекции нутритивного статуса у детей с муковисцидозом (обзор литературы)

21 век ознаменовался приходом таргетной терапии для лечения МВ, что кардинально меняет расстановку профессиональных и персональных сил, практических и научных вопросов. Однако на сегодняшний день таргетная терапия эффективна лишь у ограниченного круга пациентов с МВ с определенными мутациями в гене МВТР. У данных препаратов существуют возрастные ограничения, противопоказания и побочные явления, они являются чрезвывчайно дорогостоящими. Лечение такими препаратами даже у чувствительного к ним пациента будет эффективно только в случае сохранения функционального потенциала легких, поджелудочной железы, печени, других органов и систем. Поэтому разработанные к сегодняшнему дню подходы к диагностике и комплексному лечению МВ пока сохраняются в прежнем объеме, что важно не только для пациента и его семьи, но и в целом для экономики в масштабах страны [2, 17, 21].

1.1 Современное состояние проблемы муковисцидоза

Муковисцидоз (МВ) - моногенное аутосомно-рецессивное заболевание с тяжелым течением и прогнозом, характеризуется поражением всех экзокринных желез жизненно важных органов и систем организма. Чаще встречается у лиц европеоидной расы, но существуют данные о его распространенности и среди представителей различных национальностей [91]. В РФ МВ встречается с частотой в среднем 1:10000 живых новорожденных, что позволяет отнести заболевание к категории орфанных, тогда как на территории Европейского Союза и США распространенность МВ составляет 0,8 и 0,74 на 10000, соответствнно [88]. Процент взрослых в популяции больных МВ свидетельствует о выживаемости и косвенно – о качестве оказываемого лечения. Количество больных в возрасте старше 18 лет в России составляло в

2019 году 25,5%, а в США, Австралии, Европе, Израиле - более 50% от общего числа больных [36]. С момента внедрения неонатального скрининга МВ в России (конец 2006 - начало 2007 года) 49,7% пациентов из вновь выявленных диагностированы путем скрининга. Средний возраст постановки диагноза составляет 3,2±6,4 лет, у 3,6% впервые выявленных пациентов, диагноз установлен после 18 лет. Средний возраст пациентов с МВ в 2019 году составил 13,2±9,8 лет. В Регистр 2019 г. включены данные 3169 больных: 3117 живых, наблюдающихся в текущем году и 52 умерших; частота муковисцидоза (1/100 тыс. населения) – 2,5 [36, 104].

Для сравнения, в регистр МВ в Великобритании на 2014 г. включал 9000 человек, в США - более 30000 [70]. В Японии, как и во всей Южной Азии, МВ считается чрезвычайно редким заболеванием (1 на 350.000) [172].

Ген муковисцидоза картирован в 1985 году на длинном плече 7 хромосомы, его структура расшифровна в 1989 году. Он содержит 27 экзонов и 250.000 пар нуклеотидов. Функция данного гена состоит в кодировании белка - муковисцидозного транспортного регулятора МВТР. Этот белок представляет собой хлорный канал, который локализуется на мембранах большинства экзокринных клеток, из которых сформированы выводные протоки дыхательных путей, поджелудочной железы, желчевыводящих путей, кишечника, потовых, слезных, половых желез. Вследствие нарушения работы хлорного канала затрудняется пассаж ионов хлора, далее натрия и воды во внеклеточное пространство, происходит сгущение секрета экзокринных желез, затруднение его эвакуации, инфицирование и вторичные изменения в соответствующих органах [111, 147].

В настоящее время известны более 2000 вариантов мутаций в гене муковисцидоза, но только шесть из них (F508del, G542X, G551D, R553X, W1282X и N1303K) встречаются с частотой более 1%. Остальные мутации встречаются редко [27].

Все известные мутации делятся на 6 классов, в зависимости от первичного повреждающего дефекта [54]:

1 класс – мутации, которые приводят к нарушению синтеза стабильного белка или к продукции аномального белка.
2 класс – мутации, которые приводят к нарушению транспорта белка к апикальной мембране клетки.
3 класс – мутации провоцируют синтез белка МВТР, который, несмотря на правильную его траснпортировку к клеточной мембране, не отвечает на стимуляцию цАМФ.
4 класс – мутации данного класса провоцируют изменения проводимости хлорного канала вследствие сокращения времени его открытия.
5 класс – провоцируют снижение продукция нормального белка.
6 класс – приводят к синтезу нестабильного белка.

В последние годы некоторые авторы обозначают 7 классов мутаций, отдельно выделяя мутации из 1 класса, которые провоцируют нарушения образования некорректного и-РНК [27, 127].

Условно мутации 1-3 классов обозначаются как «тяжелые» и сопровождаются формированием внешнесекреторной панкреатической недостаточности, мутации 4–6 классов считаются «легкими»; заболевание протекает в преимущественно легочной форме.

Одна из самых распространенных мутации является c.1521_1523delCTT (p.Phe508del, F508del), которая была впервые описана в 1989 [111, 147]. Она является мутацией 2-го класса [27, 29]. При этой мутации пропущены 3 нуклеотида, кодирующие молекулу фенилаланина. По мировым данным, эта мутация встречается с частатой более 65% [100].

На территории РФ разные мутации встречаются с различной частотой в зависимости от региона и этноса, который там преобладает. Так в европейской части РФ преобладают варианты F508del (50-59%) и CFTRdele2,3 (5,38-8,5%). В Северо-Кавказском ФО так же встречается F508del с частотой в 24,8% и 1677delTA - 24,4% [32, 36].

Сегодня знание генотипа больного МВ необходимо не только для прогноза течения болезни и пренатальной диагностики в его семье, но также, что очень важно сейчас, в связи приходом на рынок лекарственных препаратов таргетной терапии - патогенетического лечения муковисцидоза. В

соответствии с генотипом больного будет подбираться тот или иной корректор/потенциатор белка МВТР.

Клиническая картина МВ многообразна, что обьясняется большим количеством мутаций в гене МВТР Муковисцидоз может протекать под масками различных болезней легких, печени, поджелудочной железы. Встречаются пациенты с моносимптоматикой в виде упорного полипозного синусита или в виде мужского бесплодия у мужчин с МВ. Но у большинства людей с МВ отмечаются нарушения нутритивного статуса различной степени. [17, 27].

Лечение МВ носит комплексный характер и состоит из двух составляющих: медикаментозная (муколитики и бронхолитики, антибиотикотерапия, заместительная ферментотерапия, витаминотерапия, гепатопротекторы, симптоматическая терапия) и немедикаментозная часть (кинезитерапия, диетотерапия, физическая активность, психологическая и паллиативная помощь, трансплантация легких и печени) [17]. Отдельно рассматриваются вопросы вакцинации больнх МВ, детей и взрослых.

Для коррекции функции поджелудочной железы, на данный момент используются высокоэффективные панкреатические ферменты в виде особой лекарственной формы – минимикросфер с высокой активностью липазы, амилазы и трипсина, которые компенсируют хроническую панкреатическую недостаточность (до 80%) и корректируют синдром мальабсорбции [17, 175].

Учитывая наличие хронической бактериальной инфекции и частые бронхолегочные обострения при МВ, антибиотикотерапия является важным компонентом в лечении [17].

По данным регистра больных муковисцидозом в РФ, отмечается возрастание частоты высева грамотрицательной флоры у пациентов старше 18 лет. У детей в возрасте от 8 до 12 лет самым частым патогеном, колонизирующим дыхательные пути, является S. aureus с частотой до 70%, на втором месте в детском возрасте стоит P. aeruginosa (хронический высев) – 32,6%. В последние годы, к сожалению, нарастает степень инфицирования

крайне опасной B. cepacia, как у детей (до 9,4% в 16 лет), так и у взрослых (15,6%) с МВ [36].

Муколитическая терапия в лечении МВ составляет значимую часть: перорально, внутривенно или ингаляционно.

Для замедления процессов поражения печени рекомендуется назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты для профилактики холестаза и замедления прогрессирования фиброза в печеночных клетках, в высоких дозировках, до 30 мг/кг/сут [15, 17, 71, 178].

Для поддерживания одного пациента с МВ требуется много физических, моральных и материальных затрат не только со стороны семьи, но и от государства на диагностику, лечение и реабилитацию. На современном этапе в мире достигнуты большие успехи в изучении МВ и новаторских методов терапии. При современном подходе МВ можно успешно лечить и «держать под контролем». Во многих европейских странах, в США, Канаде достигнуты значительные успехи, благодаря ранней диагностике, комплексной терапии, а главное - благодаря таргетной терапии (модуляторам МВТР), которые не только улучшают функцию легких, но восстанавливают панкреатическую функцию, уменьшают частоту обострений и продлевают жизнь больного МВ [54, 157]. К сожалению, на данном этапе такие препараты разработаны только для больных с мутациями 2-4 классов.

Модуляторы можно разделить на группы, в зависимости от производимого эффекта [42] 1. потенциаторы – увеличивают вероятность открытия канала, 2. корректоры - улучшают транспорт белка МВТР, 3. стабилизаторы - влияют на время пребывания белка МВТР в клеточной мембране, увеличивая его, 4. усилители – увеличивают количество молекул белка МВТР [60].

На данный момент в РФ предпринимаются конкретные и решительные шаги для включения существующих модуляторов в лечение взрослых и детей с муковисцидозом. 2 декабря 2020 года на территории России был зарегистрирован один из 4-х модуляторов – ивакафтор+люмакафтор

(«Оркамби») для детей с 6-ти лет и взрослых в виде таблеток, а в мае 2021 года зарегистрирована лекарственная форма этого препарата для детей с 2-х лет до 6-ти лет в виде гранул (саше). С июля 2021 года обеспечение детей препаратом ивакафтор+люмакафтор и незарегистрированным препаратом элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор («Трикафта») взял на себя благотворительный фонд «Круг добра». Около 600 детей с муковисцидозом с определенными генотипами получат патогенетическую таргетную терапию.

Становится понятным, почему одним из самых важных направлений в лечении МВ сегодня остается вопрос достижения и сохранения оптимального нутритивного статуса. Доказано, что хороший нутритивный статус - это залог качественной жизни пациента с МВ [175]. Очень важно иметь хороший НС в детском возрасте, чтобы при переходе под наблюдение во взрослую сеть к терапевтам у пациента с МВ было больше шансов на длительный стабильный прогноз. В европейских гайлайнах и отечественных клинических рекомендациях обозначена необходимость увеличения суточного потребления калорий до 120-150%, в сравнении с возрастными нормами, с пропорциональным увеличением дозы белка до 20% от суточного калоража, и жира до 40% от суточного калоража [17, 175]. Калорийность суточного рациона рассчитывается в соответствии с долженствующим весом, а не как с фактическим [175]. Для расчета необходимых дополнительных калорий используются следующие значения: 1. Для детей 1-2 года – 200 ккал, 2. 3-5 лет – 400 ккал, 6-11 лет – 600 ккал, старше 12 лет – 800 ккал в сутки [15]. Для детей первого года жизни рекомендуется сохранение грудного вскармливания, [7, 17], использование адаптированных молочных смесей с преобладанием сывороточных белков, своевременное начало ферментной заместительной и витамино-терапии, раннее введение прикорма высококалорийными продуктами [6, 175].

У детей старше 1 года при низком нутритивном статусе используется дополнительное питание высокоэнергетическими высокобелковыми питательными смесями. Такие смеси можно разделить на две категории: 1 -

смеси на основе цельного молочного белка; 2 - на основе гидролизатов белка, которые используются при выраженных нарушениях пищеварения, аллергии к белкам молока. Для пациентов с панкреатической недостаточностью важно обогащение жирового компонента смесей средне-цепочечными триглицеридами, которые усваиваются без участия панкреатической липазы. Питательные смеси могут быть как изокалорийными (1 ккал/мл), так и гиперкалорийными (1,5 ккал/мл), обладать различными вкусами, что важно при их пероральном примемении (сипинге) [7, 175].

1.2 Оценка нутритивного статуса

Под нутритивным статусом (НС) понимают результат воздействия характера питания и пищевых факторов, проявляющийся в объективных параметрах тела, его биологических сред и компонентов [8]. У ребенка с муковисцидозом НС отражает не только тяжесть состояния по основному заболеванию, но является критерием контроля над течением болезни [69, 71, 107].

По данным последнего опубликованного Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации за 2019 год, среди детей с МВ низкое значение ИМТ (индекса массы тела, масса тела, кг^2/рост, см) перцентиль<25 наблюдалось почти в 42,1% случаев. Медиана перцентиля массы тела составляла – 37,1, медиана перцентиля роста – 36,3 и медиана перцентиля ИМТ/возраст – 30,5 при целевом значении 50 [36].

Низкий НС делает больного уязвимым в плане хронизации дыхательных путей патогенной микрофлорой. У таких больных встает вопрос о физической возможности выполнения кинезитерапии (специальной дыхательной гимнастики), занятий физическими/спортивными упражнениями, посещения школы и многие другие проблемы.

Состояние нутритивного статуса ребенка с МВ определяется многими факторами [15, 175]:

- генотипом (одинаковые мутации или сочетание мутаций из разных классов определяет различный фенотип течения болезни);

- высокими энергетическими потребностями из-за больших энергетических потерь, связанных с одышкой, кашлем, выделением мокроты;
- системным воспалительным ответом и подавлением факторов роста провоспалительными цитокинами на фоне хронического бактериального воспаления в дыхательных путях;
- внешнесекреторной панкреатической недостаточностью и кишечной мальабсорбцией, недостаточностью незаменимых жирных кислот и жирорастворимых витаминов;
- снижением аппетита из-за плохого самочувствия в момент обострения заболевания

Антропометрическме методы

Для оценки НС, помимо клинических и биохимических методов, традиционно используются антропометрические (соматометрические) данные - масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ), которые у детей рассчитывают в соответствии с возрастом и полом по центильным таблицам или перцентилям/Z-скор (SD) по программам WHO-Anthro, WHO-AnthroPlus [101]. Индекс массы тела является показателем, который традиционно используется для оценки нутритивного статуса (абсолютные цифры для взрослых, перцентили/ Z-скор (SD) для детей [71, 175].

Для характеристики удовлетворительного нутритивного статуса детей с МВ рекомендуется использовать следующие целевые показатели [175]:

– младенцы и дети младше 2 лет: нулевое стандартное отклонение (0 Z-score, SD; 50-й перцентиль) показателей массы и длины тела относительно нормативных значений для здоровой популяции, соответствующей по возрасту.
– дети 2-18 лет: нулевое стандартное отклонение (0 Z-score, SD; 50-й перцентиль) показателя ИМТ относительно нормативных значений для здоровой популяции, соответствующей по возрасту.

Важное дополнение: при оценке нутритивного статуса ребенка с МВ, необходимо учитывать также отклонения показателей роста, поскольку при задержке роста у ребенка с данным заболеванием может быть нормальный индекс массы тела [175].

Однако целевых значений ИМТ недостаточно для полноценной характеристики нутритивного статуса больных МВ, так как он не дает представления о составе тела, в частности, соотношении жировой и тощей массы тела [63, 98, 110].

Нормальный ИМТ (Z-score (SD) близкий к 0 может быть у ребенка с повышенной жировой массой тела и низкой безжировой массой, которая включает массу мышц, костей и внутренних органов (термин «ожирение с нормальной ИМТ» [63].

Работы последних лет показали, что увеличение массы тела больных муковисцидозом не обязательно коррелирует с улучшением функции легких. Особо отметим, что высокая жировая масса тела* (соответственно, низкая безжировая масса тела) ухудшает прогноз МВ. Показатели Безжировой массы тела* и степень минерализации костей являются более чувствительными индикаторами нутритивного статуса, чем ИМТ. Низкие значения этих показателей можно считать предикторами ухудшения функции легких, как у детей, так и взрослых с МВ [69, 175].

Показано, что пациенты с высокой безжировой (тощей) массой тела* имели более сохранную функцию лёгких, чем пациенты с высокой жировой массой. Для пациентов с МВ важна детальная оценка состава тела, так как при нормальном индексе массы тела процент жировой массы тела у них может быть повышен относительно тощей [50, 63].

Примечание:*

* жировая масса тела – масса всех липидов организма.

* безжировая масса тела= тощая масса тела – количественное содержание в организме метаболически активных тканей

Биоэлектрический импедансный анализ (БИА)

Для оценки состава тела в современной мировой практике широко применяется метод, заимствованный из спортивной медицины – биоимпедансометрия, который является безопасным, неинвазивным и недорогим [62, 83, 98, 122, 133]. Метод основан на измерении разности

электрического сопротивления тканей (жировой, мышечной, костной) на низких и высоких частотах синусоидального тока. В БИА в качестве исходных данных используются результаты антропометрических измерений и измерений параметров электрической проводимости участков тела человека. В итоге применения этой технологии получают расчетные значения параметров состава тела и скорости метаболических процессов. Расчёт производится при помощи компьютерной программы [38].

Метод БИА широко применяется и отлично зарекомендовал себя в спортивной медицине. В 2004-2009 гг в НИИ питания РАМН была проведена верификация данных состава тела, полученных с помощью отечественного биоимпедансного анализатора АВС01 «Медасс». Результаты были сопоставлены с данными, полученными с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и непрямой калориметрии. В результате была отмечена высокая корреляция значений жировой массы тела, безжировой массы и общей воды. Данный метод был использован для скринингового анализа состава тела популяции РФ в 2010-2012 гг. В данное исследование вошло более двух миллионов человек в Центрах здоровья на территории Российской Федерации. Полученные данные были проанализированы и была дана характеристика физического развития населения России, где были учтены антропометрические показатели, параметры биоимпеданса, состава тела и энергообмена. На данный момент существуют многочисленные публикации, где подробно описана точность и воспроизводимость биоимпедансных оценок состава тела в сравнении с традиционными методиками [38].

Данный метод оценки состава тела у детей эффективно используется при разных нозологиях, например, для оценки состава тела у больных с детским церебральным параличом и сопутствующей белково-энергетической недостаточностью [31].

В ряде исследований было показано, что результаты БИА у пациентов с МВ по жировой и безжировой массе тела положительно коррелируют с результатами оценки состава тела, полученными традиционными методами

калиперометрии (толщина кожной складки, окружность плеча) [48,94], а также более сложным и дорогостоящим методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [56,72,109]. По результатам этих исследований, отмечена высокая степень корреляции ($p<0,001$) между всеми перечисленными методиками измерения состава тела (толщина кожной складки, биоимпедансометрия и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия). Это показывает, что БИА может использоваться для достоверной оценки нутритивного статуса и состава тела пациентов с МВ.

Сравнение нутритивного статуса пациентов может быть произведено, если у пациентов применяется один и тот же метод измерения состава тела. На основании систематических обзоров по методам оценки нутритивного статуса у пациентов с МВ, проведенного в 2018-2019 гг. [70]. с соавторами, было сделано заключение, что достоверными методами с достаточным количеством исследований были двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия и биоимпедансный анализ состава тела [69, 70, 98].

Биоимпедансометрию рекомендуется выполнять натощак, что может быть обременительно для пациентов. В большинстве исследований биоимпедансный анализ не выполнялся после еды, так как считалось, что это может привести к увеличению значений жировой массы и снижению тощей массы [68, 83, 163]. Однако не было чётких данных, насколько нужны такие строгие условия проведения анализа в клинической практике [68, 81]. Hollander-Kraaijeveld F.M. с соавторами (2020) исследовали необходимость проведения БИА натощак и возможность проведения его вне зависимости от приёма пищи. У 84 взрослых пациентов с МВ была проведена оценка тощей и жировой массы тела натощак и независимо от приёма пищи. Для оценки функции лёгких использовали показатель ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду, принятый как основной критерий оценки функции легких). Было показано, что разница между проведением биоимпедансного анализа натощак и после еды была клинически не значимой, связь с функцией лёгких оставалась одинаковой вне зависимости от приёма пищи. Таким

образом, был сделан вывод, что биоимпедансометрию не обязательно проводить натощак, что значительно удобнее для пациентов [98].

Исследования состава тела методом БИА при МВ на сегодняшний день немногочисленны, особенно в детской практике, и их результаты носят противоречивый характер. Поэтому работа по изучению информативности метода БИА и его целесообразности у детей с муковисцидозом в зависимости от тяжести течения болезни, возраста, физической активности, осложнений и других особенностей основного заболевания является актуальной.

1.3 Особенности диагностики и проявлений лактазной недостаточности у детей с муковисцидозом

В основе лактазной недостаточности (ЛН) находится нарушение расщепления молочного сахара – лактозы на глюкозу и галактозу, связанное с врожденным или приобретенным дефектом фермента лактазы-флоризингидролазы. Данный фермент является основным гликопротеином мембраны щеточной каймы энтероцита и обеспечивает расщепление лактозы на глюкозу и галактозу. Ген LCT, кодирующий лактазу, расположен на длинном плече 2 хромосомы в позиции 21. Ген MCM6, расположенный поблизости, влияет на характер экспрессии гена лактазы. Сочетание его аллелей может определять как лактозную толерантность (T/T), так и интолерантность (C/C) [45] .

По происхождению выделяют первичную и вторичную лактазную недостаточность. Первичная вызвана снижением активности лактазы при морфологически сохранном энтероците. Вторичная ЛН — снижение активности лактазы, вызванное повреждением энтероцита, которое может возникать при воспалительном или атрофическом процессе в кишечнике. По степени выраженности выделяют частичную лактазную недостаточность (гиполактазию) и полную (алактазию) [26].

Клиническим проявлением лактазной недостаточности является непереносимость лактозы в виде «бродильной» или осмотической диареи [34]. При недостаточной ее активности, не всосавшаяся и оставшаяся в просвете кишечника лактоза, обладая высокой осмотической активностью, способствует выходу воды и электролитов в просвет кишечника (осмотический понос), стимулирует моторику верхних отделов ЖКТ, в результате чего ее избыток поступает в толстую кишку, где она активно ферментируется кишечной микрофлорой с образованием органических кислот, газообразного водорода, метана, углекислого газа и воды. Это вызывает метеоризм, колики, диарею, усиленную перистальтику и ускоряет пассаж химуса по кишечнику. При этом pH кишечного содержимого изменяется в кислую сторону [3].

Выраженность клинических проявлений при ЛН широко варьирует, что обусловлено уровнем активности фермента, количеством поступающей лактозы с питанием, индивидуальной чувствительностью кишечника, особенностями кишечного биоценоза [25]. Следует отметить, что ни у взрослых, ни у детей не обнаружено корреляции между степенью снижения активности лактазы в кишечнике и выраженностью клинических симптомов. При одной и той же степени недостаточности фермента наблюдается большая вариабельность симптоматики (в т.ч. выраженности диареи, метеоризма и болевого синдрома). Дети старшего возраста и взрослые нередко самостоятельно ограничивают употребление содержащих лактозу молочных продуктов, в связи с чем симптоматика может быть менее выражена, а взрослые часто даже не подозревают о своей непереносимости лактозы. В то же время у каждого конкретного больного наблюдается дозозависимый эффект от количества лактозы в питании: увеличение нагрузки лактозой ведет к более ярким клиническим проявлениям [45].

С целью диагностики ЛН чаще всего в педиатрической практике определяют содержание углеводов в кале, что отражает общую способность усваивать углеводы; метод является ориентировочным. Более объективными для диагностики лактазной недостаточности являются метод определения

содержания водорода, метана или меченного 14C CO2 в выдыхаемом воздухе и нагрузочные пробы с лактозой [26].

Наиболее точным методом диагностики ЛН является определение активности лактазы в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки, Традиционный метод определения активности дисахаридаз в биоптата слизистой оболочки тонкого кишечника по Dahlquist [80] применяется в научных целях до настоящего времени, но он дорог и трудоемок, требует специализированного лабораторного оборудования.

Симптомы ЛН могут ошибочно приниматься за гастро-интестинальные проявления МВ [90]. Исследованиям ЛН у пациентов с муковисцидозом (МВ) посвящены лишь единичные доступные в литературе работы и их результаты разноречивы, что, возможно, связано с различием применяемых методов диагностики. В давней работе от 1968 года знаменитого педиатра-гастроэнтеролога Гарри Швахмана [53] у 7 из 28 пациентов с МВ (25%) обнаружили значительное снижение активности лактазы в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки (классическим методом Dahlquist), у них же была «плоская» гликемическая кривая при нагрузочной пробе с лактозой. Однако, у пациентов с МВ с панкреатической недостаточностью активность лактазы в среднем была значительно ($P<0,001$) выше по сравнению с таковой у контрольных субъектов того же возраста и этнической группы, хотя у некоторых пациентов активность лактазы была низкой [53]. Ген наличия первичной гиполактазии взрослых у 289 больных МВ с «мягкими» мутациями МВТР встречался не чаще, чем в общей популяции [124]. В европейской популяции показана прямая корреляция между частотой мутации МВТР F508del и аллеля LCT*P, ассоциированного с переносимостью лактозы [135].

В 2017 году сотрудниками НМИЦ здоровья детей МЗ РФ были опубликованы первые результаты исследования активности фермента лактазы в слизистой оболочке тонкой кишки полуколичественным экспресс-методом [151]. Полученные результаты свидетельствовали о неожиданно высокой (до 45,2%) частоте гиполактазии у детей с МВ. Однако клиническое значение этой

находки осталось неуточненным. Не было получено достоверностей в корреляции ($r < \pm 0,3$) между лактазной активностью и эндоскопическими изменениями в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной и тощей кишке, частотой гастро-интестинальных симптомов, а также существенных различий в нутритивном статусе (z-scores ИМТ/возраст, WHO AnthroPlus) у детей с нормальной лактазной активностью и гиполактазией. Количество наблюдений было недостаточным (31 пациент). С увеличением количества наблюдений (103 пациента) частота выявляемой гиполактазии увеличилась. Снижение лактазной активности в биоптатах тонкой кишки обнаружено у 60 из 103 (58,2%) детей: тяжелая степень гиполактазии в 32 (31%) и умеренная в 28 (27,2%) случаях. Диспептические жалобы (диарея, боли в животе, вздутие) чаще отмечались у детей с тяжелой степенью гиполактазии и уменьшались при назначении низколактозной диеты [150]. Учитывая значение кишечного воспаления в генезе мальабсорбции при МВ [137], которое может приводить к вторичной гиполактазии, требуются дальнейшие исследования с сопоставлением диагностической ценности различных методов диагностики лактазной недостаточности у детей с МВ с целью коррекции диетотерапии.

1.4 Значение питания на первом году жизни для детей с муковисцидозом

Доказано, что первые 1000 дней с момента зачатия, в которые входит период внутриутробного развития и первые 2 года жизни ребенка, характеризуются самым активным ростом и максимально высоким уровнем активности обменных процессов. Именно в этом периоде очень важно не только количество, но и качество поступающих пищевых веществ [7, 43]. Грудное вскармливание в первые 6 месяцев жизни ребенка с добавлением других продуктов питания до возраста 12-24 месяцев всемирно признано, как «золотой стандарт для кормления детей» [1, 103, 152]. Грудное молоко – это уникальная питательная жидкость, которая полностью соответствует всем потребностям новорожденного ребенка [28, 139].

По своему составу, грудное молоко считается одним из самых сложных продуктов. Грудное молоко содержит широкий спектр защитных факторов: иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты, макрофаги), иммуноглобулины (sIgA), лактоферрин, лизоцим, комплемент, которые принимают активное участие в защите гастро-интестинальной и респираторной систем от колонизации патогенной флоры, значительно уменьшая риск развития респираторных инфекций, сепсиса, некротизирующего энтероколита у детей [82, 93, 126, 140]. С грудным молоком младенец получает также биологически активные вещества: ферменты, гормоны, факторы роста, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, ганглиозиды, цитокины, нуклеотиды, таурин; пребиотики (олигосахариды) и пробиотики (более 1000 видов бифидо- и лактобактерий); содержит витамины и минеральные в-ва в максимально доступной форме [12, 43, 79, 120, 146].

Известно, что энергетические потребности младенцев с МВ индивидуальны и могут составлять от 110 до 200% (в среднем 150%) от таковых по сравнению со здоровыми сверстниками; пропорционально увеличена потребность в белке, жире, углеводах [175].

Может ли грудное молоко удовлетворить повышенные потребности ребенка с МВ в белке? Грудное молоко в течение первого месяца лактации содержит 1,5-2 г белка/100 мл, постепенно снижаясь к 6 месяцам до 1 г/100 мл (по сравнению с 1,24 – 1,5 г/100 мл в современных адаптированных молочных смесях для детей до 6 месяцев); однако, к этому возрасту детям уде должен быть введен прикорм. Качество (усвояемость) белка грудного молока является идеальным для ребенка первого года жизни [66].

Содержание жира в грудном молоке достаточно высоко. Количество жира не зависит от рациона матери, но зависит от сроков лактации. Оно ниже в молозиве, но вскоре достигает концентрации 4 г/100 мл. Оно меняется в процессе каждого кормления: «заднее» молоко гораздо жирнее «переднего». Женское молоко содержит не только эссенциальные жирные кислоты (линолевая, α-линоленовая), но и длинноцепочечные полиненсыщенные

жирные кислоты (арахидоновая, докозагексаеновая, ДГК). Дефицит ДГК, обладающей противовоспалительными свойствами, продемонстрирован у детей с МВ. Содержание жирных кислот в грудном молоке, в особенности ДГК, напрямую зависит от рациона матери [75]. У некоторых видов млекопитающих (в т. ч. у человека) липаза секретируется лактирующей молочной железой и может обеспечивать дигестию до 60% пищевых липидов, находящихся в эмульгированном виде, поэтому она называется «липаза, стимулированная желчными солями» (Bile Salt-Stimulated Lipase, BSSL). У детей с МВ нарушена не только панкреатическая секреция, но также и секреция желчных солей, обеспечивающих эмульгацию жира. Однако в грудном молоке жир находится уже в форме эмульсии. BSSL не секретируется в молоке коров и отсутствует в детских молочных смесях. BSSL термолабильна – пастеризация грудного молок ее инактивирует. Поэтому младенцам с МВ подходит только нативное (непастеризованное) грудное молоко.

Углеводы грудного молока представлены лактозой (85%) и олигосахаридами грудного молока (15%), которых насчитывается более 900 видов. Олигосахариды грудного молока являются неабсорбируемыми углеводами, необходимыми для трофики энтероцитов и формирования правильной кишечной микробиоты, что особенно актуально для младенцев с МВ, получающих повторные курсы антибиотиков. Грудное молоко не стерильно. Формированию правильного состава кишечной микрофлоры способствует наличие в нем бифидо- и лактобактерий. Кишечная микрофлора обеспечивает становление приобретенного иммунитета и синтез необходимого количества витамина К [8].

Руководства некоторых стран рекомендуют исключительно грудное вскармливание до 6-месячного возраста [153].

Murtiningsih с соавт., 2021 показали, что грудное вскармливание детей в возрасте до 1 года во время болезненных процедур в стационаре при госпитализации, уменьшает болевой синдром [$p=0,000$ ($<\alpha=0,05$)] [138]. Вовремя купировать болевой синдром крайне важно для детей, которые имеют

различные хронические заболевания и часто вынуждены госпитализироваться в стационар с проведением болезненных процедур, например постановка внутривенного катетера и длительные внутривенные вливания, что типично для ситуации с муковисцидозом.

Ученые из США проанализировали 2208 историй болезни больных МВ. Пациенты были разделены на 3 группы: 1. Дети на исключительно грудном вскармливании; 2. Дети на смешанном вскармливании (грудное молоко+ молочная смесь) 3. дети на искусственном вскармливании. Показано, что, несмотря на более тяжелые мутации в группах 1 и 2, у этих детей нутритивный статус и функция внешнего дыхания были выше ($p<0,01$), чем в 3 группе. Патогенная флора бронхиального секрета присоединилась намного позже, чем у детей из 3 группы ($p=0,04$) [86].

Проведенные ретроспективные анализы показывают, что дети с МВ, получавшие грудное молоко на первом году жизни, имели более сохранную функцию внешнего дыхания и меньшее количество бронхолегочных обострений в год, чем дети на искусственном вскармливании[73, 134, 141]. Но продолжительность и объем грудного вскармливания подробно в данных работах не указываются.

Грудное вскармливание у детей с МВ должно проводиться на фоне адекватной заместительной терапии панкреатическими ферментами, дополнительного введения соли и жирорастворимых витаминов.

При невозможности грудного вскармливания рекомендуется применение стандартных молочных смесей. Доказательства эффективности постоянного применения высококалорийных смесей или белковых гидролизатов отсутствуют, хотя в некоторых случаях эти смеси могут оказаться полезными, например, у детей с отставанием в росте или с синдромом мальабсорбции, не связанным с МВ. Как при грудном, так и при искусственном вскармливании может потребоваться дополнительное введение натрия (см. ниже).

Твердую пищу (прикорм) следует вводить в рацион в те же сроки, что и у детей без МВ. [153, 175]. Общепринятые сроки введения первого прикорма – от 4 до 6 месяцев (ВОЗ, ESPGHAN) [89].

В национальной Программе оптимизации вскармливания детей в Российской Федерации (2019) [7] рекомендуется детям 1-го года жизни с МВ введение прикорма, начиная с 4-месячного возраста, с использованием высококалорийных блюд (каши на грудном молоке/молочной смеси с маслом, овощное пюре с мясным пюре и маслом, детский творог).

1.5. Метод ночной гипералиментации у детей с муковисцидозом

Ночная гипералиментация для коррекции нутритивного статуса детей и взрослых с МВ используется за рубежом в течение нескольких десятилетий. Регулярно пересматриваются и издаются рекомендации по поводу правильной установке и использовании низкопрофильных гастростом [97, 129], но отдаленные результаты данного метода являются противоречивыми. Вопрос, приносит ли данная методика больше пользы или вреда больному, в настоящий момент вызывает дискуссии в медицинском сообществе. Он затрагивает не только медицинские и технические аспекты, но и психологические и даже финансовые [117, 118, 175].

В ряде исследований показано, что ночная гипералиментация через перкутанную гастростому у детей с МВ с низкой и крайне низкой массой тела в течение 12 месяцев является эффективным методом улучшения нутритивного статуса. Ночная гипералиментация замедляет снижение функции лёгких у пациентов с МВ, отмечается значительное уменьшение количества госпитализаций и внутривенных инфузий антибиотиков в течение года [59, 64, 65, 84, 118, 148, 173, 176, 183]. В ретроспективным анализе Khalaf (2019) отмечено, что уровень объема форсированного выдоха за 1 минуту (ОФВ1) – основного показателя легочной функции - с возрастом снижается как у пациентов с гастростомой, так и без неё; снижение ОФВ1 у пациентов без гастростомы было более выраженным, чем у пациентов с гастростомой, однако

разница не была статистически значима (0.18; 95% CI = −0.17–0.52, *P*= 0.32) [108].

При оценке влияния гипералиментации через гастрому на функцию лёгких обнаружено что средние значения ОФВ1 снизились за 1 год энтерального питания через гастростому от 44.2% ± 13.9 до 41% ± 13.3 (P = 0.05). Однако на втором году терапии отмечалось улучшение от 39.4% ± 12.1 до 41.4% ± 16.1. Z-скоры массы тела и ИМТ больных значительно увеличились [84].

Одной из проблем при подготовке к трансплантации лёгких у больных МВ является низкий нутритивный статус. В России Крыловой Н.А. и соавт. (2017) проведена оценка эффективности ночной гипералиментации у 17 взрослых пациентов (средний возраст 25,6±4,2 года) с крайне тяжелым течением (ОФВ1 ≤30%, ИМТ ≤18,5 кг/м2), находящихся в листе ожидания на трансплантацию легких. Было показано значительное увеличение массы тела пациентов и ИМТ через 6 и 9 мес., однако статистически значимого изменения функции лёгких отмечено не было [20]. В исследовании Хубутия М.Ш. и соавт (2019) было показано, что при проведении ночной и дневной гипералиментации было получено существенное увеличение ИМТ за первый год после гастростомии, что позволило включить 11 из 15 взрослых пациентов в лист ожидания, а у 6 была проведена трансплантация легких [46].

Определённые вопросы с постановкой гастростомы возникают при циррозе печени и портальной гипертензии при МВ. Дети с МВ и ассоциированным с ним поражением печени часто имеют недостаточность питания и нуждаются в постановке гастростомы, однако варикозное расширение вен желудка вокруг установленной стомы может привести к гастро-интестинальному кровотечению. В исследовании Vandeleur M (2013) было включено 7 детей с МВ, с поражением печени и портальной гипертензией, которым была выполнена гастростомия. Через 2 года после постановки гастростомы было отмечено значительное улучшение нутритивного статуса и

функции лёгких у данной группы пациентов, при этом варикозное расширение вен желудка и кровотечение не наблюдалось ни у одного пациента [179].

Ретроспективные исследования показывают, что ночная гипералиментация с помощью перкутанной эндоскопической гастростомии является эффективным методом коррекции нутритивного статуса у пациентов с МВ. В исследованиях сообщается об эффективности энтерального питания, улучшении нутритивного статуса и функции лёгких у пациентов с МВ, однако в рандомизированных контролируемых исследованиях оценка эффективности данного метода не проведена. Признан тот факт, что проведение рандомизированных контролируемых исследований на данную тему будет затруднительно по этическим соображениям и в связи с невозможностью оставить пациентов контрольной группы, которые нуждаются в дополнительном питании, без специализированной помощи [156]. Необходимо проведение дальнейших исследований по оценке долгосрочной эффективности применения ночной гипералиментации с помощью гастростом у детей с МВ.

Таким образом, многие вопросы нутритивной поддержки для детей с муковисцидозом требуют дальнейшего изучения. Остаются нерешенными вопросы по выявлению причин нарушения нутритивного статуса у этих пациентов, уточнение методов своевременной и детальной диагностики таких состояний и методов их коррекции.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (директор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Фисенко А.П.) в период с октября 2015 г. по август 2021 г.

Обследование и наблюдение за детьми осуществлялось на базе пульмонологического отделения (заведующая – д.м.н. О.И. Симонова) и лаборатории питания здорового и больного ребенка (заведующая – д.м.н., профессор Т.Э. Боровик). Инструментально-диагностические исследования проведены в лаборатории эндоскопических, морфологических и патологоанатомических исследований (заведующий – д.м.н. М.М. Лохматов), в клинико-диагностической лаборатории с группой экспресс диагностики (заведующая - д.м.н. Е.Л. Семикина), в лаборатории лучевой и инструментальной диагностики (заведующая - д.м.н. О.В. Кожевникова).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России №АААА-А19-119012590187-6 «Клинико-диагностический алгоритм и персонификация лечения наследственных болезней обмена с поражением ЦНС и кистозного фиброза у детей» (2018-2021) Проведение исследования одобрено Локальным независимым этическим комитетом при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 9 от 18.12.2015).

В ретроспективном исследование приняли участие 60 матерей детей больных муковисцидозом

В проспективном исследование включено 225 детей с муковисцидозом.

Критерии включения пациента в исследование:

- возраст от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев;
- подтвержденный диагноз МВ, на основании критериев, утвержденных в Клинических рекомендациях «Кистозный фиброз (муковисцидоз), 2021 г. КР 372[17]:

Положительный результат потового теста **и/или** Две мутации МВТР (*CFTR*), вызывающие МВ (согласно базе CFTR-2 http://www.cftr2.org)
И
Неонатальная гипертрипсиногенемия (положительный неонатальный скриниг) **Или** Характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей

- наблюдение ребенка на постоянной основе осуществлялось в пульмонологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Критерии не включения в исследование:

- возраст меньше 1 месяца или старше 18 лет;
- неподтвержденный диагноз МВ (неизвестны генетические мутации, потовые пробы сомнительные или отрицательные);
- ребенок не наблюдается на постоянной основе в пульмонологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Обследование пациентов включало клиническое наблюдение, оценку нутритивного статуса, биохимические и инструментальные исследования, а также специальные диетологические методы.

Анализ соматического статуса включал сбор жалоб пациента и его родителей, а также физикальный осмотр по стандартному плану с оценкой общего состояния и самочувствия ребенка, обращали внимание на состояние кожных покровов и видимых слизистых, функцию отдельных органов и систем: бронхолегочной, сердечно-сосудистой, пищеварительного тракта, мочевыделительной и др.

При сборе анамнеза уточняли возраст постановки диагноза МВ, характер питания на первом году жизни (наличие и продолжительность грудного вскармливание, возраст введения прикорма), антропометрические данные на первом году жизни и при каждой госпитализации в стаионар, частоту,

продолжительность, выраженность обострений заболевания, высев патогенной флоры при микробиологическом исследовании мокроты, проводимое лечение и его эффективность, частоту приема антибактериальной терапии.

Для оценки степени тяжести МВ была использована шкала Швахмана-Брасфильда в модификации С.В. Рачинского и Н.И. Капранова, в которой учитывают общее состояние ребенка, его физическую активность, клинические проявления болезни, нутритивный статус и результаты рентгенологического обследования с подсчетом индекса Криспина-Нормана. Тяжесть течения заболевания оценивают в баллах (т.н. индекс Швахмана - ИШ) [15](таблица 2.1).

Таблица 2.1

Шкала Швахмана-Брасфильда оценки тяжести течения муковисцидоза в модификации С.В. Рачинского и Н.И. Капранова (1997)

Сумма баллов	Оценка тяжести течения МВ
71-100 баллов	удовлетворительное состояние
56-70 баллов	легкое течение
41-55 баллов	средне тяжелое течение
>40 баллов	тяжелое течение

Лабораторные методы исследования:

– *Клинический анализ крови* с оценкой признаков островоспалительных изменений (лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево). Показатели периферической крови определяли на проточном счетчике среднего класса CobasMicros 18 ОТ (ABX, Франция).

– *Исследование уровня белков в сыворотке крови* (общий белок, альбумин, преальбумин, трансферрин, ферритин, глюкоза, С-реактивный белок) проводили колориметрически-фотометрическим методом на биохимическом анализаторе UniCelDxC 800 и UniCelDxC 600 (BeckmanCoulter, США).

– *Определение гликозилированного гемоглобина* по ингибированию реакции латекс-агглютинации (DCAVantageSiemens).

– *Определение активности панкреатической эластазы-1 в кале* методом иммуноферментного анализа, фирмы BioServ diagnostic ELV99200220, (референсные значения:> 200.00 мкг/г).

Если уровень эластазы в кале находится в пределах референсных значений, недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы отсутствует.

Снижение показателей в интервале от 100 до 200 мкг/г кала свидетельствует об умеренно выраженной недостаточности, а менее 100 мкг/г кала характерно для тяжелой внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

– *Микроскопическое исследование кала – копрограмма* (содержание нейтрального жира)
– *Определение кальпротектина в кале* с помощью иммунного метода BuhlmannQuantumBlue. Для интерпретации результатов исследования использовали параметры, отображенные в таблице 2.2.

Таблица 2.2

Оценка уровня кальпротектина в кале

Оценка теста	Уровень показателя
Отрицательный	<50 мкг/г
Пограничный	50-200 мкг/г
Положительный	>200 мкг/г

– *Нагрузочный гликемический тест с лактозой* проводился по стандартной методике: глюкометром определяли уровень глюкозы натощак и через 15, 30 и 60 минут после нагрузки пищевой лактозой в дозе 1 г/кг массы тела (но не более 50 г). Наличие лактазной недостаточности подтверждали при подъеме уровня глюкозы в течение 60 минут менее, чем на 1,1 ммоль/л

или менее 20% от тощакового уровня, а также при возникновении диареи в течение 24 часов после нагрузки.

Инструментальные методы исследования

– *Оценка функции внешнего дыхания* выполнялось на аппарате «Eutest-2» детям старше 5 лет. Учитывался показатель объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) в % к должному значению.
– *Ультразвуковое исследование органов брюшной полости* выполнялось на аппарате GeneralElectricVolusonE8.
– *Тест на лактазную недостаточность:* в ходе диагностической эзофагогастродуоденоеюноскопии проводился *полуколичественный экспресс-тест «Lactose intolerance quicktest»* компании «BiohitOyj» (Финляндия) в биоптате слизистой оболочки тонкой кишки. В основе теста лежит способность лактазы биоптата расщеплять лактозу субстрата до глюкозы и галактозы; содержание глюкозы оценивается с помощью хромогена и сигнального реакционного раствора. Методика выполнения теста: после заведения эндоскопа в 12-перстную и тощую кишку брали биоптат слизистой оболочки из постбульбарного отдела 12-перстной кишки или начального отдела тощей кишки размером 1,5-2 мм. Затем биоптат помещали в лунку на пластине, через 15 минут в нее добавляли 1 каплю раствора хромогена и 2 капли сигнального раствора, компоненты осторожно перемешивали. Через 5 минут оценивали результат путём сопоставления полученной цветовой реакции с прилагаемой цветовой табличкой. При нормолактазии происходило окрашивание раствора в лунке в синий цвет, при лактазной недостаточности цвет не изменялся или менялся незначительно. В заключении ЭГДЕС указывали результат: положительный (тяжёлая гиполактазия), средне-положительный (лёгкая гиполактазия), отрицательный (нормолактазия).

–*Ночная гипералиментация* проводилась через баллонную низкопрофильную гастростому Kimberly-Clark (Halyard), установленную чрезкожным эндоскопическим методом под местной анестезией.

Оценка нутритивного статуса

1. *Измерение массы тела и роста ребенка*

Рост измеряли с помощью стандартного откалиброванного ростомера; массу тела - используя медицинские весы с допустимой погрешностью <100 г.

С помощью компьютерных программам WHO-Anthro (для детей до 5 лет) и WHO-AntroPlus (для детей старше 5 лет) рассчитывали Z-scores масса тела/возраст (WAZ), рост/возраст (HAZ), ИМТ/возраст (BAZ) [101].

Показатели, выходящие за пределы от -1 до +1, расценивались как отклонения от нормы.

Степень тяжести недостаточности питания устанавливали на основе классификаций недостаточности питания ВОЗ [180], МКБ 10 (Е40-46). Критерии оценки острой НП и хронической НП представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3

Классификация недостаточности питания

Форма недостаточности питания/ степень тяжести	Z-scores:			
	масса тела/ длина тела (до 5 лет)	масса тела/ возраст (до 10 лет)	ИМТ/возраст (все возраста)	рост/возраст (все возраста)
Острая форма НП: • легкая • умеренная • тяжелая	 от -1 до -1,9 от -2 до -2,9 > -3	 - от -2 до -2,9 > -3	 от -1 до -1,9 от -2 до -2,9 > -3	
Хроническая форма НП	-	-	-	< -2

2. *Калиперметрия* с использованием калипера Харпендена, которая проводилась детям старше 5 лет. Для оценки толщины кожно-жировых складок использовали четыре стандартные точки по Brook [13]: на уровне трицепса (на задней поверхности плеча над трицепсом), на уровне бицепса (на средней трети

плеча над бицепсом), на уровне лопатки (нижнего угла лопатки); на уровне верхней подвздошной области (над верхней передней частью подвздошного гребешка).

Все измерения кожных складок проводили по правой стороне тела. Для снижения вероятности технических ошибок все измерения проводил один человек при помощи одного прибора (Соколов И.). Для оценки степени развития подкожного жирового слоя была использована таблица центильного распределения суммы толщины складок в четырех точках по Brook.

3. *Биоимпедансметрический анализ* проводился с помощью отечественного анализатора АБС-01 Медасс с использованием базовой компьютерной программы АВС01-0362 и программного обеспечения биоимпедансного анализатора [38].

В протоколе биоимпедансного исследования рассчитывали абсолютные и относительные значения следующих показателей:

- жировая масса организма (кг);
- тощая (безжировая) масса организма (кг): разность между общей массой и жировой массой. Считается, что низкое значение данного показателя свидетельствует о дефиците белкового компонента рациона или индивидуальных особенностях усвоения белкового питания; повышенное значение указывает на усиленное потребление и нормальное усвоение белка;
- активная клеточная масса в процентах от тощей массы отражает двигательную активность. Низкие значения данного показателя являются признаком гиподинамии;
- доля активной клеточной массы в процентах от тощей массы – отражает текущий уровень физической работоспособности;

Анкетирование матерей по вопросам питания

Для оценки влияния грудного вскармливания на течение муковисцидоза у ребенка была использована разработанная нами «Анкета для матери ребенка с

муковисцидозом: грудное вскармливание», состоявшая из 4 разделов (см. Приложение 3,4):

1- сведения о матери: особенности течения беременности и родов, острых и хронических заболеваниях во время беременности и лактационного периода, возраст на момент рождения ребенка;

2 – данные о ребенке (его состояние здоровья после рождения, заболеваниях в периоде новорожденности, возраст в котором установлен диагноз МВ, бронхолегочные обострения);

3 - антропометрические данные ребенка (масса и рост при рождении, в 1 год и в 3 года);

4 - данные о питании ребенка (наличие и продолжительность грудного вскармливания, возраст ребенка при переводе на смешанное/искусственное вскармливание; сведения об использовавшихся молочных смесях и их объеме; время введения прикорма и его состав.

Методы статистической обработки

Обследования проводились с помощью персонального компьютера с использованием пакета программ IBM SPSS Statistic sv 24 и Microsoft Office Excel 2016. Применялись методы описательной статистики с основными критериями: среднее арифметическое при нормальном распределении, медиана, стандартное отклонение, определение доверительных интервалов 95%, 99% и 99,9%. Коэффициент корреляции был рассчитан с помощью формулы Пирсона с целью анализа положительной или отрицательной связи между разными показателями. Для случаев с небольшой выборки построения доверительного интервала использовалась таблица квантелей распределения Стъюдента. Статистически значимыми считались измерения между показателями при уровне вероятности $p<0,05$. Если уровень вероятности был $p<0,01$ - статистическая значимость измерения считалась высокой. При значении $p<0,001$- равной 99,9%.



Рисунок 2.1 **Дизайн исследования**

В таблице 2.4 приводятся данные по количеству проведенных исследований у детей с муковисцидозом за период наблюдения.

Таблица 2.4

Объем и методы исследования

№	Методы исследования	Число	
		обследованных пациентов	проведенных исследований
1.	Клинико-физиологические исследования (клинические наблюдения, антропометрия)	225	920
2.	Расчеты Z-scores (WHOAntroPlus) -масса тела/рост, - масса тела/возраст, - ИМТ/возраст	225	725
3.	Калиперометрия	120	426
4.	Измерение окружности плеча	60	180
5.	Биоимпедансметрия	125	548
6.	Исследование функции внешнего дыхания	120	250
7.	Биохимический анализ крови - общий белок - альбумин - преальбумин - трансферрин - глюкоза	 80 80 80 80 80	 160 160 160 160 160
8.	Копрограмма	225	608
9.	Панкреатическая эластаза-1 кала	225	654
10.	ЭГДЕС с экспресс тестом на ЛН	213	359
11.	Нагрузочный гликемический тест с лактозой	37	37
12.	Разработка и коррекция лечебных рационов	225	450

Глава 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

3.1. Клиническая характеристика наблюдаемых больных муковисцидозом

В соответствии с поставленными целью и задачами в исследование было включено 225 детей с муковисцидозом в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев, из них 105 девочек (46,6%) и 120 мальчиков (53,4%). Гендерное распределение девочек к мальчикам соответствовало 1:1,15.

Диагноз муковисцидоза у всех наблюдаемых детей был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием гена МВТР, положительными результатами потового теста (метод пилокарпинового электрофореза по Гибсону–Куку и/или на аппарате Нанодакт), положительными результатами неонатального скрининга.

Важно отметить, что число детей с МВ грудного, раннего и дошкольного возраста было приблизительно одинаковым и составляло: от 1 месяца до 1 года (n=51, 22,6%), от 1 года до 3 лет (n=57, 25,3%) и от 3 до 7 лет (n=53, 23,5%). Распределение наблюдаемых детей с МВ по возрасту представлено в таблице 3.5.

Таблица 3.5

Возрастной состав наблюдаемых детей с муковисцидозом при поступлении в пульмонологическое отделение

Возраст	Число детей:					
	мальчики (n)	%	девочки (n)	%	Всего (n)	%
1месяц - 1 год	29	24,2	22	21	51	22,6
1-3 года	27	22,5	30	28,5	57	25,3
3-7 лет	28	23,3	25	23,8	53	23,5
7-11 лет	21	17,5	18	17,1	39	17,3
12-18 лет	15	12,5	10	9,6	25	11,3
Итого	120	100	105	100	225	100

Пациенты проживали в различных субъектах Российской Федерации и странах СНГ. Самые часто встречающимися регионами были - Чеченская Республика (11,7%), Республика Крым (8%), Москва (7,1%), Воронежская (5,3%) и Московская (4,9%) области, а также страны СНГ (Украина, Казахстан, Молдова - 9,3% (таблица 3.6).

Таблица 3.6

Распределение больных с муковисцидозом по регионам проживания

Регион	Число пациентов	
	n	%
Чеченская республика	25	11,2
Республика Крым	18	8
Москва	16	7,1
Воронежская обл.	12	5,3
Московская обл.	11	4,9
Саратовская обл.	7	3,1
Белгородская обл.	6	2,7
Республика Дагестан	6	2,7
Липецкая обл.	6	2,7
Нижегородская обл.	6	2,7
Ставропольский Край	6	2,6
Северная Осетия-Алания	5	2,2
Татарстан	5	2,2
Тверская обл.	5	2,2
Тюменская обл.	5	2,2
Остальные регионы	65	28,9
Страны СНГ	21	9,3
Всего	225	100

Анализ анамнестических данных детей с МВ показал, что у 20,8% (n=47) матерей беременность протекала на фоне гестоза разной степени выраженности, угроза прерывания беременности встречалась только у 17 (7,5%) матерей, в 21 (9,3%) случае во время беременности матери нуждались в госпитализации из-за гестоза или угрозы прерывания (таблица 3.7).

Таблица 3.7

Анамнестические данные пациентов с муковисцидозом

Признак	Число детей	
	n	%
Течение беременности:		
• физиологическое	153	68
• гестоз	47	20,8
• анемия	57	25,3
• угроза прерывания	17	7,5
• стационарное лечение	21	9,3
Роды:		
• самостоятельные	189	84
• оперативные	36	16
• до 37 недели	22	10
• на 37-42 неделе	203	90
Масса тела при рождении:		
• < 2500 г	10	4,4
• 2500-3000 г	8	3,5
• > 3000 г	207	92,1
Длина тела при рождении:		
• до 50 см	26	11,6
• ≥ 50 см	199	88,4
Оценка по шкале APGAR (баллы)		
• 7/7	13	5,8
• 7/8	45	20
• 8/8	97	43,1
• 8/9	70	31,1
Способ родоразрешения:		
• Самостоятельные роды	189	84
• Кесарево сечение	36	16
Пренатальная диагностика:		
• Неонатальный скрининг	66	29,3
Общее состояние при поступлении в клинику		
• средней тяжести	163	72
• тяжелое	62	28
Возраст на момент начала наблюдения в НЦЗД:		
• до 1 года	89	39,5
• 1-3 года	25	11,1
• 4-7 лет	51	22,7
• 8-12 лет	38	16,9
• 13-18 лет	22	9,8

Дети с муковисцидозом родились в основном в результате физиологического родоразрешения (n=189, 84%), 90% рождены в срок на 37-40 неделе, с массой тела и длиной, соответствующими средним возрастным показателям (92% и 88,4% соответственно). Таким образом, анамнестические данные перинатального периода у наблюдаемых детей с МВ не отличались существенно от общепопуляционных показателей.

Неонатальный скрининг на муковисцидоз в РФ введен с 2006 года. Детям, родившимся до 2006 года (68, 30%), скрининг не проводился. Из остальных 157 детей, рожденных в 2006 году или позже, муковисцидоз был диагностирован с помощью скрининга у 66 детей (42%).Жалобы пациентов с муковисцидозом на момент поступления в отделение представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8

Основные жалобы больных с муковисцидозом при поступлении в пульмонологическое отделение

Жалобы	Число детей	
	n	%
- слабость/вялость/утомляемость	143	63,5
- частый, сухой и влажный кашель, одышка	129	57,3
- сниженный аппетит/отказ от еды	176	78,2
- отставание в массе тела	159	70,6
- частые бронхолегочные обострения (> 3-х в год)	112	49,7
- стеаторея (на фоне ферментотерапии)	87	38,6
- дискомфорт/боли в животе	99	44

Таким образом, самыми частыми жалобами при поступлении в отделение были: снижение аппетита (78,2%), отставание в весе (70,6%). Больше чем у половины больных отмечались слабость, вялость, утомляемость (63,5%) и респираторные жалобы (57,3%) (таблица 3.8). Часто встречались жалобы на боли в животе (44%). У большинства наблюдаемых пациентов (n=207) была диагностирована *смешанная* (легочно-кишечная) форма муковисцидоза. У всех детей этой группы диагностирована

хроническая внешнесекреторная панкреатическая недостаточность, подтвержденная низкими показателями фекальной панкреатической эластазы-1 (<100 мкг/г). У 87(42%) больных данной формой МВ отмечались жалобы на вздутие и боли в животе, несмотря на прием ферментно-заместительной терапии, у 22(11%) пациентов выявлена гепатоспленомегалия. Симптом «барабанные пальцы» и «часовые стекла» разной степени выраженности (от 1+ до 4+) встречался у 105 больных (50%). Редкие обострения бронхолегочного процесса (менее 3 раз в год) имели 76 (36,7%) детей, 81 (39,1%) ребенок - 3-6 раз/год, у 50 (24,2%) детей бронхолегочные обострения отмечались чаще 6 раз/год. Госпитализировались в пульмонологическое отделение 1 раз в год 44,4% (n=92) детей, чаще 1 раза в год - 38,6% (n=80).

Только у 7 (3%) пациентов была зарегистрирована легочная (внекишечная) форма МВ, которая характеризуется отсутствием внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. У этих пациентов показатели панкреатической эластазы-1 кала превышали 200 мкг/г. У всех детей этой группы выявлялись изменения со стороны бронхолегочной системы: коробочный оттенок легочного звука при перкуссии грудной клетки (71,4%), при аускультации присутствие разнокалиберных влажных (43%) или сухих на выдохе (28,5%) хрипов. Симптомы «барабанные пальцы» и «часовые стекла», разной степени выраженности имелись у всех детей. У более половины больных (n=5) обострения бронхолегочного процесса отмечались до 3-6 раз/год, а госпитализации были чаще 1 раза/год. Несмотря на отсутствие панкреатической недостаточности, 1 ребенок жаловался на вздутие живота.

Преимущественно кишечные проявления МВ имели 5 (11%) детей. У всех пациентов в данной группе отмечалось вздутие и боли в животе, а так же диарея со стеатореей, несмотря на высокие дозы ферментно-заместительной терапии; гепатоспленомегалия обнаружена у 4 пациентов. (таблица 3.9).

Таблица 3.9

Характеристика клинических показателей в зависимости от формы муковисцидоза у наблюдаемых больных

Клинические проявления	Клиническая форма муковисцидоза					
	Легочная форма (n=7)		Кишечная форма (n = 11)		Смешанная форма (n = 207)	
	N	%	n	%	N	%
Симптом «барабанные пальцы» и «часовые стекла»	7	100			105	50,7
Вздутие живота, боли в животе	1	14,2	11	100	87	42
Диарея, стеаторея			11	100	40	19,3
Перкуторно: -Без изменений -Коробочный оттенок звука -Укорочение перкуторного звука	5 2	71,4 28,6	11	100	92 67 48	44,4 32,4 23,2
Аускультативно: - без изменений - разнокалиберные влажные хрипы - сухие, свистящие хрипы - притупление перкуторного звука	3 2 2	43 28,5 28,5	11	100	92 34 55 26	44,4 16,4 26,6 12,6
Пальпаторно: - гепатоспленомегалия			4	36,7	22	11
Число обострений в год - меньше 3 раз - 3-6 раз - больше 6 раз	1 5 1	14,3 71,4 14,3	5 4 2	45,5 36,4 18,1	76 81 50	36,7 39,1 24,2
Кратность госпитализации в год - меньше 1 раза - 1 раз - больше 1 раза в год	3 4	42,9 57,1	2 5 4	18,1 45,5 36,4	35 92 80	17 44,4 38,6

При оценке тяжести течения заболевания по шкале Швахмана-Брасфильда установлено, что 52 (23,5%) ребенка имели тяжелое течение МВ, средне-тяжелое течение отмечено у 91 (40,5%) пациента, легкое течение – у 82(36,5%). Общее состояние было расценено как удовлетворительное только у 15(7,5%) детей (рисунок 3.1). С возрастом детей отмечалось утяжеление течения заболевания и уменьшалось число пациентов с легким течением МВ ($r=-0,68$, $p<0,005$). Как видно из рисунка 3.1 у детей в возрасте 17-18 лет состояние расценивалось только, как средне-тяжелое и тяжелое (рисунок 3.2).

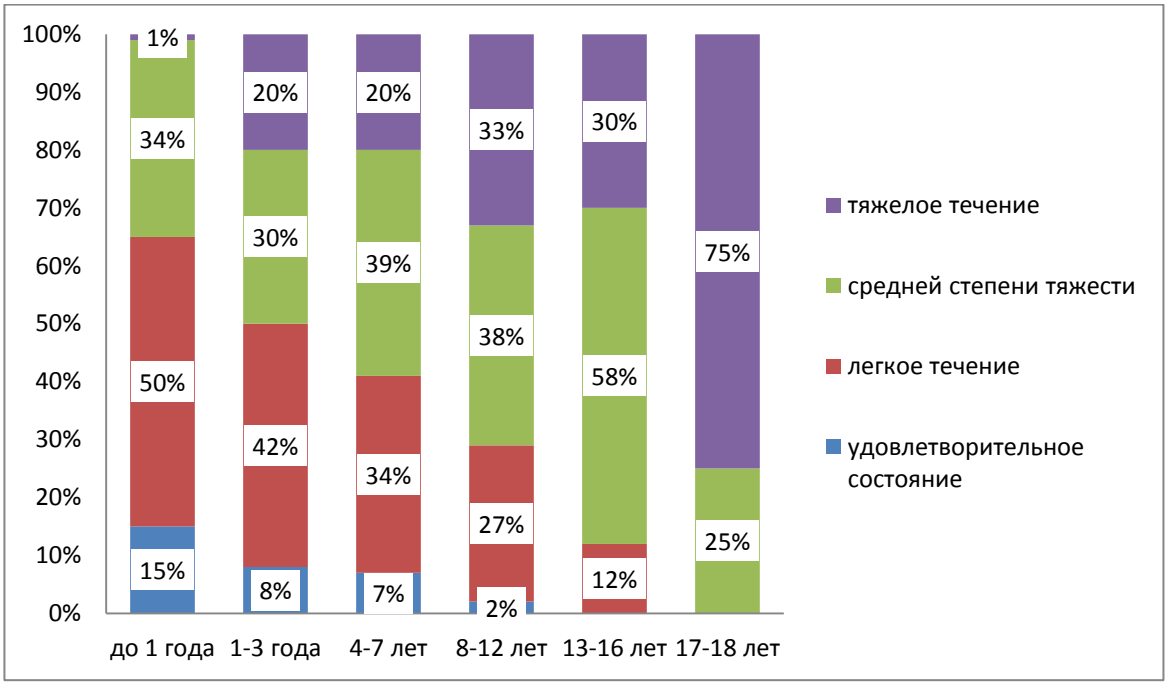


Рисунок 3.2 **Распределение наблюдаемых детей с муковисцидозом по тяжести течения заболевания (по шкале Швахмана-Брасфильд в зависимости от возраста**

Наблюдаемые пациенты с МВ имели разнообразный генотип: гомозиготами по самой частой мутации - F508del были 59 (26,2%) детей, гетерозиготами по данной мутации - 87 (39%) больных, что соответствует данным Российского регистра больных МВ, 2019 г. (30% и 46%, соответственно) [36].

Остальные мутации встречались реже. Т.н. «тяжелые» мутации CFTRdele2,3(21kb) выявлены у 18 (8,2%) и W1282X - у 9 (4%) детей (таблица

3.10). В качестве самых редких мутаций, которые в сумме составляют 20 детей (9,1%) установлены: 1677delTA - 3, R553 - 3, 394delTA – 2, N1303K - 2, и по 1 ребенку: S1196X и L138ins.

Таблица 3.10

Аллельная чистота самых частых вариантов нуклеотидной последовательности гена MBTP у наблюдаемых детей с муковисцидозом

Мутация	Число детей	
	N	%
F508del	146	64,8
CFTRdele2,3(21kb)	18	8,2
W1282X	9	4
E92K	8	3,5
3849+10kbC-T	5	2
3821delT	5	2
2184insA	10	4,7
G542X	4	1,7
Другие мутации	20	9,1

Тяжелая хроническая внешнесекреторная панкреатическая недостаточность (ХПН), характеризующаяся стойким снижением панкреатической эластазы-1 кала менее 50 мкг/г, была выявлена у большинства пациентов – 205(91%), у 13(6%) диагностирована панкреатическая недостаточность средней степени тяжести, у 7 (3%) детей с преимущественно легочной формой МВ показатели панкреатической эластазы -1 находились в пределах нормы (рисунок 3.3).

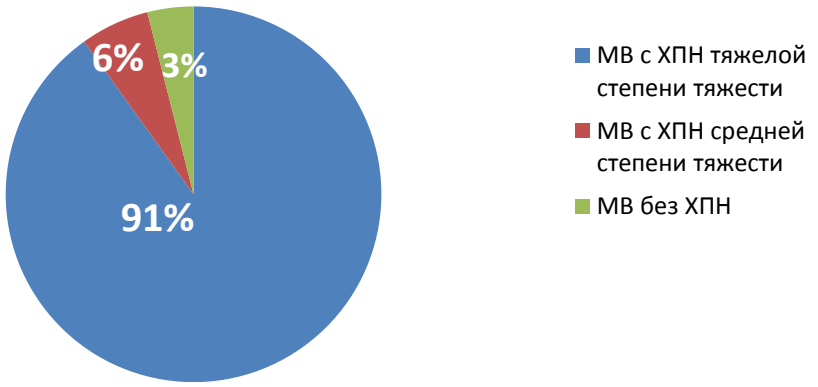


Рисунок 3.3 **Число детей (%) с различной степенью тяжести хронической панкреатической недостаточности (ХПН) у наблюдаемых детей с муковисцидозом**

3.2 Лактазная недостаточность у детей с муковисцидозом

Принимая во внимание схожесть гастроинтестинальных симптомов, которые встречаются как при муковисцидозе, так и при лактазной недостаточности (диарея, метеоризм, вздутие и боли в животе), представляло интерес установить частоту лактазной недостаточности, ее возможную связь с гастроинтестинальными симптомами у детей с МВ и определить пациентов, нуждающихся в назначении низколактозной диеты.

Во время ЭГДС, которая является рутинным исследованием у детей с МВ, пациентам проводили тест на определение активности лактазы в биоптате слизистой оболочки тонкой кишки с помощью полуколичественного экспресс-теста «Lactose intolerance quick test»BiohitOyi, Финляндия [27].

В ходе исследования проведено 359 экспресс-тестов: 116 детям - однократно (группа А) и 97 детям, обследованным в динамике - неодкратно, всего 243 исследования (группа В).

При оценке результатов теста всех исследованных биоптатов нормальная активность лактазы обнаружена в 129 (36%). Умеренная гиполактазия выявлена в 91 (25%) биоптате, тяжелая гиполактазия - в 139 (39%) биоптатах.

Из 116 пациентов группы А у 34 (29,3%) установлена нормолактазия, у 33 (28,4%) умеренная и у 49 (42,2%) тяжелая гиполактазия.

Первичный экспресс-тест у детей группы В выявил умеренную гиполактазию у 42 (43%) пациентов, тяжелую – у 34 (35%) больных. Повторные тесты, проведенные в динамике , через 6-12 месяцев у пациентов этой группы показали, что только у половины (46, 47%) детей результаты были аналогичны исходным данным. У 51 (53%) ребенка первый и последующие результаты экспресс-теста значительно различались: у 29 (57%) детей отмечено нарастание гиполактазии, у 22 (43%) - уменьшение степени ее выраженности.

Таким образом, более чем в половине (230/64%) первично исследованных биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки установлено снижение лактазной активности, причем в 139 (39%) случаях - значительное.

Для оценки клинической значимости полученных с помощью экспресс-тестов результатов детям со сниженной активностью лактазы в биоптате проводилась нагрузочная проба с лактозой. Пациентам с нормолактазией и отсутствием симптомов ЛН нагрузочную пробу не проводили.

Выборочно, 15 пациентам с *умеренной* гиполактазией, установленной по результатам экспресс-теста, был проведен нагрузочный гликемический тест лактозой и определение уровня кальпротектина в кале. При этом только у 3 (20%) больных нагрузочная проба показала снижение толерантности к лактозе, из них у 2 детей в течение 24 часов после проведения теста появились клинические симптомы (диарея и боли в животе). Гликемические кривые этих детей представлены на рисунке 3.4.

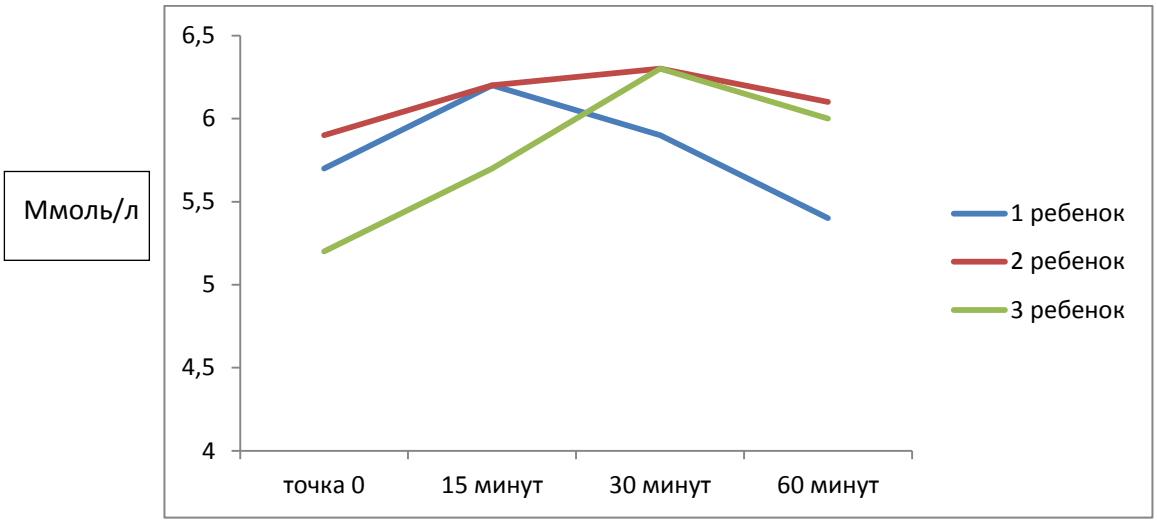


Рисунок 3.4 **Гликемические кривые больных МВ с подтвержденной лактазной недостаточностью из группы пациентов с умеренной гиполактазией по результатам экспресс-теста**

Для выявления возможного хронического кишечного воспаления у этих же 15-ти пациентов с МВ определяли уровень кальпротектина в кале, средний уровень которого составил 157,85±43,5 мкг/г (мин - 30 мкг/г, макс - 450 мкг/г), что соответствовало пограничному значению. У 6 (40%) детей данный тест был положительным (выше 200 мкг/мкг/). При этом была обнаружена незначительная корреляция между результатами нагрузочного теста с лактозой и уровнем кальпротектина ($r = 0.4$, $p < 0,05$).

Нагрузочный тест с лактозой был проведен также 22 детям с *тяжелой* гиполактазией, установленной по результатам экспресс-теста. У большинства из них (16/72,7%) он оказался положительным, а клинические проявления в первые 24 часа после проведения теста отмечены у 11 (68,8%) детей. У одного из этих детей, несмотря на высокий уровень гликемии, через час после нагрузки (точка 0=4,6 , через 60 минут = 6,1), отмечены клинические проявления ЛН в виде диареи (до 6 раз за 24 часа) и боли в животе (рисунок 3.5. ребенок 2).

В анамнезе 6 детей из числа пациентов с тяжелой гиполактазией по данным экспресс-теста отмечались симптомы ЛН, в связи с чем им уже ранее, в домашних условиях из их ежедневного рациона были исключены лактозо-содержащие молочные продукты.

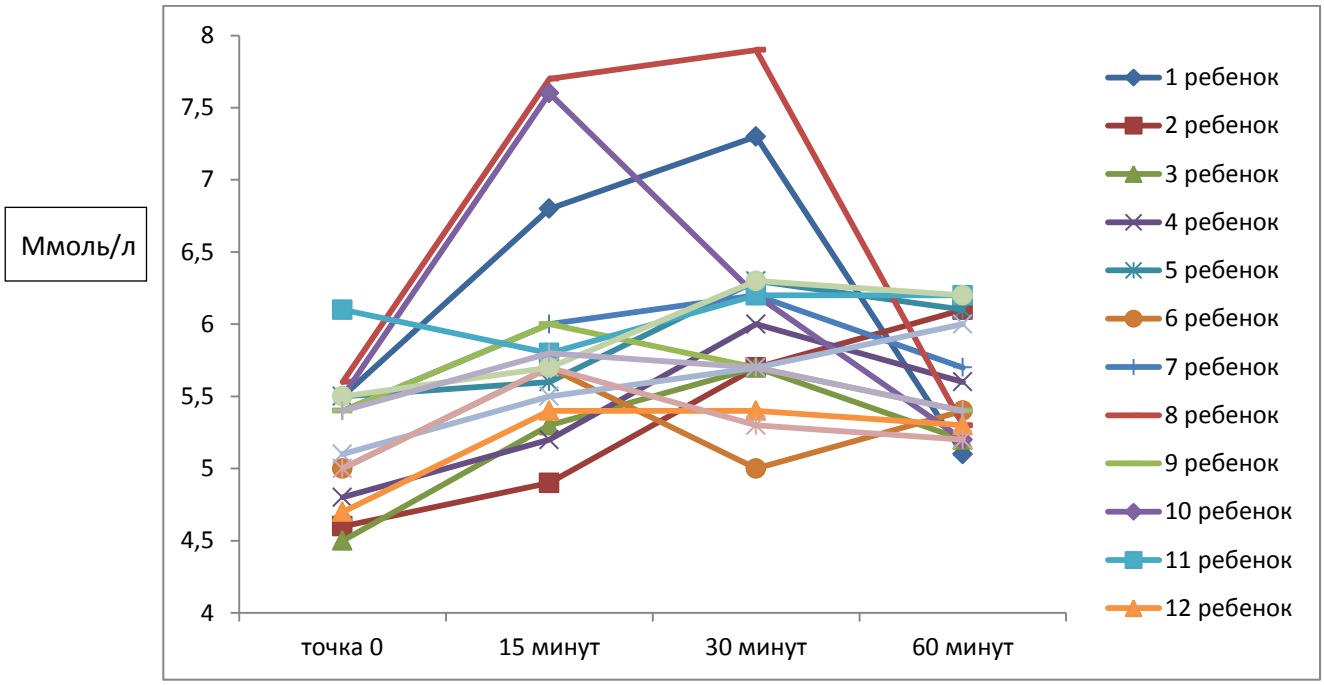


Рисунок 3.5 **Гликемические кривые больных муковисцидозом с подтвержденной лактазной недостаточностью из группы пациентов с тяжелой гиполактазией по результатам экспресс-теста**

Средние значения кальпротектина у 22 пациентов с тяжелой гиполактазией, которым был проведен нагрузочный тест с лактозой, составляли 218,7±283,3 (мин= 20мкг/г, макс= 1000 мкг/г). При этом данный тест был положительным у 6 больных, у 5 - имел пограничные значения, а у остальных 11 детей соответствовал нормальным значениям. Однако корреляции между

результатами гликемического нагрузочного теста с лактозой и уровнями кальпротектина у этих детей не установлено.

Таким образом, среди пациентов с умеренной гиполактазией по результатам экспресс-теста, только в 20% случаев установлена непереносимость лактозы. Среди больных с тяжелой гиполактазией по результатам экспресс-теста непереносимость лактозы встречалась в 3 раза чаще - 72% (рисунок 3.6).



Рисунок 3.6 **Сравнительная оценка двух методов диагностики лактазной недостаточности: по результатам экспресс-теста в биоптате слизистой оболочки тонкой кишки и нагрузочным тестом с лактозой**

Клинический пример: *Мальчик D., 8 лет, диагноз муковисцидоз [генотип: F508del/1677delTA], лёгочно-кишечная форма, средне-тяжелое течение. Хронический бронхит. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелой степени. Диагноз был выставлен в возрасте 24 месяцев, после чего ребенок начал получать высокую дозу панкреатического заменителя (>10.000 МЕ по липазе/кг/сутки), несмотря на это, сохранялся частый жидкий, жирный стул (более 5 раз в сутки).*
Ребенку трижды проводилась ЭГДС с экспресс-тестом слизистой оболочки тонкой кишки на определение активности лактазы, при этом получены неоднозначные результаты. Вначале была обнаружена гиполактазия средней степени тяжести, которая через год не выявлялась, спустя еще один год была установлена гиполактазия уже тяжелой степени. При этом уровень кальпротектина составлял менее 30 мкг/г (норма). Для уточнения диагноза был проведен нагрузочный тест с лактозой. Сахарная кривая оставалась без изменений (5,4 ммоль/л в точке 0 и через

60 минут). После нагрузки в течение 24 часов у ребенка участился стул до 7 раз и появились боли в животе.
Был выставлен сопутствующий диагноз «лактазная недостаточность», была назначена безлактозная диета. При дальнейшем наблюдении отмечено улучшение общего состояния и самочувствия (купировались боли в животе, стул сократился до 2 раз в сутки, стал оформленным), что позволило уменьшить дозу панкреатического заменителя до 8.200 МЕ/кг/сут.

Таким образом, экспресс-метод определения лактазной активности в биоптате слизистой оболочки тонкой кишки можно считать достаточно чувствительным, но малоспецифичным. Он может использоваться в качестве ориентировочного теста в ходе выполнения ЭГДС. Однако следует учитывать, что его результаты не всегда совпадают с результатами лактозо-толерантного нагрузочного теста и клинической картиной.

Учитывая важную роль кишечного воспаления в генезе мальабсорбции у детей с МВ [92], можно предположить, что оно может способствовать развитию вторичной лактазной недостаточности, как коморбидного состояния у пациентов с муковисцидозом. ЛН должна своевременно выявляться для назначения лечебной элиминационной безлактозной диеты, без которой общий прогноз течения муковисцидоза будет ухудшаться.

Глава 4

ОСОБЕННОСТИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Нутритивный статус (НС) детей с муковисцидозом является не только одним из критериев определения тяжести течения заболевания, но также предиктором ухудшения состояния функции легких, качества и продолжительности жизни пациента [69, 71, 175].

Анализ нутритивного статуса пациентов проводили на основе оценки антропометрических индексов, биоимпедансометрии, калиперометрии и биохимических показателей при поступлении в клинику и при очередной госпитализации (каждые 6-12 месяцев).

4.1 Оценка физического развития наблюдаемых детей с муковисцидозом

При поступлении в клинику у всех 225 детей с муковисцидозом оценивали антропометрические показатели (масса и длина (рост) тела, измеряли кожно-жировые складки (с помощью калиперометрии), а также окружность плеча. Пациентам старше 5 лет - проводили биоимепедансометрию.

Анализ антропометрических индексов был проведен с помощью программ «WHO-Anthro» и «WHOAntroPlus» с расчетом Z-scores таких показателей, как длина тела (рост)/возраст (HAZ), масса тела/возраст (WAZ), ИМТ/возраст (BAZ) – таблица 4.11

Оценка полученных данных показала, что у подавляющего большинства (178, 79,1%) детей с муковисцидозом рост был в пределах средне-возрастных величин: HAZ находился в диапазоне -2 +2SD. Высокорослость (HAZ >+2 SD) отмечена у 4 (1,8%) пациентов.

Отставание в росте свидетельствует о развитии хронической недостаточности питания. В нашем исследовании показатели роста были низкими (HAZ <-2 SD) у 43 (19,1%) больных с МВ, что указывало на наличие хронической недостаточности питания. При этом умеренная хроническая НП

(HAZ от -2 до -3 SD) была зафиксирована у 27 (62,8%) больных, тяжелая хроническая НП (от -3 до -4SD) - у 16 (37,2%) пациентов.

Большинство (135, 76,7%) обследованных детей с МВ имели средне-возрастные показатели *массы тела* (WAZ -2 +2SD). Дефицит массы тела (WAZ <-2SD) выявлен у 40 (23%) пациентов, причем в равных соотношениях (по 20 детей, 11,5%) выявлялись, как низкие (WAZ -2 -3SD), так и очень низкие (WAZ <-3SD) показатели массы тела. Избыточная масса тела (WAZ>+2 SD) наблюдалась только у 1 ребенка.

Средние показатели Z-scores ИМТ/возраст (BAZ -1+1SD) отмечались у половины (116, 51,5%) пациентов с МВ. Низкий показатель (BAZ < -1 SD) выявлен у 92 (41%) больных, а у 19 из них (8,5%) он был очень низкими (BAZ <-3 SD). Снижение показателя Z-score ИМТ/возраст указывает на развитие у ребенка с МВ острой недостаточности питания [Waterlow, 1992, ВОЗ 2008]

Важно отметить, что у 17 (7,5%) детей с МВ показатели Z-scores ИМТ/возраст были выше средних величин и свидетельствовали об избыточной массе тела (BAZ +1 - +2 SD) у 14(6,2%) пациентов и ожирении (BAZ>+2SD) у 3 (1,3%) детей (таблица 4.11).

В связи с широким возрастным диапазоном больных муковисцидозом (от 1 месяца до 17 лет 11 мес) представляло большой интерес оценить их физическое развитие в зависимости от возраста.

Из представленных данных следует, что наиболее низкие значения всех WAZ, HAZ, BAZ были характерны для детей первого года жизни ($p<0,01$). В старшей возрастной группе (13-17 лет) отмечалось снижение BAZ до -1,155 ($p=0,024$), при этом средние колебания показателя составляли от -4,94 до+0,45(таблица 4.12).

Таблица 4.11

Распределение индексов (Z-scores) физического развития наблюдаемых пациентов с муковисцидозом при поступлении в пульмонологическое отделение (n, %)

Число детей	Z-scores						
Интервал	<(-3)	(-3)-(-2)	(-2)-(-1)	(-1)-0	0-(+1)	(+1)-(+2)	>(+2)
HAZ (длина тела (рост)/возраст)- 225 детей							
n	16	27	52	64	43	19	4
%	7,1	12	23,1	28,4	19,2	8,4	1,8
WAZ (масса тела/возраст)* – 176 детей							
n	20	20	39	55	30	11	1
%	11,5	11,5	22	31,2	17	6,2	0,6
BAZ (ИМТ/возраст)- 225 детей							
n	19	24	49	70	46	14	3
%	8,5	10,7	21,8	31	20,5	6,2	1,3

*- у детей старше 10 лет показатель WAZ в программе WhoAntroPlus не рассчитывается

** - нормальные показатели выделены цветом

Таблица 4.12

Распределение Z-scores антропометрических показателей детей с муковисцидозом в зависимости от возраста Me; [ДИ 5; 95]

Возраст и число детей в группе	Медиана, доверительный интервал	Z-score масса тела/возраст (WAZ)	Z-score рост/возраст (HAZ)	Z-score ИМТ/возраст (BAZ)	p*
А 1 месяц-1 год n= 51	Me	-2,03	-1,56	-1,56	$p_{А-Б}$< 0,01
	ДИ	[-5,57;+1,17]	[-4,65;+2,3]	[-6,25;1,18]	
Б 1-3 года n=57	Me	-0,405	-0,755	-0,04	$p_{Б-Г}$<0,005
	ДИ	[-4,23;+1,6]	[-3,63;+2,48]	[-3,43;+2,31]	
В 4-7 лет n=53	Me	-0,7	-0,42	-0,65	$p_{В-А}$= 0,0024
	ДИ	[-3,01;+2,27]	[-2,37;+1,87]	[-2,97;+2,17]	
Г 8-12 лет n=39	Me	-0,995	-1,01	-0,73	$p_{Г-А}$<0,01
	ДИ	[-3,16;+1,43]	[-3,44;+1,71]	[-4,58;+1,18]	
Д 13-17 лет 11мес n=25	Me	-	-0,42	-1,155	$p_{Д-А}$=0,024
	ДИ	-	[-2,46;+1,62]	[-4,94;+0,45]	

Снижение антропометрических показателей, особенно WAZ и BAZ, может быть связано с интенсивным обменом веществ, как на первом году жизни, так и в пубертатном периоде, а также с очевидно недостаточным вниманием к коррекции питания детей в этих возрастных группах.

Важно отметить, что самые низкие антропометрические показатели отмечаются у детей с муковисцидозом на первом году жизни. Параметры максимально приближаются к целевым значениям (Z-score = 0 SD) у детей в

возрасте 1-3 года, но остаются на уровне отрицательных значений (Z-score ИМТ/возраст -0,04 SD) с дальнейшим снижением всех антропометрических индексов с возрастом, при этом наихудшие показатели отмечены в возрастной категории 13-17 лет 11 мес. (Z-score ИМТ/возраст -1,155 SD) (рисунок 4.7).

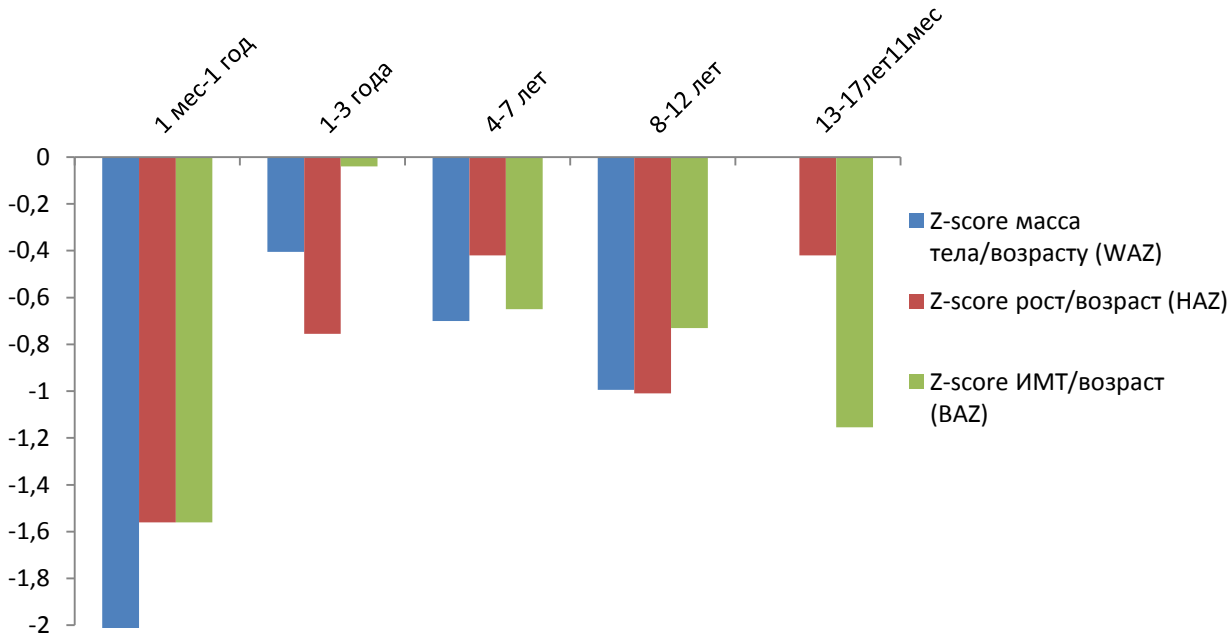


Рисунок 4.7 **Средние антропометрические показатели у детей с муковисцидозом различных возрастных групп**

Достоверной корреляции между полом ребенка с муковисцидозом и основными антропометрическими показателями выявлено не было (r=0,2, p=0,0517) таблица 4.13.

Таблица 4.13

Гендерное распределение основных антропометрических показателей

индексы	мальчики	девочки
Z-score масса тела/возраст (WAZ)	-0,89±0,12 [-5,49;2,75]	-0,9 ±0,088 [-4,89;1,94]
Z-score рост/возраст (HAZ)	-0,88±0,113 [-8,31; 1,95]	-0,7±0,081 [-3,55;2,84]
Z-score ИМТ/возраст (BAZ)	-0,76±0,119[-6,25;5,22]	-0,83±0,09 [-5,15;3,09]

Таким образом, результаты исследования показали, что 135 (60%) детей с муковисцидозом, преимущественно первого года жизни и старшего школьного возраста, при госпитализации в отделение имели острую или хроническую недостаточность питания различной степени тяжести, что необходимо учитывать при организации лечебного питания в стационаре.

Представляло интерес проанализировать изменения Z-score ИМТ/возраст (BAZ) в зависимости от тяжести муковисцидоза, оценённого по шкале Швахмана-Брасфильда (рисунок 4.8).

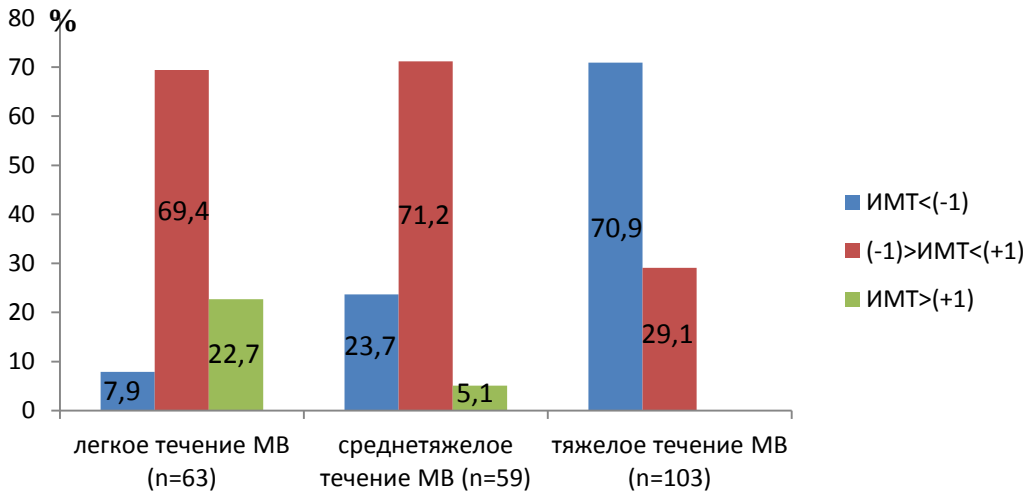


Рисунок 4.8 **Оценка Z-score ИМТ/возраст в зависимости от тяжести течения муковисцидоза**

Нормальные показатели BAZ были характерны для детей с МВ с легким (69,4%) и средне-тяжелым (71,2%) течением заболевания, значительно реже (в 2,4 раза) наблюдались у больных с тяжелой формой МВ (29,1%).

Повышенные показатели Z-score ИМТ/возраст (BAZ>1) встречались только у детей с легким (22,7%) и среднетяжелым течением МВ (5,1%), у пациентов с тяжелым течением заболевания детей с избыточной массой тела не было.

Низкие показатели Z-score ИМТ/возраст (BAZ<-1) выявлялись преимущественно у детей с тяжелым течением МВ (70,9%) и значительно реже при легком (7,9%) и средне-тяжелом течении (23,7%) муковисцидоза.

Таким образом, для детей с тяжелым течением МВ по шкале Швахмана-Брасфильда была характерна тяжелая степень недостаточности питания (r=0,65, p=0,001). У детей с легким течением МВ чаще наблюдались нормальные или даже повышенные показатели ИМТ/возраст (r=0,58, p<0,01).

В ходе исследования была проанализирована зависимость уровня функции внешнего дыхания от нутритивного статуса ребенка с МВ.

Всем детям старше 5 лет (104 ребенка) была проведена спирометрия с оценкой уровня показателя объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1% к должному значению). У 39 (37,5%) детей установлено нарушение функции внешнего дыхания (ОФВ1<70%). У 12 детей уровень ОФВ1 находился на критическом значении (<40%). Как видно из таблицы 4.14, для детей с низким показателем BAZ (<-1SD) были характерны более низкие уровни ОФВ1 (r=0,65, p<0,005).

Таблица 4.14

Показатели спирометрии в зависимости от Z-score ИМТ/возраст

Z-score ИМТ/возраст (BAZ)	ОФВ1
BAZ<(-1 SD)	65±4,96 (Мин = 27, Макс=101)
(-1)<BAZ< (+1 SD)	84,7±3,77(Мин=24,Маск=134)
BAZ>(+1)	89,3±5,68 (Мин=56, Макс=108)

4.2. Оценка нутритивного статуса с использованием лабораторных показателей

Маркерами белковой недостаточности являются концентрации в сыворотке крови белков с коротким периодом полужизни, высокой скоростью синтеза и катаболизма в печени. Динамика уровня этих белков позволяет оценить степень белкового истощения, выявить больных

повышенного риска и предотвратить развитие питательной недостаточности, а также осуществлять мониторинг проводимой нутритивной поддержки.

В ходе исследования у наблюдаемых больных, как с недостаточностью питания, так и нормальным и повышенным нутритивным статусом были проанализированы значения отдельных белков сыворотки крови (общий белок, альбумин, преальбумин, трансферрин), которые используют для диагностики белковой недостаточности (таблица 4.15).

Таблица 4.15

Основные белки сыворотки крови наблюдаемых больных с муковисцидозом в зависимости от нутритивного статуса

Биохимические показатели	Референсные значения	Результаты в зависимости от нутривного статуса		
		сниженный (-1> BAZ)	нормальный (1< BAZ <1)	повышенный (BAZ >1)
Общий белок (г/л)	60-80	68,98±3,42	74,66±4,65	70,54±1,35
Альбумин (г/л)	38-54	48,59±2,43	50,75±1,23	51,21±2,36
Преальбумин (мг/л)	150-400	249,12±22,5	237,3±19,65	250,6±17,76
Трансферрин (мг/дл)	203-360	345±16,65	323,48±13,24	340,16±20,25

Установлено, что независимо от наличия или отсутствия нутритивной недостаточности, у детей с муковисцидозом, биохимические показатели находились в пределах референсных значений и не имели достоверных различий между группами, что может являться следствием хронического бронхолегочного воспаления, при котором уровни короткоживущих белков повышаются. Наши данные свидетельствуют, что, в отличие от других заболеваний, приводящих к нутритивной недостаточности, эти показатели у больных МВ не являются информативными для оценки нутритивного статуса или белково-энергетической недостаточности.

4.3. Оценка состава тела наблюдаемых детей с муковисцидозом методом биоимпедансного анализа

Биоимпедансный анализ состава тела при поступлении в отделение был проведен 125 пациентам с муковисцидозом в возрасте от 5 до 17,5 лет, из них 79 (63,4%) девочек и 46 (36,6%) мальчиков. Основные показатели биоимпедансометрии оценивали с помощью индексов Z-scores (жировая масса, тощая масса, активная клеточная масса и доля активной клеточной массы). Показатели биоимпедансного анализ с учетом пола детей с МВ представлены в таблице 4.16.

Таблица 4.16

Основные показатели состава тела наблюдаемых пациентов с муковисцидозом в зависимости от гендерной принадлежности

Показатели БИА (Z-scores)	Девочки (n=79)	Мальчики (n=46)	Корреляция
группы	1	2	
Жировая масса тела	(-0,03)±0,12	(-0,18)±0,12	$p_{2,1}$=0,04
Тощая масса тела	(-1,04)±0,23	(-1,06)±0,22	$p_{2,1}$=0,4
Активная клеточная масса	(-1,53)±0,26	(-1,68)±0,25	$p_{2,1}$=0,05
Доля активной клеточной массы	(-0,38)±0,112	(-0,84)±0,13	$p_{2,1}$<0,01

Как видно из таблицы 4.16 достоверной гендерной корреляции состава жировой и тощей массы тела не было обнаружено (r=0,08, p=0,4). Важно отметить, что как мальчики, так и девочки имели одинаково низкий уровень активной клеточной массы (< -1).

Доля активной клеточной массы у представителей обоих полов была снижена, при этом у мальчиков более значительно, чем у девочек, что говорит об их более низкой физической активности по сравнению с девочками (r=0,31, p=0,004).

Пациенты с МВ (n=125), которым провадили биоимпедансометрию, были разделены на 3 группы в зависимости от показателя ИМТ/возраст (BAZ) (таблица 4.17).

Таблица 4.17

Распределение детей с муковисцидозом в зависимости от показателя ИМТ/возраст (BAZ)

Группы	Число детей N (%)	Диапазон BAZ	Значения BAZ
1	73 (58,2)	-0,2±0,06 мин=-0,908, макс=0,999	нормальный: -1 <SD<+1
2	44 (35,4)	-2,31±0,16, мин=-4,4, макс=-1,1	низкий: < -1
3	8 (6,4)	2,26±0,23, мин=1,44, макс=2,62	повышенный: > +1

Из приведенной таблицы видно, что 1 группу составили более половины пациентов (73, 58,2%), показатели ИМТ/возраст которых, находились в пределах нормы.

На рисунке 4.9 представлено распределение показателей Z-scores по результатам биоимпедансометрии у детей с муковисцидозом 1 группы

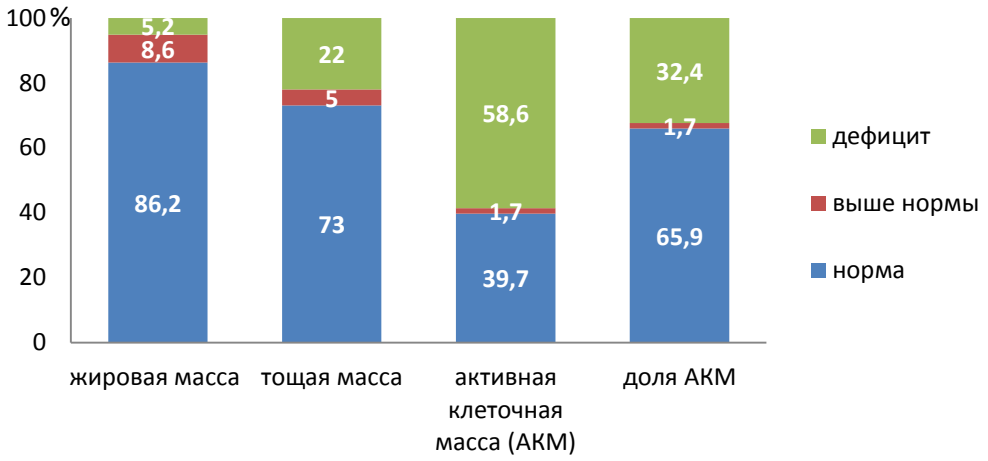


Рисунок 4.9 **Распределение (%) показателей Z-scores по результатам биоимпедансометрии у детей с муковисцидозом 1 группы**

Как свидетельствуют данные на рисунке 4.9 у детей 1 группы:

- *показатель жировой массы* у подавляющего большинства (63/86,2%) пациентов был в пределах нормы (0,15±0,06 SD), у 6 (8,6%) больных отмечался ее избыток (1,35±0,082 SD), только у 4 (5,2%) - был снижен;
- *показатель тощей массы* находился в пределах нормы у большинства (54/73%) больных, высокий показатель выявлен только у 4, 5% пациентов, у 15 (19%) детей отмечался дефицит тощей массы тела. Обращает на себя внимание тот факт, что у всех больных с низким уровнем тощей массы (-1,34±0,1, мин=-1,96, макс=-1,02) имел место нормальный показатель жировой массы (±1);
- *показатель активной клеточной массы* (АКМ) у 29 (39,7%) пациентов находился в пределах нормы, у 1 (1,7%) ребенка был выше средних величин, а более половины (43/58,6%) детей имели сниженный показатель;
- *показатель доли активной клеточной массы* (доля АКМ) находился в пределах нормы у 48 (65,9%) пациентов, был снижен у 24 (32,4%) детей, повышен только у 1 (1,7%) больного. Среди детей с нормальной долей активной клеточной массы (-0,18 ±0,07, мин=-0,87, макс=0,98) 48 (65,9%) пациентов вели активный образ жизни и/или на регулярной основе активно занимались кинезитерапией. Напротив, сниженная доля АКМ (-1,66±0,11, мин=-2,37, макс= -1,18;24) была характерна для 24 (32,4%) больных, не занимавшихся кинезитерапией или выполнявших лечебную физкультуру не регулярно.

Таким образом, большинство детей с МВ и нормальным индексом массы тела имели нормальные показатели жировой и тощей массы тела, а также доли активной клеточной массы. Однако небольшой процент детей в этой группе (8,6%) имели избыток жировой массы тела, что обозначается как «ожирение при нормальном весе»[187]. 19% больных имели дефицит тощей массы тела.

Активная клеточная масса была снижена более чем у половины больных, что можно объяснить дефицитом поступления и/или нарушенным

усвоением пищевого белка. У 32,4% снижение доли активной клеточной массы может быть проявлением низкой физической активности.

Сниженный ИМТ/возраст (2 группа) имели 44 (35,4%) пациента («худые дети») - рисунок 4.10.

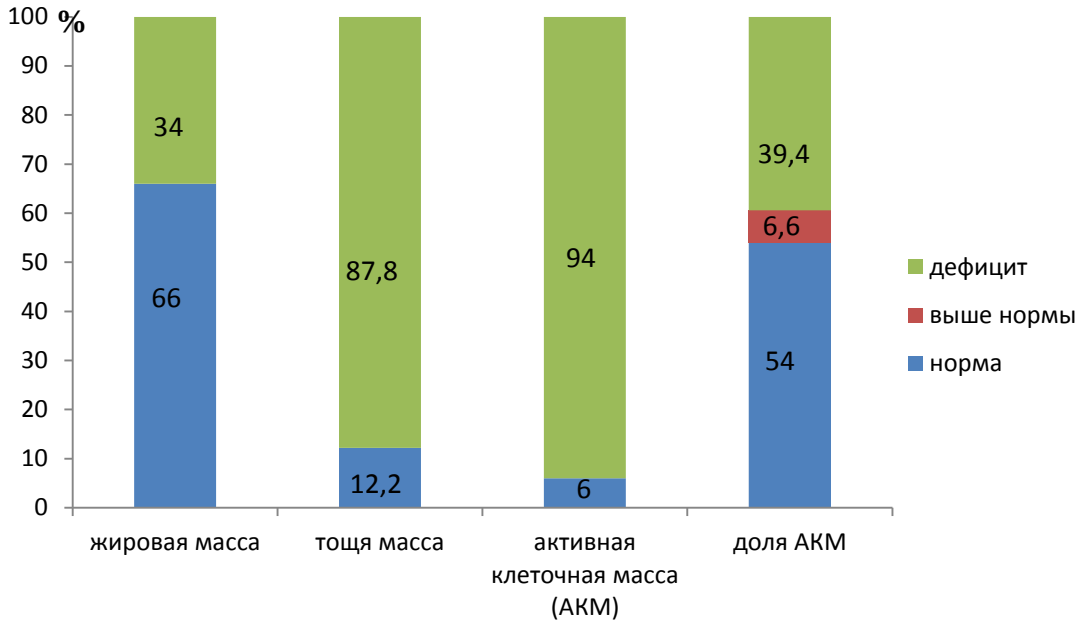


Рисунок 4.10 **Распределение (%) показателей Z-scores по результатам биоимпедансометрии у детей с муковисцидозом 2 группы**

В данной группе:

- *показатель жировой массы тела* в большинстве (29/66%) случаев был в пределах нормы; у остальных 15 (34%) пациентов находился на низком уровне [-0,74±0,12, мин=-2,46, макс=-0,418];

-*недостаток тощей массы* разной степени выраженности имело большинство (39/87,8%) детей, в пределах нормы данный показатель находится лишь у 5 (12,2%) детей;

-*показатель активной клеточной массы* в пределах нормальных значений был у 3 детей (в 6% случаев). У подавляющего большинства детей (41/94%) выявлен недостаток активной клеточной массы, что также может

свидетельствовать о дефиците белка в рационе и требовать коррекции белкового компонента питания;

-*доля активной клеточной массы* у большинства детей (29/54%) находился в пределах нормы. Установлено, что эти пациенты вели активный образ жизни и/или регулярно активно занимались кинезитерапией. У 17 (39,4%) пациентов данный показатель был снижен (-1,59±0,084), только у 3 (6,6%) больных - повышен (+1,68±0,11).

Таким образом, для пациентов с МВ и сниженным индексом массы тела характерно значительное снижение тощей и активной клеточной массы тела, в меньше степени – жировой, что в целом может указывать на белково-энергетическую недостаточность.

Избыточная масса тела (ИМТ/возрасту > +1) была выявлена у 8 (6,4%) пациентов (3 группа).

Распределение показателей состава тела в группе пациентов с МВ при повышенном индексе массы тела представлено на рисунке 4.11.

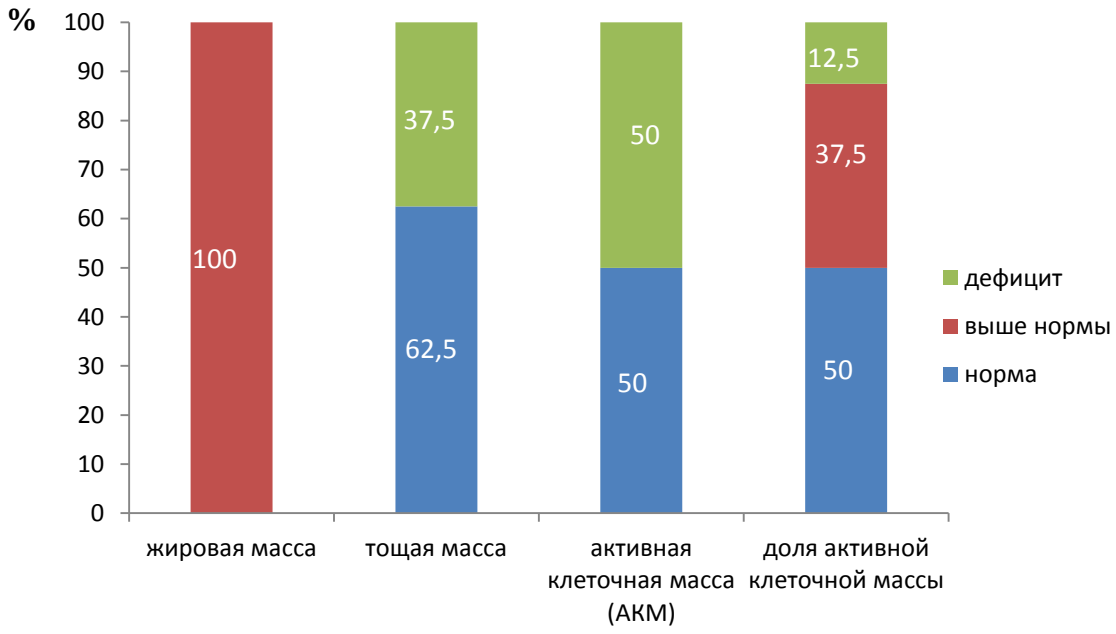


Рисунок 4.11 **Распределение (%) показателей Z-scores по результатам биоимпедансометрии у детей с муковисцидозом 3 группы**

Результаты биоимпедансного анализа у пациентов 3 группы показали, что:

- *избыток жировой массы тела* имел место у всех детей этой группы, при этом у 2 пациентов Z-score жировой массы тела был выше +2, что свидетельствовало об ожирении;
- *показатель тощей массы тела* у большинства (5 детей) был повышен (2,026±0,26), у 3 больных снижен (-1,25±0,18).
- *сниженная активная клеточная масса* отмечена у 4 детей (-1,12±0,76), также у 4 пациентов (0,84±0,52) она была в пределах нормы.
- *показатель доли активной клеточной массы* носил разноплановый характер и находился в пределах нормы у 4 детей, у 3 пациентов он был повышен и у 1 – снижен.

Важно отметить, что 1 ребенок из данной группы с легким течением муковисцидоза по шкале Швахмана-Брасфильда (ИШ 63 балла) систематически занимался спортом - тяжелой атлетикой и, несмотря на избыток жировой массы тела, у него были выявлены хорошие показатели тощей массы и доли активной клеточной массы.

Таким образом, все дети 3 группы отличались высокой жировой массой тела. Дефицит тощей и активной клеточной массы тела встречался практически с одинаковой частотой. Доля активной массы тела, несмотря на высокие показатели жировой массы, у детей с высоким Z-scores ИМТ может находиться на нормальном и повышенном уровнях в зависимости от физической активности пациента. Однако небольшое число больных с МВ и повышенными показателями ИМТ в данной выборке не позволяет дать в полной мере объективную оценку результатов биоинпедансометрии для обоснования адекватных подходов к назначению лечебного питания данной группы детей.

Для выявления возможной связи показателей состава тела, оцененного с помощью биоимпедансного анализа, со степенью тяжести течения

муковисцидоза, определяемой по шкале Швахмана-Брасвильда был проведен корреляционный анализ, в результате которого получены:

- прямая корреляция между тяжестью заболевания и значением Z-score тощей массы тела (r=0,68, p=0,003): чем тяжелее течение заболевания, тем ниже был данный показатель. Так, пациенты с очень низким значением показателя тощей массы тела (<-3) имели более 4 обострений бронхолегочного процесса по пневмоническому типу в год и низкий показатель ОФВ1 (40%±2,6);
- высокая прямая корреляция (r=0,57, p<0,005) значений Z-score тощей массы тела и показателей функции внешнего дыхания (ОФВ1).

Таким образом, метод биоимпедансного анализа, использованный для оценки состава тела у детей с МВ, является современным, информативным и доступным для педиатрической практики. Выявленные нарушения состава тела в виде избытка жировой массы, дефицита тощей массы, активной клеточной массы и доли активной клеточной массы встречались не только у детей с высоким ИМТ, но и среди детей с нормальным и даже низким ИМТ, что свидетельствуют как о дефиците белкового компонента рациона (или нарушении усвоения белка), так и о недостаточной физической активности пациентов.

Показатели состава тела этих больных можно использовать не только с диагностической и прогностической целью, но и для мониторинга за течением болезни у конкретного пациента и составления персонифицированной программы коррекции питания.

4.4. Оценка состава тела наблюдаемых детей с муковисцидозом с помощью калиперометрии

Состав тела 125 детей с муковисцидозом старше 5 лет оценивали с помощью калиперометрии. Данный метод проводился параллельно с биоимпедансным анализом (таблица 4.18).

Таблица 4.18

Состав тела детей с муковисцидозом по данным калиперометрии в зависимости от пола ребенка

Калиперометрия	Мальчики (n=46)	Девочки (n=79)
Средний возраст	9,6±0,53 (мин=5,2, макс=17,5)	9,9±0,5 (мин=5, макс=17,8)
Сумма 4 КЖС (мм)	24,6±0,08 (мин=14,4, макс=38,7)	27,5±0,1 (мин=15,8, макс=56,6)
ЖМТ (%)	13,7±0,62 (мин=5,9%, макс=26,3%)	15,7±0,56 (мин=5,01%,макс=29,46%)
Жировая масса (кг)	3,97±0,34 (мин=1,19кг,макс=12,12кг)	4,99±0,47 (мин=1 кг, макс= 17,09 кг)
Тощая масса (кг)	24,32±1,39 (мин=10,75 кг, макс=53,54)	24,16±1,28 (мин=11,2 кг, макс=46,4кг)

Из данных рисунка 4.15 следует, что жировая масса тела у девочек (в процентном (%) и абсолютном (кг) отношениях была значимо выше, чем у мальчиков (p=0,006), в то время, как тощая масса в кг имела практически одинаковые значения (p=0,4).

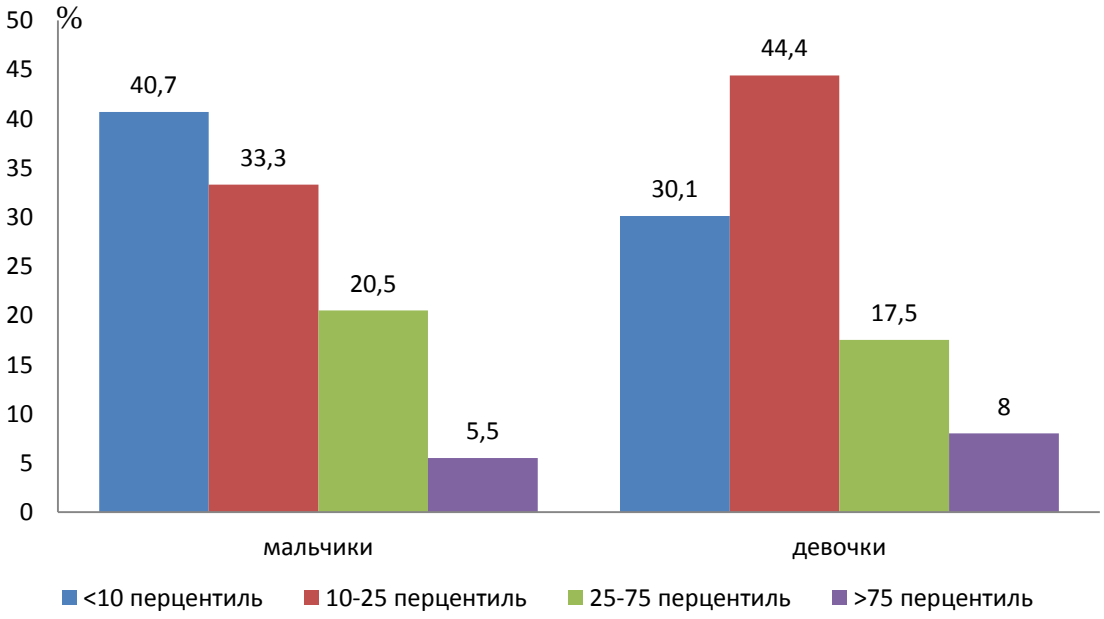


Рисунок 4.12 **Распределение детей (%) по жировой массе тела (в перцентилях) в зависимости от пола ребенка**

При оценке жировой массы тела с помощью калиперометрии установлено, что ее нормальный уровень (25-75 перцентиль) чаще встречался у мальчиков (20,5%), чем у девочек (17,5%) – p<0,01. Девочек с избыточной жировой массой тела было больше, чем мальчиков (8% и 5,5% соответственно). Мальчиков с низкой жировой массой тела (10-25 перцентилей) было меньше, чем девочек (p<0,01), но с очень низким показателем (<10 перцентиля) их было больше (p<0,01). (рисунок 4.12)

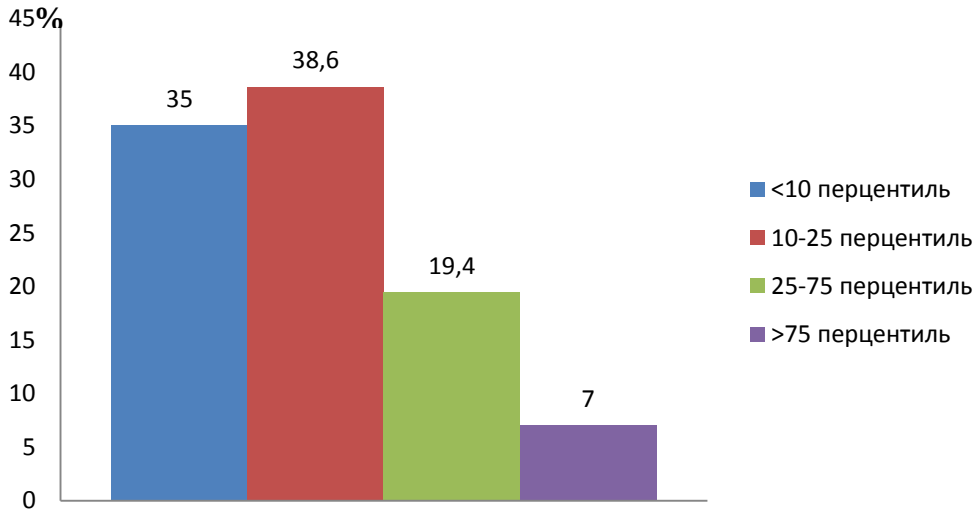


Рисунок 4.13 **Распределение всех детей с муковисцидозом (%) по жировой массе тела (n=125)**

Общие данные по распределению жировой массы тела у всех обследованных с помощью калиперометрии у детей представлено на рисунке 4.16. Нормальная жировая масса тела была выявлена только у 19,4% пациентов, большинство детей имели низкую (38,6%) и очень низкую (35%) жировую массу тела, избыток жировой массы отмечался у 7 % больных. (рисунок 4.13)

Таким образом, с помощью калиперометрии было установлено отсутствие значимых различий в показателях, характеризующих тощую массу тела, и повышение жировой массы тела у девочек относительно мальчиков.

В работе представляло большой интерес сравнить информативность и возможность взаимозаменяемости двух методов, изучающих состав тела - биоимпедансометрии и калиперометрии (таблица 4.19).

Таблица 4.19

Корреляционные связи показателей развития жировой массы по результатам биоимпедансометрии и калиперометрии

Коэффициенты корреляции показателей (r)					
показатели биоимпедансометрии	показатели калиперометрии				
	над бицепсом	над трицепсом	под углом лопатки	над гребнем подвздош-ной кости	сумма 4 КЖСТ
% жира в организме	0,72	0,69	0,68	0,71	0,75
Жировая масса тела (кг)	0,78	0,7	0,71	0,75	0,77
Тощая масса (кг)	0,38	0,32	0,35	0,34	0,3

Получена высокая корреляция (r=0,78, p<0,001) между уровнем жировой массы тела (кг) определенной параллельно с помощью биоимпедансометрии (7,14±0,446) и калиперометрии (6,52±0,304), и низкая корреляция (r=0,38, p<0,005) между уровнем тощей массы, полученных при использовании указанных методик 21,62±0,79 кг и 24,23 ±0,94 кг соответственно.

Таким образом, получена сильная и статистически значимая корреляция r=0,77 (p<0,001) между биоимпедансометрией и калиперометрией, что позволило считать эти методы взаимозаменяемыми.

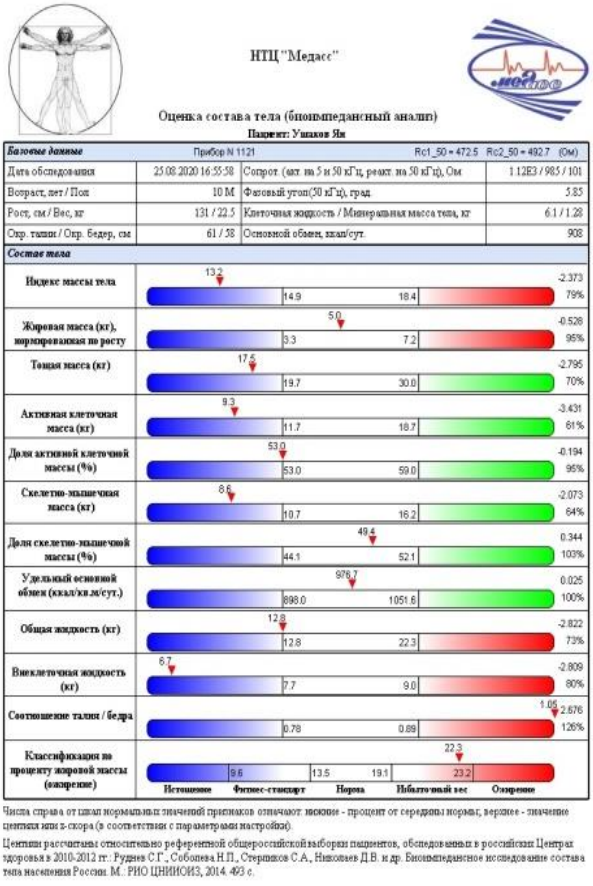
Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у детей с муковисцидозом нормальный индекс Z-score ИМТ/возраст, определяемый по программе «WHOAnthroPlus», не всегда является подтверждением адекватного состава тела ребенка. Поэтому для оценки физического развития детей с МВ наряду с определением Z-score ИМТ/возраст необходимо проводить более детальную оценку состава тела с помощью калиперметрии и/или биоимпедансометрии, что позволит

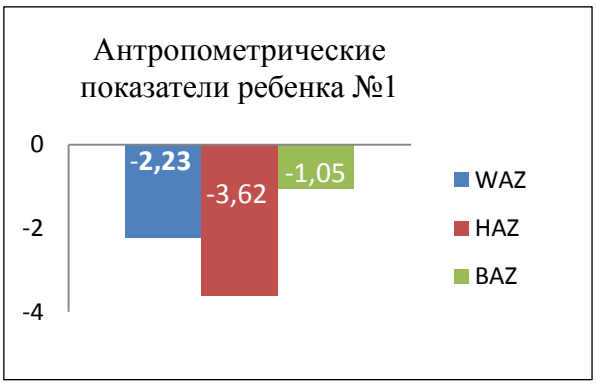
своевременно выявлять нарушения состояния питания и воздействовать на них диетологическими методами, кинезитерапией, а также адекватной физической нагрузкой.

Клинический пример *пациента с муковисцидозом и недостаточностью питания:* *Мальчик, 10 лет 8 мес, диагноз муковисцидоз [генотип:F508del/F508del], легочно-кишечная форма, тяжелое течение (34 балла по шкале Швахмана-Брасфильда). Хронический обструктивный бронхит. Двусторонние бронхоэктазы. ДН 2 степени. Диагноз был установлен в возрасте 2 лет. Отмечаются частые обострения бронхолегочного процесса по пневмоническому типу (до 5-7 раза в год), в посеве мокроты высевается Klebsiella pneumoniae, ФВД: ОФВ1 в пределах 45-50%. Мальчик ведет малоподвижный образ жизни, кинезитерапию выполняет нерегулярно. ИМТ=13,2 (низкий). Аппетит снижен, избирательный. При расчете химического состава рациона выявлен дефицит основных пищевых веществ и энергии.*

При оценке состава тела обнаружены очень низкий уровень тощей массы тела (Z-score=-2,79) и активной клеточной массы (Z-score= -3,43), что можно объяснить недостаточным поступлением и/или усвоением пищевого белка с возможным последующим развитием белково-энергетической недостаточности.

По данным калиперометрии отмечено снижение жировой (1,2 кг - низкий показатель, <5 перцентиля) и тощей массы тела (10,8кг-5 перцентиль).

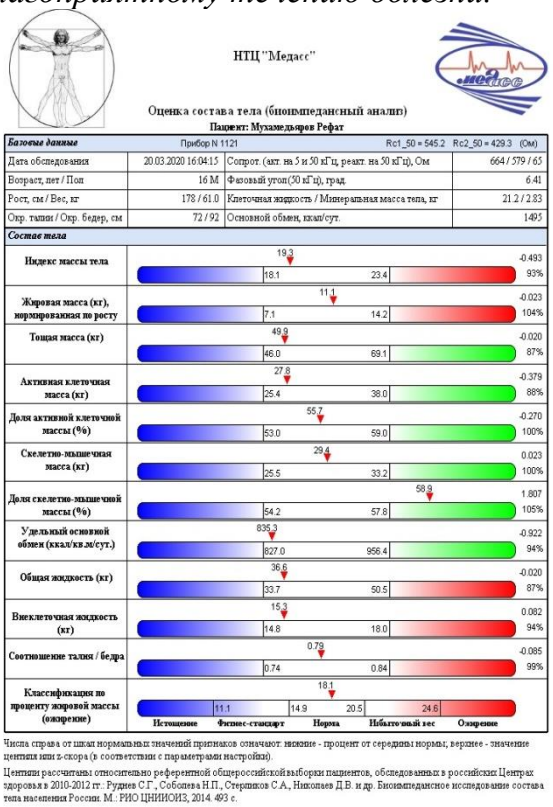




показатели калиперометрии	*результат*
КЖСТ, мм	*8,2*
Окр. плеча, см	*25,5*
Окр. мышц плеча, см	*21,7*

Клинический пример *пациента с муковисцидозом и нормальным нутритивным статусом:Мальчик 16 лет 9 мес, диагноз муковисцидоз [генотип c.174_177del/c.274G>A], легочно-кишечная форма, течение средней степени тяжести (65 баллов по шкале Швахмана-Брасфильда). Хронический бронхит, мукостаз. Цилиндрические бронхоэктазы верхней и средней долей правого легкого. ДН 1-2 ст. Диагноз был выставлен в 13 лет. Отмечаются не больше 3 обострений в год бронхолегочного процесса по пневмоническому типу, в посеве мокроты хронический рост Pseudomonas aeruginosa. ОФВ1 в пределах нормы (90-98%). ИМТ=19,3 (норма), Z-score= (-0,49) – в пределах нормы.*

При оценке состава тела с помощью биоимпедансометрии отмечается почти идеальный уровень жировой (Z-score=(-0,023)) и тощей массы тела (Z-score= (-0,02)). Анализ фактического питания ребенка показал, что в рационе ребенка увеличена квота белка и жира в соответствии с Клиническими рекомендациями по муковисцидозу,при этом Z-scoreАКМ=-0,37 (нормальное значение). Ребенок ведёт активный образ жизни, часто ходит в походы с семьёй, активно ежедневно выполняет кинезитерапию в полном объеме, что проявляется нормальным показателем Z-score доля АКМ =-0,27. Таким образом, несмотря по то, что диагноз ребенку был поставлен поздно, в 13 летнем возрасте, назначение адекватного высокобелкового высококалорийного питания в комплексе с кинезитерапией и высокой физической активностью позволили обеспечить хорошие показатели нутритивного статуса, что способствовало благоприятному течению болезни.



НТЦ "Медасс"

Оценка состава тела (биоимпедансный анализ)

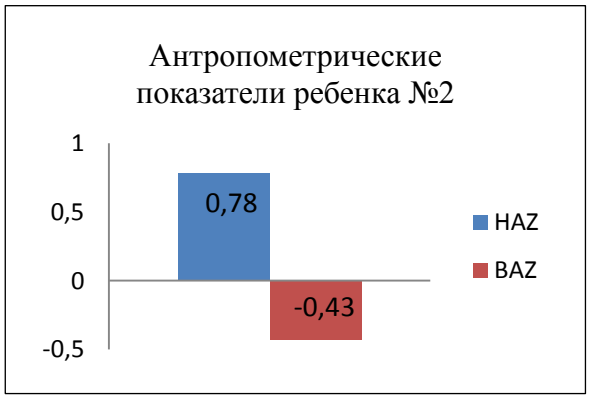
Пациент: Мухамедьяров Рефат

Базовые данные	Прибор N 1121	Rc1_50 = 545.2 Rc2_50 = 429.3 (Ом)
Дата обследования	20.03.2020 16:04:15	Сопрот. (акт. на 5 и 50 кГц, реакт. на 50 кГц), Ом	664 / 579 / 65
Возраст, лет / Пол	16 М	Фазовый угол(50 кГц), град.	6.41
Рост, см / Вес, кг	178 / 61.0	Клеточная жидкость / Минеральная масса тела, кг	21.2 / 2.83
Окр. талии / Окр. бедер, см	72 / 92	Основной обмен, ккал/сут.	1495

Состав тела			
Индекс массы тела	19.3	18.1 – 23.4	-0.493 / 93%
Жировая масса (кг), нормированная по росту	11.1	7.1 – 14.2	-0.023 / 104%
Тощая масса (кг)	49.9	46.0 – 69.1	-0.020 / 87%
Активная клеточная масса (кг)	27.8	25.4 – 38.0	-0.379 / 88%
Доля активной клеточной массы (%)	55.7	53.0 – 59.0	-0.270 / 100%
Скелетно-мышечная масса (кг)	29.4	25.5 – 33.2	0.023 / 100%
Доля скелетно-мышечной массы (%)	58.9	54.2 – 57.8	1.807 / 105%
Удельный основной обмен (ккал/кв.м/сут.)	835.3	827.0 – 956.4	-0.922 / 94%
Общая жидкость (кг)	36.6	33.7 – 50.5	-0.020 / 87%
Внеклеточная жидкость (кг)	15.9	14.8 – 18.0	0.082 / 94%
Соотношение талия / бедра	0.79	0.74 – 0.84	-0.085 / 99%
Классификация по проценту жировой массы (ожирение)	18.1	11.1 – 14.9 – 20.5 – 24.6	Истощение / Фитнес-стандарт / Норма / Избыточный вес / Ожирение

Числа справа от шкал нормальных значений признаков означают: минимум - процент от середины нормы, верхнее - значение центиля или z-скора (в соответствии с параметрами настройки).

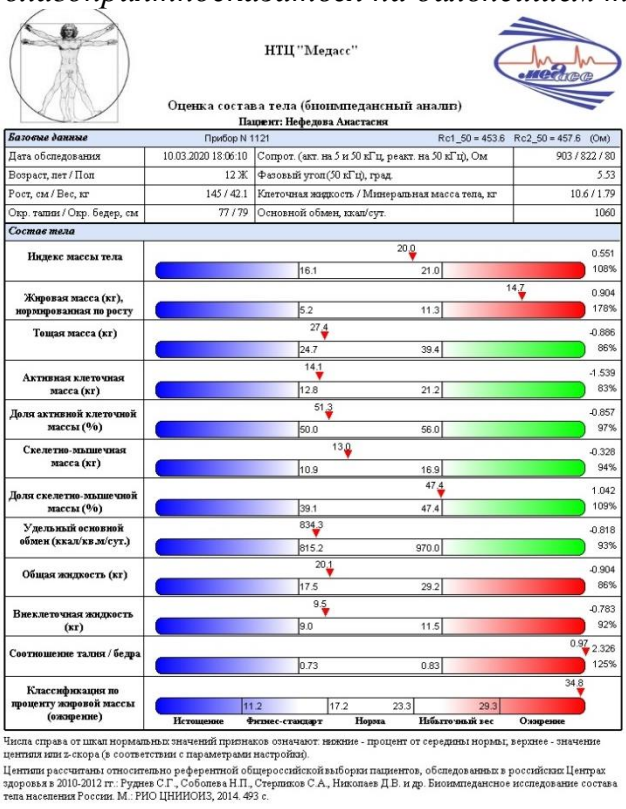
Центили рассчитаны относительно референтной общероссийской выборки пациентов, обследованных в российских Центрах здоровья в 2010-2012 гг.: Рудиев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А., Николаев Д.В. и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. 493 с.



показатели калиперометрии	*результат*
КЖСТ, мм	*10,0*
Окр. плеча, см	*28,1*
Окр. мышц плеча, см	*25,6*

Клинический пример *пациента с муковисцидозом и избыточной массой тела:* *Девочка, 12 лет, диагноз муковисцидоз [генотип:F508del/c.3718-2477C>T], легочно-кишечная форма, тяжелое течение (41 баллов по шкале Швахмана-Брасфильда). Хронический бронхит. Распространенные бронхоэктазы по типу цилидрических. Пневмофиброз. ДН 2 ст. Диагноз был выставлен в 3 года. Отмечаются не менее 5-6 обострении по пневмоническому типу в год, в посеве мокроты отмечается хронический высев Pseudomonas aeruginosa. ОФВ1 снижен и находится в пределах 50-55%.*

Девочка ведет малоподвижный образ жизни, кинезитерапию выполняет нерегулярно. ИМТ= 20,0 (Z-score=0,55). Аппетит хороший, рацион богат жирами и углеводами, но содержит мало белка. При оценке состава тела с помощью биоимпедансометрии жировая масса тела находится наверхнейграницы нормы (Z-score=0,904), а тощая масса тела - на нижней границы нормы (Z-score= (-0,886)). Из-за недостаточности в белка в рационе Z-score АКМ= -1,53 (снижен). Девочка не ведёт активный образ жизни и не выполняет регулярно кинезитерапию, в связи с чем Z-score доля АКМ = -0,85(снижен). Несмотря на нормальный индекс массы тела, показатели, характеризующие состав тела пациента разбалансированы: если жировая и тощая масса тела находятся в пределах нормы, то активная клеточная масса и доля АКМ существенно снижены, что может неблагоприятносказаться на дальнейшем течении заболевания.



НТЦ "Медасс"

Оценка состава тела (биоимпедансный анализ)

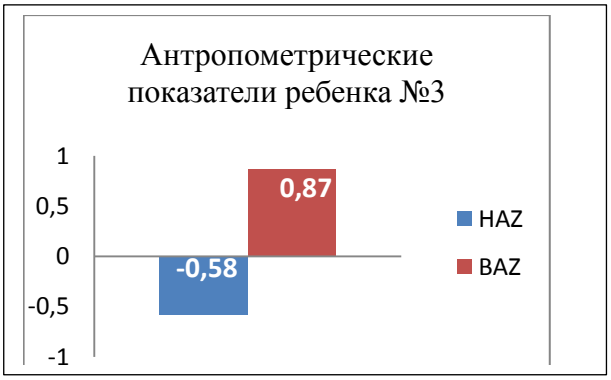
Пациент: Нефедова Анастасия

Базовые данные	Прибор N 1121	Rc1_50 = 453.6 Rc2_50 = 457.6 (Ом)	
Дата обследования	10.03.2020 18:06:10	Сопрот. (акт. на 5 и 50 кГц, реакт. на 50 кГц), Ом	903 / 822 / 80
Возраст, лет / Пол	12 Ж	Фазовый угол(50 кГц), град.	5.53
Рост, см / Вес, кг	145 / 42.1	Клеточная жидкость / Минеральная масса тела, кг	10.6 / 1.79
Окр. талии / Окр. бедер, см	77 / 79	Основной обмен, ккал/сут.	1060

Состав тела					
Индекс массы тела	16.1	20.0	21.0	0.551	108%
Жировая масса (кг), нормированная по росту	5.2	14.7	11.3	0.904	178%
Тощая масса (кг)	24.7	27.4	39.4	-0.886	86%
Активная клеточная масса (кг)	12.8	14.1	21.2	-1.539	83%
Доля активной клеточной массы (%)	50.0	51.3	56.0	-0.857	97%
Скелетно-мышечная масса (кг)	10.9	13.0	16.9	-0.328	94%
Доля скелетно-мышечной массы (%)	39.1	47.4	47.4	1.042	109%
Удельный основной обмен (ккал/кв.м/сут.)	815.2	834.3	970.0	-0.818	93%
Общая жидкость (кг)	17.5	20.1	29.2	-0.904	86%
Внеклеточная жидкость (кг)	9.0	9.5	11.5	-0.783	92%
Соотношение талия / бедра	0.73	0.97	0.83	2.326	125%
Классификация по процентуу жировой массы (ожирение)	Истощение 11.2	Фитнес-стандарт 17.2	Норма 23.3	Избыточный вес 29.3	Ожирение 34.8

Числа справа от шкал нормальных значений признаков означают: нижние - процент от середины нормы, верхнее - значение центили или z-скора (в соответствии с параметрами настройки).

Центили рассчитаны относительно референтной общероссийской выборки пациентов, обследованных в российских Центрах здоровья в 2010-2012 гг.: Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А., Николаев Д.В. и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. 493 с.



показатели калиперометрии	*результат*
КЖСТ, мм	*13,6*
Окр. плеча, см	*24,2*
Окр. мышц плеча, см	*23,1*

Глава 5

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОРГАНИЗАЦИИ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Согласно российским Консенсусу «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (2018) и Клиническим рекомендациям «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» 2021 детям с муковисцидозом, начиная с момента установления диагноза, необходимо питание с повышенной квотой белка и энергии по сравнению со здоровыми детьми [27, 17]. В связи с мальабсорбцией при внешнесекреторной панкреатической недостаточности, повышенным расходом белка и энергии при бронхолегочных обострениях, хроническим кишечным воспалением у детей, как правило, развивается белково-энергетическая недостаточность, которая является как частым симптомом, так и осложнением заболевания. Установлена прямая связь недостаточности питания с функцией легких, тяжестью течения муковисцидоза, частотой инфекционных осложнений, качеством и продолжительностью жизни больного [175]

5.1 Организация питания детей с муковисцидозом на первом году жизни

5.1.1. Оценка влияния грудного вскармливания на нутритивный статус пациентов и течение муковисцидоза (ретроспективный анализ)

Оптимальным питанием для ребенка, начиная с первых дней жизни, является грудное молоко - важный фактор постнатального метаболического и иммунологического программирования его здоровья, как в детском возрасте, так и дальнейшей жизни. Доказан высокий нутритивный и функциональный потенциал грудного молока, подтверждающий его биологическое преимущество и принципиальную незаменимость для адекватного роста и развития как здорового, так и больного ребенка [7].

Сохранение грудного вскармливания (ГВ) чрезвычайно важно для ребенка, страдающего муковисцидозом. Оно способствует обеспечению оптимального нутритивного статуса и положительного иммунного ответа, снижает частоту обострений и поддерживает функции легких в стабильном

состоянии, тем самым обеспечивает благоприятный прогноз заболевания [73]. В связи с этим дети первого года жизни с муковисцидозом, по возможности, должны получать грудное молоко [16].

Для оценки влияния грудного вскармливания и его продолжительности на течение заболевания и нутритивный статус детей с МВ, а также на развитие осложнений было проведено анкетирование 60 матерей 22 мальчиков и 38 девочек больных муковисцидозом. Средний возраст матерей на момент рождения ребенка составлял 27,4±5,54 лет (min – 18 лет, max - 38 лет). Обращало на себя внимание, что наиболее часто (23/38%) ребенка с муковисцидозом были рождены от матерей старше 30 лет (таблица 5.20).

Таблица 5.20

Возраст матерей на момент рождения ребенка с муковисцидозом

Число матерей	Возраст			
	моложе 20 лет	21-25 лет	26-30 лет	старше 30 лет
n (%)	5 (9%)	16 (26%)	16 (27%)	23 (38%)
M±м	19,2±0,57	22,77±0,52	27,7±0,42	34,27±0,77

Подавляющее большинство (56/93,3%) детей родились в срок, с нормальной массой тела, 3 (5%) - преждевременно (1 ребенок – на 36 неделе, 2 детей из двойни – на 34 неделе гестации), 1 (1,7%) ребенок был переношенным.

При рождении средняя масса тела (3336±142,5 г) и длина тела (51,2±0,52 см) детей соответствовали возрастным параметрам.

В родильном доме у 13 (22%) детей была выявлена следующая патология: врожденная пневмония - у 5 (8,3%), асфиксия - у 3 (5%) детей, врожденный гипотиреоз - у 1 (1,7%) ребенка. Важно отметить, что сразу после рождения у 4 (6,7%) детей была диагностирована кишечная непроходимость, мекониальный илеус, из них 3 больным потребовалось хирургическое вмешательство, 1 ребенок получил консервативное лечение.

Представляло интерес оценить распространённость грудного вскармливания в условиях родильного дома. Установлено, что уже с первых

дней жизни 9 (15%) детей по разным причинам были лишены возможности получения материнского молока. Характеристика грудных детей с муковисцидозом представлена в таблице 5.21.

Таблица 5.21

Характеристика детей с муковисцидозом после рождения

Параметры	Число детей					
	мальчики (n=22)		девочки (n=38)		Всего (n=60)	
	n	%	n	%	n	%
Недоношенность	-	-	3	7,9	3	5
рождение в срок	22	100	35	92,1	57	95
средняя масса тела при рождении (г)	3393,8±116,03		3279±162,6		3336±142,5	
средняя длина при рождении (см)	50,9±0,77		51,6±0,62		51,2±0,52	
заболевания при рождении:						
- врожденная пневмония	2	9	3	7,9	5	23,3
- асфиксия						
-врожденный гипотиреоз	2	9	1	2,6	3	20
- кишечная непроходимость, мекониальный илеус	1	4,5	-	-	1	1,7
	3	13,6	1	2,6	4	6,7
грудное вскармливание в родильном доме (%)	19	86,3	32	85	51	85

По результатам анкетирования в зависимости от продолжительности грудного вскармливания дети с МВ были распределены на 3 группы (таблица 5.22).

В группу А вошло 13 (22%) пациентов, из них 9 детей с рождения были на искусственном вскармливании: (7 детей имели при рождении какую-либо патологию: врожденную пневмонию (4 ребенка), мекониальный илеус (3), преждевременно родились 2 ребенка. Остальные 4 ребенка прекратили получать материнское молоко на 1 месяце жизни.

Таблица 5.22

Распределение детей с муковисцидозом на группы в зависимости от продолжительности грудного вскармливания

Группы детей	Продолжительность грудного вскармливания	Число детей (n=60)	
		n	%
группа А	Отсутствие	13	22
группа В	от 1 до 6 мес	28	46
группа С	свыше 6 месяцев	19	32
Всего		60	100

Основной причиной отказа от грудного вскармливания у 5 детей были рекомендации врачей по его отмене из-за так называемого «отягощенного анамнеза», только 2 детей не получали грудное молоко по самостоятельному решению матери, у 6 матерей имела место а- или гипогалактия.

На рисунке 5.14 представлены антропометрические показатели детей с муковисцидозом в возрасте 1 года и 3 лет (группа А). Данные свидетельствовали о том, что в возрасте 1 года из 13 детей большинство (10/76,9%) пациентов имело недостаточность питания из них по 4 (30,8%) детей - НП легкой [(-2)>BAZ<(-1)] и умеренной степени [(-3)<BAZ<(-2)], а 2 (15,4%) больных - НП тяжелой степени [HAZ<(-3)]. К 3-м годам жизни число больных с НП разной степени тяжестью снизилось до 9 (69,2%), из которых, число детей с НП легкой (4/30,8%) и с тяжелой степенью (2/15,4%) осталось неизменным, но значимо снизилось число больных с НП умеренной степенью тяжести до 2 (15,4%) пациентов ($p<0,005$).

Важно отметить, что у 2 (18,2%) детей нутритивная недостаточность [Z-score ИМТ/возраст- (-1,23) и (-1,1), соответственно] была диагностирована в первом полугодии жизни. Обращает на себя внимание, что диагноз «муковисцидоз» им был поставлен по неонатальному скринингу, однако, уже в столь раннем возрасте больные имели по 2 обострения бронхолёгочного процесса по бронхитическому или пневмоническому типу.

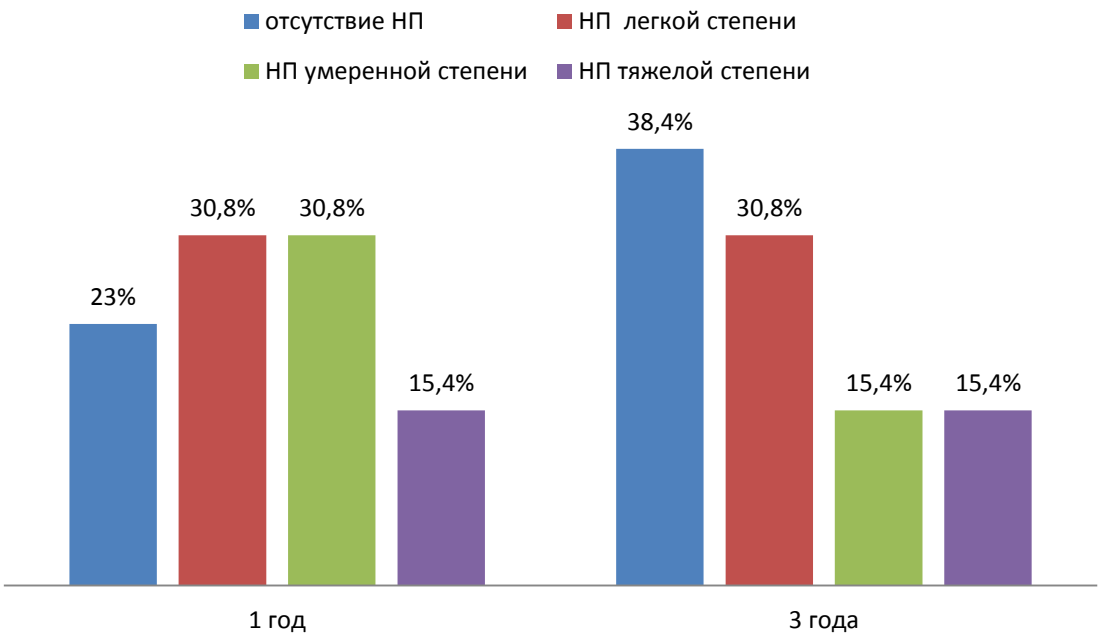


Рисунок 5.14. **Особенности динамики нутритивного статуса детей группы А (в 1 и 3 года)**

При анализе частоты обострений бронхолегочного процесса, следует отметить, что в течение первого года жизни у детей данной группы были зарегистрированы в среднем 3,42±0,64 обострения по бронхитическому или пневмоническому типу, которые значительно участились к 3-х летнему возрасту и составляли в среднем 11±3,93 ($p<0,005$).

Несмотря на то, что у 2 детей антропометрические показатели, соответствовали средне-возрастным параметрам (в возрасте 1 года BAZ составлял 0,15 и 0,2 соответственно, в 3 года BAZ был 1,42 и 1,3 соответственно), обострения бронхолегочного процесса у них регистрировались довольно часто (6 и более раз в течение 2-х лет).

В посевах фаринго-трахеального аспирата у большинства (9/69,2%) детей (средний возраст 7±1,08 лет) отмечался высев агрессивного патогенна - синегнойной палочки (Pseudomonas Aeruginosa). По данным КТ органов грудной клетки у 11 (84,6%) пациентов (средний возраст 8,2±1,56лет) были выявлены изменения в виде выраженного мукостаза и распространенных бронхоэктазов.

У пациентов группы А (не получавших материнского молока) отмечались следующие сопутствующие осложнения: нарушение толерантности к глюкозе (58%), цирроз печени (30,5%), легочное сердце (10%) (рисунок 5.15).

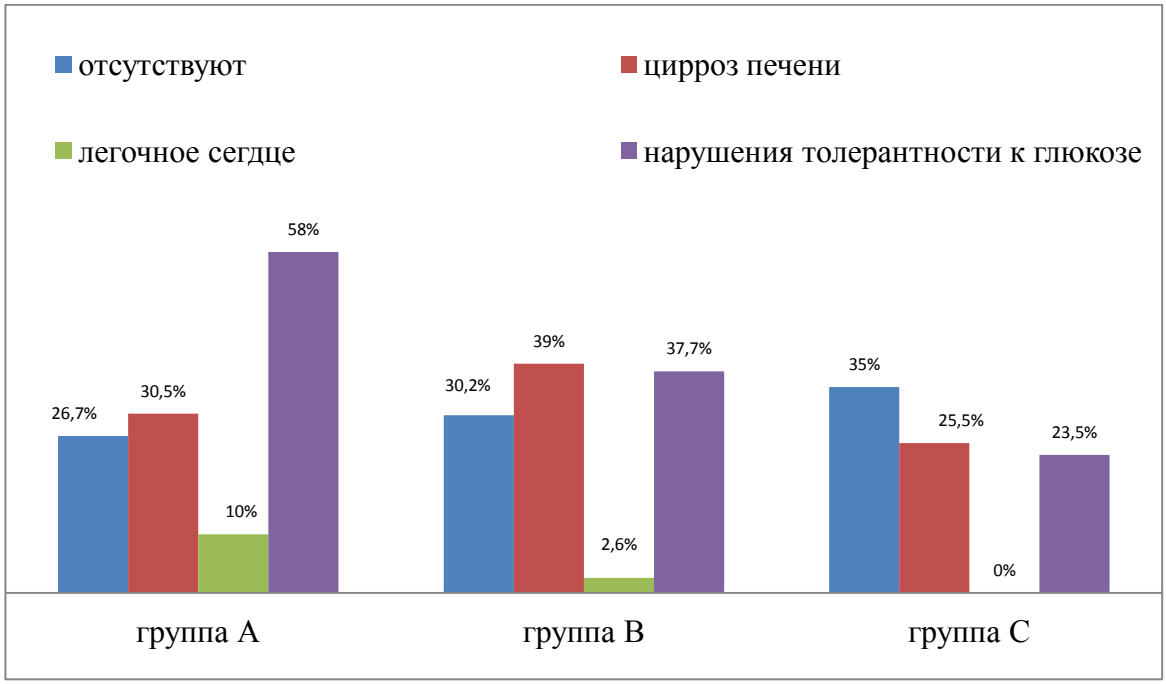


Рисунок 5.15 **Сопутствующие заболевания у больных муковисцидозом в зависимости от продолжительности грудного вскармливания**

Клинический пример: *Мальчик Е.Р., 5 месяцев. Ребенок от 3 беременности, протекавшей на фоне токсикоза, 2 преждевременных родов на 34-35 неделе. Диагноз муковисцидоз [генотип: 1677delTA0W1282W], легочно-кишечная форма, тяжелое течение. Хронический бронхит. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Гипотрофия 3 степени. Диагноз «муковисцидоз» был выставлен в результате положительного неонатального скрининга, однако, базовая терапия не была назначена. В 5 месяцев вес 4300г, рост 60см. WAZ = -4,86 HAZ = -2,32 BAZ = -5,13. В аспирате высевается Pseudomonas aeruginosa. Ребенок находился на искусственном вскармливании с рождения молочным продуктом «Тан»: грудное вскармливание отменено лечащим врачом по месту жительства.*

При поступлении в наше отделение ребенок был консультирован диетологом. Начато кормление смесью на основе гидролизата белка с включением средне-цепочечных триглицеридов 50% в составе жирового компонента по 120 мл (разводили из расчета 4 мерные ложки на 110мл воды)- 8 раз в сутки. Далее в рацион была введена безмолочнная каша, разведенная на смеси-гидролизата, с добавлением 2,5 мл растительного масла.

Подключено частичное парентеральное питание из расчета 54 ккал/кг, для достижения общего калоража 140 ккал/кг х сут, которое продолжалось 10 дней.

В 2 г 11 мес: WAZ = - 1,48 HAZ = -2,68 BAZ = +0,37 - сохраняется хроническая нутритивная недостаточность (гипостатура).

Группу В составили 28 детей с муковисцидозом (12 мальчиков и 16 девочек), которые находились на грудном вскармливании от 1 до 6 месяцев, его средняя продолжительность составила 2,5±0,03 месяца (min – 1 месяц, max – 5,5 месяцев). Докорм был введен с 3±0,5 месяцев (min - с рождения, max - в 5 месяцев).

Большинство 26 (92,9%) детей родились без осложнений, у 1 (3,6%) ребенка была диагностирована внутриутробная пневмония, еще у одного – гипотиреоз.

В возрасте 1 года половина детей (15, 53,8%) имела нормальный нутритивный статус. У 7 больных (25%) отмечалась НП умеренной степени [(-3)<BAZ<(-2)]; по 3 (10,7%) детей имели легкую [(-2)>BAZ<(-1)] или тяжелую хроническую НП [HAZ<(-3)]. В возрасте 3 лет увеличилось до 21 (75%) число больных с нормальным нутритивным статусом; осталось неизмененным число детей с НП легкой степени (3, 10,7%) и по 2 пациента (7,1%) больных с НП умеренной и тяжелой степени (рисунок 5.16).

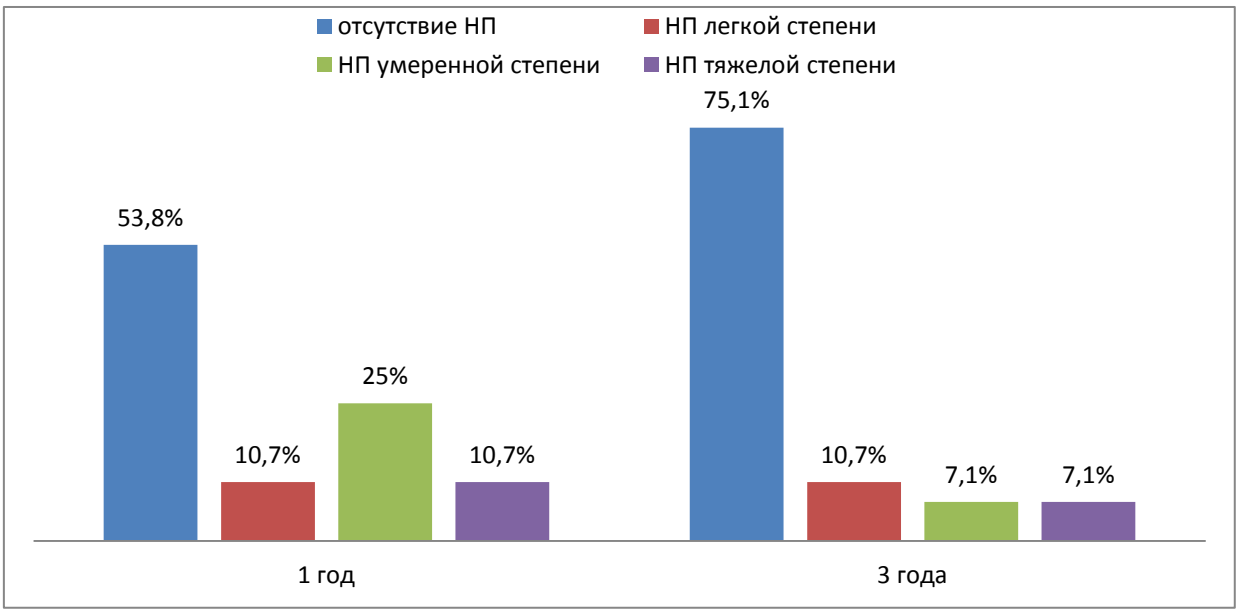


Рисунок 5.16 **Особенности динамики нутритивного статуса детей с муковисцидозом группы В (в 1 и 3 года)**

В группе В высев Pseudomonas Aeruginosa установлен у 11 (39,3%) пациентов, первичный высев отмечен в среднем в возрасте 6,5±1,29 лет. У 17 (60,7%) детей (средний возраст 6,6±1,6 лет) в посевах фаринго-трахеального аспирата встречалась менее агрессивная флора - Staphylococcus aureus и Haemophilus influenza. По данным КТ органов грудной клетки, необратимые изменения были найдены у 12 (42,9%) пациентов (средний возраст 10,27±2,13лет) (бронхоэктазы – у 10 детей, буллы – у 2 больных).

Число обострений в год в среднем составляло 2,5±0,76 (min – 0, max – 10), к возрасту 3-х лет оно увеличивалось в среднем до 3,93±1,15 (min –0, max–15). Выявлены статистически значимые различия между числом обострений у детей, которые не получали грудное молоко (группа А) и теми, которые получали грудное молоко до 6 месяцев (группа В): в группе детей, не получавших ГВ, обострения бронхолегочного процесса отмечались в 3 раза чаще ($p<0,02$).

Из рисунка 5.18 следует, что в данной группе среди осложнений МВ преобладал цирроз печени (45%), на втором месте - нарушение толерантности к глюкозе (37,7%).

В группу С было включено 19 детей с МВ, которые получали грудное молоко более 6 месяцев, в среднем 9±0,43 месяцев (min - 7 месяцев, max – 36 месяцев). Все дети этой группы родись в срок, у 2 (10,5%) детей в родах зарегистрирована асфиксия, у 1 (5,3%) ребенка диагностирована кишечная непроходимость, которая разрешилась консервативным путем. Докорм в питание детей был введен в среднем в 5±0,98 мес (min- 1 мес, max- 9 мес).

Анализ антропометрических индексов показал, что Z-score ИМТ/возрасту в возрасте 1 года составил в среднем (-0,29)±0,55, а в возрасте 3-х лет: (-0,04) ±0,4, что соответствовало нормальным средним возрастным показателям.

Представленные на рисунке 5.17 данные свидетельствуют о том, что в возрасте 1 года более половины (10, 52,6%) пациентов имели нормальный нутритивный статус, у 3 (15,8%) больных отмечалась НП легкой степени [(-

2)>BAZ <(-1)], у 4 (21,1%) детей – НП умеренной степени [(-3)<BAZ<(-2)], а у 2 (10,5%) - НП тяжелой степени [BAZ<(-3)]. К 3-м годам жизни число больных с нормальным нутритивным статусом увеличивалась до 14 (73,7%). Число пациентов с НП легкой степени осталось неизмененным, а число детей (2, 10,5%) с НП умеренной степени уменьшилось в 2 раза (p<0,005).

На момент анкетирования, изменения, характерные для муковисцидоза (бронхэктазы, формирование булл, фиброзирование легочной ткани), по данным КТ регистрировались у 50% детей.

Высев Pseudomonas Aeruginosa из мокроты или фаринго-трахеального аспирата установлен у половины пациентов данной группы, впервые высев синегнойной палочки отмечался в возрасте 8 лет 6 месяцев ±1,56 (min – 3 года, max - 12 лет).

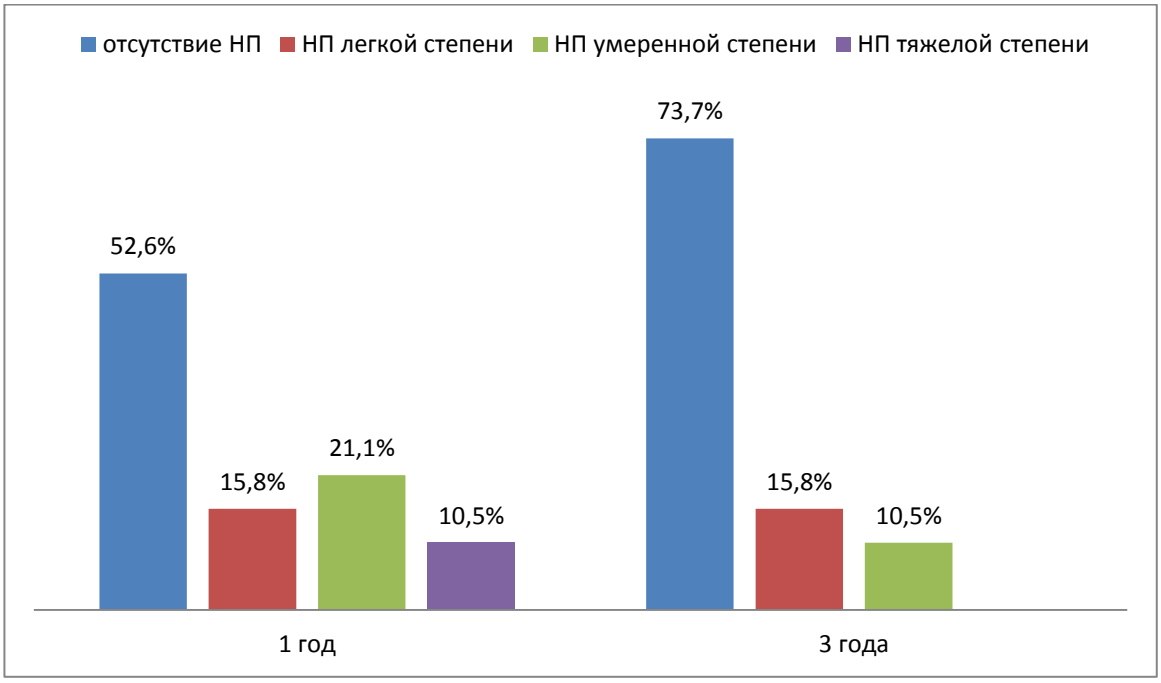


Рисунок 5.17 **Особенности динамики нутритивного статуса детей с муковисцидозом группы С (в 1 и 3 года)**

В течение первого года жизни бронхолегочные обострения у пациентов группы С регистрировались в среднем 2,5±0,8 раза в год, как и группе В. А в возрасте 3 лет - 4,5±1,03 раза, что также значимо меньше по сравнению с детьми, не получавшими грудное вскармливание (p<0,02). Среди детей

группы С на момент анкетирования 35% пациентов не имели таких сопутствующих осложнений, как нарушение толерантности к глюкозе, легочное сердце, цирроз печени (рисунок 5.18).

Клинический пример: *Мальчик Q.K., 5 лет. Ребенок от 3 беременности, 2 срочных родов. Диагноз муковисцидоз [генотип: F508del/F508del], легочно-кишечная форма, средне-тяжелое течение. Хронический бронхит. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Диагноз «муковисцидоз» был поставлен в возрасте 1 месяца. Ребенок находился на грудном вскармливании в течение 2,5 лет. В возрасте 1 года отмечался нормальный уровень Z-score ИМТ/возраст (0,6), к 3-м годам указанный показатель составлял 0,32, что свидетельствовало об адекватном физическом развитии. К 5 летнему возрасту у ребенка не было зарегистрировано ни одного бронхо-легочного обострения, отсутствовал высев условно патогенной флоры. Таким образом, можно констатировать, что длительное грудное вскармливание, которое получал ребенок, явилось важным фактором, способствовавшим благоприятному течению муковисцидоза.*

В таблице 5.23 представлены отдаленные результаты влияния продолжительности грудного вскармливания на течение муковисцидоза и нутритивный статус детей.

Таким образом, нутритивный статус детей, не получавших грудное молоко, как в возрасте 1 года, так и в 3 года был ниже средневозрастных стандартов в отличие от пациентов, находившихся на грудном вскармливании ($r=0,56$, $p<0,05$).

Анализ данных анкетирования показал, что у детей с рождения находившихся на искусственном вскармливании число обострений бронхолегочного процесса было значимо больше ($p<0,005$) по сравнению с детьми, которые получали грудное молоко. Вместе с тем, не обнаружено достоверных различий между числом обострений у детей, получавших грудное молоко менее 6 месяцев или свыше 6 месяцев ($p>0,1$).

При анализе посевов мокроты и фаринго-трахеального аспирата у детей из групп А и С обнаружена достоверная корреляция между средним возрастом первичного высева Pseudomonas Aeruginosa в зависимости от вида вскармливания и продолжительности грудного вскармливания: чем

длительнее дети получали материнское молоко (более 6 мес), тем позднее из их мокроты высевалась синегнойная палочка (r=0,68, p<0,005).

Таблица 5.23

Влияние продолжительности грудного вскармливания на течение муковисцидоза и нутритивный статус пациентов

Показатели	Группы пациентов с муковисцидозом			P
	A	B	C	
средние антропометрические показатели: в возрасте 1 года - WAZ (масса/возраст) - HAZ (рост/возраст) - BAZ (ИМТ/возраст)	 -2,26±0,79 -2,98±0,98 -1,4±0,8	 -0,81±0,4 -0,12±0,47 -1,04±0,56	 -0,76±0,65 -0,23±0,58 -0,52±0,61	 $p_{A-C}<0,001$ $p_{A-B}<0,005$
в возрасте 3 лет - WAZ (масса/возраст) - HAZ (рост/возраст) - BAZ (ИМТ/возраст)	 -1,35±0,85 -2,75±0,76 -0,8±0,98	 -0,89±0,3 -1,11±0,36 -0,27±0,31	 -1,03±0,44 -0,94±0,39 0,12±0,4	$p_{A-B}<0,05$
средний возраст первичного высева Pseudomonas Aeruginosa, (годы)	7±1,08	6,5±1,29	8,6±1,56	$p_{A-C}<0,005$
число обострений МВ: в 1 год в 3 года	4,8±0,73 3,42±0,64 11±3,93	2,83±0,7 2,5±0,76 3,93±1,15	2,6±0,87 2,5±0,8 4,5±1,03	$p_{A-B}<0,001$ $p_{A-C}<0,001$ $p_{A-B,C}<0,05$
осложнения МВ на момент анкетирования, (%) - отсутствуют - нарушение толерантности к глюкозе - легочное сердце - цирроз печени	 26,7 - 58 10 30,5	 30,2 - 37,7 2,6 39	 35 - 23 - 25,5	 $p_{B,C-A}<0,001$ $p_{A-C}<0,001$ $p_{A-B}<0,005$ $p_{A-B,C}<0,005$ $p>0,05$

Важно отметить, что у детей, длительно получавших грудное молоко, гораздо реже встречались сопутствующие заболевания. Была выявлена корреляция между длительностью грудного вскармливания и развитием нарушения толерантности к глюкозе у детей в более старшем возрасте: чем

продолжительнее было грудное вскармливание, тем реже встречались эти нарушения у детей (r=0,50 , p<0,001). Такое осложнение как легочное сердце не отмечалось у детей, получавших материнское молоко по сравнению с детьми, которые его не получали (p<0,005).

5.1.2 Обоснование и разработка новых подходов к организации питания больных с муковисцидозом первого года жизни

В работе представляло большой интерес изучить взаимосвязь между особенностями питания ребенка на первом году жизни, нутритивным статусом и тяжестью течения муковисцидоза с целью оптимизации диетотерапии.

Под наблюдением находился 51 ребенок с муковисцидозом первого года жизни, из них 29 (56,8%) мальчиков, 22 (43,2%) - девочки.

Тяжесть течения основного заболевания по шкале Швахмана-Брасфильда у 17 (33,3%) детей была расценена как средне-тяжелая, у 1 (2%) отмечено тяжелое течение, 33 (64,7%) пациента имели легкое (25/75,8%) или удовлетворительное (8/24,2%) течение муковисцидоза.

Хроническая внешнесекреторная панкреатическая недостаточность установлена у 46 (90,2%) пациентов, по поводу которой они получали заместительную ферментную терапию.

Анализ анамнестических данных показал, что большинство детей, как девочек, так и мальчиков родилось от 2 беременности. Физиологическое течение беременности отмечено только у 47,5% матерей девочек и 65,% - мальчиков. Течение беременности было осложнено гестозом в 13,7% случаев. Обращает на себя внимание большая частота встречаемости анемии беременных (23,5%). Все дети были зачаты естественным путем, вспомогательные репродуктивные технологии не использовались.

Большинство (88,2%) детей родилось в срок, со средними показателями массы тела: мальчики (3125,2±154 гр), девочки (3368±182,3 гр) и роста: 51,2±0,58 см и 51,9±0,67 см соответственно, что находилось в пределах средневозрастных стандартов. Раньше срока родились 6 (11,8%) детей.

После рождения у детей часто диагностировалась асфиксия (23,5%), а также врожденная пневмония (11,8%). Важно отметить, что кишечная непроходимость и мекониальный илеус были выявлены у 3 (5,9%) детей (таблица 5.24).

Таблица 5.24

Анамнестические данные детей с муковисцидозом (n =51)

Параметры	Мальчики (n=29)		Девочки (n=22)		Всего (n=51)	
	n	%	n	%	n	%
Беременность:						
- 1	9	31	6	26,3	15	29,4
- 2	12	41,4	9	39,5	21	41,2
- 3-5	8	27,6	7	34,2	15	29,4
Течение беременности:						
- физиологическое	19	65,5	10	47,4	29	56,7
- гестоз	3	10,3	4	17,6	7	13,7
- анемия	5	17,2	7	30	12	23,5
- угроза прерывания	2	7	1	5	3	6,1
- экстракорпоральное оплодотворение	-	-	-	-	-	-
Обострения хронических заболеваний у матери						
- гастрит	7	2	8	36,4	15	29,4
- пиелонефрит	1	5	3	13,6	4	7,8
- гипотиреоз	1	5	-	-	1	2
рождение в срок	26	89,7	19	86,8	45	88,2
недоношенность	3	10,3	3	13,2	6	11,8
средняя масса тела при рождении (г)	3125,2±154,		3368±182,3		3324±107,7	
средняя длина при рождении (см)	51,2±0,58		51,9±0,67		51,18±0,52	
заболевания при рождении:						
- врожденная пневмония	2	9	4	10,5	6	11,8
- асфиксия	3	11	8	21	12	23,5
-врожденный гипотиреоз	1	4,5	-	-	1	2
-кишечная непроходимость, мекониальный илеус	2	9	1	2,6	3	5,9

Несмотря на то, что массовый неонатальный скрининг на муковисцидоз в Российской Федерации внедрен с 2006 года, диагноз у наблюдаемых детей был поставлен по скринингу менее, чем в половине случаев (47%). Специфическая симптоматика - мекониальный илеус, позволила установить данное заболевание у 2 (4%) детей. Остальным 25 (49%) пациентам диагноз был установлен в течение первого года жизни на основании клинической симптоматики: снижение аппетита и массо-ростовых показателей, развитие синдрома псевдо-Бартера, рецидивирующие бронхо-легочные заболевания, диарея (таблица 5.25).

Таблица 5.25

Распределение пациентов с муковисцидозом в зависимости от возраста постановки диагноза (n=51)

Возраст	Основания для постановки диагноза			
	неонатальный скрининг		клиническая симптоматика	
	n	%	N	%
5-10 дней	24	47	2	4
2 - 10 месяцев	-	-	25	49

В исследовании приняло участие 19 (37,3%) детей в возрасте до 3 месяцев, 8 (15,7%) пациентов в возрасте 4- 6 месяцев и 24 (47%) больных второго полугодия жизни. Распределение пациентов с муковисцидозом по возрасту при поступлении в отделение представлено в таблице 5.26.

Таблица 5.26

Распределение детей с муковисцидозом в зависимости от возраста

Возраст	Число детей (n=51)	
	n	%
1 месяц	2	4
1-3 месяца	17	33,3
4-6 месяцев	8	15,7
7-10 месяцев	12	23,5
11-12 месяцев	12	23,5

На момент обследования значительное число (20/39,2%) детей получали исключительно материнское молоко, на смешанном вскармливании находились 15 (29,4%) пациентов, на искусственном - 16 (31,4%) - таблица 5.27.

Таблица 5.27

Распределение детей первого года жизни с муковисцидозом в зависимости от вида получаемого вскармливания

Возраст	Число детей (n = 51) , получавших вскармливание:					
	Грудное (n = 20)		Смешанное (n = 15)		искусственное (n = 16)	
	n	%	n	%	n	%
1-3 месяца	12	60	2	13,3	2	12,5
4-6 месяца	6	30	8	53,3	4	25
7-12 месяцев	2	10	5	33,4	10	62,5

Таким образом, при поступлении в стационар большинство (31/60,8%) пациентов получали смешанное или искусственное вскармливание.

В главе 4 было показано, что среди детей всех возрастных групп в наблюдавшейся нами когорте, именно у детей первого года жизни наблюдались наихудшие антропометрические показатели.

Оценка нутритивного статуса показала значительные колебания антропометрических индексов: WAZ от -5,49 до 1,22 (среднее значение - 1,8±0,18), HAZ – от -5,79 до 2,84 (среднее значение - -1,04±0,17), BAZ от -6,25 до 1,52 (среднее значение - -1,6±0,19). При этом было выявлено относительно большое число детей (23,45,1%), имевших умеренную и тяжелую степень недостаточности питания, из них 6 (26,1%) на грудном вскармливании и 17 (73,9%) - на смешанном или искусственном вскармливании (таблица 5.28).

Таблица 5.28

Значения антропометрических индексов у детей с муковисцидозом первого года жизни при поступлении в стационар

Диапазон показателей	Антропометрические индексы (n=51)		
	WAZ (вес/возраст)	HAZ (длина/возраст)	BAZ (ИМТ/возраст)
M±м	-1,8±0,18	-1,04±0,17	-1,6±0,19
Минимум	-5,49	-5,79	-6,25
Максимум	1,22	2,84	1,52
Me	-0,82	-1,23	-1,55

Среди причин такого положения необходимо отметить следующие:

- менее половины детей с МВ, диагностированных по неонатальному скринингу (47%), с чем связано позднее начало лечения,
- отмена грудного вскармливания врачами «по медицинским показаниям»: в 34%
- искусственное вскармливание неадаптированными молочными продуктами (коровье молоко, кефир, тан, айран) 46% или адаптированными смесями с низким содержанием белка (<1,2 г/100 мл) 32%
- несвоевременное (после 6 месяцев и позже) введение прикорма 69%
- прикорм блюдами с «общего» стола (борщ, плов и т.п.) 80%
- неправильно подобранная/недостаточная дозировка панкреатических ферментов 22%
- отсутствие дополнительного назначения жирорастворимых витаминов 55%.

Ранее нами было установлено, что дети, получавшие грудное молоко, имеют более высокие показатели физического развития и низкую частоту бронхолегочных обострений по сравнению с младенцами на искусственном вскармливании. При поступлении в клинику материнское молоко полностью или частично получали 35 детей, что позволяет предположить, что оно окажет благоприятное влияние на нуритивный статус и течение заболевания.

Всем детям, находившимся на грудном и смешанном вскармливании, по возможности, старались его сохранить. Для этого нутрициологом -

специалистом по грудному вскармливанию проводились беседы с кормящими матерями о пользе грудного молока для ребенка с МВ, активно применяли комплекс мер, направленных на улучшение лактации: частые прикладывания ребенка к груди без ограничения времени кормления, в том числе в ночное время, поочередное прикладывание к одной и другой груди за одно кормление; кормление ребенка из одной груди с одновременным сцеживанием другой груди; использование контрастного душа и легкий массаж молочных желез; прием горячего напитка (200 мл) перед кормлением в сочетании с теплыми компрессами на область молочных желез.

Вследствие тяжелого состояния у 4 (20%) пациентов, которое выражалось в общей слабости, одышке в покое, сердечно-легочной недостаточности, непродуктивном вялом сосании, использовали кормление сцеженным нативным материнским молоком из бутылочки или через зонд.

Независимо от того, вскармливался ребенок непосредственно из груди матери или сцеженным молоком перед каждым кормлением сцеживали 5-10 мл материнского молока, к которому добавляли минимикросферы панкреатического фермента (в средней дозировке 3400 Ед по липазе/кг х сут) и давали в начале кормления.

В декретированные сроки вводили высокобелковые высококалорийные продукты прикорма.

Используя вышеперечисленные подходы, большинству 15(75%) пациентам первого полугодия жизни удалось сохранить грудное вскармливание, и 9(60%) – материнское молоко в составе смешанного вскармливания.

Клинический пример: *Девочка Ч.А., 4 года. Диагноз: Муковисцидоз [F508del/CFTRdele2,3 (21 kb)], легочно-кишечная форма, средне-тяжелое течение. Хронический бронхит. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелой степени. Хронический полипозный риносинусит.*
От 1 беременности, 1 срочных неосложненных самостоятельных родов на 38 неделе, вес при рождении 2800 г, длина 50 см, послеродовый период без особенностей. На грудном вскармливании находилась до 6 месяцев.
В возрасте 2 мес мама заметила разжиженный жирный стул 4 – 5 раз в день. Тогда же получены результаты неонатального скрининга (ИРТ 87,75 нг/мл –

положительно) и проведен потовый тест (хлориды пота 97 ммоль/л – положительно. Впервые госпитализирована в НМИЦ здоровья детей МЗ РФ в возрасте 3 месяцев; вес 5,7 кг WAZ =+0,83 HAZ =-1,711 BAZ =+0,21; тогда же зафиксирован первичный высев Pseudomonas aeruginosa, выявлена хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени (панкреатическая эластаза-1 кала ,<50 мкг/г) Назначена базовая медикаментозная терапия, включавшая антибиотики в/в (с дальнейшим переходом на ингаляции колистиметата натрия), муколитики, панкреатические заменители (7575 Ед по липазе/кг х сут), жирорастворимые витамины; выпаивание р-ром Рингера (150 мл/сут). Прикорм введен в 4,5 месяца (молочные каши со сливочным маслом, далее овощное пюре с мясным пюре и растительным маслом.
В возрасте 2 г 1 мес – вес 10,9 кг рост 86 см. WAZ =-0,72 HAZ =-0,46 BAZ =-0,7. Получает рациональное питание, ферменто-заместительную терапию 7798 Ед по липазе/кг х сут. Патогенная микрофлора из посева мокроты не высевается. Обострений бронхо-легочного процесса не наблюдалось.
В возрасте 4 лет: жалобы при поступлении: редкие эпизоды кашля с мокротой. Девочка активна, занимается кинезитерапией. Аппетит хороший. Стул регулярный, оформлен, без признаков стеатореи. При аускультации: жесткое дыхание, хрипов нет. Живот не увеличен, мягкий, безболезенный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Вес 13,2 кг рост 96 см. WAZ =-1,52 HAZ =-1,65 BAZ =-0,7.Посев мокроты: Staphylococcus aureus. КТ органов грудной полости: признаки хронического бронхита.

Смешанное и искусственное вскармливание

В питании 11 (35,5%) пациентов, находившихся на смешанном и искусственном вскармливании и имевших адекватное физическое развитие (BAZ=-0,78±0,34), использовали адаптированные молочные смеси, соответствовавшие их возрасту, в качестве докорма или основного питания.

При среднетяжелой и тяжелой нутритивной недостаточности, установленной у 17 (54,8%) больных (BAZ= -3,25±0,54), назначали молочные смеси с повышенной квотой белка и энергоценностью, с включением среднецепочечных триглицеридов, в том числе специализированные смеси для недоношенных и маловесных детей. К указанным продуктам 8 пациентам, получавшим массивную антибактериальную терапию, были добавлены адаптированные кисломолочные смеси в суточном объеме до 30%. Двум детям в связи с выраженнным кишечным синдромом была назначена смесь на основе гидролизата молочного белка.

При легкой недостаточности питания, которая отмечалась у 3 детей (9,7%), которые находились на смешанном вскармливании, в качестве докорма применяли специализированные смеси для недоношенных и маловесных детей.

Пациенты с хронической панкреатической недостаточностью (28, 90%) получали заместительную терапию панкреатическими ферментами в виде минимикросфер в дозе от 2500 до 4000 Ед по липазе/кг в сутки, что составляло 2800 – 3500 Ед по липазе/ г жира в молоке/молочной смеси.

Следует подчеркнуть, что все пациенты с муковисцидозом и особенно дети первого года жизни испытывают повышенные потребности в энергии и белке по сравнению со здоровыми детьми, а также имеют увеличенные потери хлора и натрия (таблица 5.29).

Таблица 5.29

Сравнительная оценка потребления энергии и белка у здоровых детей и детей с муковисцидозом первого года жизни [17]

Возраст	Ингредиент			
	Белок (г/кг в сутки)		Энергия (ккал/кг в сутки)	
от рождения до 1 года	здоровый ребенок	больной МВ	здоровый ребенок	больной МВ
	2,2-2,9	3-4 (до 6)	110-115	130-200

Потребности в хлориде натрия зависят от массы тела ребенка и температуры окружающей среды, что обязательно должно учитываться при дополнительном введении в рацион поваренной соли (таблица 5.30).

В виду отсутствия в Российской Федерации специализированного продукта для вскармливания детей первого года с МВ нами разработан «Способ вскармливания детей раннего возраста, больных муковисцидозом» (Патент на изобретение RU 2639450 C1 от 21.12.2017).

Таблица 5.30

Минимальные суточные потребности в соли у детей с муковисцидозом первого года жизни [17]

Температура воздуха в помещении	Масса тела ребенка			
	менее 5 кг		5−10 кг	
	больные МВ	здоровые дети	больные МВ	здоровые дети
	Минимальные суточные потребности в соли			
20°С	0,5 г	-	0,8 г	-
25°С	1,5 г	-	2 г	-
30°С	2,8 г	-	4 г	-

За основу взята специализированная смесь для недоношенных и маловесных детей «Нутрилак Пре» (ЗАО «Инфаприм»), состав которой соответствует потребностям ребенка с муковисцидозом первого года жизни: содержит повышенное количество белка и энергии, легкоусвояемые среднецепочечные триглицериды, докозогексаеновую кислоту, однако продукт требует дополнительного введения хлорида натрия.

В связи с чем нами было предложено разводить указанную смесь в соответствии с инструкцией производителя, но при этом часть воды заменять на стерильный физиологический раствор (0,9% раствор хлорида натрия) с учетом температуры воздуха в помещении и массы тела больного ребенка (таблица 5.31).

Разработанный способ вскармливания был использован нами у 10 пациентов первого года жизни с тяжелым течением МВ, средней и тяжелой степенью нутритивной недостаточности. Кратность кормлений составляла от 7 до 10 раз в сутки, без ночного перерыва, объем каждого кормления рассчитывали в зависимости от возраста ребенка и выраженности недостаточности питания.

Таблица 5.31

Суточное количество раствора 0,9% хлорида натрия в зависимости от возраста ребенка и температуры воздуха*

Температура воздуха в помещении	Суточное количество 0,9% раствора NaCl в мл в зависимости от массы тела ребенка (кг)	
	до 5 кг	5-10 кг
20^0C	60 мл	90 мл
25^0C	170 мл	230 мл
30^0C	280 мл	450 мл

*Патент на изобретение RU 2639450 C1 от 21.12.2017

Все дети хорошо принимали указанное питание, назначенную порцию съедали полностью, переносимость продукта была хорошей, аллергических и диспептических реакций отмечено не было. Месячные прибавки массы тела колебались от 520 грамм до 1050 грамм, что позволило устранить тяжелые проявления недостаточности питания у 8 детей и повысить средний индекс BAZ до -0,78±0,43.

Клинический пример: *Девочка М.М., 7 месяцев. Ребенок от 3 беременности, 2 преждевременных родов, путем кесарева сечения, на сроке 36 недель. Масса тела при рождении 2500 кг, длина тела 47см. Оценка по шкале Апгар 4/5 балла. Диагноз муковисцидоз [генотип: 1677delTA/1677delTA], легочно-кишечная форма, тяжелое течение. Хронический бронхит. ДН2ст Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Синдром псевдо-Барттера. Задержка психо-моторного развития. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени.*

Диагноз «муковисцидоз» был поставлен в возрасте 4 месяцев по клинической симптоматике. Впервые в возрасте 7 месяцев была госпитализирована в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. При поступлении в клинику масса тела 3100 г, рост 62 см (BAZ< -5,0), имелись выраженные электролитные нарушения. Девочке был установлен назогастральный зонд и начато энтеральная питание смесью «Нутрилак Пре», восстановленной по разработанной нами методике, с использованием частично физиологического раствора, по 30 мл каждые 3 часа в сочетаниии с частичным парентеральным питанием (в течение 2 недель), после чего доза продукта была постепенно увеличена до 110 мл в одно кормление и в таком объеме энтеральное питание продолжалось еще 14 дней. На момент выписки из стационара ребенок прибавил в массе тела 1540 г, электролитные нарушения были купированы. Рекомендации по поводу расширения рациона были даны для выполнения их дома. В возрасте 1 год, масс тела = 7 кг, рост 66,5см,. в 1,6 года, масса тела= 9,5кг, рост= 69,5см, BAZ повысился до +0,46. Таким образом, на фоне коррекции рациона питания отмечалась нормализация индекса массы тела по отношению к возрасту.

Организация прикорма при муковисцидозе

На основании накопленного опыта в схему прикорма детям с муковисцидозом нами были внесены коррективы, отраженные в Программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2019 г).

Основной целью прикорма являлось обеспечение повышенных потребностей ребенка с муковисцидозом в энергии и белке, в первую очередь, за счет использования каш промышленного выпуска, сливочного и растительного масел, творога, мясного пюре, которые начинали вводить в питание детей с 4 месячного возраста.

Первыми блюдами прикорма были обогащенные монокомпонентные каши промышленного производства, разведенные сцеженным материнским молоком или адаптированной (специализированной) молочной смесью, которую получал ребенок. В кашу добавляли топленое сливочное масло. Следующим блюдом прикормы были детский творог или мясное пюре, вслед за которыми в питание добавляли овощное пюре, растительное масло, желток. Объемы продуктов и блюд прикорма зависят от возраста и их переносимости (таблица 5.32).

Таблица 5.32

Особенности назначения прикорма детям первого года жизни с муковисцидозом*

Продукты и блюда	Возраст (мес)	Количество (мл, г)
1	2	3
Каша безмолочная	4**	50-180
Сливочное масло	4–5	1-5
Растительное масло	4–5	1-6
Детский творог	4–5	10-50
Мясное пюре*	4,5–5,5	5-70
Желток	5–6	¼-1/2
Овощное пюре*	5–6	50-180

1	2	3
Фруктовое пюре	7	10-100
Сухари, хлеб	7–8	5-10
Детские кисломолочные напитки (кефир, биокефир, йогурт, ряженка)	8–9	50-200
Рыбное пюре	8–9	5-60

* каши, овощное пюре, мясное пюре подсаливают (0,5-1 г соли/сутки).
**с добавлением сцеженного материнского молока, адаптированной (специализированной) молочной смеси, которую получает ребенок

На фоне разработанных нами диетологических методов, включавших поддержку грудного вскармливания, оптимизацию искусственного вскармливания и схемы введения прикорма, у детей первого года жизни отмечена положительная динамика средних Zscores антропометрических показателей: средний показатель Zscore ИМТ/возраст (BAZ) значимо увеличился с -1,6±0,19 до -0,67±0,23 ($p<0,05$) и достиг нормальных возрастных величин за период нахождения в стационаре. Вместе с тем у ряда детей сохранялось сниженные показатели физического развития, однако, за указанный период их антропометрические индексы (BAZ) возросли на 1,15 SD (таблица 5.33).

Таблица 5.33

Основные антропометрические показатели детей с муковисцидозом первого года жизни

Диапазон показателей	Антропометрические индексы (n=51)					
	WAZ (вес/возраст)		HAZ (рост/возрасту)		BAZ (ИМТ/возрасту)	
	1*	2**	1*	2**	1*	2**
M±м	-1,8 ±0,18	-1,24 ±0,32	-1,04 ±0,17	-0,43 ±0,29	-1,6 ±0,19	-0,67 ±0,23
Минимум	-5,49	-4,2	-5,79	-3,98	-6,25	-5,1
Максимум	1,22	1,67	2,84	2,76	1,52	2,02
Me	-0,82	-0,55	-1,23	-0,67	-1,55	-1,22

*- при поступлении; ** - при выписке

Таким образом, научно-обоснованное и правильно организованное лечебное питание детей с муковисцидозом на первом году жизни за счет максимально возможного сохранения грудного вскармливания, использования специализированных смесей для недоношенных детей, в том числе запатентованного способа кормления детей с применением смеси «Нутрилак Пре», а также своевременное назначение высококалорийного и высокобелкового прикорма способствуют улучшению нутритивного статуса пациентов с МВ и облегчают течение заболевания, что повышает качество жизни детей и их семей.

Глава 5.2. Обоснование и разработка новых подходов к организации питания больных с муковисцидозом старше одного года

Традиционные диеты из натуральных продуктов в полной мере не могут обеспечить повышенные потребности больного муковисцидозом в полноценным белке и энергии. Включение в лечебный рацион современных специализированных смесей для энтерального питания в сравнительно небольших объемах позволяет существенно повысить биологическую и пищевую ценность их питания [17]

При поступлении в стационар 174 детям с муковисцидозом старше года, в соответствии с характером заболевания была назначена возрастная стандартная щадящая диета.

Оценка фактического питания показала, что питание было однообразным и дефицитным по качественному составу и по количеству съеденной пищи из-за избирательных пищевых предпочтений и сопутствующих диспептических явлений (снижение аппетита вплоть до анорексии, тошнота, рвота, расстройства стула).

Выявлено, что дети отдавали предпочтения макаронным, кондитерским изделиям, выпечке. Кисломолочные напитки, творог, мясо и рыбу, а также овощи и фрукты многие из них потребляли в недостаточном количестве или совсем отказывались от их приема.

Расчеты фактического питания показали, что оно было разбалансировано по основным пищевым веществам и энергии. Так, установлен значительный дефицит суточного потребления белка - на 22%, жира - на 29%, углеводов - на 40%, энергетическая ценность рационов была снижена на 39% по сравнению с рекомендованными нормами потребления [23], в то время как потребности в указанных нутриентах у этих детей в 1,2 – 1,5-2 раза выше, по сравнению со здоровыми сверстниками [175].

В соответствии с целью настоящей работы было проведено исследование по оптимизации рационов больных с муковисцидозом за счет введения специализированных высококалорийных высокобелковых продуктов на молочной основе, которые дают возможность небольшим их объемом восполнить дефицит важных нутриентов и энергии.

Проспективное наблюдение за пациентами с муковисцидозом, получавшими лечебные продукты на различной основе (цельный и гидролизованный молочный белок) позволило оценить их переносимость, эффективность и разработать рекомендации по использованию указанных смесей для коррекции недостаточности питания различной степени тяжести с помощью различных способов введения смесей (сипинг или ночная гипералиментация через низкопрофильную гастростому).

В исследовании были использованы специализированные смеси: отечественного производства «Нутриэн Пульмо» и 3 зарубежных продукта («Клинутрен Юниор», «Пептамен Юниор», «Пептамен») (таблица 5.34).

Для обезличивания названия продукты были закодированы следующим образом (таблица 5.34).

Таблица 5.34

Название продуктов

Продукты	Производитель, страна	
Продукт №1	Нутриэн Пульмо	ЗАО Инфаприм Россия
Продукт №2	Клинутрен Юниор	Нестле, Швейцария
Продукт №3	Пептамен Юниор	Нестле, Швейцария
Продукт №4	Пептамен	Нестле, Швейцария

Химический состав изучаемых специализированных продуктов энтерального питания представлен в таблице 5.35.

Таблица 5.35

Характеристика специализированных смесей для нутритивной поддержки у больных муковисцидозом (на 100 мл смеси в стандартном разведении)

Показатель	Название продукта			
	Продукт №1	Продукт №2	Продукт №3	Продукт №4
Рекомендуемый возраст	от 3 лет и старше	От 1 до 10 лет	От 1 до 10 лет	От 10 лет и старше
Основа продукта	цельный молочный белок		гидролизат молочного белка	
Белок, г	5,0	3,0	2,9	3,6
Жир, г	8,0	4,0	3,64	3,5
СЦТ, %	48%	17%	56%	70%
ПНЖК, г	1,3	0,59	0,52	0,4
Углеводы, г *в т.ч.*	8,2	13,4	14	11,2
сахароза, г *лактоза, г*	0,5 -	5,3 <0,1	3,1 <0,1	0,9 -
Энергетическая ценность, ккал	125	102	100	90
Осмолярность, мОсм/л	270	330	320	260
Форма выпуска	жидкая, готовая к употреблению смесь	Сухая	сухая	Сухая

Как видно из таблицы 5.35, по своему химическому составу все смеси были высококалорийными, имели повышенное количество легкоусвояемого цельного или гидролизованного белка, жировой состав на 17-70% представлен легкоусвояемыми среднецепочечными триглицеридами,

которые для усвоения не требуют присутствия липазы. Все продукты были безлактозными.

Жидкий продукт №1 для перорального применения был упакован в Tetra Pak по 200 мл, для питания больных через зонд или гастростому использовали упаковки данного продукта по 500/1000 мл в самоспадающихся пакетах.

Продукты №2, №3, №4 представляли собой сухие порошкообразные смеси, упакованные в жестяные банки по 400 г.

Перед назначением специализированных продуктов была проведена их дегустация, в которой приняли участие дети с МВ и их родители. Им предлагалось оценить вкусовые качества смесей: детям старше 6 лет и их родителям по 5-ти балльной системе, детям младше 6 лет - по системе «ест» - «не ест». По результатам дегустации общий средний балл составлял: для продукта №1 - 4,8, для продукта №2 - 4,8, для продукта №3 - 4,7, для продукта №4 - 3,7 (таблица 5.36).

Таблица 5.36

Органолептические характеристики продуктов питания, которые принимали наблюдавшиеся пациенты с муковисцидозом

Параметры оценки	продукт №1	продукт №2	продукт №3	продукт №4
Цвет	молочный	желтоватый, белый, молочный	молочный, светло-желтый	молочный, желтоватый,
Запах	ванили	ванили	ванили	ванили
Консистенция	однородная	однородная	однородная	однородная
Вкус	нейтральный	сладковатый	слегка горьковатый	слегка горьковатый
Растворимость	продукт жидкий	хорошая	хорошая	Хорошая
Общий балл	4,8	4,8	4,7	3,7

Было показано, что смеси на основе цельного белка имели приятные вкусовые свойства, в то время как продукты на основе гидролизованного молочного белка обладали слегка горьковатым вкусом.

Информированное согласие на участие в клиническом исследовании по оценке эффективности обогащенных диет за счет специализированных продуктов питания подписали 80 родителей и 23 пациента старше 14 лет.

Для выполнения научной работы был использован протокол, разработанный в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, одобренный на заседании Локального независимого этического комитета (протокол ЛНЭК №12 от 06.12.2019).

Работа представляла собой проспективное, нерандомизированное, неконтролируемое исследование.

Критериями включения являлись:

- дети обоего пола в возрасте от 1 до 18 лет;
- наличие диагноза «муковисцидоз», установленного в соответствии с Российским Национальным Консенсусом «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», 2019 [27];
- наличие информированного согласия родителей/пациента.

Критериями исключения на всех этапах являлись:

- нежелательные явления во время использования специализированных смесей или отказ от их приема.

Порядок назначения специализированных продуктов

Основными показаниями к назначению продуктов энтерального питания больным муковисцидозом была недостаточность питания (НП) различной степени тяжести и нарушения функционального состояния желудочно-кишечного тракта.

Нутритивную поддержку получали 80 пациентов с муковисцидозом, которые в зависимости от особенностей их нутритивного статуса были распределены на 2 группы:

Группу I составили 26 (32,5%) детей с отсутствием или легкой недостаточностью питания, отсутствием или незначительными диспептическими явлениями.

Группу II составили 54 (67,5%) пациента со средне-тяжелой и тяжелой нутритивной недостаточностью, а также дети, имевшие выраженные гастроинтестинальные нарушения (таблица 5.37).

Таблица 5.37

Характеристика диспептических явлений у детей с муковисцидозом

Симптомы, состояние	I группа (n=26)		II группа (n=54)	
	n	%	n	%
Аппетит: - нормальный - сниженный - анорексия	 22 4 -	 84,6 15,4 -	 8 24 22	 14,8 44,7 40,7
Тошнота, рвота	-	-	22	40,7
Гастроэзофагеальный рефлюкс	-	-	12	22,3
Длительная диарея	-	-	26	48,1
Абдоминальные боли	5	19,2	27	52,9

В таблице 5.38 показано что, из 26 детей с отсутствием или легкой степенью НП 19 (73%) пациентов в качестве нутритивной поддержки получали смеси на основе цельного молочного белка (продукт №1 и продукт №2), остальные 7 (27%) – смеси на основе гидролизата белка (продукт №3, продукт №4).

Пациентам со средне-тяжелой и тяжелой степенью НП (33/62%) чаще назначали смеси на основе гидролизата белка (продукт №3, продукты №4). Остальные дети данной группы (21/38%) получали смеси на основе цельного молочного белка.

Специализированные смеси давали путем сипинга – в качестве напитка медленными глотками из чашки или через соломинку, а также вводили через гастростому (таблица 5.39).

Таблица 5.38

Распределение детей с муковисцидозом, получавших нутритивную поддержку специализированными продуктами в зависимости от возраста и степени недостаточности питаний

Продукт	Группа I(n=26)				Группа II (n=54)			
	Возраст детей (г)				Возраст детей (г)			
	1-3	4-7	8-10	11-17	1-3	4-7	8-10	11-17
№1	-	2	2	2	-	3	4	7
№2	6	4	3	-	3	1	3	-
№3	2	1	2	-	5	5	5	-
№4*	-	-	1	1	-	-	6	12
Всего	8	7	8	3	8	9	18	19

*- продукт №4 в соответствие с инструкцией назначали не ранее 10 лет

Таблица 5.39

Распределение больных с различной степенью нарушения нутритивного статуса в зависимости от вида специализированного продукта и способа его введения

Пациенты	Специализированный продукт				
	основа	методика введения:			
		сипинг (n=64)		гастростома (n=16)	
		n	%	n	%
группа I	цельный молочный белок	19	29,7	-	-
	гидролизованный молочный белок	7	10,9	-	-
группа II	цельный молочный белок	14	21,9	7	44,8
	гидролизованный молочный белок	24	37,5	9	56,2

Как видно из таблицы, большинство 64 (80%) ребенка получали нутритивную поддержку методом сипинга, 16 (20%) пациентам с тяжелой степенью питательной недостаточностью проводили ночную гипералиментацию через гастростому.

Порядок назначения специализированных продуктов

Детям группы I в зависимости от возраста и аппетита продукт вводили в объеме 150-250 мл в 1-2 приема на полдник или перед сном; пациентам группы II – по 200 мл в 2-3 приема, а пациентам, получавшим ночную гипералиментацию – в ночное время по 500-1000 мл с помощью инфузионного насоса со скоростью 50-150 мл/час.

Продолжительность использования специализированных продуктов методом сипинга составляла 25-30 дней. Через баллонную низкопрофильную гастростому нутритивная поддержка проводилась методом ночной гипералиментации, в объеме 500 - 1000 мл смеси. Сроки кормления через гастростому были преимущественно длительными: от 6 мес. до 5 лет.

Специализированные смеси водили в состав стандартной щадящей диеты, дифференцированной по возрасту, которая назначается в клинических

отделениях ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России больным МВ. Оценка квоты белка и энергетической ценности указанной диеты после её обогащения представлена в таблице 5.40.

Таблица 5.40

Биологическая и энергетическая ценность стандартной обогащенной щадящей диеты в сравнении с рекомендуемыми нормами потребления (РНП)

Возрастная группа (лет)	РНП		Дополненное введение (за счет специализированных смесей)		Стандартная обогащенная щадящая диета	
	Белок, г/сутки	ккал/сутки	Белок, г/сутки	ккал/сут	Белок, г/сутки	ккал/сут
1-3	39	1300	11 (27%)	300 (23%)	50	1600
3-7	54	1800	14 (26%)	400 (22%)	68	2200
7-11	63	2100	18 (28%)	500 (24%)	81	2600
11 и старше	77	2550	21 (27%)	600 (24%)	98	3150

Важно отметить, что пациентам с муковисцидозом лечебная диета, обогащенная специализированными продуктами, назначалась на фоне общепринятой терапии, включавшей ферментозаместительную, антибактериальную, муколитическую, кинезитерапию и другие виды симптоматической терапии.

В соответствии с протоколом исследования оценивали:

- переносимость смесей (наличие/отсутствие нежелательных явлений - метеоризм, колики, запоры, изменение частоты и консистенции стула, состояние кожных покровов);
- антропометрические показатели (масса и рост ребенка);
- состав тела (калиперометрия, биоимпедансометрия);
- биохимические показатели (общий белок, альбумин, преальбумин, трансферрин, ферритин, глюкоза).

5.2.1. Оценка эффективности нутритивной поддержки с использованием различных специализированных продуктов больных муковисцидозом старше года

Специализированные лечебные смеси (4 вида) получали 80 детей с муковисцидозом в возрасте от 1 года до 17 лет 11 мес, имевших различную степень тяжести нутритивной недостаточности. В зависимости от вида назначаемого специализированного продукта все дети были разделены на 4 подгруппы. Специализированная смесь давалась в течение 25-30 дней.

Продукт № 1 был назначен 20 больным в возрасте от 3 до 17 лет 11 мес, из них 6 (30%) детей с отсутствием или легкой степенью тяжести недостаточности питания, 14 (70%) больных – с умеренной и тяжелой степенью НП. Тяжелое течение муковисцидоза (ИШ= 32,5 ±1,2) отмечено у 5 (25%) детей, средне-тяжелое течение МВ (ИШ=50,2±1,07) - у 14 (70%) пациентов, легкое течение МВ (ИШ=61,5±2,05) - у 1 (5%) ребенка. У большинства (17, 85%) детей регистрировалась смешанная форма МВ, у остальных (3/15%) пациентов - кишечная форма. Хроническую панкреатическую недостаточность тяжелой степени (уровень панкреатической эластазы-1 <50 Мкг/г) имели 16 (80%) детей, у 4 (20%) - уровень панкреатической эластазы-1 был >200 Мкг/г. В копрограмме отмечалось присутствие нейтрального жира в большом количестве у 12 (60%) детей, в незначительном – у 4 (20%) пациентов.

Методом сипинга ***продукт №1*** получали 15(75%) пациентов, через баллону низкопрофильную гастростому - 5 (25%) больных.

Переносимость ***продукта №1*** детьми с муковисцидозом была удовлетворительной. В начале исследования зафиксированы легкие аллергические реакции у 1 (5%) ребенка, которые быстро купировались антигистаминным препаратом, что в дальнейшем позволило продолжить прием смеси. Побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта отмечено не было.

На фоне нутритивной поддержки выявлена положительная тенденция со стороны основных антропометрических показателей: Z-score ИМТ/возраст (BAZ) вырос в среднем от -1,1 до -0,1, Z-score рост/возраст (HAZ) – от -0,91 до -

0,23, Z-score масса/возраст (WAZ) - от -1,2 до -0,5, что свидетельствует об эффективности проводимой диетотерапии (рисунок 5.18).

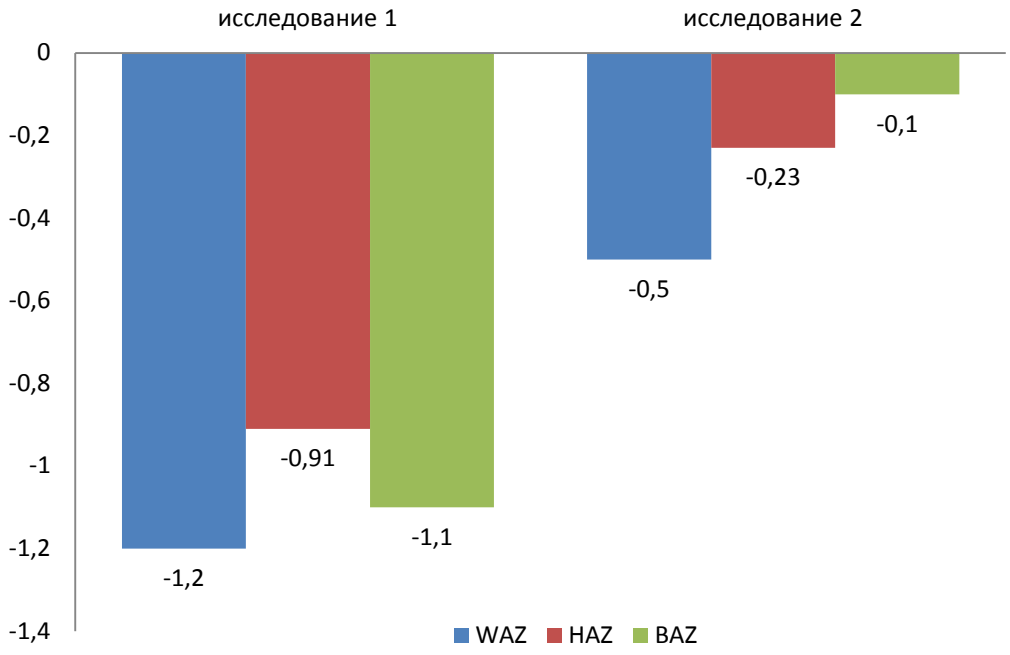


Рисунок 5.18 **Динамика антропометрических показателей у детей с МВ, получавших продукт №1**

Важным показателем эффективности проводимой диетотерапии являлась положительная динамика данных калиперометрии (таблица 5.41).

Таблица 5.41

Динамика показателей калиперметрии у детей с муковисцидозом, получавших продукт № 1

Показатели	Исследование 1*	Исследование 2**	P
КЖСТ (мм)	6,34±1,34	8,67±1,16	$p_{2,1}<0,05$
окружность плеча (см)	19,39±1,12	21,08±0,82	$p_{2,1}=0,05$
окружность мышц плеча (мм)	17,26±0,91	19,5±0,87	$p_{2,1}<0,05$

В данной таблице, и таблицах 5.43, 5.45 и 5.47

*- до назначения продукта, **на фоне использования продукта

На фоне использования специализированного ***продукта №1*** прибавка массы тела у детей в зависимости от возраста колебалась от 350 до 800 г.

Уровень глюкозы был стабильным и составлял 4,79±0,18ммоль/л в начале исследования, 4,85±0,15 ммоль/л по его окончании. Показатели, характеризующий белковый обмен, оставались в пределах референсных значений на протяжении всего периода наблюдения. При этом отмечалось статистически значимое повышение концентрации общего белка ($p < 0,05$), преальбумина ($p < 0,005$) и трансферрина сыворотки крови ($p < 0,05$) - таблица 5.42.

При анализе копрограммы отмечено уменьшение нейтральных жиров кале у 12 (60%) пациентов, у 7 (35%) детей - их количество осталось неизменным и только у 3 (15%) отмечалась незначимое увеличение нейтрального жира. Положительная динамика в копрограмме может быть связана с тем, что в составе продукта половина жирового компонента представлена легкоусвояемыми среднецепочечными триглицеридами.

Таблица 5.42

Динамика биохимические показатели у детей с муковисцидозом, получавших *продукт № 1* (n= 20)

Показатель	Исследование 1*	Исследование 2**	Референсные значения	P
Общий белок (г/л)	67,58±0,9	71,5±1,2	60-80	$p_{2,1}<0,05$
Альбумин(г/л)	42,1±2,0	42,6±1,8	38-54	$p_{2,1}>0,05$
Трансферрин (мг/дл)	282,15±15,2	320,55±19,44	203-360	$p_{2,1}<0,05$
Преальбумин (мг/л)	215,9±20,1	265,1±12,3	150-400	$p_{2,1}<0,005$
Глюкоза (ммоль/л)	4,79±0,18	4,82±0,15	3,3-5,5	$p_{2,1}>0,05$

В данной таблице, и таблицах 5.44, 5.46 и 5.48

*-до назначения продукта, **на фоне использования продукта

Необходимо отметить разнообразие и удобство упаковки продукта №1: тетрапаки по 200 для сипинга и самоспадающиеся пакеты объемом 500 и 1000 мл, что позволяет легко использовать готовую к употреблению смесь у пациентов, получающих ее через гастростому.

Продукт № 2 получили 20 детей, в возрасте от 1 года до 10 лет, из них 13 (65%) - с легкой степенью тяжести недостаточности питания, 7 (35%) больных – со средне-тяжелой и тяжелой степенью НП.

Тяжелое течение муковисцидоза (ИШ= 34,24±1,97) отмечено у 4 (20%) детей, средне-тяжелое течение МВ (ИШ=49,=53±1,76) - у 12 (60%) пациентов, легкое течение МВ (ИШ=61,5±2,05) - у 4 (20%).

Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени установлена у 15 (75%) пациентов, у остальных 5 (25%) детей панкреатической недостаточности выявлено не было.

В копрограмме большинства (16/80%) пациентов отмечено присутствие значительного количества нейтральных жиров, у 3 (15%) детей они выявлялись в небольшом количестве, у 1 (5%) ребенка - не обнаруживались.

Методом сипинга ***продукт №2*** получали 18 (90%) пациентов с муковисцидозом, через низкопрофильную гастростому - 2 (10%) ребенка с умеренной и тяжелой степенью НП.

Продукт №2 удовлетворительно переносился, не было зафиксировано ни одного случая отказа от его приема, а также аллергических реакций и диспептических расстройств.

Прием изучаемого продукта сопровождался положительной динамикой основных антропометрических показателей: Z-score ИМТ/возраст (BAZ) вырос в среднем от -1,81 до -0,57, прирост является статистически значимым (t-критерии Стьюдента = 2,134, p=0,05) Z-score рост/возраст (HAZ) от -0,91 до -0,33, а Z-score масса/ возраст вырос от -1,12 до -0,57. Обращает на себя внимание, что через 30 дней после приема исследуемого продукта средние значения всех показателей находились в пределах средневозрастных интервалов (рисунок 5.19).

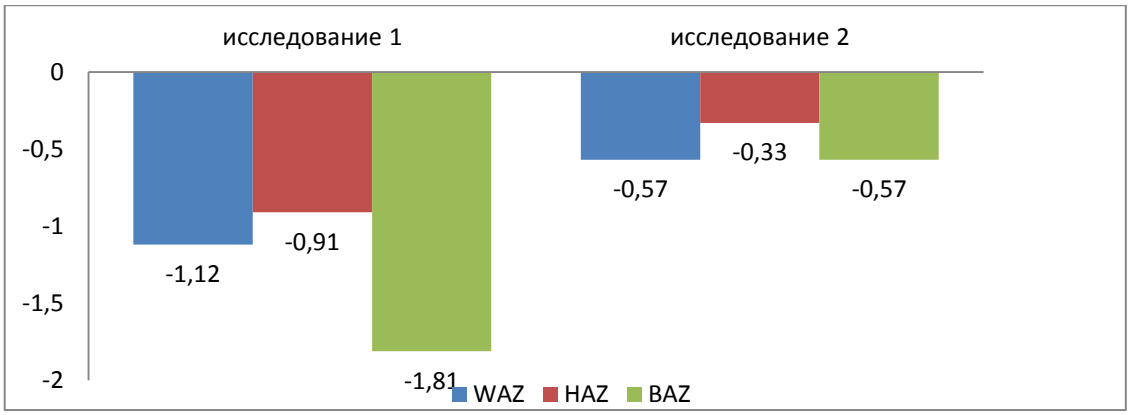


Рисунок 5.19 **Динамика антропометрических показателей детей с муковисцидозом, получавших продукт №2**

По данным калиперометрии отмечалась положительная динамика, выражающаяся в увеличении КЖСТ и окружности мышц плеча, которая была статистически значима (p <0,05 и p <0,01 соответственно) (таблица 5.43).

Таблица 5.43

Динамика показателей калиперметрии у детей с муковисцидозом, получавших продукт № 2

Показатели	Исследование 1*	Исследование 2**	P
КЖСТ (мм)	7,34±1,47	8,96±1,59	$p_{2,1}$<0,05
Окружность плеча (см)	19,3±1,73	20,5±1,56	$p_{2,1}$=0,05
Окружность мышц плеча (мм)	16,97±1,4	17,6±1,22	$p_{2,1}$ <0,01

При стабильных показателях уровня общего белка и альбумина отмечено повышение концентрации трансферрина и преальбумина, которые были статистически значимы (p<0,01). Уровень глюкозы значимо не изменялся и находился в пределах референсных значений (таблица 5.44).

Таблица 5.44

Динамика биохимические показатели у детей с муковисцидозом, получавших продукт №2 (n= 20)

Показатель	Исследование 1*	Исследование 2**	Референсные значения	P
Общий белок (г/л)	72,58±2,35	72,18±2,19	60-80	$p_{2,1}$>0,05
Альбумин (г/л)	44,34±1,69	44,36±1,2	38-54	$p_{2,1}$>0,05
Трансферрин (мг/дл)	289,11±13,1	320,55±21,44	203-360	$p_{2,1}$<0,01
Преальбумин (мг/л)	213,8±24,9	267,2±13,7	150-400	$p_{2,1}$<0,01
Глюкоза (ммоль/л)	4,77±0,14	4,9±0,15	3,3-5,5	$p_{2,1}$>0,05

При повторной оценке копрограммы было отмечено, что у 9 (45%) пациентов количество нейтральных жиров уменьшилось, у 6 (30%) детей их количество осталось неизменным и только у 5 (25%) отмечалось незначительное увеличение.

Клиническая эффективность ***продукта №3*** оценена у 20 детей в возрасте от 1 года до 10 лет, из них 15 (75%) пациентов было с легкой степенью тяжести недостаточности питания, 5 (25%) больных имели умеренную и тяжелую степень НП. В данной группе более, чем у половины (13/65%) детей, отмечено среднее-тяжелое течение муковисцидоза (ИШ=53,2±1,04), у 7 (35%) пациентов - легкое течение МВ (ИШ=61,5±2,05). У большинства (16/80%) детей регистрировалась смешанная форма МВ, у 4 (20%) – преимущественно кишечная форма. Тяжелая хроническая панкреатическая недостаточность диагностирована у 17 (85%) пациентов.

Методом сипинга смесь получали 17 (85%) пациентов, из них 15 детей с легкой недостаточностью питания и 2 ребенка с умеренной НП. Гипералиментация через баллоную низкопрофильную гастростому проводилась 3 (15%) детям со средне-тяжелой и тяжелой степенью НП.

В начале исследования из-за специфического вкуса продукта 3 (15%) пациента пили его неохотно, в дальнейшем один ребенок отказался от его приема. Остальные 19 (95%) больных продолжили участие в исследовании.

На фоне использования продукта у 7 (37%) детей с учащенным разжиженным стулом сократилась его частота, консистенция стала более оформленной, у остальных пациентов характер стула не изменился, дефекация отмечалась 1-2 раза в сутки.

За время наблюдения отмечено повышение Z-score ИМТ/возраст (BAZ) в среднем -0,68 до 0,45, показатель Z-score рост/возраст (HAZ) увеличился от -1,19 до -0,45, Z-score масса/возраст (WAZ) вырос в среднем от -1,23 до -0,36. Данные изменения являются статистически значимы (t-критерий Стьюдента =2,05, p=0,05) (рисунок 5.20).

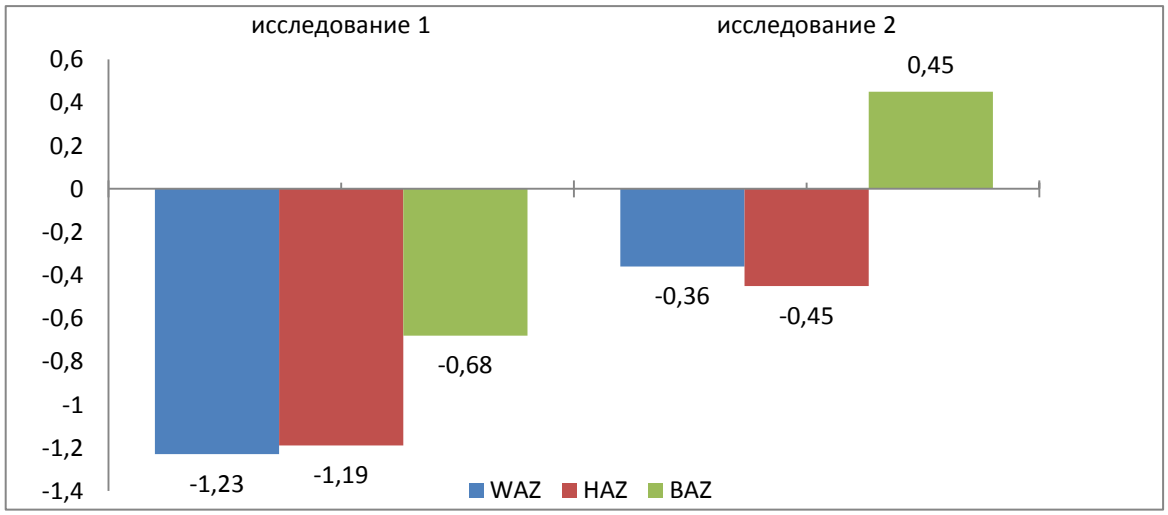


Рисунок 5.20 **Динамика антропометрических показателей детей с муковисцидозом, получавших продукт №3**

Обследование методом калиперометрии показало значимую положительную динамику всех изучаемых показателей (таблица 5.45).

Таблица 5.45

Динамика калиперметрии у детей с муковисцидозом, получавших продукт № 3

Показатели	Исследование 1*	Исследование 2**	P
КЖСТ (мм)	5,38±0,58	7,58±0,67	$p_{2,1}<0,005$
окружность плеча (см)	16,68±0,98	18,76±0,97	$p_{2,1}<0,05$
окружность мышц плеча (мм)	14,96±0,93	16,8±0,94	$p_{2,1}<0,05$

В зависимости от возраста детей с МВ прибавка массы тела колебалась от 350 грамм до 1200 грамм.

За время применения ***продукта №3*** отмечалась значимая тенденция к снижению уровня глюкозы в пределах референсных значений ($p<0,05$), повышение преальбумина и трансферрина ($p<0,01$), отсутствие значимой динамики общего белка и альбумина. Следует отметить, что все показатели находились в пределах референсных значений в течение всего периода наблюдения (таблица 5.46).

Таблица 5.46

Динамика биохимические показатели у детей с муковисцидозом, получавших продукт №3 (n= 20)

Показатель	Исследование 1*	Исследование 2**	Референсные значения	P
Общий белок (г/л)	74,82±1,74	72,5±2,83	60-80	$p_{1,2}>0,05$
Альбумин (г/л)	44,34±1,86	41,87±2,47	38-54	$p_{2,1}>0,01$
Трансферрин (мг/дл)	249,65±27,25	287,95±24,09	203-360	$p_{2,1}<0,01$
Преальбумин (мг/л)	202,83±10,1	219,1±4,61	150-400	$p_{2,1}<0,01$
Глюкоза (ммоль/л)	4,61±0,26	4,34±0,14	3,3-5,5	$p_{2,1}<0,05$

Продукт №4 получили 20 детей в возрасте от 10 до 17 лет 10 мес, из них 2 (10%) пациента имели легкую степень НП, 18 (90%) больных - умеренную и тяжелую степень НП. Тяжелое течение МВ (ИШ= 31,24±0,75) отмечено у 6 (30%) детей, средне-тяжелое течение МВ (ИШ=45,89±1,13) - у 12 (60%), легкое течение МВ (ИШ=59,45±1,65) - у 2 (10%) больных. У всех детей была

диагностирована хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени, по поводу которой они получали большие дозы панкреатических ферментов (в среднем 8320 ±1650 МЕ/кг/сут).

При поступлении в отделение в копрограмме большинства (17/85%) детей отмечалось значительное количество нейтральных жиров, у 3 (15%) пациентов они отсутствовали.

Во время дегустации было отмечено, что ***продукт №4*** имел неприятный горьковатый вкус. Это вызывало определенные негативные реакции у пациентов и их родителей. В связи с чем, проводились совместные консультации диетолога и психолога, в ходе которых подчеркивались особые преимущества данного вида питания и необходимость его применения, что в последующем послужило основанием к приему продукта всеми пациентами.

Методом сипинга смесь получали 14 (70%) пациентов, через баллонную низкопрофильную гастростому 6 (30%) детей.

На фоне использования продукта у 16 (80%) детей были отмечены положительные изменения в копрограмме в виде снижения количества нейтрального жира.

При анализе антропометрических показателей установлено, что на фоне диетотерапии имело место уменьшение степени выраженности недостаточности питания (в среднем показатель Z-score рост/возраст (HAZ) вырос от -1,93 до -0,85, Z-score ИМТ/возраст (BAZ) от -2,51 до -1,46). Были получены достоверные различия (t-критерий Стьюдента) между значениями HAZ и BAZ в начале и в конце исследования ($p<0,05$) (рисунок 5.21).

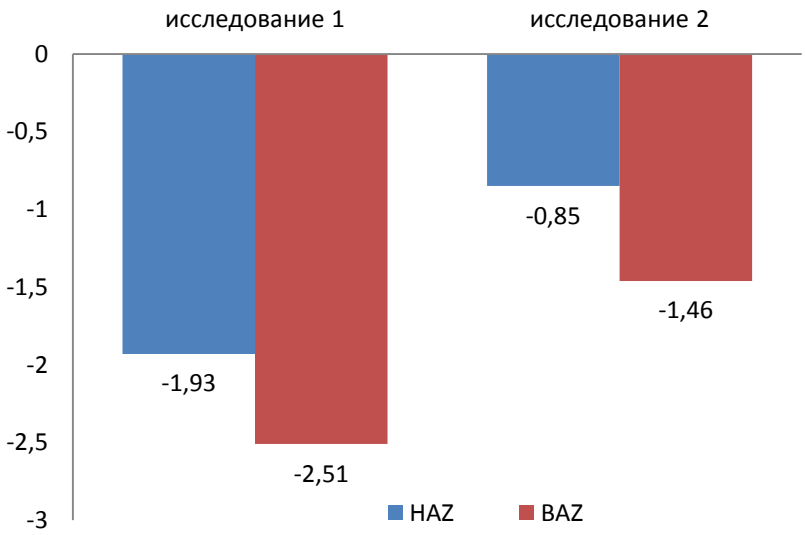
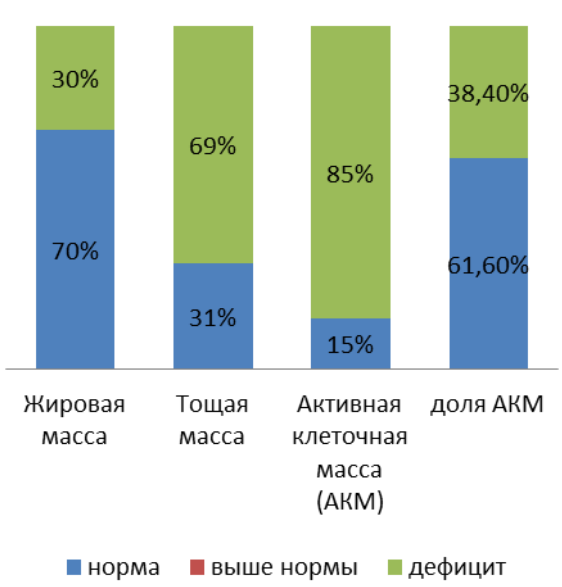
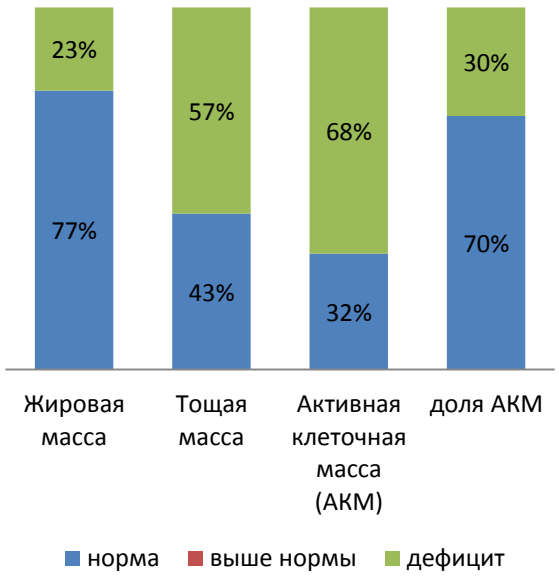


Рисунок 5.21 Динамика антропометрических показателей детей с муковисцидозом, получавших ***продукт №4***

В процессе исследования у всех детей данной группы с помощью биомпедансного анализа был оценен состав тела до и после назначения продукта №4. Отмечено, что изначально у большинства (14/70%) детей жировая масса находилась в пределах нормы, в тоже время тощая масса была в дефиците у 15 (75%) пациентов. На фоне проводимой нутритивной поддержки отмечено увеличение числа детей с нормальной тощей массой тела с 25% до 43% при этом Z-score данного показателя увеличился с -2,09±0,87 до -0,76±0,75. Число пациентов со сниженным показателем Z-score активной клеточной массы <-1, свидетельствующем о дефиците белкового компонента в питании, к концу исследования снизилось с 85% до 68% за счет увеличения потребления белка и энергии со специализированным продуктом (рисунок 5.22).



Биоимпедансометрия до приема продукта №4



Биоимпедансометрия на фоне приема продукта №4

Рисунок 5.22 **Динамика показателей биоимпедансметрии у детей с муковисцидозом, получавших продукт №4**

Отмечено увеличение таких изучаемых показателей калиперометрии, как КЖСТ и окружность плеча, указанная динамика была статистически значима (p >0,05) (таблица 5.47).

Таблица 5.47

Динамика показателей калиперметрии у детей с муковисцидозом, получавших продукт № 4

Показатели	Исследование 1*	Исследование 2**	P
КЖСТ (мм)	7,57±1,15	9,15±1,26	$p_{2,1}$<0,05
окружность плеча (см)	22,25±0,75	23,12±0,76	$p_{2,1}$<0,05
окружность мышц плеча (мм)	19,8±0,75	20,31±0,75	$p_{2,1}$ >0,05

Прибавка массы тела детей с МВ в зависимости от возраста колебалась в пределах от 500 грамм до 1500 грамм.

При оценке биохимических показателей установлено статистическое достоверное повышение концентраций трансферрина ($p<0,05$) и преальбумина ($p<0,05$) и снижение уровня глюкозы ($p<0,05$) в рамках референсных значений (таблица 5.48).

Таблица 5.48

Динамика биохимические показатели у детей с муковисцидозом, получавших *продукт №4* (n= 20)

Показатель	Исследование 1*	Исследование 2**	Референсные значения	P
Общий белок (г/л)	77,53±1,33	77,47±0,8	60-80	$p_{2,1>0,05}$
Альбумин(г/л)	39,37±0,93	40,36±0,79	38-54	$p_{2,1>0,05}$
Трансферрин (мг/дл)	264,6±13,67	310±15,5	203-360	$p_{2,1<0,05}$
Преальбумин (мг/л)	151,2±15,38	240,6±11,46	150-400	$p_{2,1<0,05}$
Глюкоза (ммоль/л)	4,78±0,56	4,65±0,43	3,3-5,5	$p_{2,1<0,05}$

Клинический пример: *Мальчик, 15.5 лет, диагноз: муковисцидоз [генотип: W1282X/W1282X], легочно-кишечная форма, тяжёлое течение. Хронический обструктивный бронхит. Распространённые бронхоэктазы обоих лёгких. ДН 2 степени. У ребёнка отмечались обострения хронического бронхолегочного процесса по пневмоническому типу до 5 раз в год, в посеве мокроты высевалась Pseudomonas aeruginosa (обычная и мукоидная форма). Функция внешнего дыхания снижена: ОФВ1 в пределах 40%. Масса тела пациента- 33 кг, рост = 149 см, ИМТ=14,9, BAZ=-3,02 (нутритивная недостаточность умеренной степени тяжести). Аппетит резко снижен, крайне избирательный.*

Мальчик согласился участвовать в исследовании и получал в течение 25 дней специализированный продукт №4 на основе гидролизата молочного белка по 200 мл х 2 раза в день на полдник и перед сном, что обогатило его суточный рацион на 15,6 г белка и 400 ккал.

Ребенок охотно принимал рекомендуемое количество смеси методом сипинга, выпивал её полностью. Аллергические реакции и диспептические расстройства отмечены не были.

За время наблюдения отмечалось улучшение самочувствия и общего состояния ребенка, повышение аппетита, нормализация стула. Прибавка в массе тела составила 1,5 кг, ИМТ увеличился до 16,1, уровень BAZ поднялся до -2,01. Окружность плеча возросла на 2 см (от 20,3 до 22,21см), что свидетельствовало об увеличении мышечной массы. Уровень функции внешнего дыхания (ОФВ1) увеличился до 60%.

В составе тела отмечался небольшой прирост жировой массы (Z-score от-0,6SD до -0,302 SD) и мышечной массы тела (Z-score от -3,53 SD до -2,58 SD), так же вырос уровень активной клеточной массы (Z-score от -3,817 SD до -3,124 SD).

Включение в состав комплексной терапии ребенка с муковисцидозом специализированного продукта на основе гидролизата белка позволило улучшить его общее состояние, функцию внешнего дыхания и оптимизировать нутритивный статус.

В целом, на фоне включения в состав лечебных рационов пациентов с муковисцидозом специализированных высококалорийных, высокобелковых безлактозных продуктов на основе цельного или гидролизованного молочного белка отмечена положительная динамика средних Z- scores антропометрических показателей у детей старше 1 года. Так, средний показатель Z score ИМТ/возраст значимо увеличился с -1,6±0,19 до -0,67±0,23 ($p<0,05$) за 30 дней получения указанных продуктов. Полностью устранить нутритивную недостаточность удалось у 3 (4%) пациентов ($p <0,05$), у 3 (4%) умеренная недостаточность питания перешла в легкую степень, у 5 (6,3%) тяжелая НП - в умеренную степень ($p <0,001$).

Однако, у 15 (19%) детей из общего числа больных (79 пациентов) сохранялась тяжелая степень недостаточности питания при увеличении средних значений показателей BAZ на 1,15 SD ((таблицы 5.49 и 5.50).

Таблица 5.49

Динамика средних значений антропометрических показателей детей с муковисцидозом старше 1 года.

Диапазон показателей	Антропометрические индексы (n=79)					
	WAZ (вес/возраст)		HAZ (рост/возрасту)		BAZ (ИМТ/возрасту)	
	1*	2**	1*	2**	1*	2**
М±м	-1,18±0,36	-0,45±0,31	-1,34±0,29	-0,42±0,28	-1,05±0,24	-0,57±0,31
Минимум	-3,61	-2,14	-3,78	-3,07	-3,4	-2,84
Максимум	0,87	2,0	1,44	1,62	1,41	2,49
Me	-0,91	-0,41	-1,12	0,29	-1,12	-0,89

*1- исследование до назначения продукта; **2 – через 30 дней на фоне приема продукта

Таблица 5.50

Динамика распределения детей по степени тяжести недостаточности питания до и через 30 дней применения специализированных смесей

Степень тяжести недостаточности питания	число детей (n=79)				p
	до		после		
	n	%	n	%	
отсутствие	-	-	3	3,8	
легкая	36	45,6	41	51,9	p<0,05
средняя	23	29,1	20	25,3	p=0,026
тяжелая	20	25,3	15	19	p<0,001

Таким образом, результаты исследования показали, что все исследуемые продукты оказывали благоприятное воздействие на нутритивный статус пациентов с МВ, что проявлялось полным устранением недостаточности питания или уменьшением тяжести ее проявлений. Результатом нутритивной поддержки явилось значимое увеличение кожно-жировой складки над трицепсом и окружности мышц плеча, что свидетельствует о благоприятном нарастании мышечной массы.

На эффективность специализированного продукта влияет не только характер легкоусвоеямого молочного белка (цельный или гидролизованный), но и наличие в составе смеси высокого содержания среднецепочечных триглицеридов, отсутствие лактозы и минимальное содержание/отсутствие сахарозы, что значительно облегчает процессы пищеварения и всасывания нутриентов, способствуя максимальному усвоению питания, что чрезвычайно важно для детей с хронической панкреатической недостаточностью, гастроинтестинальными расстройствами, нарушением толерантности к глюкозе и лактазной недостаточностью, которые нередко сопровождают течение МВ.

Изучаемые биохимические показатели, характеризующие белковый обмен, у детей с муковисцидозом оставались в пределах референсных значений. Однако концентрации преальбумина и трансферрина на фоне приема продуктов энтерального питания независимо от их основы

продемонстрировали значимую положительную динамику в сторону увеличения и приближения к верхним границам нормы.

Важно подчеркнуть сохранение стабильного уровня глюкозы крови у детей с МВ на всем протяжении исследования.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о высокой клинической эффективности диетотерапии с использованием исследованных высококалорийных высокобелковых смесей для энтерального питания у детей с муковисцидозом, осложненным нутритивной недостаточностью.

Поскольку изучаемые специализированные смеси имеют специфический вкус, особенно смеси на основе гидролизованного белка, которым присущ горьковатый привкус, использование их в питании больных детей требует предварительной психологической подготовки для позитивного настроя как детей, так и их родителей, на прием новых продуктов.

5.2.2. Возможность использования метода ночной гипералиментации для нутритивной поддержки детей с муковисцидозом

Представляло большой интерес изучить возможность и безопасность использования нового способа введения специализированной смеси детям со сниженным аппетитом вплоть до анорексии, нарушением пищевого поведения, выраженными расстройствами нутритивного статуса, тяжелой хронической панкреатической недостаточностью.

С этой целью на базе пульмонологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России впервые у детей с муковисцидозом был использован способ ночной гипералиментации через баллонную низкопрофильную гастростому. В качестве нутритивной поддержки применялись высококалорийные высокобелковые безлактозные смеси на основе как цельного, так и гидролизованного молочного белка.

Показаниями к проведению ночной гипералиментация являлось наличие одного и более условий:

- тяжелое течение муковисцидоза;

- снижение Z-scores антропометрических показателей <- 2
- отсутствие эффекта от проводимой диетотерапии путем дополнительного питания/сипинга;
- отсутствие прибавки в росте и массе тела в течение последнего года.

Перечисленным критериям отвечали 43 ребенка, имевшие выраженную недостаточность питания, из них у 24 (55,8%) больных Z-scores ИМТ/возраст (BAZ) был в диапазоне от -2 до -3SD, у 19 (44,2%) этот показатель находился на уровне ниже -3SD.

Предварительно родителей информировали о возможных побочных явлениях при установке гастростомы и о сложностях, которые могут возникнуть при ночном введении питательной смеси.

Из-за отказа родителей или детей (нежелание, опасение осложнений) гастростомия была проведена только 16 (39%) пациентам старше 1 года. Все родители и дети старше 14 лет подписали информированное согласие на участие в исследовании. Анторопометрические показатели больных с муковисцидозом перед постановкой низкопрофильной гастростомы представлены в таблице 5.51.

Таблица 5.51

Антропометрические показатели детей с муковисцидозом до постановки гастростомы

Показатели	WAZ (n=5)	HAZ (n=16)	BAZ (n=16)
Среднее	-1,65± 0,19	-1,167± 0,28	-3,51± 0,41
Минимум	-2,03	-2,46	-5,26
Максимум	-1,36	-0,58	-1,29

Как видно из таблицы 5.51 средние показатели BAZ детей с МВ до постановки гастростомы были низкими и колебались в пределах от -5,26 до -1,29SD, что свидетельствовало о наличии у них НП разной степени тяжести.

У всех пациентов муковисцидоз протекал в тяжёлой форме, оценка по шкале Швахмана-Брасфильда составляла в среднем 34±3,56 балла, обострения

бронхолегочного процесса наблюдалось ежегодно в среднем по 5,33±1,36 раз, варьируя от 2 до 12 раз в год.

В микробиологических анализах посева мокроты (или фарингo-трахеального аспирата) детей с МВ обильный рост Pseudomonas aeruginosa был выявлен у 11 (68,8%) пациентов, из них у 4 (36,4%) детей – обычной формы, у 7 (63,6%) больных - мукоидной. У 4 (25%) пациентов отмечен рост Staphylococcus aureus, у 1 (6,3%) – Achromobacter xylosoxidans.

Функция внешнего дыхания в пределах нормы (>80%) находилась только у 3 (18,8%) детей в возрасте младше 7 лет, у которых по данным КТ не было выявлено изменений в легких. У 7 (43,8%) детей отмечались нарушения ФВД средней степени тяжести (ОФВ1 = 55-80%). Показатель ОФВ1 был на уровне ≤ 50% установлен у 6 (37,5%) детей, у одного ребенка 13,6 лет ОФВ1 = 24%, что оценивалось как экстремально низкий показатель.

Изменения на КТ в виде множественных распространённых бронхоэктазов отмечены у 14 (87,5%) больных МВ, у 4 (25%) детей выявлены буллы разных размеров и локализации, у 1 пациента была проведена эмболизация сосудов по поводу лёгочного кровотечения. На интермиттирующем кислородном обеспечении находилось 4 (25%) ребенка.

Кинезитерапию не выполняли подавляющее большинство (14/90%) детей, у них же отмечен низкий уровень физической активности. Остальные 2 (12,5%) ребенка были физически малоактивны и нерегулярно проводили кинезитерапию с дыхательной гимнастикой.

У большинства (12/75%) больных аппетит был значительно снижен (дети съедали небольшой объем пищи, продукты и блюда подбирали избирательно, каждый приём пищи занимал продолжительный период времени - до 60 минут). У 4 (25%) детей, несмотря на хороший аппетит, объём энергопоступления был ниже возрастной потребности.

Все пациенты в плановом порядке перед постановкой баллонной низкопрофильной гастростомы были проконсультированы клиническим психологом и диетологом.

Психологом отмечено, что все больные и их родители были подвержены депрессии и жаловались на плохое самочувствие. У детей отсутствовал интерес к школьным занятиям, отмечены апатия и безразличие к окружающей обстановке. Направленность психологического статуса оценена, как психологическое угнетение.

Консультация диетолога была направлена на убеждение родителей и детей в необходимости коррекции питания за счет дополнительного введения специализированных смесей путем ночной гипералиментации, как единственного на данный момент эффективного метода вывода ребенка из состояния белково-энергетической недостаточности.

Для безопасного и эффективного функционирования баллонной низкопрофильной гастростомы были разработаны следующие правила:

- в первые 5 дней после установки гастростомы необходимо наблюдение хирурга;
- возникающие местные побочные явления не должны являться причиной для удаления гастростомы и отказа от ночной гипералиментации; при технически правильно установленной гастростоме в первые дни возможно появление местных побочных явлений (боль, подкожная эмфизема), которые устраняются с помощью анальгетиков и выжидательной тактики;
- местная воспалительная реакция на коже вокруг стомы не требует экстренного вмешательства и при тщательном уходе быстро нивелируется; это реакция обусловлена особенностями заболевания: выделением высоко-концентрированного солёного пота вокруг стомы;
- введение специализированных смесей энтерального питания начинается с 4-5 дня после установки стомы, с малых количеств, при отсутствии местных осложнений вокруг стомы; так как раннее введение смеси может вызвать боль, вздутие живота и диспепсию;
- базисная терапия у пациентов с МВ при проведении ночной гипералиментации должна продолжаться в полном объёме согласно Клиническим рекомендациям «Кистозный фиброз (муковисцидоз)», 2021 [Клин рек МВ 2021].

После установки гастростомы MIC-KEY (Kimberly-Clark/HALYARD/AVANOS) местные побочные явления были зарегистрированы у 7 (43,8%) из 16 пациентов: у 3 (18,8%) детей на 1-3 день появилась подкожная эмфизема, которая распространялась вокруг стомы. В этом случае совместно с хирургами была применена выжидательная тактика и проблема разрешилась самостоятельно в течение 3-5 дней.

На 1-3 сутки после гастростомии 4 (25%) дети стали жаловаться на боли разной интенсивности в послеоперационной области, которые купировались на фоне приема анальгетиков и спазмолитиков.

Из-за сильного кашля на 7 сутки у ребенка 13,6 лет с кислородозависимостью и выраженной НП (BAZ = -5,3) отделился один из крепежей гастростомы, поэтому ночная гипералиментация была начата только на 14 сутки с момента установки гастростомы (таблица 5.52).

Таблица 5.52

Проблемы, возникшие после установки баллонной низкопрофильной гастростомы у наблюдаемых детей с муковисцидозом

№	Сроки появления побочных реакций		Тактика ведения
	местная боль	подкожная эмфизема	
1	на 1 сутки	-	Анальгетики
2	на 1 сутки	-	выжидательная тактика, аналгетики
3	на 2 сутки	-	Спазмолитики
4	на 3 сутки (до 14 сут)	-	местная обработка, аналгетики
5	-	на 2 сутки	выжидательная тактика, аналгетики
6	-	на 3 сутки	выжидательная тактика
7		на 5 сутки (в течение 5 дней)	выжидательная тактика

Важно отметить, что, несмотря на отдельные проблемы, возникшие у пациентов после установки гастростомы, всем детям удалось сохранить ее в рабочем состоянии, что позволило успешно проводить ночную гипералиментацию.

Специализированная высококалорийная высокобелковая смесь вводилась в низкопрофильную гастростому в ночное время в течение 6–8 часов с помощью инфузионного насоса. Объем смеси колебался в зависимости от возраста от 500 мл до 1000 мл, что составляло 1/3-1/2 рассчитанной необходимой возрастной потребности в белке и калориях.

В первые 10-14 дней после начала энтерального питания исходная скорость введения питательной смеси составляла 50 мл/час, при хорошей переносимости её увеличивали до 100–150 мл/час до достижения необходимого по расчетам объема.

Заместительная ферментная терапия проводилась препаратом панкреатина в виде минимикросфер из расчета 2000-2500 ЕД по липазе на 1 г жира в смеси, который давался перорально в 2 приема: перед началом и в середине ночной гипералиментации (через 3–4 часа после начала введения)

Ночное кормление сочеталось с обычным дневным питанием. В ряде случаев пациенты днем получали дополнительное болюсное (порционное) кормление смесью через гастростому в объеме 200-400 мл.

Эффективность ночной гипералиментации у больных с муковисцидозом

Продолжительность ночной гипералиментации у детей с муковисцидозом через баллонную низкопрофильную гастростому в среднем составила 35,3 месяца и колебалась от 2 недель до 60 месяцев (таблица 5.53).

Как видно из таблицы 5.53, *ночная гипералиментация в подгруппе «*а» продолжалась менее 6 месяцев у 4 (25%) детей. После выписки из стационара, где в течение 2 недель 2 ребенка получали энтеральное питание через гастростому, в домашних условиях их родители не смогли справиться с уходом

за стомой, в связи с чем данный метод питания был прекращен и пациенты выбыли из исследования (рисунок 5.23, *ребенок 1 и ребенок 2*).

Таблица 5.53

Продолжительность ночной гипералиментации через баллонную низкопрофильную гастростому у детей с муковисцидозом

Подгруппа	Длительность ношения гастростомы (в мес)	Число детей (n=16)	
		n	%
a	менее 6 мес	4	25
b	7 -12 мес	4	25
c	13 – 24 мес	3	18,7
d	25 – 60 мес	5	31,3

Пациент 5-ти лет имел преимущественно кишечные симптомы МВ, тяжелое течение (по шкале Швахмана-Брасфильда 39 баллов; ОФВ1=78%) У него в течение двух предыдущих лет отсутствовали какие-либо прибавки в массе тела и росте, Z-scores были низкими: BAZ =-2, WAZ =-2,03, HAZ=-1,05 Несмотря на выраженную эффективность проводимой гипералиментации (положительная динамика антропометрических индексов: BAZ =+ 0,22, WAZ =-0,26, улучшение психо-эмоционального состояния, активное подключение к занятиям кинезитерапией и спортом) через 5,5 месяцев родители ребенка из-за страха развития у него ожирения отказались от дальнейшего введения специализированной смеси через гастростому (рисунок 5.23 *ребенок 3*).,

Ребенок с МВ в возрасте 6 лет с тяжелой нутритивной недостаточностью в течение 6 месяцев получал питание через гастростому. Ночная гипералиментация оказалась высокоэффективной: за указанный промежуток времени отмечено значительное улучшение нутритивного статуса и увеличение BAZ с -2,5 до -0,85 (нормальные значения), в связи, с чем ребенок был переведен на энтеральное питание методом сипинга (рис. 5.23, *ребенок 4*).

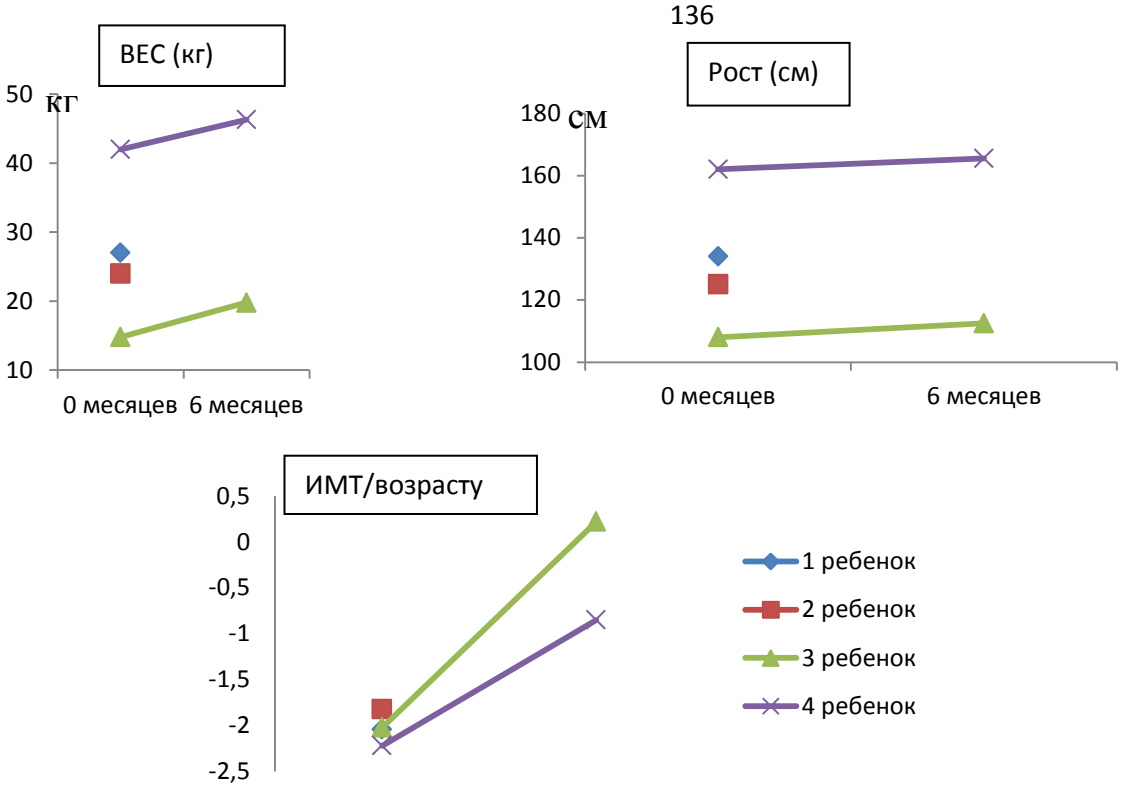


Рисунок 5.23 **Динамика антропометрических индексов у детей с муковисцидозом подгруппы «a» на фоне использования ночной гипералиментации.**

В подгруппе «b» *ночная гипералиментация* продолжалась от 7-12 месяцев у 4 детей. За указанный период Z-scores антропометрических показателей всех детей увеличились: средние значение индекса масса тела/возраст (WAZ) вырос более, чем на 1,5 SD, индексов рост/возраст (HAZ) и ИМТ/возраст (BAZ) – более, чем на 0,5 SD (рисунок 5.24).

Девочка 6 лет 3 мес с тяжелым течением МВ и выраженной белково-энергетической недостаточностью получала питание через гастростому в течение 12 месяцев. За предшествующий установке гастростомы год пациентка потеряла 2,8 кг и Z-score ИМТ/возраст у неё был равен -2,0 SD. За период проведения ночной гипералиментации девочка прибавила в весе 5 кг, при этом индекс BAZ повысился до +0,19SD. Однако уровень ОФВ1 увеличился незначительно (до 58%) (рисунок 5.24, *ребенок 5*).

Ребенок 9 лет получал питание через гастростому в течение 11 месяцев. В связи с хорошей прибавкой в массе тела (BAZ увеличился с -2,5 до -0,4 SD) совместным решением лечащего врача и диетолога данный метод питания был отменен (рисунок 5.24, *ребенок 6*).

Два пациента (10 и 12 лет) получали специализированную смесь через низкопрофильную гастростому в течение 10 и 11 месяцев соответственно, преимущественно во время госпитализации. В домашних условиях питание путем ночной гипералиментации осуществлялось не регулярно из-за перебоев в поставках смесей по месту жительства, отсутствия расходных материалов для гастростомы, в связи с чем желаемый эффект не был достигнут. У этих детей на протяжении указанного срока отсутствовала прибавка массы тела (рисунок 5.24, *ребенок 7 и ребенок 8*).

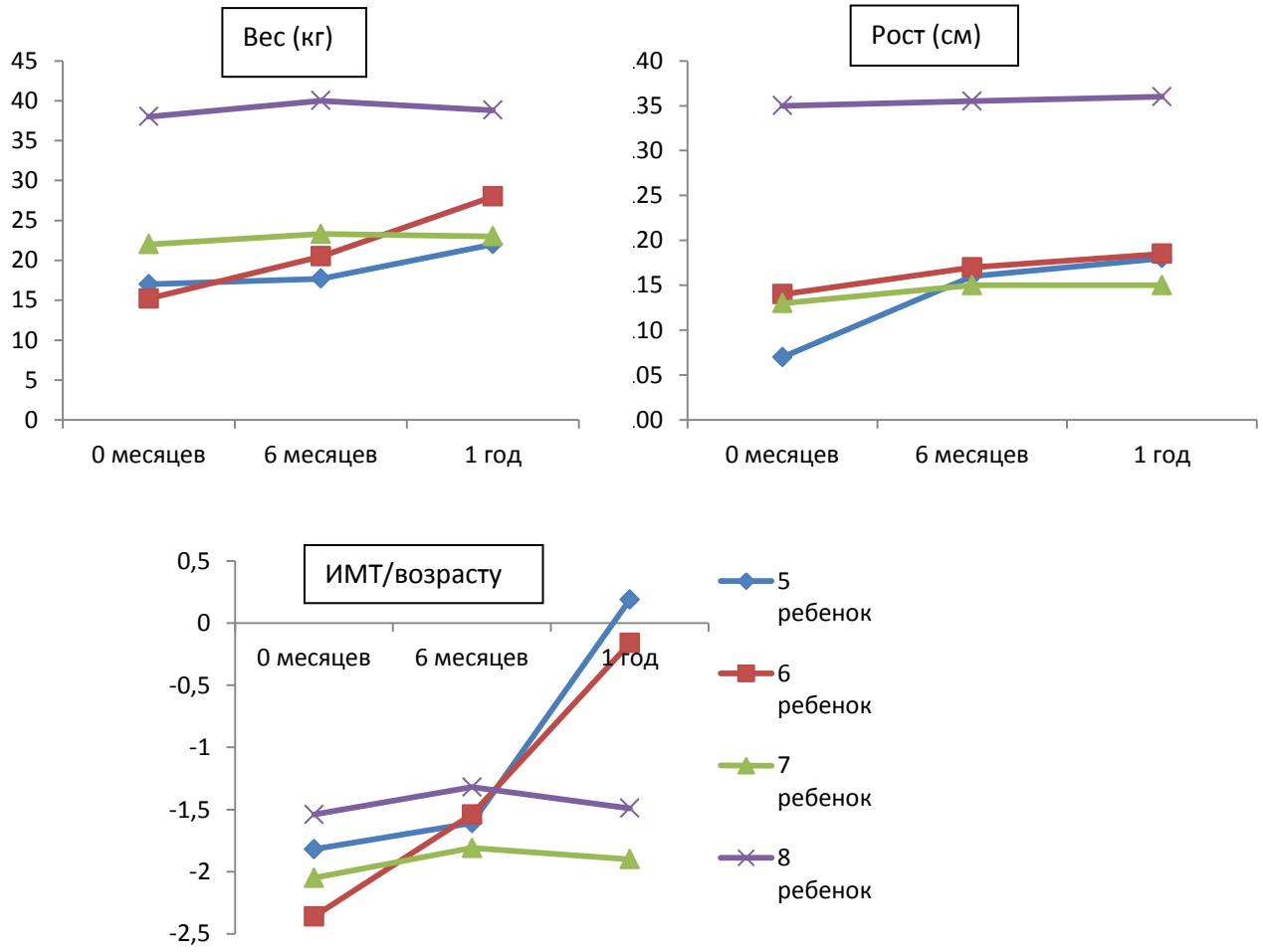


Рисунок 5.24 **Динамика антропометрических индексов у детей с муковисцидозом подгруппы «b» на фоне использования ночной гипералиментации.**

Питание через низкопрофильную гастростому *в течение 24 месяцев* получали 3 детей (подгруппа «с»).

Девочка 5.5 лет с тяжелым течением МВ (множественные бронхэктазы, ОФВ1=62%) получала питание методом ночной гипералиментации 24 месяца. За указанный период прибавка в массе тела составила 2,4 кг, росте - 4 см, при этом положительная динамика массо-ростовых показателей отмечалась только в первые 8 месяцев с момента установки гастростомы, что, вероятно, было связано с прогрессированием бронхолегочного процесса, которое сопровождалось ухудшением ФВД (ОФВ1 =48%). Из-за тяжелого состояния ребенка родители самостоятельно, без консультации с лечащим врачом приняли решение об удалении гастростомы (рисунок 5.25, *ребенок 9*).

Девочка 12 лет 11 месяцев с выраженной недостаточностью питания и тяжелым течением МВ (множественные бронхэктазы, уровень ОФВ1 - 73%) за первый год использования гастростомы прибавила в массе тела 8 кг, выросла на 6 см, BAZ составил -1,91 SD, при этом ОФВ1 повысился до 83%. В течение следующего года пациентка прибавила еще 4,5 кг, BAZ увеличился до +1,38 SD. Число бронхолегочных обострений сократилось с 10 раз до 1 раза в год. На 24 месяце проведения ночной гипералиминтации по решению лечащего врача совместно с диетологом гастростома была удалена (рисунок 5.27, *ребенок 10*).

Ребёнку в возрасте 7 лет в связи с положительными результатами лечения по истечению 2 лет постоянной ночной гипералиментации также было принято решение об удалении гастростомы. За этот период времени он прибавил в массе тела 6 кг и вырос на 7см, BAZ увеличился от -1,87 до 0,43 (нормальное значение) (рисунок 5.25, *ребенок 11*).

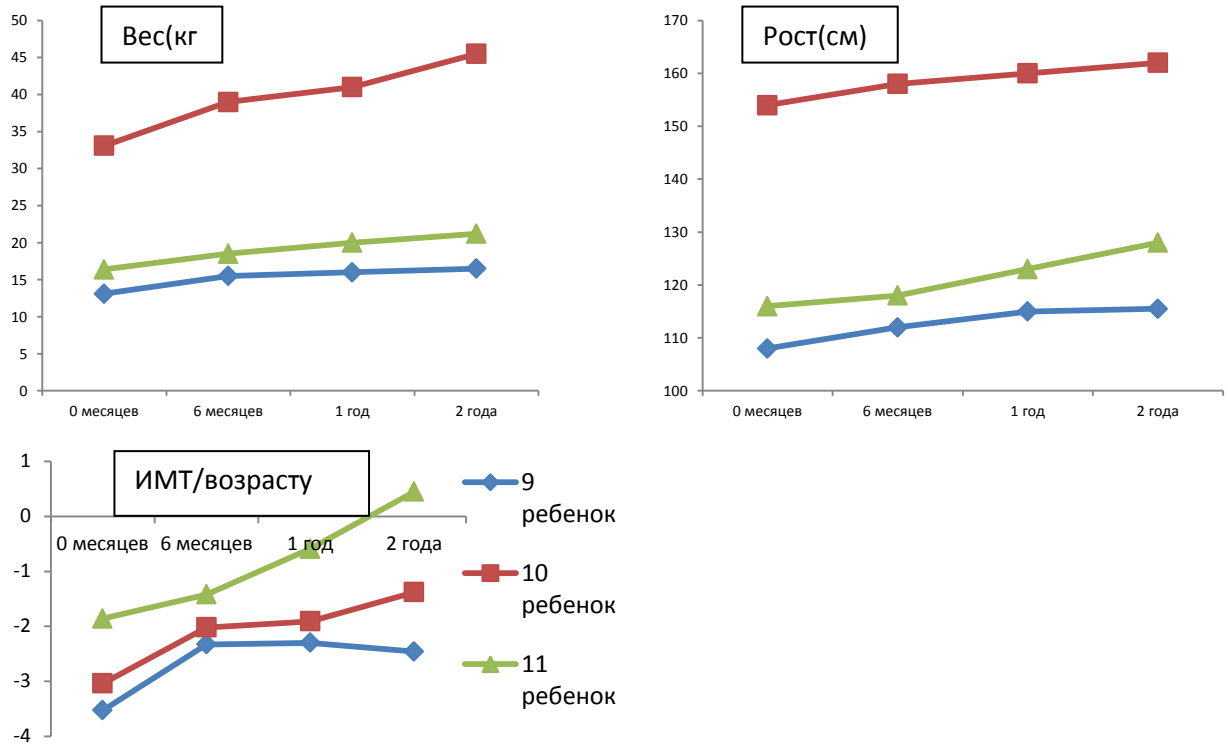


Рисунок 5.25 **Динамика антропометрических индексов у детей с муковисцидозом подгруппы «с» на фоне использования ночной гипералиментации.**

Из 5 детей с МВ, получавших *ночную гипералиментацию* от 2 до 5 лет (подгруппа «d»), 4 (25%) пациентам нутритивная поддержка проводилась в течение 5 лет. За указанный временной период масса тела увеличилась в среднем на 16,2± 4,69 кг, рост - на 19,1± 3,7см, а среднее значение BAZ выросло на 0,8 ±0,47 SD (рисунок 5.26 *дети 12,13,15*). При подсчёте t-критерия Стьюдента для роста и массы тела этих пациентов были получены статистически значимые различия ($p<0,01$), что свидетельствовало о высокой эффективности применяемого метода питания. У этих пациентов среднее число бронхолегочных обострений сократилось с 11±2,26 до 3±1,25 раз в год ($p<0,01$).

Следует выделить ребенка 11 лет 5 мес, у которого отмечались нестабильные прибавки массы тела при нормальном увеличении роста, что было связано с длительным перерывом ночной гипералиментации (6 месяцев) в связи с *отсутствием специализированной смеси по месту жительства(ребенок 14).*

Метод ночной гипералиментации с положительным эффектом применялся более 4 лет у ребенка, вступившего в исследование в возрасте 13,6 лет. За это время девочка прибавила в массе тела 13,5 кг и выросла на 13 см. Однако несмотря на улучшение массо-ростовых показателей, сохранялись выраженные изменения со стороны бронхолегочной системы, подтвержденные КТ (множество распространенных бронхоэктазов, буллы), уровень ОФВ1 оставался сниженным. Вместе с тем, позитивным следует признать факт уменьшения числа обострений бронхолегочного процесса у этого ребенка в 2 раза: с 12 до 6 раз в год ($p<0,01$) - рисунок 5.26, *ребенок 16*).

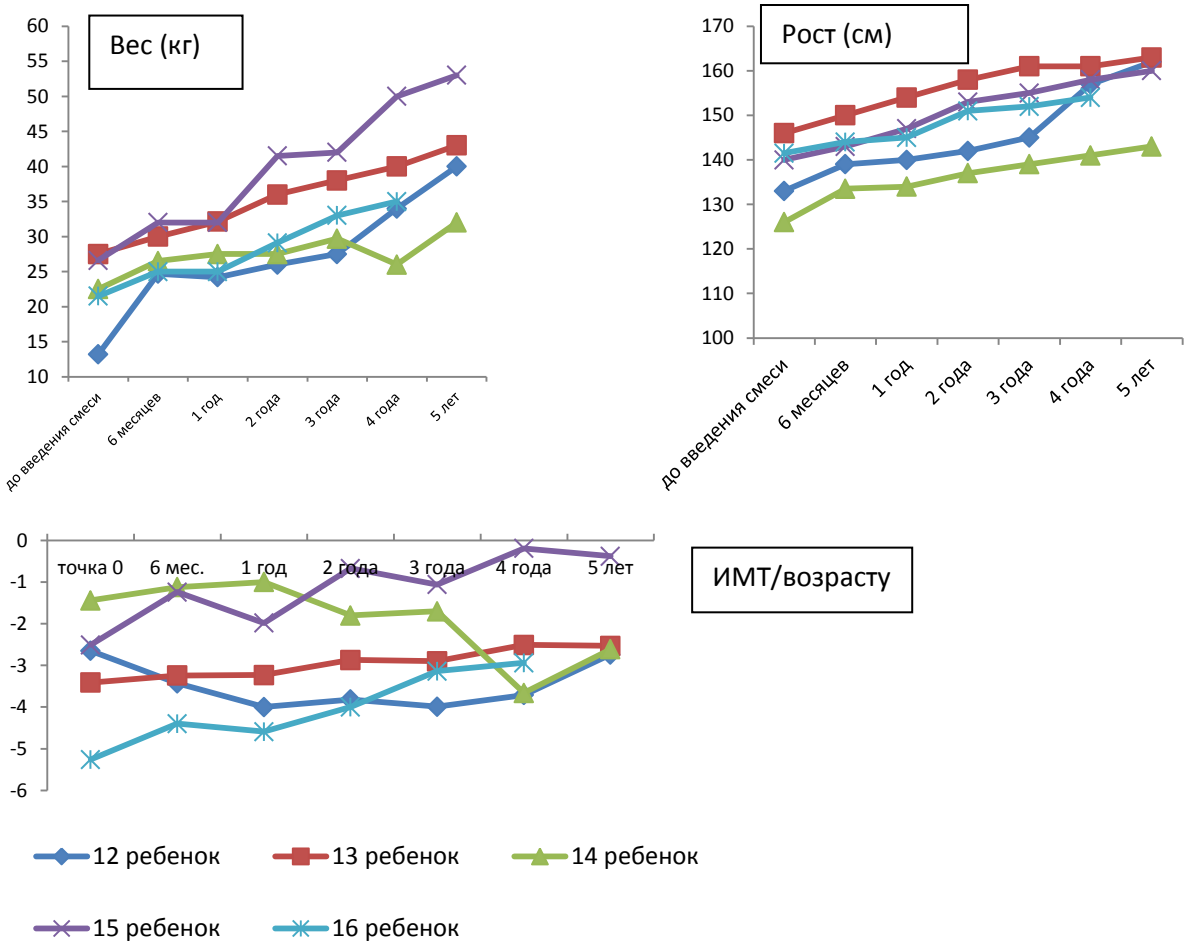


Рисунок 5.26 **Динамика антропометрических индексов у детей с муковисцидозом подгруппы «d» на фоне использования ночной гипералиментации**

Клинический пример 5.10: *Девочка, В.А. 11.5 лет, диагноз: муковисцидоз [генотип: F508del/Q378Afs], легочно-кишечная форма, тяжёлое течение. Хронический обструктивный бронхит. Распространённые бронхоэктазы обоих лёгких. Эмболизация сосудов правого легкого. Дыхательная недостаточность 2 степени. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени.*

У ребенка отмечались частые обострения хронического бронхолегочного процесса по пневмоническому типу (до 8 раз в год), с 6 летнего возраста в посеве мокроты высевалась Pseudomonas aeruginosa обычная и мукоидная форма. Функция внешнего дыхания: ОФВ1 в пределах 40%, сатурация - в пределах 95%, во время обострения она снижалась до 89-90% и требовалась кислородная поддержка. Масса тела 26,6 кг, рост – 140 см, ИМТ=13,6, BAZ= (-3,01) – тяжелая степень недостаточности питания. Аппетит был резко снижен, крайне избирательный. Девочка малоактивна, что затрудняло проведение кинезитерапии. По заключению психолога преобладало негативное настроение, пациентка подавлена, не было интереса к общению с детьми и родителями, к занятиям в школе.

Тяжелое состояние ребенка, выраженная нутритивная недостаточность послужили основанием к установке гастростомы для проведения ночной гипералиментации. Манипуляция по установке стомы прошла штатно, без осложнений, девочка перенесла ее хорошо. В течение первых 48 часов отмечались жалобы на тянущие боли в области стомы, которые купировалось приемом анальгетиков. На 3-е сутки начато кормление через гастростому изокалорийной смесью на основе гидролизата молочного белка «продукт №4» из расчета 850 ккал/за ночь (1/3 суточной потребности). Ночное введение начали с 50 мл/час в течение 6-7 часов, побочные эффекты не наблюдались, смесь хорошо усваивалась, на 2 ночь – по 100 мл/час в течение 6-7 часов, на 3 ночь – 150 мл/час. Девочка и ее мама быстро привыкли к новой ситуации и полностью овладели необходимыми манипуляциями.

Через 6 месяцев от начала ночной гипералиментации отмечена прибавка в массе тела, которая составила 6,6 кг, в росте + 3,0 см (показатели достигли 25 перцентиля), ИМТ=15,6, показатель BAZ=-1,24. При спирометрии уровень ОФВ1 стабильно держался выше 40%.

За следующий год наблюдения отмечено, что ребенок в массе тела практически не набирал, но прибавил 4 см в росте, ИМТ=14,8, BAZ=(-1,97). Как выяснилось в течение 6 месяцев ночная гипералиментация ребенку не проводилась ввиду отсутствия специализированной смеси по месту жительства.

В дальнейшем ночные кормления через гастростому были продолжены. Через 2 года с момента установки стомы, ОФВ1 оставался стабильно в пределах 40-50%, масса тела 41,5 кг (+14,9 кг с начала ночной гипералиментации), рост 153 см (+13 см), ИМТ=17,7, BAZ= (-0,67), что указывало на эффективность проводимой диетотерапии.

По прошествии еще 3 лет ОФВ1 находился в пределах 50-60%Д. Обострения бронхолегочного процесса отмечались не чаще 2 раз в год. В посеве мокроты высеивалась только обычная форма – Pseudomonas aeruginosa. Масса тела - 53 кг, рост 160 см (что соответствует 25-50 перцентилю). Показатели ИМТ/возраст (BAZ)=-0,19 и рост/возраст (HAZ)=-0,63, свидетельствовали об устранении недостаточности питания.

За пять лет применения метода ночной гипералимнntации прибавка в массе тела составила 26,6 кг, увеличение роста - 20 см. Низкопрофильная гастростома не

мешала ребенку вести активный образ жизни, девочка хорошо закончила школу. Активно проводила кинезитерапию, каталась на велосипеде, занималась творчеством.
В данном клиническом наблюдении необходимо отметить несколько важных моментов. Недопустимо делать перерывы в ночной гипералиментации, если стома установлена и хорошо функционирует. Это приводит к регрессу достигнутых положительных результатов. Длительное применение низкопрофильной гастростомы у больного с тяжелым течением муковисцидоза и выраженной питательной недостаточностью позволяет не только значительно улучшить нутритивный статус, но и поддерживать его на высоком уровне. Принципиально важным явилось снижение числа обострений бронхолегочного процесса и курсов антибиотикотерапии. (Приложения №2 ребенок 4)

Таким образом, наш первый опыт показал, что метод ночной гипералиментации за счет введения высокобелковых высококалорийных смесей через низкопрофильную гастростому детям с муковисцидозом является безопасным и высокоэффективным.

Наибольший эффект был достигнут у больных дошкольного возраста с умеренной и тяжелой недостаточностью питания длительностью менее 1 года. Для улучшения их нутритивного статуса потребовалось от 6 до 12 месяцев. У детей и подростков школьного возраста в связи с более продолжительным и тяжелым течением муковисцидоза с выраженной недостаточностью питания желаемый эффект наступал в более поздние сроки: от 2 до 5 лет. За время наблюдения нежелательных явлений и осложнений при функционировании гастростомы у пациентов отмечено не было.

Современный способ дополнительного ночного кормления больного МВ с помощью гастростомы выполняет важную задачу в его лечении и реабилитации: улучшает и длительно поддерживает нутритивный статус на удовлетворительном уровне, способствует стабилизации функциональных показателей легких, приводит к урежению обострений бронхолегочного процесса и соответственно к уменьшению курсов антибиотикотерапии, что в целом обеспечивает позитивный прогноз заболевания.

При наличии показаний для ночной гипералиментации целесообразно шире внедрять данную методику у детей с муковисцидозом, в случае негативного отношения пациентов и их родителей к такому способу введения питания проводить разъяснительные беседы о его преимуществах, убеждать в необходимости дополнительного ночного кормления.

Данный метод диетотерапии требует врачебного контроля за адекватностью его соблюдения, антропометрическими показателями пациента и должен продолжаться до нормализации нутритивного статуса пациента.

Глава 6
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Муковисцидоз - это аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желёз, а также жизненно важных органов и систем. Частота встречаемости МВ в европейской популяции колеблется от 1:600 до 1:17000 новорожденных. В Российской Федерации, по данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», частота муковисцидоза составляет 1:9000 новорожденных [27].

Основная цель лечения МВ - замедление прогрессирования бронхолёгочного патологического процесса, который непосредственно влияет на качество и продолжительность жизни пациента В многочисленных исследованиях показано, что состояние функции лёгких и нутритивный статус у больных муковисцидозом тесно взаимосвязаны [175].

Организация адекватного питания является неотъемлемой частью комплексного лечения пациентов с муковисцидозом как в период обострения, так и во время реабилитации [6].

С целью обоснования и разработки мероприятий по оптимизации нутритивной поддержки детей с муковисцидозом было обследовано 225 детей с муковисцидозом в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев, из них 105 девочек (46,6%) и 120 мальчиков (53,4%). Гендерное распределение девочек к мальчикам - 1:1,15.

У подавляющего большинства (207, 92%) наблюдаемых пациентов была диагностирована смешанная (легочно-кишечная) форма муковисцидоза, преимущественно легочная форма отмечалась у 7 (3,1%) больных, преимущественно кишечная – у 11 (4,9%).

Неонатальный скрининг на муковисцидоз в Российской Федерации введен с 2006 года. После этого срока родились 157 детей, из них только 66 (42%) пациентам диагноз «муковисцидоз» был поставлен по результатам скрининга, остальным (91, 58%) пациентам - по выраженной клинической

симптоматике. Кроме того, 68 (30%) из наблюдаемых детей родились до 2006 года и скрининг им не проводился.

У всех пациентов диагноз был подтвержден положительным повторным результатом потового теста и молекулярно-генетическим исследованием гена MBTP.

Дети с муковисцидозом имели разнообразный генотип: гомозиготами по самой частой мутаци - F508del были 59 (26,2%) детей, гетерозиготами по данной мутации - 87 (39%) больных, что в целом соответствует данным Российского регистра пациентов МВ, 2019 г. (30% и 46%, соответственно). Остальные мутации встречались намного реже. «Тяжелые» мутации CFTRdele2,3 (21kb) обнаружены у 18 (8,2%) и W1282X - у 9 (4%) пациентов. Редкие мутации в сумме выявлены у 20 (9,1%) детей: 1677delTA, R553, 394delTA и N1303K, S1196X, L138ins.

При оценке тяжести течения заболевания по шкале Швахмана-Брасфильда отмечено, что тяжелое течение МВ имело 52 (23,5%) ребенка, средне-тяжелое - 91 (40,5%) пациент, легкое – 97 (43,2%) больных.

Установлено, что с возрастом детей отмечается утяжеление течения муковисцидоза и уменьшение числа пациентов с легким течением заболевания ($r=-0,68$, $p<0,005$). Так, в возрасте 17-18 лет состояние детей расценивалось исключительно как средне-тяжелое и тяжелое.

У большинства (205, 91%) пациентов была выявлена тяжелая хроническая внешнесекреторная панкреатическая недостаточность, у 13 (6%) - панкреатическая недостаточность средней степени тяжести, у 7 (3%) детей с преимущественно легочной формой МВ показатели панкреатической эластазы -1 находились в пределах нормы.

Пациенты поступали в клинику из различных субъектов Российской Федерации (90,7%), а также из стран СНГ (Украина, Казахстан, Молдова - 9,3%). Большинство детей были из Чеченской Республики (11,7%), Республики Крым (8%), Москвы (7,1%), Воронежской (5,3%) и Московской (4,9%) областей, остальные (53,7%) – из других регионов и республик РФ.

Основными жалобами при госпитализации были: снижение аппетита (78,2%) и отставание в массе тела (70,6%). Более, чем у половины пациентов отмечались слабость, вялость, утомляемость (63,5%), сухой малопродуктивный кашель (57,3%), боли в животе встречались у 44% детей.

Анализ анамнестических данных перинатального периода у детей с МВ не выявил существенных отличий от общепопуляционных данных. Обращало на себя внимание, что подавляющее большинство (207, 92,7%) детей при рождении имели средне-возрастные массо-ростовые показатели.

При поступлении в клинику у всех детей с муковисцидозом оценивали антропометрические показатели (масса и длина (рост) тела, измеряли кожно-жировые складки методом калиперометрии, а также окружность плеча. Пациентам старше 5 лет проводили биоимепедансометрию.

Установлено, что из 176 пациентов, большинство (135, 76,7%) детей с муковисцидозом имели средне-возрастные показатели массы тела (WAZ -2 +2SD). Дефицит массы тела (WAZ <-2SD) выявлен у 40 (22,7%) пациентов, причем как низкие (WAZ -2 -3SD), так и очень низкие (WAZ <-3SD) показатели выявлялись в равных соотношениях (по 20 детей, 11,5%). Избыточная масса тела (WAZ>+2 SD) наблюдалась только у 1 ребенка.

У большинства (178, 79,1%) пациентов с МВ ростнаходился в пределах средне-возрастных величин (HAZ от -2 до +2SD). Высокорослыми (HAZ >+2 SD) были 4 (1,8%) ребенка. Показатели роста были низкими (HAZ <-2 SD) у 43 (19,1%) больных, что указывало на развитие хронической недостаточности питания. При этом умеренная хроническая НП (HAZ от -2 до-3 SD) диагностирована у 27 (62,8%) детей, тяжелая (от -3 до -4SD) - у 16 (37,2%) пациентов.

Особое внимание было уделено анализу показателя ИМТ/возраст, так как снижение данного антропометрического индекса указывает на развитие у ребенка с МВ острой недостаточности питания [180,181]. Низкий показатель (BAZ < -1) установлен у 92 (41%) больных, а у 19 (8,5%) из них он был очень низкими (BAZ <-3). Средние показатели Z-scores ИМТ/возраст (BAZ -1+1SD)

отмечались только у половины (116, 51,5%) детей. Показатель ИМТ/возраст был выше средних величин у 17 (7,5%) пациентов с МВ и свидетельствовал об избыточной массе тела (BAZ +1 - +2) у 14 (6,2%) детей и ожирении (BAZ>+2SD) у 3 (1,3%) больных.

В исследовании представляло большой интерес оценить физическое развитие пациентов с муковисцидозом в зависимости от их возраста.

Установлено, что самые низкие антропометрические показатели выявляются у детей с муковисцидозом на первом году жизни (медиана BAZ =-1,56 ДИ [-6,25;1,18]). В возрасте 1-3 лет параметры максимально приближаются к целевым значениям (BAZ =0), но остаются на уровне отрицательных значений: медиана BAZ=-0,04. В дальнейшем с возрастом отмечается снижение медианы всех антропометрических индексов, при этом наихудшие показатели отмечены в возрастной группе 13-17 лет 11 мес. (медиана BAZ =-1,16, ДИ [-4,94;+0,45]).

Снижение антропометрических показателей, особенно WAZ и BAZ, может быть связано с интенсивным обменом веществ, как на первом году жизни, так и в пубертатном периоде, а также с очевидно недостаточным вниманием к коррекции питания детей в этих возрастных группах. Наши результаты частично совпадают с данными,в работе которой показано, что наиболее предрасположенными к риску развития нутритивной недостаточности являлись дети в возрастных группах 4-6 лет и 13-17 лет.

Таким образом, результаты исследования показали, что 135 (60%) пациентов с муковисцидозом, преимущественно первого года жизни и старшего школьного возраста, при поступлении в стационар имели острую или хроническую недостаточность питания различной степени тяжести, что требует особого внимания при организации лечебного питания в стационаре.

Оценка Z-score ИМТ/возраст в зависимости от тяжести муковисцидоза, определяемой по шкале Швахмана-Брасфильда установила, что для детей с тяжелым течением заболевания была характерна тяжелая степень недостаточности питания (r=0,65, p=0,001). У детей с легким течением МВ

чаще наблюдались нормальные или даже повышенные показатели ИМТ/возраст (r=0,58, p<0,01). Таким образом, была выявлена прямая корреляция между тяжестью течения МВ и степенью тяжести нутритивной недостаточности.

Биохимические показатели (общий белок, альбумин, преальбумин, трансферрин), независимо от наличия или отсутствия нутритивной недостаточности у детей с муковисцидозом, находились в пределах референсных значений, что могло являться следствием хронического бронхолегочного воспаления, при котором уровни короткоживущих белков повышаются. Полученные результаты указывают на то, что, в отличие от хирургических заболеваний, приводящих к недостаточности питания, данные показатели у больных МВ не являются информативными для оценки нутритивного статуса или белково-энергетической недостаточности [Ерпулева 2006.].

Установлено, что метод биоимпедансного анализа, использованный для оценки состава тела у пациентов с муковисцидозом, является информативным и доступным для педиатрической практики. У детей с нормальным и сниженным индексом массы тела могут выявляться изменения состава тела в виде избытка жировой массы, дефицита тощей массы, активной клеточной массы и доли активной клеточной массы, что, возможно, связано как с дефицитом белкового компонента рациона (или нарушением усвоения белка), так и с недостаточной физической активностью пациентов.

Выявлена прямая корреляция между значением Z-score тощей массы тела и тяжестью заболевания (r=0,68, p=0,003), показателем функции внешнего дыхания (r=0,57, p<0,005).

Наши данные по составу тела пациентов с МВ, полученные с помощью биоимпедансометрии, совпадают с результатами изучения состава тела методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) [187].

Показатели состава тела больных с МВ можно использовать не только с диагностической целью, но и для мониторинга за течением болезни у

конкретного пациента и составления персонифицированной программы коррекции питания.

Полученная сильная статистически значимая корреляция (r=0,77; p<0,001) при сравнительном использовании методов биоимпедансометрии и калиперометрии позволила считать эти методы взаимозаменяемыми, что совпадает с данными Ивановой И.В. с соавт. (2011), установлены при обследовании 600 учащихся средних общеобразовательных школ г. Ярославля в возрасте 13–14 лет. [13],Большой интерес представляло оценить влияние грудного вскармливания и его продолжительности на течение заболевания, нутритивный статус детей с муковисцидозом, а также на развитие сопутствующих заболеваний. Нами проведено ретроспективное исследование методом анкетирования 60 матерей детей, больных МВ (22 мальчиков и 38 девочек). Средний возраст матерей на момент рождения детей составлял 27,4±5,54 лет.

Подавляющее большинство (56, 93,3%) детей родились в срок, средняя масса тела (3336±142,5 г) и длина тела (51,2±0,52 см) соответствовали возрастным параметрам.

Необходимо отметить, что уже с первых дней жизни 9 (15%) детей по разным причинам были лишены возможности получения материнского молока, на первом месяце жизни грудное вскармливание было прекращено еще у 4 (7%) детей. Продолжительность ГВ от 1 до 6 месяцев отмечена у 28 (46%) пациентов, свыше 6 месяцев - у 19 (32%) детей.

Результаты анкетирования показали, что нутритивный статус детей как в возрасте 1 года, так и в 3 года, не получавших на первом году жизни грудное молоко, был ниже средневозрастных стандартов, в отличие от пациентов, находившихся на грудном вскармливании (r=0,56 , p<0,05). Число обострений бронхолегочного процесса было значимо больше (p<0,005) у детей с рождения находившихся на искусственном вскармливании по сравнению с детьми, которые получали материнское молоко. При анализе посевов мокроты и фаринго-трахеального аспирата у детей из групп А и С

обнаружена достоверная корреляция между средним возрастом первичного высева Pseudomonas Aeruginosa в зависимости от вида вскармливания и продолжительности грудного вскармливания: чем длительнее дети получали материнское молоко (более 6 мес), тем позднее из их мокроты высевалась синегнойная палочка ($r=0,68$, $p<0,005$).

Выявлена также корреляция между продолжительностью грудного вскармливания и развитием нарушения толерантности к глюкозе у детей в более старшем возрасте - чем длительнее было грудное вскармливание, тем реже встречались эти нарушения у детей ($r=0,50$, $p<0,001$).

Представляло большой интерес изучить особенности питания детей первого года жизни при поступлении в клинику, оценить их нутритивный статус и тяжесть течения муковисцидоза для оптимизации их диетологического лечения. С этой целью обследован 51 ребенок с МВ первого года жизни. При поступлении в клинику исключительно материнское молоко получали 20 (39,2%) детей, на смешанном вскармливании находились 15 (29,4%) больных, на искусственном -16 (31,4%) пациентов.

Тяжесть течения муковисцидоза по шкале Швахмана-Брасфильда у 1 (2%) ребенка расценена как тяжелое течение, у 17 (33,3%) детей - как средне-тяжелое, у 25 (49%) - легкое и удовлетворительное - у 8 (15,7%) пациентов. Хроническая внешнесекреторная панкреатическая недостаточность установлена у большинства (46, 90,2%) пациентов, по поводу которой они получали заместительную ферментную терапию.

Обращало на себя внимание, что большое число (23, 45,1%) детей первого года жизни уже имели умеренную или тяжелую степень недостаточности питания, из них 6 (26,1%) пациентов находились на грудном вскармливании и 17 (73,9%) - на смешанном или искусственном.

Полностью или частично материнское молоко получали 35 (68,6%) пациентов, которое, по возможности, старались им сохранить. С этой целью с кормящими матерями проводили беседы о пользе грудного молока для

ребенка с МВ, активно применяли комплекс мер, направленных на улучшение лактации. К материнскому молоку добавляли минимикросферы панкреатического фермента (в средней дозировке 3400 МЕ/кг) и давали в начале кормления.

Используя вышеперечисленные подходы, большинству 15 (75%) пациентам первого полугодия жизни удалось сохранить грудное вскармливание, а 9 (60%) – материнское молоко в составе смешанного вскармливания.

Пациентам (11, 35,5%) с адекватным физическим развитием (BAZ=-0,78±0,34), находившимся на смешанном и искусственном вскармливании в качестве докорма или основного питания назначали адаптированные молочные смеси, соответствовавшие их возрасту.

В связи с тем, что дети с муковисцидозом независимо от степени тяжести недостаточности питания испытывают повышенные потребности в энергии и белке, пациентам с умеренной и тяжелой степенью недостаточности питания, находившимся на смешанном или искусственном вскармливании, преимущественно назначали специализированные смеси для недоношенных и маловесных детей с высокой энергоценностью, повышенной квотой белка, включением среднецепочечных триглицеридов от 20 до 40%. Детям, получавшим массивную антибактериальную терапию, добавляли адаптированные кисломолочные смеси в суточном объеме до 30%.

Ввиду отсутствия в Российской Федерации специализированного продукта для детей первого года с МВ нами разработан «Способ вскармливания детей раннего возраста, больных муковисцидозом» (Патент на изобретение RU 2639450 C1 от 21.12.2017). Принимая во внимание факт, что пациенты с муковисцидозом имеют увеличенные потери хлора и натрия, а их потребности в хлориде натрия зависят от массы тела ребенка и температуры окружающей, было предложено при разведении специализированной смеси для недоношенных и маловесных детей «Нутрилак Пре» (ЗАО «Инфаприм», Россия) часть воды заменять на

стерильный физиологический раствор (0,9% раствор хлорида натрия) с учетом температуры воздуха в помещении и массы тела больного ребенка.

Разработанный способ вскармливания был нами использован у 10 пациентов первого года жизни с тяжелым течением муковисцидоза, средней и тяжелой степенью нутритивной недостаточности. Кратность кормлений составляла от 7 до 10 раз в сутки, без ночного перерыва, объем каждого кормления рассчитывали в зависимости от возраста ребенка и выраженности НП. Все дети хорошо принимали указанное питание, назначенную порцию съедали полностью, переносимость продукта была хорошей, аллергических и диспептических реакций отмечено не было. Месячные прибавки массы тела колебались от 520 до 1050 г, что позволило устранить тяжелые проявления недостаточности питания у 8 детей и повысить средний индекс BAZ до -0,78±0,43.

Нами были внесены коррективы в схему прикорма детям с муковисцидозом, что нашло отражение в «Программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2019 г)». Основной целью прикорма являлось обеспечение повышенных потребностей ребенка с МВ в энергии и белке, в первую очередь, за счет использования каш промышленного выпуска, сливочного и растительного масел, творога, мясного пюре, которые начинали вводить в питание детей с 4 месячного возраста. Подчеркнута необходимость подсаливания продуктов прикорма в ориентировочном количестве 0,5-1 г соли/сутки (при комфортной температуре окружающей среды).

Разработанные нами диетологические методы для пациентов с МВ первого года жизни, включавшие поддержку грудного вскармливания, оптимизацию искусственного вскармливания и схемы введения прикорма, способствовали улучшению их нутритивного статуса. Так, средний показатель Z score ИМТ/возраст значимо увеличился с -1,6±0,19 до -0,67±0,23 ($p<0,05$) и достиг нормальных возрастных величин у большинства детей за период нахождения в клинике. Вместе с тем, у ряда детей

сохранялись сниженные показатели физического развития, однако, за указанный период их антропометрические индексы (BAZ) возросли на 1,15 SD.

Оценка фактического питания пациентов старше года показала, что оно было однообразным и дефицитным по качественному составу и по количеству съеденной пищи из-за избирательных пищевых предпочтений и сопутствующих диспептических явлений (снижение аппетита вплоть до анорексии, тошнота, рвота, расстройства стула). Расчеты фактического питания выявили значительный дефицит суточного потребления белка - на 22%, жира - на 29%, углеводов - на 40%, энергетическая ценность рационов была снижена на 39% по сравнению с РНП, в то время как потребности в указанных нутриентах у этих детей в 1,5-2 раза выше по сравнению со здоровыми сверстниками.

Нами проведена оптимизация лечебных диет больных с муковисцидозом за счет введения специализированных высококалорийных высокобелковых сиесей, которые назначались в составе комплексного лечения, включавшего ферментозаместительную, антибактериальную, муколитическую, кинези-терапию и другие виды симптоматической терапии.

Были использованы смеси на основе цельного (2 продукта) и гидролизованного (2 продукта) молочного белка. Все продукты были высококалорийными, имели повышенную квоту легкоусвояемого белка, не содержали лактозу, их жировой состав на 17-70% представлен легкоусвояемыми среднецепочечными триглицеридами.

Для выполнения исследования по оценке безопасности и эффективности указанных продуктов был использован протокол, разработанный в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, одобренный на заседании Локального независимого этического комитета (протокол ЛНЭК №12 от 06.12.2019). Информированное согласие на участие в клиническом исследовании по оценке эффективности обогащенных диет за

счет специализированных продуктов питания подписали 80 родителей и 23 пациента старше 14 лет.

Специализированные лечебные смеси (4 вида) получали 80 детей с муковисцидозом в возрасте от 1 года до 17 лет 11 мес, имевших различную степень тяжести нутритивной недостаточности.

При отсутствии или легкой степени НП 19 (73%) пациентам в качестве нутритивной поддержки были назначены смеси на основе цельного молочного белка, 7 (27%) – смеси на основе гидролизата белка. Больным со средне-тяжелой и тяжелой степенью НП (33, 62%) чаще назначали смеси на основе гидролизованного белка, остальным детям (21, 38%) - смеси на основе цельного молочного белка.

Изучаемые продукты назначали путем сипинга в течение 25-30 дней или методом ночной гипералиментации через низкопрофильную гастростому от 6 мес. до 5 лет.

Данные смеси позволили обогатить белком (на 26-28%) и повысить энергетическую ценность (на 22-24%) дифференцированную по возрасту стандартную щадящую диету, которая используется в клинических отделениях Центра.

Результаты исследования показали, что перед назначением специализированных высококалорийных высокобелковых смесей требуется психологическая подготовка и настрой детей и их родителей на прием и способов введения новых продуктов.

Установлено, что на эффективность лечебной смеси оказывает влияние не характер молочного белка, а наличие в ее составе высокого количества среднецепочечных триглицеридов, а также отсутствие лактозы и минимальное содержание/отсутствие сахарозы, что важно для детей с хронической панкреатической недостаточностью, гастроинтестинальными расстройствами, нарушением толерантности к глюкозе и лактазной недостаточностью, которые как показали наши исследования, нередко сопровождают течение МВ.

Установлено, что все исследуемые продукты оказывали благоприятное воздействие на нутритивный статус пациентов с МВ старше 1 года, что подтверждалось полным устранением недостаточности питания у 3 пациентов (3,8%) или уменьшением тяжести ее проявлений (от тяжелой в среднюю степень 5 6,3%) детей.

Результатом нутритивной поддержки явилось значимое увеличение кожно-жировой складки над трицепсом и окружности мышц плеча, что свидетельствует о нарастании мышечной массы ($p<0,005$). Биохимические показатели, характеризующие белковый обмен, оставались в пределах референсных значений, однако, концентрации преальбумина и трансферрина продемонстрировала значимую положительную динамику в сторону увеличения и приближения к верхним границам нормы. Важно отметить сохранение стабильного уровня глюкозы крови в пределах референсных значений на всем протяжении исследования.

Впервые у детей с муковисцидозом был применен метод ночной гипералиментации через низкопрофильную гастростому, при этом использовали исследуемые специализированные высокобелковые высококалорийные смеси на основе цельного или гидролизованного молочного белка.

Показанием для установки гастростомы и введения через нее смесей были: тяжелое течение муковисцидоза, снижение Z-scores антропометрических показателей <- 2 SD, отсутствие эффекта от проводимой диетотерапии путем дополнительного питания/сипинга, отсутствие прибавки в росте и массе тела в течение последнего года.

Перечисленным критериям отвечали 43 пациента, имевшие выраженную недостаточность питания, из них у 24 (55,8%) больных Z-score ИМТ/возраст был в диапазоне от -2 до -3SD, а у 19 (44,2%) детей - ниже -3SD.

Предварительно родителей информировали о возможных побочных явлениях при установке гастростомы и о сложностях, которые могут возникнуть при ночном введении питательной смеси.

Из-за отказа родителей или детей (нежелание, опасение осложнений) гастростомия была проведена только 16 (39%) пациентам старше 1 года. У всех больных муковисцидоз протекал в тяжёлой форме, оценка по шкале Швахмана-Брасфильда составляла в среднем 34±3,56 балла, обострения бронхо-легочного процесса наблюдалось в среднем по 5,33±1,36 в год, варьируя от 2 до 12 раз в год. У большинства больных аппетит был значительно снижен вплоть до анорексии, каждый приём пищи занимал продолжительный период времени (до 60 минут). Средние показатели BAZ детей до постановки гастростомы были низкими и колебались в пределах от -5,26 до -1,29 SD, что свидетельствовало о наличии у них умеренной и тяжелой недостаточности питания.

Перед постановкой гастростомы все пациенты в плановом порядке были проконсультированы клиническим психологом и диетологом.

Специализированные смеси давали в объеме от 600 до 1000 мл в сутки, ночная гипералиментация сочеталась с обычным дневным питанием. В ряде случаев пациенты днем получали дополнительное болюсное (порционное) кормление смесью через гастростому в объеме 200-400 мл.

Важно отметить, что более выраженный эффект был выявлен у пациентов дошкольного возраста, у которых умеренная и тяжелая недостаточность питания наблюдалась менее года. Для улучшения их нутритивного статуса потребовалось от 6 до 12 месяцев. У детей и подростков школьного возраста в связи с более длительным и тяжелым течением муковисцидоза, сопровождающимся выраженной недостаточностью питания, желаемый эффект достигался в более поздние сроки: от 2 до 5 лет применения метода ночной гипералиментации. За время наблюдения нежелательных явлений и осложнений при функционировании гастростомы у пациентов отмечено не было.

Данный метод диетотерапии оказался безопасным и высокоэффективным, при соответствующем врачебном контроле за адекватностью соблюдения, динамикой антропометрических показателей и должен продолжаться до нормализации нутритивного статуса пациента.

Таким образом, научно обоснованная, своевременно назначенная и правильно организованная диетотерапия пациентов с момента постановки диагноза «муковисцидоз» способствует улучшению нутритивного статуса, стабилизации функциональных показателей легких, приводит к снижению частоты обострений бронхо-легочного процесса и соответственно к уменьшению курсов антибиотикотерапии, что в целом обеспечивает позитивный прогноз заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Недостаточность питания различной степени тяжести при поступлении в стационар выявлена у 60% детей с муковисцидозом, при этом острая форма нутритивной недостаточности - у 41%, хроническая - у 19%. Наиболее низкие антропометрические показатели отмечаются у детей с муковисцидозом на первом году жизни и в возрастной категории 13-17 лет 11 мес.
2. По данным биоимпедансметрии у детей с муковисцидозом и нутритивной недостаточностью в большинстве (87%) случаев выявляется дефицит мышечной массы, в то время как показатель жировой массы тела у 66% пациентов находится в пределах возрастной нормы. Низкий уровень активной клеточной массы выявлен у 94% детей, сниженный показатель доли активной клеточной массы - у 39,4%, что может свидетельствовать как о дефиците белка в рационе, так и о недостаточной физической активности пациента.
3. У пациентов с муковисцидозом и недостаточностью питания независимо от степени тяжести, установленной по антропометрическим индексам, биохимические показатели, характеризующие белковый обмен (общий белок, альбумин, преальбумин, трансферин), находятся в пределах рефренных значений, что может быть следствием хронического бронхолегочного воспаления.
4. С помощью экспресс-метода в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки детей с муковисцидозом в 64% случаев выявлено снижение активности фермента лактазы, однако, диагноз лактазной недостаточности был подтвержден гликемическим нагрузочным тестом с лактозой лишь у 31% пациентов, что указывает на более высокую его информативность.
5. У детей с муковисцидозом, лишенных на первом году жизни материнского молока, к возрасту 3 лет недостаточность питания фиксировались в 61,6% случаев, в том числе в 15,4% - тяжелой степени, частота обострений

бронхолегочного процесса в среднем составляла 11±3,93, в то время как в группе пациентов, длительно получавших грудное вскармливание, недостаточность питания выявлена у 26,3% детей, при этом тяжелая степень не наблюдалась ($p<0,001$), число обострений было значимо ниже и составило 4,5±1,03 ($p<0,05$). В более старшем возрасте нарушение толерантности к глюкозе было диагностировано у 58% детей, лишенных грудного вскармливания на первом году жизни, и только у 23% пациентов, получавших материнское молоко продолжительное время ($p<0,001$), что подчеркивает необходимость максимального сохранения грудного вскармливания детям с муковисцидозом.

6. Включение в состав лечебных диет больных муковисцидозом специализированных высококалорийных высокобелковых смесей на основе цельного или гидролизованного молочного белка позволило обогатить их белком на 26-28% и повысить энергетическую ценность на 22-24%, тем самым за 30 дней полностью устранить нутритивную недостаточность у 4% пациентов, снизить число детей с умеренной недостаточностью питания на 4%, с тяжелой - на 6,3%.
7. При использовании метода ночной гипералиментации через гастростому выраженный эффект был выявлен у пациентов дошкольного возраста с длительностью нутритивной недостаточности менее 1 года. Для улучшения их нутритивного статуса потребовалось от 6 до 12 месяцев. У детей и подростков школьного возраста желаемый эффект достигался в более поздние сроки: от 2 до 5 лет. Данный метод коррекции питания является безопасным и эффективным для оптимизации нутритивного статуса больных муковисцидозом, способствует снижению частоты бронхолегочных обострений в 3 раза и создает благоприятный фон для стабилизации течения заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для объективной оценки физического развития пациентов с муковисцидозом необходимо комплексное определение антропометрических индексов с помощью программ WHO-Antro или WHO-AntroPlus, инструментальных методов биоимпедансометрии и калиперометрии.
2. Детям с муковисцидозом, находящимся на грудном и смешанном вскармливании, необходимо, по возможности, сохранять в питании материнское молоко ввиду его положительного влияния на течение бронхолегочного процесса и нутритивный статус.
3. Введение прикорма детям с муковисцидозом целесообразно начинать не позднее 4-х месячного возраста, при этом необходимо отдавать предпочтение энергоемким продуктам, богатых белком и обогащенным эссенциальными микронутриентами. Требуется дополнительное добавление соли в блюда прикорма в зависимости от возраста ребенка, его массы тела и температуры окружающей среды.
4. У детей с муковисцидозом первого года жизни с недостаточностью питания рекомендуется использовать специализированные смеси для недоношенных и маловесных детей. Для дополнительной дотации натрия хлорида в процессе разведения смеси возможно добавление физиологического раствора в зависимости от потребностей ребенка.
5. Специализированные высококалорийные высокобелковые смеси на основе цельного или гидролизованного молочного белка необходимо включать в состав лечебных диет детей с муковисцидозом, сопровождающимся недостаточностью питания.
6. При тяжелой недостаточности питания у ребенка с муковисцидозом, сопровождающейся отсутствием прибавки в массе тела в течение года, снижением аппетита вплоть до анорексии, показано применение метода ночной гипералиментации через баллонную низкопрофильную гастростому.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абольян Л.В., Новикова С.В., Флоренс М.А. Почему важно инвестировать в грудное вскармливание и как улучшить его практику? // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2018; т. 26, № 2, с. 119-123.
2. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. // Пульмонология. – 2019. - 29(2). – с. 235-38. doi.10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238.
3. Бабаян М.Л.. Лактазная недостаточность: современные методы диагностики и лечения. Медицинский совет. 2013;1: 24-27.
4. Баранов А.А. Детские болезни. Учебник для ВУЗов. Москва. Издательский дом ГЭОТАР-МЕД.2002.
5. Беляева И.А., Бомбардирова Е.П. Медико-организационные основы работы банка грудного молока. // Вопросы современной педиатрии. - 2012;11(3):75-78. doi.10.15690/vsp.v11i3.300
6. Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Лукоянова О.Л., Яцык Г.В., Пырьева Е.А., Гмошинская М.В., Булатова Е.М., Сорвачева Т.Н., Захарова И.Н., Белоусова Т.В., Звонкова Н.Г., Бушуева Т.В., Нетребенко О.К., Казюкова Т.В., Мироненко И.И., Рославцева Е.А., Гусева И.М., Фурцев В.И. Консенсус по вопросам вскармливания детей первого года жизни, вошедшим в обновленную редакцию "Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации"// Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.- 2019. - №1.
7. Бушуева Т.В, Боровик Т.Э., Рославцева Е.А, Симонова О.И., Буркина Н.И, Лябина Н.В, Ульянова Л.В., Ивлева В.Н, Шень Н.П., Харькин А.В. Нутритивная поддержка при муковисцидозе: опыт применения отечественных специализированных смесей энтерального питания. // Российский педиатрический журнал. -2020. - 23(1). doi.10.18821/1560-9561-2020-23-1-13-20.

8. Детское питание: / Руководство для врачей. Под редакцией В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. – 4-е изд., переработанно и дополнено. Москва. - ООО «Медицинское информационное агенство», 2017. – 784 с.
9. Евсеева Г.П, Холодок Г.Н., Морозова Н.В., Супрун Е.Н., Козлов В.К., Лазарь К.Г. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний детей и подростков Хабаровского края // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2016. Выпуск 61.С.31-35. DOI:10.12737/21436.
10. Ерпулева Ю.В. Эффективность нутритивной поддержки у детей в критических состояниях : автореф. дис. доктора медицинских наук (14.00.09, 14.00.37) / Ерпулнва Юлия Владимировна; Науч. центр здоровья детей РАМН. –М., 2006.- 46 с.
11. Захарова И.Н, Климов Л.Я, Курьянинова В.А., Громова О.А, Долбня С.В, Касьянова А.Н, Стоян М.В, Анисимов Г.С, Авсеева Е.А, Майкова И.Д., Королева Е.Ю, Володин Н.Н, Зелинская Д.И, Чебуркин А.А, Холодова И.Н. Эффективность профилактики гиповитаминоза D у детей первого года жизни: роль вскармливания, влияние дозы и длительности применения препаратов холекальциферола. // Педиатрия. – 2016.- т. 95, № 6.- с. 62-69.
12. Захарова И.Н., Бережная И.В., Мачнева Е.Б., Кучина А.Е., Облогина И.С. Грудное молоко – первый шаг к программированию здоровья в течение последующей жизни. //Вестник Росздравнадзора.- 2018, 1.- с. 28-33. /Zakharova IN, Berezhnaya IV, Machneva EB, Kuchina AE, Oblogin IS. Breast milk is the door-opener to programming health for the following life.// Vestnik Roszdravnadzora.- 2018, 1.- с. 28-33.
13. Иванова И.В, Черная Н.Л., Мамонтова О.К. Оценка жирового компонента массы тела школьников с помощью портативного полуавтоматического калипера. // Педиатрия.-2011.-т.90, № 3. – с. 34-37.
14. Ипатова М.Г., Дубровская М.И., Корнева Т.И., Кургашева Е.К., Мухина Ю.Г. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста и особенности

питания при патологии. Разбор клинических случаев. // Вопросы современной педиатрии. – 2012.- т. 11, № 1. - с.119-123.

15. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Симонова О.И. и др. Муковисцидоз. Современные достижения и проблемы. // Методические рекомендации.- Второе издание. Дополненное.- М., 1997.- 62 с.
16. Клиническая диетология детского возраста. / Руководство для врачей / Под ред. проф. Т.Э. Боровик, проф. К.С. Ладодо.- 2-е изд., перераб. и доп. – М..- ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство».- 2015 -720 с.
17. Клинические рекомендации Кистозный фиброз (муковисцидоз). Взрослые, дети. / Разработчик: Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков; Российское Респираторное общество; Российское трансплантологическое общество, 2021-2023.- ID: 372.- 180 с.
18. Козлов В.К, Лебедько О. А., Пичугина С. В., Сиротина-Карпова М.С., Евсеева Г.П., Гандуров С. Г. // Актуальные вопросы хронических неспецифических заболеваний легких у детей // Бюлетень физиологии и патологии дыхания.- 2018. №70. RL:https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-voprosy-hronicheskih-nespetsificheskih-zabolevaniy-legkih-u-detey.
19. Красовский С.А. Медикаментозное лечение муковисцидоза в России: анализ данных национального регистра (2014)/ С.А. Красовский, Е.Л. Амелина, Е.И. Кондратъева // Пульмонология.-2016.- Том 26, № 5.- с.153-171.
20. Крылова Н.А., Амелина Е.Л., Красовский С.А., Карчевская Н.А., Тарабрин Е.А., Гасанов А.М., Ибрагимова Д.Ф., Головинский С.В. Энтеральное зондовое питание у взрослых больных муковисцидозом с дыхательной недостаточностью. // Терапевтический архив, 12, 2017.
21. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. //Пульмонология..-2021.-31(2).-с.226-236. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.

22. Лукоянова О.О., Боровик Т.Э, Скворцова В.А, Беляева И.А, Бушуева Т.В, Звонкова Н.Г, Яцык Г.В. Состав грудного молока и питание матери:есть связь?// Педиатрия.- 2018.-т.97,№4.160-167.
23. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации". / утвержденным Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г. http://fcgie.ru/download/elektronnaya_baza_metod_dokum/mr_2432-08.pdf
24. Муковисцидоз. Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской, 2014. ИД «МЕДПРАКТИКА-М» - 672 с.
25. Мухина Ю. Г., Шумилов П. В., Дубровская М. И. Совре менные подходы к диагностике и терапии дисахаридазной недостаточности у детей // Трудный пациент (Педиатрия). — 2006; 4 (9).- с. 12–16.
26. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Гераськина В.П., Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Скворцова В.А., Яцык Г.В. Рабочий протокол по диагностике и лечению лактазной недостаточности у детей. // Вопросы детской диетологии.- 2016;14(1).-с. 64-9.
27. Национальный консенсус (2 -е издание) «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»2018/ Под редакцией Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова – М.: ООО «Компания БОРГЕС».- 2018.
28. Нетребенко О.К, Украинцев С.Е. Что может грудное молоко и чего не могут смеси: от ингредиентов к пониманию долгосрочных эффектов. // Педиатрия.- 2017.- том 96,№ 3.- с.144-151.
29. Орлов А.В., Симонова О.И., Рославцева Е.А., Шадрин Д.И. Муковисцидоз (клиническая картина, диагностика, лечение, реабилитация, диспансеризация). // Учебное пособие для врачей. 2-е издание. Санкт-Петербург. - Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова.- 2014.

30. Павлинова Е.Б., Геппе Н.А., Малышев В.С., Киршина И.А., Сафонова Т.И., Мингаирова А.Г. Инновационный подход к диагностике бронхообструктивного синдрома у детей с муковисцидозом // Доктор.Ру.- 2019. № 5 (160). С. 6–10. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-6-10
31. Пак Л.А., Фисенко А.П., Кузенкова Л.М., Макарова С.Г., Чумбадзе Т.Р. нутритивный статус пациентов с ДЦП и сопутствующей белкого-энергетической недостаточностью. Детская Реабилитация №1 (Том2).- 2020.- с. 13-29.
32. Петрова Н.В., Тимковская Е.Е., Васильева Т.А. Особенности спектра мутаций в гене CFTR у больных муковисцидозом из Карачаево-Черкессии.// Медицинская генетика. 2015; 14 (7).-с. 32-36.
33. Практическая пульмонология детского возраста (справочник) // Под редакции В.К. Таточенко.- М., 2000.- С. 11-192.
34. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М.: б. и., 2019. – С. 70-71
35. Рачинский С.В., Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. М.: Медицина, 1987.- С. 416-427.
36. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 г. / Под редакцией А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой, Н.И. Капранова. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2019, 68 с.
37. Рославцева Е.А., Бушуева Т.В., Боровик Т.Э., Симонова О.И., Буркина Н.И., Лохматов М.М. Возможности использования отечественной смеси для энтерального питания в коррекции нутритивной недостаточности у больных муковисцидозом// Российский педиатрический журнал Том 22, номер 2, 2019, с. 75-80.
38. Руднев С.Г. , Н.П. Соболева, С.А. Стерликов, Д.В. Николаев, О.А. Старунова, С.П. Черных, Т.А. Ерюкова, В.А. Колесников, О.А.

Мельниченко, Е.Г. Пономарева// Биоимпедансное исследование состава тела населения России, Москва.- 2014.

39. Симонова О. И. Муколитическая терапия в педиатрии: мифы и реальность // ПФ. 2009. №2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/mukolitic heskaya-terapiya-v-pediatrii-mify-i-realnost (дата обращения: 20.06.2021).
40. Симонова О. И. Простые ответы на сложные вопросы о муколитиках для детей. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (4).
41. Симонова О.И., Горинова Ю.В. Сравнительные характеристики известных муколитиков в базисной терапии муковисцидоза у детей. //Педиатрическая фармакология.-2014.- том 11, №6, с. 96-103.
42. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Черневич В.П. Муковисцидоз: прорыв в терапии XXI века. Russian pediatric journal (Russian journal). 2020; 23(1) DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-1-35-41
43. Скворцова В.А., Боровик Т.Э, Нетребко О.К., Бушуева Т.В., Лукоянова О.Л, Трусова С.А. Роль грудного молока в питании и выхаживании недоношенного ребенка. //Питания здорового и больного ребенка.- 2015.
44. Сорока Н.Д, Михайлова О.В.,Смирнова Н.Н. Современноесостояние проблемы хронических патологии органов дыхания у детей // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения.-2015.№15.-С.24-25.
45. Хавкин А.И. Непереносимость лактозы: современные подходы к диагностике и лечению. Вопросы диетологии.- 2020; 10(1): DOI: 10.20953/2224-5448-2020-1-59-67.
46. Хубутия М.Ш., Гасанов А.М., Тарабрин Е.А., Каллагов Т.Э., Первакова Э.И., Красовский С.А. Чрескожная эндоскопическая гастростомия в комплексной подготовке к трансплантации лёгких у пациентов с выраженным дефицитом массы тела. //Трансплантология.-2009, Том 11, номер 1.- с. 55-60.

47. Abdullah E, Idris F, Saparon a papr reduction using scs-slm technique in stfbc MIMO-OFDM ARPN Journal of Engineering and Applied Sciences.- 2017.-c. 3218-3221, 12(10).
48. Alicandro G, Battezzati A, Bianchi ML, Loi S, Speziali C, Bisogno A, Colombo C.J Estimating body composition from skinfold thicknesses and bioelectrical impedance analysis in cystic fibrosis patients. Cyst Fibros. 2015 Nov;14(6):784-91.
49. Alicandro G, Bisogno A, Battezzati A, Bianchi ML, Corti F, Colombo C. Recurrent pulmonary exacerbations are associated with low fat free mass and low bone mineral density in young adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc 2014;13:328–34. http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2013.11.001
50. Alvarez JA , Ziegler TR , Millson EC , Stecenko AA . Body composition and lung function in cystic fibrosis and their association with adiposity and normal-weight obesity. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif) 2016;32(4):447–52.
51. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease; clinical and pathological study. Am J Dis Child 1938;56:344–99.
52. Antonowicz I, Lebenthal E, Scwachmann H. Disaccharidase activities in small intestinal mucosa in patients with cystic fibrosis.The Journal of Pediatrics Volume 92, Issue 2,February 1978, 214-219.
53. Antonowicz I, Reddy V, Khaw K-T, Scwachmann H. Lactase deficiency in cystic fibrosis. Pediatrics 1968 42(3) 492-500.
54. Balfour-Lynn I.M., King J.A.CFTR modulator therapies – Effect on life expectancy in people with cystic fibrosis Paediatr Respir Rev.-2020.
55. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. Pediatr Clin North Am. 2013;60(1):49-74.
56. Beaumesnil M, Chaillou E, Wagner AC, Rouquette A, Audran M, Giniès JL. Body composition analysis in patients with cystic fibrosis. Comparison of 3

methods: dual energy x-ray absorptiometry, bioelectrical impedance analysis, and skinfold measurements Arch Pediatr. 2011 Apr;18(4):370-5.

57. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H., Macek M., Madge S., Davies J.C., Burgel P.R., Tullis E., Castaños C., Castellani C., Byrnes C.A., Cathcart F., Chotirmall S.H., Cosgriff R., Eichler I., Fajac I., Goss C.H., Drevinek P., Farrell P.M., Gravelle A.M., Havermans T., Mayer-Hamblett N., Kashirskaya N., Kerem E., Mathew J.L., McKone E.F., Naehrlich L., Nasr S.Z., Oates G.R., O'Neill C., Pypops U., Raraigh K.S., Rowe S.M., Southern K.W., Sivam S., Stephenson A.L., Zampoli M, Ratjen F. The future of cystic fibrosis care: a global perspective.// Lancet Respir Med.- 2020 Jan;8(1):65-124
58. Bergeron C, Cantin AM. Cystic Fibrosis: Pathophysiology of Lung Disease.// Semin Respir Crit Care Med. 2019 Dec;40(6):715-726.
59. Best C, Brearley A, Gaillard P, et al. A pre-post retrospective study of patients with cystic fibrosis and gastrostomy tubes. J Pediatr Gastroenterol Nutr Oct 2011;53(4):453-8.
60. Bitonti M., Fritts L., So Tsz-Yin. A review on the use of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene modulators in pediatric patient. J of pediatr. // Health care. Vol 33, issue 3. 2019. P 356-364.
61. Borchuk A, S Filigno, L Opipari-Arrigan, J Peugh, L Stark. Psychological predictors of nutritional adherence in adolescents with cystic fibrosis. Clin Nutr ESPEN, 19 (6) (2019), pp 143-147.
62. Bosy-Westphal A , Danielzik S , Dorhofer RP , Later W , Wiese S , Muller MJ . Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2006;30(4):309–16.
63. Bosy-Westphal A , Müller MJ . Identification of skeletal muscle mass depletion across age and BMI groups in health and disease—there is need for a unified definition. Int J Obes (Lond) 2015;39:379–86 .

64. Bradley G.M., Carson K.A., Leonard A.R., Mogayzel J. P., Oliva-Hemker M. Nutritional outcomes following gastrostomy in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol Aug 2012;47(8):743-8.
65. Brearley A, Gaillard Ph, Regelmann W, Billings J, Dunitz J, Phillips J, Holme B, Schwarzenberg SJ A Pre-Post Retrospective Study of Patients With Cystic Fibrosis and Gastrostomy Tubes Chad Best, JPGN _ Volume 53, Number 4, October 2011 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182250c43.
66. Breastfeeding. A Guide for the medical profession. /Ruth A. Lawrence, Robert M. Lawrence. – 7th edition/ Elsevier Mosby 2011. – p. 1114.
67. Bzikowska-Jura A, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Olędzka G, Szostak-Węgierek D, Weker H, Wesołowska A. Maternal Nutrition and Body Composition During Breastfeeding: Association with Human Milk Composition. Nutrients. 2018 Sep 27;10(10):1379. doi: 10.3390/nu10101379.
68. Caceres DI , Sartor-Messagi M , Rodriguez DA , Escalada F , Gea J , Orozco-Levi M , et al. Variability in bioelectrical impedance assessment of body composition depending on measurement conditions: influence of fast and rest. Nutr Hosp 2014;30(6):1359–65 .
69. Calella P , Valerio G , Brodlie M , Donini LM , Siervo M . Cystic fibrosis, body composition and health outcomes: a systematic review.// Nutrition 2018;55(56):131–9.
70. Calella P, Valerio G, Brodlie M, Taylor J, Donini LM, Siervo M. Tools and Methods Used for the Assessment of Body Composition in Patients With Cystic Fibrosis: A Systematic Review. Nutr Clin Pract. 2019 Oct;34(5):701-714.
71. Castellani C , DuffAJA , Bell SC , Heijerman HGM , Munck A , Ratjen F , et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros2018;17(2):153–78 .
72. Charatsi AM, Dusser P, Freund R, Maruani G, Rossin H, Boulier A, Le Bourgeois M, Chedevergne F, de Blic J, Letourneur A, Casimir G, Jais JP, Sermet-Gaudelus I. Bioelectrical impedance in young patients with cystic

fibrosis: Validation of a specific equation and clinical relevance.// J Cyst Fibros. 2016 Nov;15(6):825-833.

73. Colombo C, Costantini D, Zazzeron L, Faelli N, Russo MC, Ghisleni D, et al. Benefits of breastfeeding in cystic fibrosis: a single-centre follow-up survey. Acta Paediatr 2007; 96:1228-32. Doi: 10.1002/ppul.10450.
74. Conway SP, Pond MN, Bowler I, Smith DL, Simmonds EJ, Joanes DN, Hambleton G, Hiller EJ, Stableforth DE, Weller P, et al. The chest radiograph in cystic fibrosis: a new scoring system compared with the Chrispin-Norman and Brasfield scores. Thorax. 1994 Sep;49(9):860-2. doi: 10.1136/thx.49.9.860. Erratum in: Thorax 1994 Nov;49(11):1184. PMID: 7940422; PMCID: PMC475170.
75. Cost T.C., Armand M, Lebacq J, Lebecque P, Wallemacq P, Leal T. An overview of monitoring and supplementation of omega-3 fatty acids in Cystic Fibrosis. Clin Biochem. 2007 40 (8): 511-20.
76. Culhane S, George C, Pearo B, Spoede E. Malnutrition in cystic fibrosis: a review. Clin Pract 2013;28:676-83. DOI : 1177/088453361350786.
77. Cyrany J, Rejchrt S, Kopacova M, Bures J. Buried bumper syndrome: A complication of percutaneous endoscopic gastrostomy. World J Gastroenterol 2016; 22(2): 618-627 Available from: doi: http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.618.
78. Cystic fibrosis/2020.Adherence and self-management in pediatric population. Chapter 5 –. Editors Avani C. Modi, Driscoll K.A. Academic Press. P 107-132.
79. Czosnykowska-Łukacka M., Orczyk-Pawiłowicz M., Broers B., Królak-Olejnik B. Lactoferrin in human milk of prolonged lactation. //Nutrients. 2019;11:2350. doi: 10.3390/nu11102350.
80. Dahlquist A. Method for assay of intestinal disaccharidases. Anal. Biochem.,7(1964), p.18-25.
81. Dixon CB , Masteller B , Andreacci JL . The effect of a meal on measures of impedance and percent body fat estimated using contact-electrode bioelectrical impedance technology. Eur J Clin Nutr 2013;67(9):950–5 .

82. Donovan S.M. The role of lactoferrin in gastrointestinal and immune development and function: A preclinical perspective. J. Pediatr. 2016;173:S16–S28. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.072.
83. Earthman CP . Body composition tools for assessment of adult malnutrition at the bedside.// J Parenter Enteral Nutr 2015;39(7):787–822 .
84. Efrati O, Mei-Zahav M, Rivlin J, et al. Long term nutritional rehabilitation by gastrostomy in Israeli patients with cystic fibrosis: clinical outcome in advanced pulmonary disease. //J Pediatr Gastroenterol Nutr Feb 2006;42(2):222-8.
85. Elborn J.S., Ramsey B.W., Boyle M.P., Konstan M.W., Huang X., Marigowda G., et al. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis. // Lancet Respir. Med. 2016; 4(8): 617-26. DOI: http://doi. org/10.1016/S2213-2600(16)30121-7.
86. Faro A, Elbert A, Fink A., Wu R, Marshall B. Breastfeeding and higher SES lead to better outcomes in children with CF. J.of Cystic Fibrosis .2018, S59-S138.
87. Farrell P.M., White T.B. Introduction to “Cystic Fibrosis Foundation Consensus Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis”. The Journal of Pediatrics. Vol 181. 2017. P S1-S3.
88. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. J Cyst Fibros 2008;7:450–3.
89. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellof M, Embleton N, Fidler Mis N, Hojsak I, Hulst JM, Indrio F, Lapillonne A, Molgaard C. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. JPGN 2017;64: 119–132
90. Fidler-Witon E., Lisowska A, Walkowiak J. Lactose intolerance in cystic fibrosis. Pediatria polska 85(6) 629-632.

91. FitzSimmons 1993, Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the *CFTR* Gene Discovery. *Genes (Basel)*. 2020;11(6):589. Published 2020 May 26. doi:10.3390/genes11060589.
92. Gonska T. The gut is a key player in cystic fibrosis malnutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016; 62(4): 518-9.
93. Gopalakrishna K.P., Hand T.W. Influence of maternal milk on the neonatal intestinal microbiome. Nutrients. 2020;12:823. doi: 10.3390/nu12030823.
94. Groeneweg M, Tan S, Boot AM, de Jongste JC, Bouquet J, Sinaasappel M. Assessment of nutritional status in children with cystic fibrosis: conventional anthropometry and bioelectrical impedance analysis. A cross-sectional study in Dutch patients J Cyst Fibros. 2002 Dec;1(4):276-80.
95. Hauschild D.B., Barbosa E., Moreira E.A., Ludwig N. N., Platt V.B., Piacentini F. E., Wazlawik E, Moreno YM. Nutrition Status Parameters and Hydration Status by Bioelectrical Impedance Vector Analysis Were Associated With Lung Function Impairment in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis. // Nutr Clin Pract. 2016 Jun;31(3):378-86.
96. Helba M, Binkovitz LA. Pediatric body composition analysis with dualenergy X-ray absorptiometry. Pediatr Radiol 2009;39:647–56. http://dx. doi.org/10.1007/s00247-009-1247-0.
97. Heuschkel RB, Gottrand F, Devarajan K, et al. ESPGHAN position paper on management of percutaneous endoscopic gastrostomy in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;60(1):131-41.
98. Hollander-Kraaijeveld F.M., Lindeman Y., de Roos N.M., Burghard M., van de Graaf E.A., Heijerman H.G.M. Non-fasting bioelectrical impedance analysis in cystic fibrosis: Implications for clinical practice and research. J Cyst Fibros. 2020 Jan;19(1):153-158.
99. Hoo Z.H, Campbell M.J., Curley R.E., Wildman M. Rescue and prevention in cystic fibrosis: an exploration of the impact of adherence to preventative

nebulised therapy upon subsequent rescue therapy with IV antibiotics in adults with CF. J.of cystic fibrosis. Vol 15, 2016. Page S120.

100. http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr.
101. http://www.who.int/childgrowth/software/en/.
102. Hurley M.N., Smith S., Forrester D.L., Smyth A.R. A systematic Cochrane review of antibiotic adjuvant therapy for pulmonary infection in cystic fibrosis. Paediatric respiratory reviews. 2020. Vol 36. P. 109-111.
103. Johnston M., Landers S, Noble L, Szucs K,Viehmann L. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 2012 Mar;129(3):e827-41. doi: 10.1542/peds.2011-3552. Epub 2012 Feb 27. PMID: 22371471.
104. Kashirskaya N., Zolin A., Bossi A., Cirilli N., Padoan R. Cystic fibrosis mortality in childhood. Data from European Cystic fibrosis society patien registry. Intern. // J of environmental research and public health 15(9):2020. 2018. DOI: 10.3390/ijerph15092020.
105. Kazani S., Rowlands D.J, Bottoli I, Milojevic J., Alcantara J, Jones I, kulmatycki K., Machineni S, Mostovy L, Nicholls I, Nick J.A, Rowe S.M., Simmonds N.J, Vegesna R, Verheijen J, Danahay H, Gosling M, Ayalavajjala P.S, Salman M, Strieter R. Safety and efficacy of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator icenticaftor. J of cystic fibrosis 20(2021) 250-256.
106. Keim SA, Sullivan JA, Sheppard K, Smith K, Ingol T, Boone KM, Malloy-McCoy A, Oza-Frank R. Feeding infants at the breast or feedinf expressed human milk: long-term cognitive, executive function, and eating behavior outcomes at age 6 years. The J of Pediatr. 2021.
107. Kerem E , Viviani L , Zolin A , MacNeill S , Hatziagorou E , Ellemunter H , et al. Fac- tors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. Eur Respir J 2014;43(1):125–33.
108. Khalaf RT, Green D, Amankwah EK, Peck J, Carr V, Goldenberg NA, Wilsey M Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Tubes May Be Associated

With Preservation of Lung Function in Patients With Cystic Fibrosis Nutrition in Clinical Practice Volume 34 Number 2 April 2019 290–296 DOI: 10.1002/ncp.10219.

109. King S, Wilson J, Kotsimbos T, Bailey M, Nyulasi I. Body composition assessment in adults with cystic fibrosis: comparison of dual-energy X-ray absorptiometry with skinfolds and bioelectrical impedance analysis. Nutrition. 2005 Nov-Dec;21(11-12):1087-94.
110. King S.J., Nyulasi I.B., Strauss B.J.G., Kotsimbos T, Bailey M, Wilson J.W. Fat-free mass depletion in cystic fibrosis: associated with lung disease severity but poorly detected by body mass index. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif 2010;26:753–9. http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2009.06.026.
111. Kmit A.,Marson FA, Villa-Nova Periera S., et al. Extent of rescue of F508del-CFTR function by VX-809 and VX-770 in human nasal epithelial cells correlates with SNP rs7512462 in SLC26A9 gene in F508del/F508del Cystic Fibrosis patients. Biochimica et biophysica Acta – molecular basis of disease. Vol.1865, issue 6. 2019, p. 1323-1331.
112. Knapp EA, Fink AK, Goss CH, Sewall A, Ostrenga J, Dowd C, Elbert A, Petren KM, Marshall BC. The Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Design and Methods of a National Observational Disease Registry. Ann Am Thorac Soc. 2016 Jul;13(7):1173-9. doi: 10.1513/AnnalsATS.201511-781OC. PMID: 27078236.
113. Konstan M.W., Pasta D.J., VanDevanter D.R., Wagener J.S., Morgan W.J. Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis: 25 years of observational research. Scientific Advisory Group and the Investigators and Coordinators of ESCF. Pediatr Pulmonol. 2021 Jan 12.
114. Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, Davis LA, FitzSimmon SC, Farrell PM. Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus; a comparison with patients without meconium ileus and diagnosed early through neonatal screening. Pediatrics 2000; 105:53-61.

115. Leone C., Rodrigues J.C. Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. Clinics (São Paulo, Brazil) May 2011. DOI:10.1590/S1807-59322011000600001 https://www.researchgate.net/publication/51540044.

116. LEVELS AND TRENDS IN CHILD MALNUTRITION. UNICEF/WHO/World Bank Group Joint Child Malnutrition Estimates. Key findings of the 2017 edition.

117. Li L, Somerset S. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: challenges for nutrition therapy. Dig Liver Dis 2014;46:865e74

118. Libeert D, Declercq D, Wanyama S, Thomas M, Van daele S, De Baets F, Van Biervliet S The effect of enteral tube feeding in cystic fibrosis: A registry based study Journal of Cystic Fibrosis 17 (2018) 264–270 https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.01.004

119. Lönnerdal B. Bioactive proteins in human milk: Health, nutrition, and implications for infant formulas. J. Pediatr. 2016;173:S4–S9. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.070.

120. Lönnerdal B., Erdmann P., Thakkar S.K., Sauser J., Destaillats F. Longitudinal evolution of true protein, amino acids and bioactive proteins in breast milk: A developmental perspective. J. Nutr. Biochem. 2017;41:1–11. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.06.001.

121. Löser C Clinical aspects of long-term enteral nutrition via percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) .J Nutr Health Aging. 2000;4(1):47-50.

122. Lukaski HC , Kyle UG , Kondrup J . Assessment of adult malnutrition and prog- nosis with bioelectrical impedance analysis: phase angle and impedance ratio. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2017;20(5):330–9 .

123. Lyons K.E., Ryan C.A., Dempsey E.M., Ross R.P., Stanton C. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. Nutrients. 2020;12:1039. doi: 10.3390/nu12041039.

124. Mądry E, Fidler E, Sobczyńska-Tomaszewska A, Lisowska A,Krzyżanowska P , Pogorzelski A, Minarowski L,Oralewska B,et al. Eur J Hum Genet. 2011 Jul; 19(7): 748–752.

125. Maiuri, L., Raia, V. & Kroemer, G. Strategies for the etiological therapy of cystic fibrosis. Cell Death Differ 24, 1825–1844 (2017). https://doi.org/10.1038/cdd.2017.126.

126. Manzoni P. Clinical Benefits of Lactoferrin for Infants and Children. J. Pediatr. 2016;173:S43–S52. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.075.

127. Marson FA, Bertuzzo CS, Ribeiro JD Classification of CFTR mutation classes Lancet Respir Med. 2016 Aug; 4 (8): e37-8; De Boek K, Amaral MD Progress in therapies for cystic fibrosis lancet Respir Med. 2016 Aug; 4 (8): 662-74.

128. Martín-Álvarez E., Diaz-Castro J., Peña-Caballero M., Serrano-López L., Moreno-Fernández J., Sánchez-Martínez B., Martín-Peregrina F., Alonso-Moya M., Maldonado-Lozano J., Hurtado-Suazo J.A., et al. Oropharyngeal colostrum positively modulates the inflammatory response in preterm neonates. Nutrients. 2020;12:413. doi: 10.3390/nu12020413.

129. Matjaž Homana, Bruno Hauserb , Claudio Romanoc , Christos Tzivinikosd , Filippo Torronie , Frédéric Gottrandf , Iva Hojsakg , Luigi Dall'Oglioe , Mike Thomsonh , Patrick Bontemsi , Priya Narulah , Raoul Furlanoj , Salvatore Olivak , Jorge Amil-Diasl, Percutaneous endoscopic gastrostomy in children: an update to the ESPGHAN position paper. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. DOI : 10.1097/MPG.0000000000003207.

130. McCauley LA, Thomas W, Laguna TA, Regelmann WE, Moran A, Polgreen LE. Vitamin D deficiency is associated with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. Ann Am Thorac Soc. 2014 Feb;11(2):198-204. doi: 10.1513/AnnalsATS.201208-068OC.

131. Meerman GJ, Dankert-Roelse J, Martijn A, van Woerden HH. A comparison of the Shwachman, Chrispin-Norman and Brasfield methods for scoring of

chest radiographs of patients with cystic fibrosis. Pediatr Radiol. 1985;15(2):98-101. doi: 10.1007/BF02388712. PMID: 3975113.

132. Metcalfe J.R., Marsh J.A., D'Vaz N., Geddes D.T., Lai C.T., Prescott S.L., Palmer D.J.. Effects of maternal dietary egg intake during early lactation on human milk ovalbumin concentration: a randomized controlled trial. Clin Exp Allergy. 2016 Dec;46(12):1605-1613. doi: 10.1111/cea.12806.
133. Mialich MS , Sicchieri JMF , Jordao JuniorAA . Analysis ofbody composition: a critical review of the use of bioelectrical impedance analysis. Int J Clin Nutr 2014;2(1):1–10 .
134. Miller T, Antos NJ, Brock LA, Wade T, Goday PS. Lactation consultation sustains breast milk intake in infants with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019; 69 (3): 358-362. Doi:10.1097/MPG.0000000000002415
135. Modiano G, Cimineli B, Pignatti PE. Cystic fibrosis and lactase persistence: a possible correlation. Eur J Human Genetics 2007; 15: 225-9.
136. Morceli G., Franca E., Magalha˜es V., Damasceno D., Calderon I., Honorio-Franca A. Diabetes induced immunological and biochemical changes in human colostrum. Acta Paediatr. 2011;100:550–556. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.02070.x.
137. Munk A. Cystic Fibrosis: evidence for gut inflammation. Int J Biochem Cell Biol 2014;52:180-3.
138. Murtiningsih, Siti Nurbayanti. The effects of breast feeding and massage on neonates pain during intravenous blood sampling procedures. J of neonatal nursing. Vol 27, issue 2, 2021, p. 129-134. DOI: 10.1016/j.jnn.2020.05.005.
139. Oftedal O.T. The evaluation of milk secretion and its ancient origins. Animal: an international journal of animal bioscience. 2012; 6(3):355-368.
140. Pammi M., Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst. Rev. 2017;6 doi: 10.1002/14651858.CD007137.pub5.

141. Parker E.M., O'Sullivan B.P., Shea J.C., Regan M.M.,Freedman S.D.. Survey of breast feeding practices and outcomes in the cystic fibrosis population. Pediatr Pulmonol 2004; 37 (4).

142. Peila C., Gazzolo D., Bertino E., Cresi F., Coscia A. Influence of diabetes during pregnancy on human milk composition. Nutrients. 2020;12:185. doi: 10.3390/nu12010185.

143. Pincikova T, Paquin-Proulx D, Sandberg JK, Flodström-Tullberg M, Hjelte L. Clinical impact of vitamin D treatment in cystic fibrosis: a pilot randomized, controlled trial. Eur J Clin Nutr. 2017 Feb;71(2):203-205. doi: 10.1038/ejcn.2016.259.

144. Puiman PJ, Francis P, Buntain H, Wainwright C, Masters B, Davies PS. Total body water in children with cystic fibrosis using bioelectrical impedance.// J Cyst Fibros. 2004 Dec;3(4):243-7.

145. Richards M.L., Bell S.C., Edmiston K.A., Davies P.S.. Assessment of bioelectrical impedance analysis for the prediction of total body water in cystic fibrosis Asia Pac J Clin Nutr. 2003;12(2):161-5.

146. Riordan J. Breastfeeding and human lactation, 3rd edition. Jones and Bartlett publishers.2005.

147. Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B., Alon N., Rozmahel R., Grzelczak Z., Zielenski J., Lok S., Plavsic N., Chou J.L., Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science.1989; 245(4922):1066-73. Doi: 10.1126/science.2475911.

148. Rosenfeld M, Casey S, Pepe M, Ramsey BW. Nutritional effects of long-term gastrostomy feedings in children with cystic fibrosis. J Am Diet Assoc Feb 1999;99(2):191-4.

149. Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, Tian S, Schneider J, Cunningham S, Davies JC; ARRIVAL study group. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. Lancet Respir Med. 2018 Jul;6(7):545-553. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30202-9.

Epub 2018 Jun 7. Erratum in: Lancet Respir Med. 2018 Jul;6(7):e35. Erratum in: Lancet Respir Med. 2019 Apr;7(4):e15. PMID: 29886024; PMCID: PMC6626762.

150. Roslavtseva E , Simonova O, Lokhmatov M, Gordeeva I. Lactase activity in biopsy specimens of the small intestine mucosa in children with CF (continued).// J. of Cystic Fibrosis.- 2018.
151. Roslavtseva E, Simonova O, Lokhmatov M, Tupylenko A, Ignatova A, Gorinova Y. Lactase activity in small intestinal biopsies in cystic fibrosis (CF) children.// J. of Cystic Fibrosis.- 2017.
152. Saadeh M. Global strategy for infant and young child feeding WHO. Forum of nutrition 56:236-8.- 2003.
153. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW, European Cystic Fibrosis Society NSWG. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. J Cyst Fibros 2010; 9:323-9.
154. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW, European Cystic Fibrosis Society NSWG. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. J Cyst Fibros 2010;9:323—9.
155. Sexauer WP, Hadeh A, Ohman-Strickland PA, Zanni RL, Varlotta L, Holsclaw D, Fiel S, Graff GR, Atlas A, Bisberg D, Hadjiliadis D, Michel SH, Mintz D, Chakraborty R, Marra B, Lomas P, Ward T, Sassman M, Imbesi GC, Kitch DM, Mallowe AM. Vitamin D deficiency is associated with pulmonary dysfunction in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2015 Jul;14(4):497-506. doi: 10.1016/j.jcf.2014.12.006.
156. Shimmin D, Lowdon J, Remmington T Enteral tube feeding for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 7. Art. No.: CD001198. DOI: 10.1002/14651858.CD001198.pub5.
157. Shteinberg M., Taylor-Cousar J.L.Impact of CFTR modulator use on outcomes in people with severe cystic fibrosis lung disease.// Eur Respir Rev, 29 (155).-2020.

158. Shwachman H., Kulczycki L.L. Long-Term Study of One Hundred Five Patients with Cystic Fibrosis: Studies Made Over a Five- to Fourteen-Year Period. AMA Am J Dis Child. 1958;96(1):6–15. doi:10.1001/archpedi.1958.02060060008002.

159. Simoneau T, Bazzaz O, Sawicki GS, Gordon C. Vitamin D status in children with cystic fibrosis. Associations with inflammation and bacterial colonization. Ann Am Thorac Soc. 2014 Feb;11(2):205-10. doi: 10.1513/AnnalsATS.201306-171BC.

160. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, HeijermanHGM, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc 2002;1:51–75.

161. Singh V, S. Schwarzenberg. Pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. J Cyst Fibros, 16 (2017), pp. S70-S78.

162. Slieker MG, Uiterwaal CS, Sinaasappel M, Heijerman HG, van der LJ, van der Ent CK. Birth prevalence and survival in cystic fibrosis:a national cohort study in the Netherlands. Chest oct 2005; 128(4):2309-15.

163. Slinde F , Rossander-Hulthen L . Bioelectrical impedance: effect of 3 identical meals on diurnal impedance variation and calculation of body composition. Am J Clin Nutr 2001;74(4):474–8.

164. Smyth AR, Bell SC, Bojicin S, Bryon M,Duff A, Flume P, et al. European cystic fibrosis Society standards of care: best practice guidelines. J Cyst Fibros 2014; 13 (Suppl. 1): S23-42.

165. Sondo E., Falchi F., Caci E., Ferrera L., Giacomini E., et al. Pharmacological inhibition of the ubiquitin ligase RNF5 rescues F508del-CFTR in cystic fibrosis airway epithelia. Cell chemical biology vol.25, issue 7. 2018. P 891-905.

166. Sood M, Adams JE, Mughal MZ. Lean body mass in children with cystic fibrosis. Arch Dis Child 2003;88:836. http://dx.doi.org/10.1136/adc.88.9.836-a.

167. Stapleton D. (ed). Australasian Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Cystic Fibrosis; Sept 2006 A.B. N. 34008521480, Dietitians' Association of Australia; Sermet-Gaudelus.- 2010.

168. Stoltz D.A, Meyarholz D.K, Welsh M.J (2015). Origins of custic fibrosis lung disease. N. Engl. J. Med. 372, 351-362.

169. Taylor-Robinson, David & Archangelidi, Olga & Carr, S.B. & Cosgriff, Rebecca & Gunn, Elaine & Keogh, Ruth & MacDougall, Amy & Newsome, Simon & Schlüter, Daniela & Stanojevic, Sanja & Bilton, Diana. (2017). Data Resource Profile: The UK Cystic Fibrosis Registry. International journal of epidemiology. 47. 10.1093/ije/dyx196.

170. Terheggen-Lagro S, Truijens N, van Poppel N, Gulmans V, van der Laag J, van der Ent C. Correlation of six different cystic fibrosis chest radiograph scoring systems with clinical parameters. // Pediatr Pulmonol. 2003 Jun;35(6):441-5. doi: 10.1002/ppul.10280. PMID: 12746940.

171. Terry N.E., Boswell W.C., Carney D.E., Beck A, Lowe L, Rittmeyer C Percutaneous endoscopic gastrostomy with T-bar fixation in children and infants Surg Endosc (2008) 22: 167–170DOI: 10.1007/s00464-007-9402-x.

172. Tomoda Y., Arai S.,Kawaguchi K., Nabeshima S. Diagnosis of cystic fibrosis in an adult Japanese male. J of general and family medicine 19(2). 2018. DOI: 10.1002/jgf2.151.

173. Truby H, Cowlishaw P, O'Neil C, Wainwright C. The long term efficacy of gastrostomy feeding in children with cystic fibrosis on anthropometric markers of nutritonal status and pulmonary function. Open Respir Med J 2009;3:112-5.

174. Turcios N.L. CysticFibrosis Lung Disease: An Overview. .Respir Care. 2020 Feb;65(2):233-251.

175. Turck D , Braegger CP , Colombo C , Declercq D , Morton A , Pancheva R , et al. ES- PEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis.// Clin Nutr 2016;35(3):557–77.

176. Van Biervliet S, De Waele K, Van Winckel M, Robberecht E. Percutaneous endoscopic gastrostomy in cystic fibrosis: patient acceptance and effect of

overnight tube feeding on nutritional status. Acta Gastroenterol Belg Jul 2004;67(3):241-4.

177. Van de Kerkhove C., Goeminne P.C., Kicinski M., NawrotT.S., Lorent N., Van Bleyenbergh P., De Boeck K., Dupont L.J. Continuous alternating inhaled antibiotic therapy in CF: A single center retrospective analysis. J of cystic fibrosis. Vol 15, issue 6. 2016.Pages 802-808.
178. Van der Feen, C., van der Doef, H.P., van der Ent, C.K., and Houwen, R.H. Ursodeoxycholic acid treatment is associated with improvement of liver stiffness in cystic fibrosis patients.// J Cyst Fibros.- 2016; 15: 834–838 https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.07.009.
179. Vandeleur M, Massie J, Oliver M Gastrostomy in Children With Cystic Fibrosis and Portal Hypertension JPGN _ Volume 57, Number 2, August 2013 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182952e39.
180. Waterlow J. C..Protein-energy malnutrition, 2nd edition. London etc.: Edward Arnold.- 1992. 407 p.
181. WHO Guideline: Updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. Geneva: World Health Organization.- 2013.
182. Wiedemann B, Paul KD, Stern M, Wagner TO, Hirche TO. Evaluation of body mass index percentiles for assessment of malnutrition in children with cystic fibrosis. Eur J Clin Nutr 2007;61:759–68.
183. Williams SG, Ashworth F, McAlweenie A, Poole S, Hodson ME, Westaby D. Percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in patients with cystic fibrosis. Gut Jan 1999;44(1):87-90.
184. Yahvah KM, Brooker SL, Williams JE, Settles M, McGuire MA, McGuire MK. Elevated dairy fat intake in lactating women alters milk lipid and fatty acids without detectible changes in expression of genes related to lipid uptake or synthesis. Nutr Res. 2015 Mar;35(3):221-8. doi: 10.1016/j.nutres.2015.01.004.

185. Yen EH, MsHQ, Borowitz D., better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis.// J Pediatr.- 2013; 162 (3) : 530-535.

186. Zolin A., Orenti A., Naehrlich L., van Rens J. Et al. ECFSPR European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Annual data report version.- 2017.- 1.2019. Available at www.ecfs.eu/ecfspatient-registry.

187. Абольян Л.В., Новикова С.В., Флоренс М.А. Почему важно инвестировать в грудное вскармливание и как улучшить его практику?. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2018, том 26, № 2, с. 119-123.

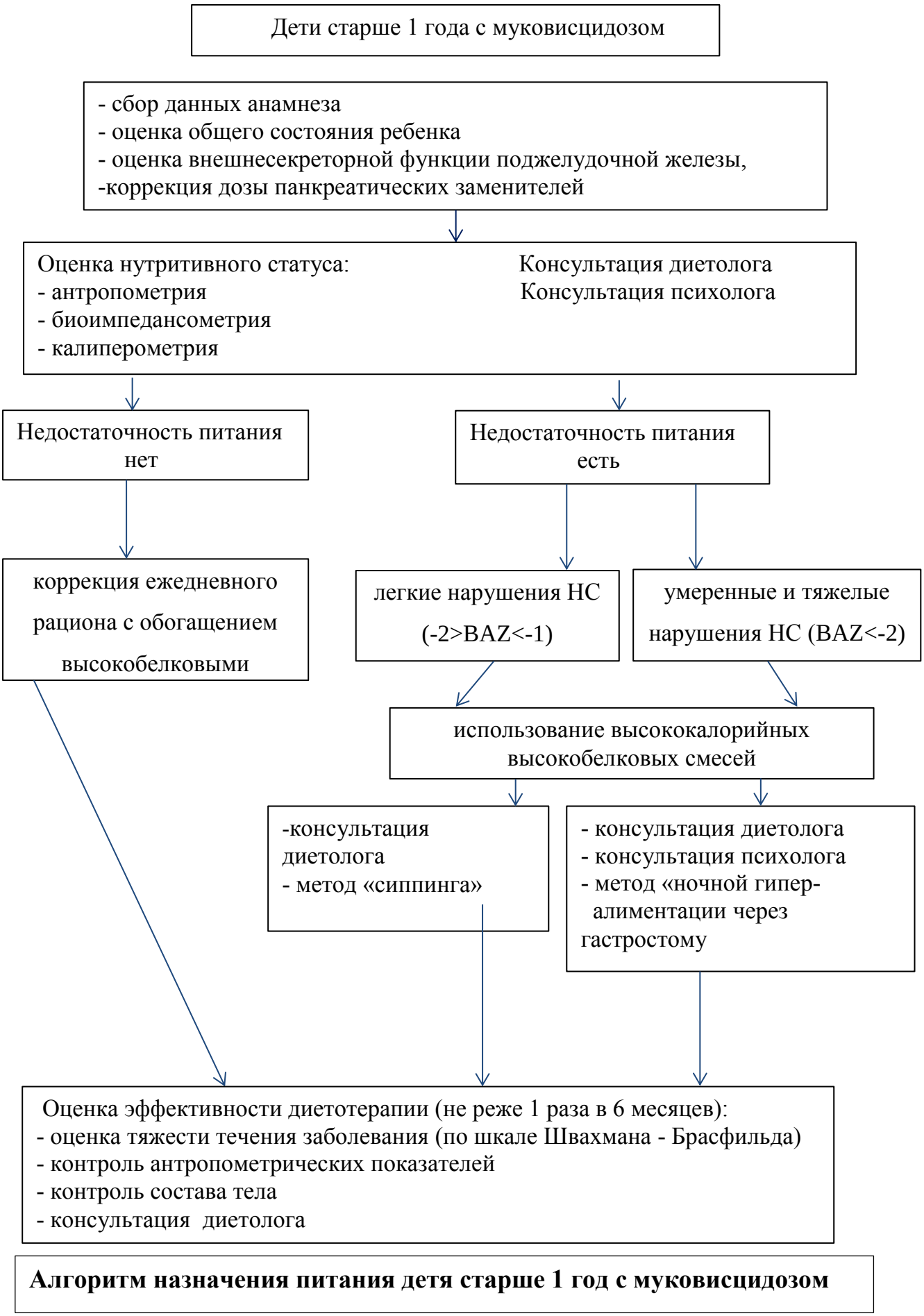
ПРИЛОЖЕНИЕ 1



*- с момента установки диагноза, во все виды питания дополнительно добавляется раствор натрия хлорид
**- при выраженным синдроме мальабсорбции целесообразно использовать смеси на основе гидролизата молочного белка с добавлением СЦТ
***-при проведении антибактериальной терапии – адаптированные кисломолочные смеси в объеме до 30% от общего объема
Все мероприятия проводятся на фоне ферментозаместительной терапии и приема жирорастворимых витаминов

Алгоритм назначения питания детям первого года жизни с муковисцидозом

ПРИЛОЖЕНИЕ 2



Алгоритм назначения питания детя старше 1 год с муковисцидозом

ПРИЛОЖЕНИЕ 3.

Информированное согласие

Ф.И. ребенка

Дата рождения

Уважаемый родитель!

Предлагаем Вам принять участие в анкетировании (исследовании), посвященном изучению роли грудного вскармливания на состояние здоровья детей с муковисцидозом

Мне (родителю) разъяснено, что я могу **принять участие (заполнить анкету)** или **не принимать** данного предложения (подчеркните).

У меня была возможность задать вопросы, чтобы выяснить интересующие меня детали.

Я соглашаюсь на участие в данном исследовании (подчеркнуть):

ДА НЕТ

«_____» _____ 202 года _____

(подпись участника)

«_____» _____ 20 года _____

(подпись врача - исследователя)

Контактный телефон участника

_____

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Анкета для опроса матерей,

имеющих детей с муковисцидозом: грудное вскармливание

ФИО матери	
Возраст матери на момент рождения ребенка	
Были ли у матери хронические заболевания на момент рождения ребенка	Да/нет Если Да, то какие?
ФИО ребенка	
Дата рождения ребенка	
Доношенный/ недоношенный Если недоношенный, на какой неделе родился?	
Какая беременность по счету? Какие роды по счету?	
Вес и длина тела при рождении	
Были ли тяжелые заболевания ребенка в первые дни после рождения	Да/нет Если Да, то какие? Асфиксия, пневмония, операция и др.
Кормили ли грудным молоком	Да/нет
Как долго кормили **только** грудным молоком (возраст, мес)	
Докармливали ли молочной смесью, с какого возраста?	Да/нет
Объем докорма (в мл)	
Вес и рост ребенка в 1 год	
Вес и рост ребенка в 3 года	
Возраст, в котором установлен диагноз Муковисцидоз	
Болел ли ребенок бронхитом (или пневмонией) до 1 года	Да/нет (если да, сколько раз)
Болел ли ребенок бронхитом (или пневмонией) с 1 года до 3 лет	Да/нет (если да, сколько раз)
Возраст ребенка на момент заполнения анкеты	

Дата заполнения анкеты: _____ _____ _____

Число Месяц год

ПРИЛОЖЕНИЕ 5.

Информированное согласие

Главный исследователь:
предложил мне: (Ф.И.О ребенка старше 14 лет)

_____

матери (отцу, опекуну) ребенка
(Ф.И. ребенка)_____(д.р._____)
принять участие в научно-исследовательской работе «Клиническая оценка переносимости и эффективности высококалорийных высокобелковых продуктов (название) для коррекции нутритивного статуса детей, больных муковисцидозом» продолжительностью 14 дней

_____

Мне разъяснены цели и задачи исследования и что я могу принять участие или не принимать данного предложения.

У меня была возможность задать вопросы, чтобы выяснить интересующие меня детали.

В случае возникновения каких-либо реакций я обязуюсь информировать врача-исследователя.

Я соглашаюсь на участие (моего ребенка) в данном клиническом исследовании ДА НЕТ

Я соглашаюсь на взятие капиллярной и венозной крови (моего ребенка) до начала и в конце исследования. ДА ….. НЕТ

«_____» _____ 202 года _____
(подпись участника)

Адрес: город _____, область, район_____
улица _____
дом _____ корп. _____ квартира _____

Контактный телефон _____

«_____» _____ 202 года _____
(подпись врача - исследователя)

Контактный телефон _____

ПРИЛОЖЕНИЕ 6.

Информационный листок для родителей

Уважаемые родители!

Вас приглашают принять участие в исследовании по изучению безопасности, переносимости и клинической эффективности высококалорийных высокобелковых смесей (название) для коррекции нутритивного статуса детей, больных муковисцидозом»

Исследование получило одобрение Локального этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Пожалуйста, внимательно прочтите этот документ, в нем содержится информация об исследовании. Все интересующие Вас вопросы Вы можете обсудить с врачом и, при желании, с близкими людьми.

Участие в исследовании добровольное. Если Вы откажетесь или, подписав согласие, измените свое решение в любое время в ходе исследования без объяснения причин, это не повлияет на качество оказания медицинской помощи Вашему ребенку.

Исследование заключается в наблюдении за детьми старше 1 года, больных муковисцидозом.

Вам будет предложено давать ребенку в качестве дополнительного питания специализированный высококалорийную высокобелковую смесь 2 раза в день, в объеме, рекомендованном врачом – исследователем, в соответствии с возрастом и весом ребенка, во время пребывания Вашего ребенка на госпитализации в пульмонологическом отделении «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Период наблюдения за ребенком составит 25-30 дней.

В программу исследования входит сбор данных о самочувствии ребенка, аппетите, отношении ребенка к приему продукта, наличии/отсутствии возможных побочных явлений при приеме продукта (аллергические реакции, тошнота, рвота, боли в животе, изменения характера стула) оценка его физического развития (вес, рост) по программам ВОЗ.

В начале и в конце исследования Вам будет предложено сделать Вашему ребенку общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови (определение острофазных белков), оценка показателей нутритивного статуса (калиперометрия/измерение толщины кожных складок, состав тела/биоимпедансное исследование).

Польза для Вашего ребенка от участия в исследовании заключается в том, что во время осмотров Вы получите дополнительную информацию о физическом развитии Вашего ребенка, а также советы по питанию ребенка с муковисцидозом.

ПРИЛОЖЕНИЕ 7.

Индивидуальная регистрационная карта

Ф.И._____Возраст _____Дата рождения_____
Отделение № истории болезни
Диагноз **Муковисцидоз**_____
Сроки апробации с _____по_____

Дни апробации	1 день	2 день	3 – 10 день	11-30 день
Вес				
Рост				
ИМТ				
WAZ				
HAZ				
BAZ				
Калиперометрия: КЖСТ (мм)				
Окр. плеча (ОП) (см)				
Окр. мышц плеча {ОМП (см) = ОП (см) – 0,314 х КЖСТ (мм)}				
Общее состояние				
Кожа				
Слизистые				
Живот				
Аппетит				
Рвота, срыгивания				
Стул (хар-р, частота)				
Кол-во продукта в день	Начинать со 100 мл			
Отношение к продукту (способ введения, отказ)				
Доза креона Ед/кг х сут				

	1 день (дата)	2 недели (дата)
Биохимический ан. крови		
Общий белок г/л		
Альбумин г/л		
СРБ, ед		
Трансферрин		
Транстиретин (преальбумин)		
Глюкоза		
Копрограмма (нейтральный жир)		
Панкреатическая эластаза-1 кала (однократно)		
Функции легких: у детей старше 4-5 лет		
ЖЕЛ		
ОФВ-1		
Сатурация O_2		
Показатели биоимпеданса (для детей старше 5 лет):		
Жировая масса (кг)		
Тощая масса (кг)		
Активная клеточная масса (кг)		
Доля активной клеточной массы (%)		

***Примечание:**

Рекомендуемый объем назначения смесей в качестве дополнительного питания:

1 – 2 года + 200 ккал

3 – 5 лет + 400 ккал

6 - 11 лет + 600 ккал

12 - 14 лет + 800 ккал

14-18 лет + 900 - 1000 ккал

Окончательный объем назначенного продукта определяется аппетитом ребенка

Заключение:

Клиническая эффективность: высокая, средняя, отсутствует; отказ

ПРИЛОЖЕНИЕ 8.

Порядок проведения дегустации продуктов

Дегустирумые продукты раскладываются в чистую посуду, каждый образец в отдельную посуду; при необходимости предварительно разводятся в соответствии с инструкцией по применению.

Во время дегустации оцениваются такие показатели, как:

- консистенция: сухой, жидкий, гомогенный, с комочками и пр.
- сыпучесть и растворимость сухих смесей при разведении их (насколько легко смесь растворяется, до полной гомогенности или с присутствием комочков)
- органолептические свойства: запах, цвет и вкус продукта (в сухом и готовом к употреблению виде), отмечается соответствие их природным свойствам базового сырья или присутствие специфических привкусов/запахов

Оценка каждого показателя проводится по 5-ти балльной шкале и фиксируется в специальных бланках, где в конце дегустации выводится средне-дегустационная оценка, а бланк подписывается участником дегустации.

Бланк дегустации продукта

ФИО участника дегустации
Возраст
Диагноз: Муковисцидоз
Дата дегустации

Оценка качества продуктов (по 5 бальной шкале)

Параметры оценки	Оценка
Цвет	
Запах	
Консистенция	
Вкус	
Растворимость (для сухих продуктов)	
Общая оценка (возможность использовать в детском питании)	

Подпись_____

В случае необходимости определения непосредственного отношения детей к дегустируемым продуктам в дегустации могут участвовать дети (от 5 лет и старше), которым тоже предлагается заполнить специальную анкету, в которой оценка продукта проводится в игровой форме:

Детская дегустация

	очень вкусно	вкусно	не вкусно
изучаемый продукт		