

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-96-102>

Особенности назначения заместительной ферментной терапии у детей со смешанной формой муковисцидоза в Российской Федерации. Поперечное исследование

Максимова Т. Ю.^{1,2}, Кондратьева Е. И.^{1,2}

¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115478, Россия

² «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», ул. Коминтерна, 24А с1, Мытищи, 141009, Россия

Для цитирования: Максимова Т. Ю., Кондратьева Е. И. Особенности назначения заместительной ферментной терапии у детей со смешанной формой муковисцидоза в Российской Федерации. Поперечное исследование. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7): 96–102. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-96-102

✉ Для переписки:

Максимова

Татьяна Юрьевна

t.y.leus@yandex.ru

Максимова Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник; ORCID: 0000-0003-4029-7921

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза; заведующая кафедрой Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного

профессионального образования; ORCID: 0000-0001-6395-0407

Резюме

Актуальность: Спорные вопросы заместительной ферментной терапии при муковисцидозе продолжают изучаться, не теряя актуальности на фоне приема таргетных препаратов. Исследования показывают, что существует большой размах в дозировании панкреатина, выходящий за рамки рекомендованных значений и отсутствует единый подход в назначении препарата, связанные с национальными и индивидуальными особенностями. В настоящее время, недостаточно данных для обоснования консенсусных рекомендаций по ферментной терапии с позиций доказательной медицины. Существует необходимость научного обоснования принятого терапевтического алгоритма, поиска оптимальных доз, методов расчёта, коррекции, выработке индивидуального подхода в назначении панкреатина при муковисцидозе.

Цель работы: изучить особенности дозирования панкреатина у детей со смешанной формой муковисцидоза в Российской Федерации

Материал и методы. Обследовано 140 детей (мальчики — 73, девочки — 67) с МВ в возрасте от 1 года до 18 лет (средний возраст $8,9 \pm 5,8$ года) в отделении муковисцидоза Научно-клинический институт детства «НИКИ детства» МЗ МО г. Мытищи (клиническая база научно-клинического отдела муковисцидоза «МГНЦ им академика Н. П. Бочкова»). Исследование проведено в 2018 году. Оценивали — нутритивный статус (антропометрические показатели) дозы панкреатина в сутки и на каждый прием пищи, с использованием 2-х методов расчета: ЕД/кг массы тела и ЕД/г жира в пище. Отдельно, данные показатели проанализировали в группе пациентов — гомозиготных по генетическому варианту F508del гена CFTR

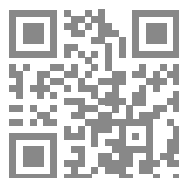
Дизайн: поперечное исследование

Результаты. Исследование показало, 67% пациентов в общей группе и 68% в подгруппе пациентов, гомозиготных по генетическому варианту F508del гена CFTR получали дозы панкреатина в референсных значениях (до 10000 ЕД/кг массы тела в сутки). При расчете дозы панкреатина методом на грамм жира в пище большая часть пациентов (59%) в общей группе и 47% пациентов в подгруппе гомозиготных по F508del получали дозы панкреатина менее 2000 ЕД/г жира, что меньше референсных значений (2000–4000 ЕД/г). Результаты согласуются с данными последних исследований, указывающих на допустимый диапазон дозирования панкреатина 1000–4000 ЕД/г жира в пище. Медиана суточной дозы панкреатина подгруппы с генетическим вариантом F508del гена CFTR составила 1700 ЕД/г жира в пище, а в общей группе 1500 ЕД/г жира ($p > 0,05$), что можно отнести к особенностям дозирования и потребности в панкреатине в Российской педиатрической популяции пациентов с муковисцидозом.

Перцентиль ИМТ не отличался в подгруппах с разной дозой панкреатина при расчёте двумя методами расчета. Медиана суточной дозы панкреатина у пациентов гомозиготных по генетическому варианту F508del гена CFTR и общей группы статистически не отличалась.

Заключение. Большая часть детей в общей группе и в подгруппе гомозиготных по генетическому варианту F508del получали панкреатин в диапазоне 6000–10000 ЕД/кг массы тела. Большинство пациентов в общей группе получали

EDN: GLQUXC



менее 2000 ЕД/г жира, в отличие от подгруппы с мутацией F508del/ F508del — 2000–4000 ЕД/г жира ($p \geq 0,05$). Медиана панкреатина подгруппы с мутацией F508del/F508del составила 1700 ЕД/г жира в пище, в общей группе 1500 ЕД/г жира ($p \geq 0,05$). Высокие дозы панкреатина не связаны с нутритивным статусом (ИМТ перцентиль).

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, расчет панкреатина

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-96-102>

Features of the appointment of enzyme replacement therapy in children with Cystic Fibrosis in the Russian Federation. Cross-sectional study

T. Yu. Maksimychева^{1, 2}, E. I. Kondratyeva^{1, 2}

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Academician N. P. Bochkov Medical Genetic Research Center”, ul. Moskvorech’e 1, Moscow, 1115478, Russia” Research

² Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region”, Kominterna str., 24A c1, Mytishchi, 141009, Russia

For citation: Maksimychева T. Yu., Kondratyeva E. I. Features of the appointment of enzyme replacement therapy in children with Cystic Fibrosis in the Russian Federation. Cross-sectional study. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7): 96–102. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-96-102

✉ Corresponding author:
Tatiana Yu. Maksimychева
t.y.leus@yandex.ru

Tatiana Yu. Maksimychева, PhD; ORCID: 0000–0003–4029–7921

Elena I. Kondratyeva, MD, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Diseases of the Respiratory System of the Institute of Higher and Additional Professional Education; Head of the Cystic Fibrosis Center; ORCID: 0000–0001–6395–0407

Summary

Relevance: Controversial issues of enzyme replacement therapy for cystic fibrosis continue to be studied, without losing relevance against the background of taking targeted drugs. Studies show that there is a large scale in the dosage of pancreatin that goes beyond the recommended values and there is no unified approach to prescribing the drug related to national and individual characteristics. Currently, there is insufficient data to substantiate consensus recommendations on enzyme therapy from the standpoint of evidence-based medicine. There is a need for scientific substantiation of the accepted therapeutic algorithm, search for optimal doses, calculation methods, correction, development of an individual approach to the appointment of pancreatin in cystic fibrosis.

Objective: to study the features of pancreatin dosing in children with pancreatic insufficiency of cystic fibrosis in the Russian Federation

Material and methods. 140 children (boys — 73, girls — 67) with CF aged from 1 year to 18 years (average age $8,9 \pm 5,8$ years) were examined in the Department of cystic Fibrosis Scientific and Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the City of Mytishchi (clinical base of the scientific and clinical Department of cystic fibrosis).

The study was conducted in 2018. The nutritional status (anthropometric indicators) of the pancreatin dose per day and for each meal was assessed using 2 calculation methods: units/kg of body weight and units/g of fat in food. Separately, these indicators were analyzed in a group of patients homozygous for the genetic variant F508del of the CFTR gene

Design: cross-sectional study

Results. The study showed that 67% of patients in the general group and 68% in the subgroup of patients homozygous for the genetic variant F508del of the CFTR gene received doses of pancreatin in reference values (up to 10,000 EU/kg of body weight per day). When calculating the pancreatin dose by the method per gram of fat in food, most of the patients (59%)

in the general group and 47% of patients in the F508del homozygous subgroup received pancreatin doses of less than 2000 EU/g of fat, which is less than the reference values (2000–4000 EU/g). The results are consistent with the data of recent studies indicating an acceptable dosage range of pancreatin 1000–4000 EU/g of fat in food. The median daily dose of pancreatin of the subgroup with the genetic variant F508del of the CFTR gene was 1700 EU/g of fat in food, and in the general group 1500 EU/g of fat ($p \geq 0.05$), which can be attributed to the peculiarities of dosing and the need for pancreatin in the Russian pediatric population of patients with cystic fibrosis.

The BMI percentile did not differ in subgroups with different doses of pancreatin when calculated by two calculation methods. The median daily dose of pancreatin in patients homozygous for the genetic variant F508del of the CFTR gene and the general group did not differ statistically.

Conclusion. Most of the children in the general group and in the subgroup of homozygous F508del genetic variant received pancreatin in the range of 6000–10000 EU/kg of body weight. Most patients in the general group received less than 2000 EU/g of fat, unlike the subgroup with the F508del/F508del mutation — 2000–4000 EU/g of fat ($p \geq 0.05$). The median pancreatin of the subgroup with the F508del/F508del mutation was 1700 EU/g of fat in food, in the total group 1500 EU/g of fat ($p \geq 0.05$). High doses of pancreatin are not associated with nutritional status (BMI percentile).

Keywords: cystic fibrosis, children, pancreatin calculation

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Актуальность

Муковисцидоз – это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся тяжелой, полиорганной патологией с летальным исходом. Поджелудочная железа является одним из первых органов – мишеней, которая поражается при кистозном фиброзе (МВ) уже на ранних стадиях заболевания [1–2]. Начальные изменения происходят еще в антенатальном периоде, часто уже на первом месяце жизни, тело поджелудочной железы представляет собой скопление кист и фиброзной ткани [1–2]. Показано, что панкреатическую недостаточность имеют 85–90% пациентов из всей популяции пациентов МВ. Фенотип этой категории пациентов ассоциирован с вариантами гена *CFTR* I, II и III классов с проявлениями панкреатической недостаточности [1].

Ведущая роль в коррекции панкреатической недостаточности и алиментарного дефицита принадлежит пожизненной заместительной терапии панкреатическими ферментами. Для расчета потребности в панкреатине, используют два метода [1, 2, 3, 4]. Дозу панкреатических ферментов подбирают с помощью расчёта на массу тела пациента (ЕД липазы/кг) и корректируют ее на содержание жира в употребляемой пище (ЕД липазы/г жира).

Выбор панкреатических ферментов, дозы и режим приема при муковисцидозе продолжают

обсуждаться. Рекомендуемые дозы панкреатина, установленные в согласительных документах, исходя из клинической практики и исследований коэффициента абсорбции потребленного жира (по методу Ван де Камера) нуждаются в обоснованиях с позиции доказательной медицины [5]. Исследования показывают, что существует большой размах в дозировании панкреатина, выходящий за рамки рекомендованных значений и отсутствует единый подход в назначении препарата, среди причин указываются национальные особенности питания и индивидуальные различия потребности в панкреатине [6, 7, 8]. Существует необходимость в проведении углубленных исследований. Ряд вопросов требуют дальнейшего изучения – оптимальный референсный диапазон при разных методах расчета, метод дозирования, подбор индивидуальных доз панкреатина для каждого пациента, взаимосвязь дозы препарата с нутритивным статусом. Таким образом, анализ и характеристика дозирования панкреатина, выявление национальных и индивидуальных особенностей остаются актуальными вопросами ферментной терапии у пациентов с МВ.

Цель работы: изучить особенности дозирования панкреатина у детей со смешанной формой муковисцидоза в Российской Федерации

Материал и методы

Обследовано 140 детей (мальчики – 73, девочки – 67) с МВ в возрасте от 1 года до 18 лет (средний возраст $8,9 \pm 5,8$ года) в отделении муковисцидоза Научно-клинический институт детства «НИКИ детства» МЗ МО г. Мытищи (клиническая база научно-клинического отдела муковисцидоза «МГНЦ им академика Н. П. Бочкова»).

Исследование проведено в 2018 году. Оценивали – нутритивный статус (антропометрические показатели) дозы панкреатина в сутки и на каждый прием пищи, с использованием 2 методов расчета: ЕД/кг массы тела и ЕД /г жира в пище. Отдельно данные показатели проанализировали в группе пациентов – гомозиготных F508del гена *CFTR*.

Критерии включения в исследование:

- 1. Дети от 1- до 18 лет, имеющие диагноз муковисцидоз
- 2. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени (эластаза 1 кала ≤ 200 мкг/г кала)
- 3. Подписание информированного согласия

Дизайн исследования: поперечное одномоментное.

Всем детям диагноз был поставлен на основании диагностических критериев [1–2]. Все дети получали базисную терапию согласно стандарту и клиническим рекомендациям лечения МВ [1, 2, 3].

Клинико-анамнестическая оценка проводилась на основании данных анамнеза, клинического осмотра, анализа амбулаторных карт. Клинический осмотр включал оценку: антропометрических показателей (вес и рост тела, оценивали по критериям WHOAnthro, WHO AnthroPlus, за норму принимали 50-й перцентиль или 0 SD (по Z-критерию) согласно клиническим рекомендациям [1–2].

Ферментную терапию исследовали методом анкетирования, с помощью дневников питания за 3 дня с указанием дозы панкреатина в сутки и на каждый прием пищи) [9, 10].

Для анализа дозирования по методу расчета ЕД/кг массы тела, все дети были разделены на 5 групп по дозе принимаемых ферментных препаратов в сутки: 1 группа <4000 ЕД/кг; 2 группа 4000–6000 ЕД/кг; 3 группа 6000–10000 ЕД/кг;

10000–20000 ЕД/кг>20000 ЕД/кг. Для анализа дозирования ЕД/г жира в пище дети были разделены на 3 группы: 1 группа <2000 ЕД/г; 2 группа –2000–4000 ЕД/г; 3 группа> 4000 ЕД/г

При оценке антропометрических показателей и ферментной терапии использовали разработанную компьютерную программу «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ ФИПС № 2016660762от 21.09.16).

Тип генетической гентический вариант определяли на основании анализа амбулаторной карты.

Статистические методы проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10. В описательной статистике рассчитывали среднее значение (М) ± стандартное отклонение (SD) и медиана (Ме). При сравнении двух независимых выборок применялся t-критерий критерий Стьюдента и Манна Уитни для непарных выборок. Различия считались статистически значимыми при p < 0,05.

Результаты

Анализ дозирования панкреатина методом расчета ЕД/кг массы тела

Результаты показали, что медиана дозы панкреатина по общей группе составила 8997 ЕД/кг, что соответствовало 1500 ЕД/г жира в пище в сутки (табл. 1). Большая часть пациентов 46 (33%) из группы получала суточную дозу панкреатина в пределах 6000–10000 ЕД/кг и 1500 ЕД/г жира в пище, 41 (29%) в дозе 10000–20000 ЕД/кг и 2200 ЕД/г жира. Небольшая доля пациентов 6 (4%) принимала препарат в дозе (более 10000 ЕД/кг), в 2 раза превышающую верхний допустимый уровень при расчете на массу тела. При этом доза по расчету ЕД/г жира в пище не выходила за пределы рекомендуемых значений и не было зарегистрировано побочных реакций, в виде дистальной интестинальной обструкции в этой группе пациентов. Увеличение объема жира в питании соответствовало увеличению дозы

ферментов. Потребление липидов составило от 77 г. до 147 г. жира, что потребление назначение панкреатических ферментов от 3020 ЕД/кг до 22979 ЕД/кг массы тела и от 1000 ЕД/г до 3250 ЕД/г жира в пище в сутки соответственно.

Аналогичные данные были получены в подгруппе детей гомозиготных по гентический вариант F508del гена CFTR большая часть пациентов 13 (38%) получала суточную дозу панкреатина в пределах 6000–10000 ЕД/кг и 1700 ЕД/г жира в пище, 10 (29%) в дозе 10000–20000 ЕД/кг, что соответствовало 1800 ЕД/г жира в пище.

При оценке показателей ИМТ (перцентиль) не было выявлено значимых отличий между группами пациентов, получающих разные суточные дозы панкреатина. Это свидетельствует о том,

Таблица 1. Распределение пациентов по группам в общей группе N=140 и в подгруппе детей гомозиготных по генетическому варианту F508del гена CFTR N=34 (ЕД/кг)
Примечание: р ≥ 0,05 (при сравнении общей суточной дозы ЕД/кг массы тела между общей группой и п/группой F508del/ F508del)

Группы	Всего	<4000 ЕД/кг 1 группа	4000–6000 ЕД/кг 2 группа	6000–10000 ЕД/кг 3 группа	10000–20000 ЕД/кг 4 группа	>20000 ЕД/кг 5 группа
N	140	19 (14%)	28 (20%)	46 (33%)	41(29%)	6 (4%)
Возраст, лет	6,4±3,8	8,9±5,8	6,8±3,0	6,0±3,8	4,5±3,6	5,9±3,4
ЕД/кг, сутки (Ме)	8997*	3020	4863	7631	11680	22979
Жир, г в сутки (М)	85	77	80	93	91	147
ЕД/г жира (Ме)	1500	1000	1200	1500	2200	3250
подгруппа детей гомозиготных по генетическому варианту F508delгена CFTR						
N	34 (24%)	5 (15%)	5 (15%)	13 (38%)	10 (29%)	1(3%)
Возраст, лет	6,4±3,8	10,3±5,8	6,9±4,2	6,2±2,9	4,9±1,8	4,0
ЕД/кг, сутки (Ме)	9898	3200	5686	8274	10550	23000
Жир, г в сутки (М)	76	86	57	83	86	75
ЕД/г жира (Ме)	1700	1500	1700	1706	1808	4000

Рисунок 1.

ИМТ (перцентиль) в группах пациентов по потребляемой дозе панкреатина (ЕД/кг) в сутки, N=140
Примечание: в группе 5 уровень значимости не определялся, в связи с маленькой выборкой, р – критерий по Манна-Уитини

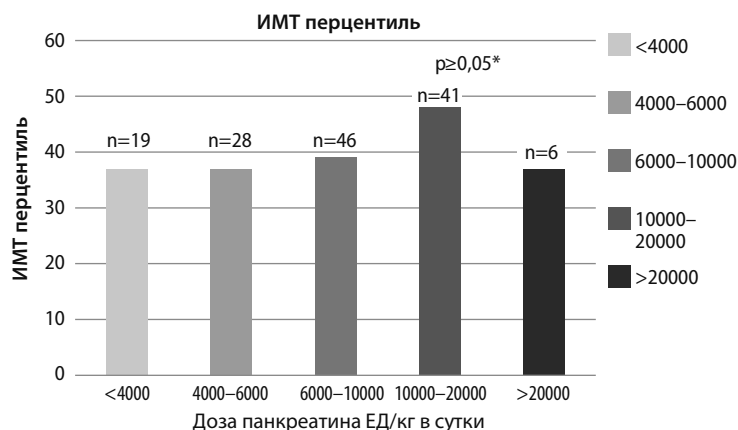


Рисунок 2.

ИМТ (перцентиль) подгруппа детей гомозиготных по генетическому варианту F508del по потребляемой дозе панкреатина (ЕД/кг) в сутки, N=34
Примечание: в группах 1,2 и 5 уровень значимости не определялся, в связи с маленькой выборкой

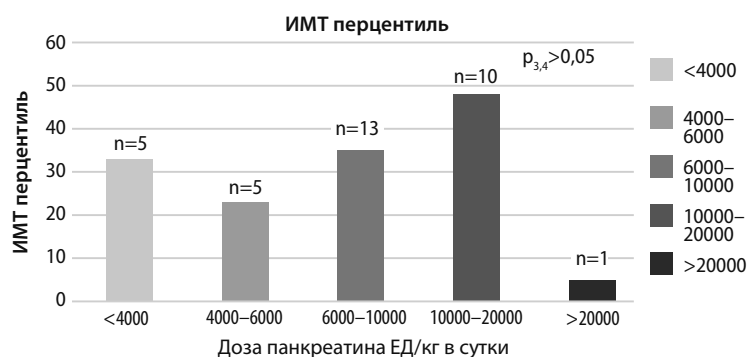


Таблица 2.

Оценка суточной дозы панкреатина (ЕД/г жира) в группе пациентов (N=140) с панкреатической недостаточностью

Группы	Всего	<2000 ЕД/г	2000–4000 ЕД/г	> 4000 ЕД/г
N	140	82 (59%)	55 (39%)	3 (2%)
Возраст, лет (M±SD)	6,2±3,5	6,0±3,1	6,1±2,9	7,7±2,6
ЕД/г жира (Me)	1500	1400	2500	4000
Жир, г в сутки (Me)	85	87	83	64
ЕД/кг в сутки (Me)	9898	6559	10505	9152
подгруппа детей гомозиготных по генетическому варианту F508del гена CFTR				
N	34 (24%)	16 (47%)	18 (53%)	–
Возраст, лет (M±SD)	6,8±3,5	6,4±3,1	6,6±2,9	–
ЕД/г жира (Me)	1700	1500	1700	–
Жир, г в сутки (Me)	76,0	87,0	65,0	–
ЕД/кг в сутки (Me)	9700	8274	10550	–

что ИМТ пациентов с МВ не зависел от дозы панкреатина, рассчитанной методом ЕД/кг массы тела (рис. 1)

Сходные данные были выявлены, в подгруппе детей гомозиготных по генетическому варианту F508del (рис. 2)

Анализ дозирования панкреатина методом расчета ЕД/г жира в пище

Анализ суточной дозы панкреатина, полученной с помощью метода расчета ЕД/г жира в пище, показал, что большая часть пациентов в общей группе 82 (59%) получает менее 2000 ЕД/г жира, то есть меньше рекомендованного значения 2000–4000 ЕД/г жира [1–2]. Медиана составила 1500 ЕД/г жира при среднем потреблении жира 85 г. в сутки.

В подгруппе детей гомозиготных по генетическому варианту F508del гена CFTR большая часть пациентов 18 (53%) получала панкреатин в дозе 2000–4000 ЕД/г. Медиана составила 1700 ЕД/г

жира при среднем потреблении жира 76 г. в сутки ($p \geq 0,05$).

При оценке показателей ИМТ (перцентили) в каждой группе пациентов не было выявлено значимых отличий в зависимости от дозы панкреатина. ИМТ пациентов с МВ не зависел от дозы панкреатина, рассчитанной методом ЕД/г жира в пище (рис. 3)

Аналогичные данные были получены для подгруппы детей, гомозиготных по генетическому варианту F508del (рис. 4).

Рисунок 3.
ИМТ (перцентиль) в группах пациентов по потребляемой дозе панкреатина (ЕД/г) в сутки

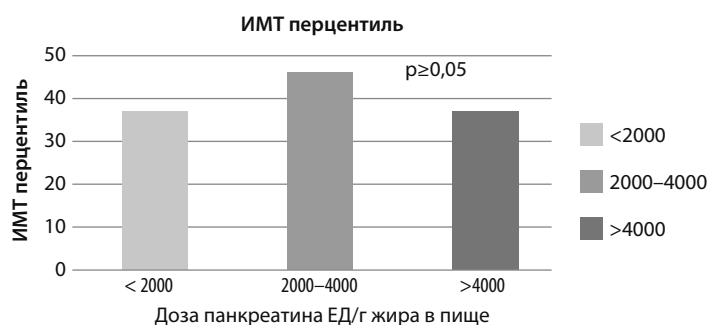
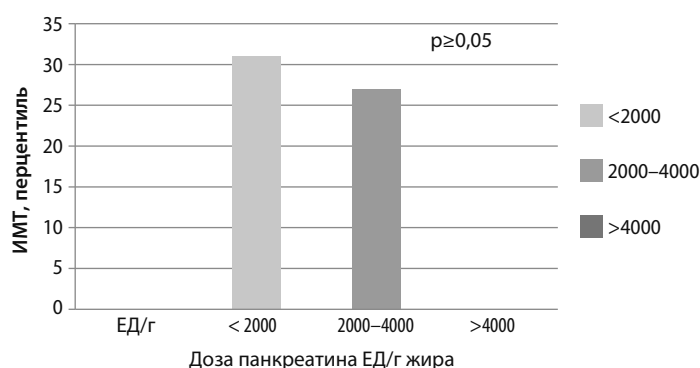


Рисунок 4.
ИМТ (перцентиль) подгруппа детей гомозиготных по генетическому варианту F508del по потребляемой дозе панкреатина (ЕД/г) в сутки, N=34



Обсуждение

Переваривание пищи является сложным много-ступенчатым процессом, зависящим от множества факторов. Исследования, помогающие понять этот процесс при муковисцидозе, характеризующимся синдромами мальабсорбции и мальдигестии продолжают. Существует необходимость в понимании переваривания липидов пищи, с позиций доказательной медицины, с целью установления критериев для корректировки дозы ферментов. Представляет интерес недавнее многоцентровое европейское исследование по изучению пищеварения при МВ на базе лабораторных моделей пищеварения *in vitro* [11]. Для лабораторного эксперимента липолиза были выбраны 52 продукта (молоко, сыр, йогурт и десерты, мясо, рыба, яйца, шоколад, выпечка, орехи и др). План эксперимента, который был проведен при изучении липолиза *in vitro* во всех группах пищевых продуктов, преследовал три основных задачи:

1. выяснение роли кислотности (рН) кишечного сока и концентрации солей желчных кислот в кишечнике на липолиз;
2. определение оптимальной дозы ферменты для каждого из оцениваемых пищевых продуктов (доза, при которой – степень липолиза максимальна);
3. описание роли некоторых свойств пищи (в основном, состава и физической структуры) на степень липолиза.

Оптимальным диапазоном для процессов переваривания были выбраны дозы 1000, 2000, 3000 и 4000 единиц липазы на грамм жира в пище (ЕД/г

жира). С помощью этого подхода было проведено более 1000 экспериментов по пищеварению *in vitro*.

В результате исследования, были получены интересные данные о липолизе разных пищевых продуктов, включая определение существующих взаимодействий между макроэлементами, рН кишечника, желчными кислотами, физико-химической структурой пищи, дозами панкреатина. Результаты исследования показали, что рН кишечного сока был определяющим параметром в отношении переваривания липидов в сравнении с концентрацией солей желчных кислот и другими факторами среды пищеварения.

Результаты исследования по второй задаче выявили, что эффективность переваривания зависит от типа пищи: некоторые продукты демонстрируют большее влияние кислотности кишечного сока, другие – желчных кислот, следующие обоим или ни одного из них. Обоснование этого наблюдения может быть связано со сложной средой для пищеварения, которая возникает в результате переваривания пищи, в зависимости от ее характеристик и даже техники приготовления. Переваривание сыра и отварного яйца зависит больше от концентрации желчных солей, омлета и арахис от рН кишечного сока, вареная ветчина и темный шоколад от обоих факторов.

По третьей задаче исследования выявлено, что повышение дозы панкреатического фермента не во всех случаях коррелирует с увеличением степени липолиза. Так, например, исследование переваривания омлета, творога, орехов показало, что дозе

2000 ЕД/г жира в пище достигнут липолиз на 50%, дальнейшее увеличение дозы не привело к увеличению степени липолиза. Липолиз молочного шоколада, отварной ветчины на 80–100% достигнут на дозе 2000 ЕД/г жира, дальнейшее увеличение до 4000 ЕД/г не увеличило степень липолиза, а наоборот уменьшило его. Характеристика липолиза в исследуемых пищевых продуктах может быть использована для разработки диетических рекомендаций для пациентов с МВ на основе доказательной медицины. Было выявлено, что допустимый интервал для оптимального переваривания от 1000 ЕД/г до 4000 ЕД/г жира в пище по липазе, что отличается от современных рекомендаций 2000–4000 ЕД/г жира.

Наше исследование согласуется с этими выводами о допустимом интервале: большая часть пациентов (59%) в общей группе и 47% пациентов в подгруппе гомозиготных по $\Delta F508$ получали дозы панкреатина менее 2000 ЕД/г жира, меньше референсных значе-

ний (2000–4000 ЕД/г). Медиана панкреатина подгруппы с мутацией гомозиготных по генетическому варианту $F508del$ составила 1700 ЕД/г жира в пище, а в общей группе 1500 ЕД/г жира ($p \geq 0,05$), что можно отнести национальным особенностям дозирования и потребности в панкреатине в Российской педиатрической популяции пациентов с муковисцидозом. При этом, 67% пациентов в общей группе и 68% в подгруппе пациентов, гомозиготных по $\Delta F508$ получали дозы панкреатина в референсных значениях (до 10000 ЕД/кг массы тела в сутки). Перцентиль ИМТ не отличался в подгруппах с разной дозой панкреатина с расчетом ЕД/кг и ЕД/г жира в пище. Пациенты с генотипом гомозиготных по генетическому варианту $F508del$ статистически не отличались по средним дозам панкреатина от общей группы. Ранее проведенное европейское исследование продемонстрировало, что переваривание макронутриентов не зависело от типа мутации [8].

Заключение

Большая часть детей в общей группе и в подгруппе с мутацией гомозиготных по генетическому варианту $F508del$ получает ферменты в диапазоне 6000–10000 ЕД/кг массы тела. Большинство пациентов в общей группе получает менее 2000 ЕД/г жира, в подгруппе гомозиготных по генетическому варианту $F508del$ в интервале 2000–4000 ЕД/г жира ($p \geq 0,05$). Медиана панкреатина подгруппы гомозиготных по генетическому варианту $F508del$ составила 1700 ЕД/г жира в пище, в общей

группе 1500 ЕД/г жира в пище и не имела различий. Высокие дозы панкреатина (более 10000 ЕД/кг массы тела) получали 47 (33%) детей в общей группе и 11 (32%) в подгруппе с мутацией $F508del$ / $F508del$. При этом доза, рассчитанная по содержанию жира в пище, не выходила за пределы референсных пределов и не было отмечено нежелательных побочных явлений в обеих группах. Высокие дозы панкреатина не связаны с нутритивным статусом (ИМТ перцентиль).

Литература | References

- Kondratieva E. I., Kashirskaya N. Yu., Kapranov N. I. National Konsensus. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy. Moscow, 2019, 205 P. (in Russ.)
Кондратьева Е. И., Каширская Н. Ю., Капранов Н. И. Национальный консенсус. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. М., 2019. 205 с.
- Clinical guidelines «Cystic fibrosis (cystic fibrosis)» (age group – adults and children) 2020, KR372/1 (in Russ.)
Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (возрастная группа – взрослые и дети) 2020, КР372/1.
- Kapranov N. I., Kashirskaya N. Yu. Cystic fibrosis. Moscow, 2021. 672 P. (in Russ.)
Капранов Н. И., Каширская Н. Ю. (ред.) Муковисцидоз. М., 2021. 672 с.
- Turck D., Braegger C. P., Colombo C., et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin. Nutr.* 2016; 35(3):557–77. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.004
- Lieb J. G., Draganov P. V. Pancreatic function testing: here to stay for the 21st century. *World J Gastroenterol.* 2008 May 28;14(20):3149–58. doi: 10.3748/wjg.14.3149
- Calvo-Lerma J., Hulst J., Boon M., et al. The Relative Contribution of Food Groups to Macronutrient Intake in Children with Cystic Fibrosis: A European Multicenter Assessment. *J Acad Nutr Diet.* 2019 Aug;119(8):1305–1319. doi: 10.1016/j.jand.2019.01.003
- Calvo-Lerma J., Hulst J., Asseiceira I., et al. Nutritional status, nutrients intake and enzymatic supplements in a European Cystic Fibrosis cohort: a cross-sectional overview. *J. Cyst. Fibros.* 2016;15(1):3.
- Calvo-Lerma J., Hulst J., Asseiceira I., et al. Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in paediatric patients with Cystic Fibrosis; a European multicentre study with reference to current guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2017;16(4):510–18. doi: 10.1016/j.cf.2017.03.005
- Maksimychева Т. Ю., Кондратьева Е. И., Сорвачева Т. Н. Assessment and correction of nutritional status in children with cystic fibrosis. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2018; 13(5): 24–32. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2018-5-24-32
Максимычева Т. Ю., Кондратьева Е. И., Сорвачева Т. Н. Оценка и коррекция нутритивного статуса у детей с муковисцидозом. // Вопросы практической педиатрии. 2018. -Т. 13. - № 5- С. 24–32.
- Maksimychева Т. Ю., Кондратьева Е. И., Сорвачева Т. Н. Experience of correcting nutritional status in children with cystic fibrosis using computer systems and network communications. *Siberian Medical Review.* 2019;(4):67–73. (in Russ.) doi: 10.20333/2500136-2019-4-67-73
Максимычева Т. Ю., Кондратьева Е. И., Сорвачева Т. Н., Одинаева Н. Д. Опыт коррекции нутритивного статуса нутритивного статуса у детей с муковисцидозом с использованием компьютерных систем и средств сетевой коммуникации. // Сибирское медицинское обозрение. 2019. -№ 4. - С. 67–73.
- Calvo-Lerma J, Asensio-Grau A, Heredia A. Lessons learnt from MyCyFAPP Project: Effect of cystic fibrosis factors and inherent-to-food properties on lipid digestion in foods. *Food Res Int.* 2020 Jul; 133: 109198. doi: 10.1016/j.foodres.2020.109198