



Критический анализ обновленных международных рекомендаций по питанию пациентов с муковисцидозом

Каширская Н.Ю.^{1,2}, Симонова О.И.^{3,4,5}, Соколов И.³, Зинченко Р.А.¹, Рославцева Е.А.⁶, Хавкин А.И.^{7,8}

¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», (ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Россия)

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», (ул. Щепкина, д. 61/2, г. Москва, 129110, Россия)

³ Федеральное Государственное Автономное Учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, (Ломоносовский пр-кт, д. 2, стр. 1, 119991, г. Москва, Россия)

⁴ Первый московский Государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), (ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва, 119435, Россия)

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы, (4-й Добрынинский переулок, дом 1/9, г. Москва, 119049, Россия)

⁶ Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (Москва, Россия)

⁷ ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», (ул. Б. Серпуховская, 62, Москва, 115093, Россия)

⁸ Белгородский государственный исследовательский университет, (ул. Победы, 85 Белгород, 308015, Россия)

Для цитирования: Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Соколов И., Зинченко Р.А., Рославцева Е.А., Хавкин А.И. Критический анализ обновленных международных рекомендаций по питанию пациентов с муковисцидозом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(8): 163–180. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-163-180

✉ Для переписки:

Каширская

Наталья Юрьевна

kashirskayanj@mail.ru

Каширская Наталья Юрьевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии; профессор кафедры педиатрии

Симонова Ольга Игоревна, д.м.н., зав. пульмонологическим отделением; проф. каф. педиатрии и ревматологии КИДЗ им. Н.Ф. Филатова

Соколов Ина, к.м.н., ст. науч. сотр. лаб. питания здорового и больного ребенка

Зинченко Рена Абульфазовна, Член-корр. РАН, профессор, д.м.н., Заслуженный деятель науки РФ, зам. директора по научно клинической работе; зав. лабораторией генетической эпидемиологии

Рославцева Елена Александровна, к.м.н., эксперт-нутрициолог Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (Россия)

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института

Резюме

Цель обзора — проанализировать рекомендации, содержащиеся в обновленной версии Руководства ESPEN-ESPGHAN-ECFS 2024 года по вопросам питания младенцев, детей и взрослых при муковисцидозе (МВ). Предыдущая версия Руководства была опубликована в 2016 году. Рабочая группа экспертов, в которую вошли врачи, диетологи и представители пациентских сообществ, обновила рекомендации по питанию, включая методы его оценки и ведения в любом возрасте. Расширены главы о беременности, заболеваниях печени, диабете, связанном с МВ, заболеваниях костей, пищевых и минеральных добавках, пробиотиках. Появились новые главы, посвященные питанию при использовании высокоэффективной (таргетной) терапии модуляторами CFTR и питанию после трансплантации органов. Главное заключается в изменении концепции питания в эру таргетной терапии от гиперкалорийной высокожировой диеты для всех пациентов до «здорового питания» как основной рекомендации. Руководство ESPEN-ESPGHAN-ECFS 2024 года по вопросам питания при МВ содержит целый ряд важных положений, которые будут полезны практическим врачам

педиатрам и терапевтам, пульмонологам, гастроэнтерологам и диетологам, специализирующимся в области МВ. Следует учитывать существенные различия в клинико-эпидемиологической ситуации в РФ при диагностике нарушений нутритивного статуса и определении тактики нутритивной поддержки пациентов с муковисцидозом.

Ключевые слова: муковисцидоз, рекомендации по питанию, международные, российские, обновление

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Critical analysis of updated international recommendations on nutrition of patients with cystic fibrosis

N. Yu. Kashirskaya^{1,2}, O. I. Simonova^{3,4,5}, I. Sokolov³, R. A. Zinchenko¹, E. A. Roslavtseva⁶, A. I. Khavkin^{7,8}

¹ Medical Genetic Research Center named after. Academician N. P. Bochkov, (1, Moskovoreche str., Moscow, 115522, Russia)

² Moscow Regional research clinical institute n.a. M. F. Vladimirskiy, (61/2, Shepkina street, Moscow, 129110, Russia)

³ National Medical Research Centre for Children's Health, (2, bldg. 1, Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119991, Russia)

⁴ Sechenov Moscow Medical University, (2, bild. 4, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow 119435, Russia)

⁵ Morozov Children's Clinical Hospital, (1/9, 4th Dobryninsky lane, Moscow, 119049, Russia)

⁶ Society of Children's Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists (Moscow, Russia)

⁷ Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russia)

⁸ Belgorod State Research University, (85, Pobedy str., Belgorod, Russia)

For citation: Kashirskaya N. Yu., Simonova O. I., Sokolov I., Zinchenko R. A., Roslavtseva E. A., Khavkin A. I. Critical analysis of updated international recommendations on nutrition of patients with cystic fibrosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(8): 163–180. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-163-180

✉ *Corresponding author:*

Nataliya Yu. Kashirskaya

kashirskayanj@mail.ru

Nataliya Yu. Kashirskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Head research officer, laboratory of genetic epidemiology, Research Centre for Medical Genetics; professor; ORCID: 0000-0003-0503-6371

Olga I. Simonova, MD, Head of the Pulmonology Department; Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology of the N. F. Filatov; ORCID: 0000-0002-2367-9920

Ina Sokolov, MD, PhD, Senior Researcher of the Healthy and Sick Child Nutrition Laboratory; ORCID: 0000-0001-9430-3448
Rena A. Zinchenko, Associate Member of Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Deputy Director on Scientific and Clinical work; Head of the laboratory of genetic epidemiology; ORCID: 0000-0003-3586-3458

Elena A. Roslavtseva, PhD, expert nutritionist of the Society of paediatric gastroenterologists, hepatologists and nutritionists (Russia); ORCID: 0000-0002-3993-1246

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the department of gastroenterology and dietology named after A. V. Mazurin; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Summary

The aim of the review is to analyse the Guidelines in the updated version of the ESPEN-ESPGHAN-ECFS 2024 Guidelines on infant, child and adult nutrition in cystic fibrosis (CF). The previous version of the Guideline was published in 2016. An expert working group of physicians, dietitians, and patient community representatives updated the nutritional recommendations, including methods for nutritional assessment and management at all ages. Chapters on pregnancy, liver disease, CF-related diabetes, bone disease, nutritional and mineral supplements, and probiotics have been expanded. There are new chapters on nutrition in the use of highly effective CFTR modulator (targeted) therapies and nutrition after organ transplantation. The main point is the change in the concept of nutrition in the era of targeted therapy from a hypercaloric high-fat diet for all patients to 'healthy eating' as the main recommendation. The ESPEN-ESPGHAN-ECFS 2024 Guidelines on nutrition in CF contain a number of important provisions that will be useful to paediatricians and general practitioners, pulmonologists, gastroenterologists and dietitians specialising in CF. Significant differences in the clinical and epidemiological situation in the Russian Federation should be taken into account when diagnosing disturbances of nutritional status and determining the tactics of nutritional support for patients with CF.

Keywords: cystic fibrosis, nutrition guidelines, international, Russian, update

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

1. Введение

Муковисцидоз (МВ) – хроническое жизнеугрожающее генетическое заболевание, встречающееся во всех этнических группах. Заболеваемость МВ составляет примерно один на 3500 белых новорожденных в Европе. Показатели средняя распространенность в Соединенных Штатах Америки и странах Европейского Союза (ЕС) сходны и составляют 0,74 и 0,80 на 10 000 человек, соответственно [3]. По данным ФГБНУ Медико-генетического научного центра, распространенность муковисцидоза в РФ составляет 1:9000 новорожденных [4], а количество больных МВ в России, по данным последнего опубликованного национального регистра [5] в 2021 году составляет 3969 человек, из них 27,4% взрослых (старше 18 лет).

Заболевание возникает в результате мутаций в гене, кодирующем белок – муковисцидозный трансмембранный регулятор (МВТР, CFTR), что приводит к дефициту или дисфункции соответствующего белка (МВТР, CFTR), а это, в свою очередь, обуславливает блокировку транспорта ионов натрия и хлора через эпителиальные и другие клеточные мембраны. В результате нарушается транспорт жидкости, выделения слизистых желез становятся густыми, что в конечном итоге нарушает функцию таких органов, как легкие и поджелудочная железа, печень и желчный пузырь, кишечник, а также репродуктивной системы. В легких густая слизь на поверхности дыхательных путей приводит к снижению мукоцилиарного клиренса, повышает риски воспаления и инфекции. В поджелудочной железе сгущенный секрет закупоривает внутрипанкреатические протоки, уменьшая доставку пищеварительных ферментов в двенадцатиперстную кишку и ухудшая расщепление и всасывание основных питательных веществ и жирорастворимых витаминов [4].

После 2016 года, когда была опубликована предыдущая версия Руководства в области питания при МВ, произошли значительные изменения, во многом обусловленные началом применения высокоэффективной модуляторной (таргетной) терапии, которые отражены в обновленном Руководстве ESPEN-ESPGHAN-ECFS [1]. Активная работа началась с 2022 года, после ежегодного собрания ECFS в Роттердаме, когда было проведено несколько встреч «лицом к лицу». Обновление основано на методе GRADE с поиском литературы, проведенным с 2014 по 2022 год. Признано, что рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в области питания при МВ не хватает. Многие из рекомендаций и заявлений в Руководстве ESPEN-ESPGHAN-ECFS основаны на консенсусном мнении экспертов.

Руководство достаточно объемное и состоит из 18 глав и 86 рекомендаций и 11 дополнительных утверждений. Каждое утверждение в тексте сопровождается имеющимися данными из опубликованных в последнее время научных или клинических исследований. Онлайн-голосование (Delphi раунд) по рекомендациям осуществлялось с 19 июня по 18 июля 2023 года, в котором участвовать могли все члены Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN), куда входят и представители Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии (ESPGHAN) и Европейского общества МВ (ECFS). Все 86 рекомендаций и одиннадцать утверждений достигли согласия >90%, что сделало ненужным проведение последующей конференции по консенсусу.

Определение уровней доказательности и степени рекомендаций, а также классификация силы консенсуса и стратегия поиска литературных источников подробно представлены в начале документа [1, 6].

3. Оценка и мониторинг питания

3.1. Общие положения

Точная оценка и регулярный мониторинг роста и нутритивного статуса питания является краеугольным камнем ведения пациентов с МВ. У младенцев и детей оценка нутритивного статуса должна быть комплексной, с использованием нескольких различных параметров и наблюдением их в динамике. Для младенцев, которым диагноз был поставлен при неонатальном скрининге, особое внимание должно уделяться питанию, которое является ключом для поддержания нормального роста даже до появления клинических симптомов МВ. Мониторинг роста необходимо проводить чаще в раннем возрасте и при плохом состоянии питания пациента – в любом возрасте. Адекватным состоянием питания у младенцев и детей с МВ считается, когда рост аналогичен росту здоровых детей соответствующего возраста, но с дополнительным акцентом на состав тела.

Целевые значения по сравнению с Руководством 2016 года не меняются: вес к росту >50-го перцентиля у детей <2 лет и ИМТ > 50-го перцентиля среди

лиц старше двух и до 18 лет, должны продолжать использоваться. Для взрослых с МВ старше 18 лет целевым показателем является ИМТ на уровне или более 22 кг/м² для женщин и 23 кг/м² для мужчин. Необходимо отметить, что вес к росту или ИМТ могут быть ложно нормальными или высокими у пациентов с задержкой роста.

В новых рекомендациях делается акцент на необходимость проведения регулярной и детальной оценки нутритивного статуса. Основные параметры мониторинга состояния питания остаются прежними:

- **Младенцы:** z-скоры веса к возрасту, длины тела к возрасту и веса к длине тела (В/Р, WFL), а также окружности головы к возрасту каждые одну-две недели до тех пор, пока не будут получены результаты, свидетельствующие об адекватном питании и соответствующие целевому нутритивному статусу, далее ежемесячно в течение первого года жизни.
- **Дети от 1 года и ≤ 2 лет:** z-скоры веса к возрасту, длины тела к возрасту и В/Р (WFL), а также

окружности головы к возрасту каждые два-три месяца.

- **Дети старше 2 лет:** z-скоры веса к возрасту, роста к возрасту и ИМТ к возрасту не реже одного раза в три месяца.
- **Взрослые:** ИМТ не реже одного раза в три-шесть месяцев.

Если в прошлых рекомендациях для оценки состояния нутритивного статуса рекомендовали использовать в основном центильные таблицы, то в новых рекомендациях используются в основном Z-скор (индекса массы тела, массы тела, роста к возрасту). Еще раз обращается внимание, что мы не должны ожидать высокого ребенка от низких родителей, и при оценке данного показателя необходимо вводить соответствующие корректировки в зависимости от этноса пациента. Рекомендовано включение поправки на целевой рост (ЦР) с учетом роста родителей при оценке z-скоры роста к возрасту у детей с МВ, для того чтобы оценить, растет ли ребенок в соответствии со своим генетическим потенциалом. Сравнивая центры или страны,

3.2. Методы оценки состава тела

В Руководстве ESPEN-ESPGHAN-ECFS 2016 года важности оценки состава тела уделялось небольшое внимание; в основном говорилось про оценку состава тела с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА/DXA). В обновленном Руководстве подчеркивается, что для оценки состава тела могут применяться различные методы: DXA, биоимпедансометрия (БЭИ, для детей с 5 лет), измерения силы захвата кисти (для лиц старше 6 лет) и антропометрические измерения (окружность середины плеча и кожные складки). Выбор метода оценки состава тела должен определяться доступностью, наличием ресурсов и технических средств, а также клиническими факторами [9–14].

Наиболее объективные данные о составе тела (ЖМ, БЖМ и данные о распределении жира), могут быть получены с помощью DXA, однако методика пока может быть малодоступной в РФ.

Биоэлектрический импедансный анализ (БИА), который является неинвазивным и более доступным «прикроватным» методом, можно применять для оценки состава тела при МВ; результаты измерения при использовании БИА достаточно

следует применять осторожную интерпретацию при использовании различных методик при оценке роста и состояния питания у детей с МВ, например, таблицы для конкретной страны [7,8].

В РФ рекомендуется использовать программы ВОЗWHOAnthro [<https://www.who.int/tools/child-growth-standards/software>] и WHOAnthroPlus [<https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/application-tools>].

Особый акцент делается на необходимость оценить состав тела с расчетом жировой массы и безжировой массы тела. Нормальный или даже низкий ИМТ может маскировать высокую жировую массу и/или низкую безжировую. В процессе наблюдения пациентам с МВ следует проводить оценку состава тела с расчетом жировой массы (ЖМ) и безжировой массы (БЖМ), а не только исключительно ИМТ, потому что их связь с (респираторными) исходами сильнее, чем только ИМТ, а также потому, что низкий или нормальный ИМТ может маскировать высокую жировую массу (ЖМ) или низкую безжировую массу (БЖМ) [8].

достоверны и сопоставимы с результатами, полученными с помощью DXA [15].

Для оценки состава тела можно применять антропометрию средней трети плеча, включая измерение окружности середины плеча и кожных складок над трицепсом, особенно в случаях, если двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) или биоэлектрический импедансный анализ (БИА) недоступны. Для измерения окружности мышц плеча требуется обычная сантиметровая лента и калипер.

У взрослых и детей ≥ 6 лет с МВ могут быть рассмотрены повторные измерения силы сжатия руки (кисти), поскольку это может помочь обнаружить ранние изменения мышечной функции. Методика является простой, недорогой, неинвазивной и в то же время чувствительной. Проводится с использованием различных динамометров. Считается, что сила сжатия руки отражает состояние питания, поскольку изменяется прямо пропорционально потерям белка, однако зависит от возраста, пола и психологического состояния человека [14].

3.3. Другие инструменты оценки нутритивного статуса

В прошлом Руководстве эксперты выделяли анализ суточного или 3-х-5-и суточного фактического питания как основной инструмент нутритивного скрининга. В новом Руководстве говорится об использовании различных инструментов нутритивного скрининга, специфичных для МВ, которые включают в себя антропометрические показатели, наличие или отсутствие панкреатической недостаточности, недостаточное потребление пищи и наличие сахарного диабета ассоциированного с МВ, но повторяется, что важной частью скрининга является регулярная оценка диеты и оценка соблюдения диетических

рекомендаций (каждые три-шесть месяцев у детей и каждые шесть-двенадцать месяцев у взрослых с МВ).

Биохимические маркеры нутритивного статуса у пациентов с МВ могут включать общий анализ крови, сывороточный альбумин, показатели обмена железа, уровень жирорастворимых витаминов в плазме, электролиты. Однако не существует единственного маркера для точной оценки состояния питания. Оценка нутритивного статуса должна основываться на сочетании клинических, антропометрических параметров, составе тела и биохимических параметров [1].

4. Нарушения состояния питания: недостаточное питание и избыточный вес

Обращает на себя внимание Глава 4 о нарушении состояния питания, где говорится не только о недостаточном питании, но и о проблемах избыточного веса.

4.1. Постановка проблемы:

муковисцидоз, недостаточность питания, избыточное питание, ожирение

Со времени публикации предыдущих рекомендаций ситуация с питанием при МВ существенно изменилась. Количество истощенных пациентов уменьшилось, особенно в развитых странах, одновременно наблюдалось увеличение пациентов с избыточным весом и ожирением, с различной частотой – от 6 до 33% за последние два десятилетия. Выявились важное различие между развитыми странами, где распространенность недостаточности питания составляет 4–19% среди детей и взрослых с МВ, и развивающимися странами, в которых 25–50% пациентов страдают от недостаточности питания [16–21].

При МВ существует «классическое» несоответствие между повышенными энергетическими потребностями и недостаточным потреблением пищи. На протяжении десятилетий стандартом диетологической помощи при МВ считалась высококалорийная диета с высоким содержанием жиров [т.н. “Legacy diet”], наряду с приемом жирорастворимых витаминов и заместительной ферментной терапией (PERT) для предотвращения недостаточности питания. В новых рекомендациях уделяется большое внимание «здоровой» диете как стандартной практике с целью избежать ожирения.

В новых рекомендациях приведены четкие цифры для постановки диагноза недостаточности питания:

- для взрослых ИМТ <18,5 кг/м²
- для детей:

Недостаточный вес: Z-score вес /возраст <-2 SD или ИМТ <5-го перцентиля, <-2 SD (= 2-го перцентиля) медианного референтного значения по возрасту и полу.

Задержка роста: Z-score рост/возраст <-2 SD среднего референтного значения по возрасту и полу.

Для определения избыточного веса/ожирения:

- для взрослых
 - » ИМТ 25–29,9 кг/м² для избыточного веса
 - » ИМТ ≥30 кг/м² для ожирения
- для детей от двух лет и старше:

– ИМТ между 85–94,9 перцентилем или z-скор ИМТ >1 SD (~84-й перцентиль) выше медианного референтного показателя ВОЗ по полу и возрасту – для избыточного веса

– ИМТ ≥95-го перцентиля ожирения или z-скор ИМТ >2 SD (~98-й перцентиль) выше медианного референтного показателя ВОЗ по полу и возрасту – для ожирения.

4.1.2. Целевые показатели нутритивного статуса для МВ

В новом документе выделяется пункт, посвященный целевым показателям нутритивного статуса.

Целевой ИМТ при МВ выше, чем просто недопущение недостаточности питания. Отмечается оптимальное плато ОФВ₁%, если перцентиль ИМТ составляет около 50 у детей и около 22 кг/м² для женщин и 23 кг/м² для мужчин [22].

Питание детей грудного возраста с МВ считается адекватным, если они достигают нормальных перцентилей веса и роста, аналогичных популяции без МВ, к двухлетнему возрасту. У детей с МВ питание считается адекватным, когда рост аналогичен росту детей соответствующего возраста, не страдающих МВ, и ИМТ приближается к 50 перцентилю [1,2].

4.2. Недостаточность питания

Недостаточное питание продолжает ассоциироваться с худшим легочным исходом, снижением качества жизни, повышенным риском трансплантации и увеличением риска смерти [21].

На частоту недостаточного питания при МВ может оказать отрицательное влияние отсутствие неонатального скрининга, недоступность определенных методов лечения (лечение ДНКазой, ферментами поджелудочной железы), экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ПН), отсутствие продовольственной безопасности, колонизация *Pseudomonas aeruginosa* и возраст на момент постановки диагноза.

Раннее восстановление роста при МВ имеет решающее значение, поскольку недостаточное питание

в младенчестве имеет тенденцию сохраняться и догоняющий рост после 2-летнего возраста трудно достигим. Чем дольше сохраняются адекватные темпы роста после раннего восстановления, тем лучше легочные исходы в возрасте шести-семи лет и двенадцати лет.

В этом же пункте выдвигается понятие «**ожирение с нормальным весом**», когда на фоне нормального или даже повышенного ИМТ имеется низкий уровень безжировой массы, что встречается примерно у 1/3 МВ популяции. Подчеркивается необходимость разработки адаптированных стратегий для предотвращения ожирения при нормальном весе [11].

4.3. Избыточный вес и ожирение

Выделен параграф, посвященный проблеме **ожирения при МВ**. Специфичными для пациента с МВ факторами, связанными с избыточным весом или

ожирением, в настоящее время считаются: более поздний возраст при постановке диагноза, более старший возраст, отсутствие панкреатической

недостаточности (PS), функция легких, наличие хотя бы одного аллеля класса IV или V, прием ивакафтора, низкий социально-экономический статус и мужской пол. Данные о взаимосвязи легочной функции (определяемой как объем форсированного выдоха за 1 минуту – ОФВ₁) с избыточной массой тела у пациентов МВ противоречивы. Некоторые исследования

описывают улучшение ОФВ₁ с избыточной массой тела, другие не наблюдают дополнительного преимущества избыточной массы тела. Однако подчеркивается, что следует избегать избыточного веса и ожирения при МВ, так как с ними связаны серьезные проблемы, такие как: гипертония, гиперхолестеринемия, стеатоз печени и диабет [16–19].

5. Ферменто-заместительная терапия поджелудочной железы

Панкреатическая недостаточность (ПН) встречается более чем у 85% людей с МВ. Экзокринное поражение поджелудочной железы начинается внутриутробно. ПН приводит к невозможности доставки ферментов поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку. Нарушенная секреция бикарбоната поджелудочной железой приводит к длительному закислению содержимого в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки после опорожнения желудка. ПН диагностируется по низким уровням фекальной эластазы – 1 (< 100 мг/г кала; пограничные значения 100–200 мг/г).

Заместительную ферментную терапию (ЗФТ) поджелудочной железы следует начинать всем пациентам с признаками экзокринной ПН. Прием ферментов поджелудочной железы приводит к улучшению антропометрических показателей и связанных с мальдигестией желудочно-кишечных симптомов [22].

Не рекомендуется рутинное использование ингибиторов протонной помпы (ИПП) с целью повышения эффективности ферментов. Если они все же назначаются, клинические результаты лечения

пациентов, получающих такие лекарства, должны тщательно контролироваться. Прием этих препаратов должен быть прекращен, если текущий мониторинг не показывает улучшения симптомов. При долгосрочном использовании ИПП у детей необходимо учитывать потенциальные побочные эффекты, к важнейшим из которых относятся повышение уязвимости к кишечным инфекциям и синдром избыточного бактериального роста. Недавнее исследование у взрослых с МВ показало, что длительное применение ИПП может повышать риск легочной инфекции, не улучшая при этом нутритивный статус [23].

Дозирование ЗФТ (Таблица 1) проводится индивидуально, используя наиболее подходящий знаменатель* для назначения ферментов поджелудочной железы.

(* – Рекомендации по ЗФТ выражаются в единицах липазы (ЕЛ)/грамм пищевого жира, ЕЛ/кг массы тела и на кг массы тела на прием пищи. Изменение знаменателя приводит к вариабельному количеству ферментов поджелудочной железы на прием пищи)

Таблица 1. Заместительная терапия панкреатическими ферментами (ЗФТ) по липазе: руководство консенсуса

Возраст	Рекомендуемые добавки
Младенцы (до 12 мес)	2000–4000 ед. липазы /120 мл молочной смеси или грудного молока и приблизительно 2000 ед. липазы на 1 г жира в пище
Дети 1–4 лет	2000–4000 ед. липазы на 1 г жира в пище, увеличивая дозу при необходимости (до 10000 ед. липазы на 1 кг веса в сутки)
Дети > 4 лет и взрослые	Начать с 500 ед. липазы/кг веса на прием пищи, далее титровать дозу до максимальной: • 1000–2500 ед. липазы/кг на прием пищи, или • 10000 ед. липазы/кг в сутки, или • 2000–4000 на 1 г жира в пище, перекусах или напитках, содержащих жир

В качестве параметров правильно подобранной дозы ЗФТ рекомендуется использовать: динамику антропометрических характеристик и коэффициента абсорбции жира (КАЖ), признанного эталонным стандартом для оценки усвоения диетического жира [25].

Помимо правильно подобранной дозы ферментов, серьезной проблемой является соблюдение комплаенса по ЗФТ. Чем старше ребенок, тем труднее отслеживать прием ЗФТ, в связи с повышением независимости и снижением родительского контроля. Трудности в назначении ЗФТ могут появиться у пациентов, получающих ночную гиперпариментацию через зонд. Стандартно рекомендуется пероральный прием ферментов, в соответствии

с количеством потребляемого жира, в начале зондового питания и в ночное время, если больной бодрствует.

Введение ЗФТ младенцам также может представлять некоторые проблемы. Необходимая доза смешивается с небольшим количеством продукта питания (смесь, пюре, гаше) и дается из ложки. ЗФТ не следует добавлять в весь объем питания младенца. Ферменты в неэнтеросолюбильной или порошкообразной форме можно смешивать с питанием, если пероральный прием микросфер невозможен.

Правильность приема ЗФТ необходимо контролировать ежемесячно для младенцев, раз в 3 месяца для детей старше 1 года и подростков, и каждые 6 месяцев для взрослых.

6. Жирорастворимые витамины

Экзокринная ПН вследствие нарушения всасывания жирорастворимых витаминов может привести к экхимозам из-за тромбообразования (дефицит витамина К), атаксии и периферической нейропатии (дефицит витамина Е), нарушению ночного зрения и ксерофтальмии (дефицит витамина А), спазмам и судорогам мышц, остеомалиции

и остеопорозу (дефицит витамина D). Пациенты с МВ даже с сохранной функцией поджелудочной железы также подвержены риску дефицита жирорастворимых витаминов [26–28].
Рекомендации по дополнительному приему жирорастворимых витаминов остаются без изменений по сравнению с 2016 годом [2] (Таблица 2).

Таблица 2.
Рекомендации по применению жирорастворимых витаминов для людей с МВ и недостаточностью функции поджелудочной железы

Витамин А	Количество зависит от уровня в сыворотке и формы добавки: Ретинол (преформированный): • начинать с низких доз • адаптировать быстро до достижения нормальных референтных значений в сыворотке Бета-каротин (провитамин А): • назначьте 1 мг/кг/день (максимум 50 мг/день) на 12 недель • продолжайте на поддерживающей дозе (максимум 10 мг/день)	Нормальные референтные уровни дает лаборатория, проводящая анализ Мониторинг проводится ежегодно и через 3–6 месяцев после коррекции дозы Также тест необходим при планировании беременности
Витамин Д	В зависимости от уровня в сыворотке, которая зависит от потребления с пищей и экспозицией к солнечному свету: • начальные дозы Д3 (холекальциферола) » Младенцы от 400 МЕ/день до максимальной дозы в 1000 МЕ/день » Все остальные от 800 МЕ/день до максимальной дозы в 2000 МЕ для детей 1–10 лет и 4000 МЕ для более старших пациентов • Поддерживающая доза: адаптируйте в соответствии с уровнем в сыворотке, предпочтительно измеряемой в конце темных месяцев	Сывороточный уровень 25(OH)D минимум 20 нг/мл (50 нмоль/мл) Мониторинг проводится ежегодно и через 3–6 месяцев после коррекции дозы
Витамин Е (токоферолы)	Дозирование альфа-токоферола: • 100–400 МЕ/день • 50 МЕ/день для младенцев до 1 года	Соотношение альфа-токоферол/холестерин в плазме > 5,4 мг/г Мониторинг ежегодно и спустя 3–6 месяцев после коррекции дозы
Витамин К	Витамин К1 • Младенцы 0,3–1 мг/день • Остальные дети и взрослые 1–10 мг/день	Рутинные биохимические методы мало доступны

Биохимическую оценку содержания витаминов и микроэлементов следует интерпретировать с осторожностью во время обострения бронхолегочного процесса при МВ.
У пациентов с МВ и экзокринной ПН уровни жирорастворимых витаминов в плазме желательно оценить после начала приема ферментов и витаминных добавок; через три-шесть месяцев после начала или изменения витаминотерапии; и в дальнейшем ежегодно. У пациентов, **получающие лечение модуляторами CFTR**, необходимо проверить уровни жирорастворимых витаминов спустя три месяца после начала терапии, особенно у детей раннего возраста и подростков, которым **может потребоваться снижение дозировок**.
У пациентов с МВ и сохранной экзокринной функцией поджелудочной железы уровень жирорастворимых витаминов в плазме можно оценивать 1 раз в год.
Необходимо принимать жирорастворимые витамины вместе с пищей с высоким содержанием жиров и добавками ферментов поджелудочной

железы для улучшения усвоения. Это не нужно, если витаминный препарат в водорастворимой форме.
Уровень витамина D необходимо поддерживать выше уровня 20 нг/мл (>50нмоль/л). Целевой уровень Витамина D должен составлять 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л). Уровни не должны превышать 100 нг/мл (250 нмоль/л). В новом консенсусе приводятся доказательства того, что гиповитаминоз D повышает риск развития диабета ассоциированного с МВ и риск более раннего его дебюта [26]. Пациентам следует принимать витамин D в виде холекальциферола (D3).
Недостаточный уровень витамина D может зависеть от типа препарата. Если не удастся достичь достаточного уровня с препаратом на масляной основе, можно использовать водорастворимую форму препарата или препарат на основе порошка. Если уровни недостаточны или дефицитны, врач должен исключить несоблюдение назначенного режима как причину дефицита. Необходимо проконсультироваться с эндокринологами в случае, если

сохраняются трудности с поддержанием уровня витамина D выше 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л) и подтверждается соблюдение назначенного режима. Беременные женщины должны принимать дополнительные добавки в размере 600 МЕ (15 мкг) в день.

Уровень витамина А рекомендуется контролировать 1 раз в год, или чаще (раз в 3–6 мес) при изменении дозы или в особых ситуациях, например, таких, как беременность. Прием витамина А должен приводить к нормализации его уровня. В Руководстве выделена новая проблема:

гипервитаминоз витамина А. Необходимо тщательно контролировать его уровень после проведения трансплантации и во время терапии модуляторами CFTR.

В новом Руководстве подчеркивается важность витамина Е в организме больного МВ и что адекватное обеспечение им жизненно важно для здоровья легких и антиоксидантного статуса.

Уровень витамина К необходимо особенно тщательно отслеживать у новорожденных и пациентов с ассоциированным с МВ заболеванием печени.

7. Сохранная функция поджелудочной железы (ПС)

В новых рекомендациях появился отдельный раздел «Сохранная функция поджелудочной железы». У пациентов с сохранной функцией поджелудочной железы определять фекальную эластазу-1 необходимо ежегодно.

У пациентов с сохранной функцией ПЖ реже встречается недостаточность веса и более высокая вероятность развития **избыточной массы тела и ожирения**. У этих пациентов наблюдается худший липидный профиль и более высокий процент аномальных липидов по сравнению с пациентами с ПН, поэтому им рекомендуется проведение скрининга на наличие стандартных сердечно-сосудистых факторов риска (например, дислипидемии).

Если в предыдущих рекомендациях поддерживалось мнение, что пациенты с сохранной

функцией ПЖ также подвержены риску дефицита жирорастворимых витаминов, то в новом консенсусе данное утверждение приобретает индивидуальный подход, и мониторинг уровня витаминов в плазме рекомендовано проводить ежегодно.

Современные исследования обнаружили и другие проблемы у пациентов с МВ с сохранной функцией ПЖ. Потребление насыщенных жирных кислот больными МВ было выше рекомендуемого уровня (на 15,8% $>10\%$), что может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний в более позднем возрасте. В другом исследовании показано, что у пациентов с МВ и ПС было обнаружено увеличение толщины комплекса интим – медиа по сравнению с ПН, что также подчеркнуло необходимость пересмотра традиционных рекомендаций по диете при сохранной функцией ПЖ при МВ [29–32].

8. Питание и функция легких

В Руководстве приводятся доказательства того, что для улучшения состояния функции легких и увеличения продолжительности жизни необходимо стремиться к поддержанию нормального ИМТ и нормального состава тела (т.е. количества жировой массы и безжировой массы в пределах нормы для возраста и пола).

Нормальный диапазон показателей вес/возраст и длина/возраст для малышей младше 2 лет, оптимальный ИМТ у детей старшего возраста и взрослых

коррелируют с улучшением ОФВ₁. Вмешательства, направленные на улучшение питания в раннем возрасте, могут привести к улучшению функции легких в более позднем возрасте [20,21]. Наличие сохранной функции ПЖ у пациентов с МВ по сравнению с теми, у кого ПЖ страдает, связано с более высокими уровнями ОФВ₁, лучшей легочной функцией, менее тяжелым заболеванием легких и более медленной скоростью снижения ОФВ₁, которая, по-видимому, не зависит от ИМТ [31,32].

9. Питание младенцев, детей ясельного возраста и старших детей

Рекомендации по питанию в Европе [2], США [27], Австралии и Новой Зеландии [28] направлены на максимальное сохранение грудного вскармливания. Независимо от статуса поджелудочной железы, младенцы с МВ должны получать исключительно грудное вскармливание до своевременного введения прикорма (4–6 месяцев в соответствии с рекомендациями ESPGHAN и ВОЗ), и далее соответствующего возрасту введения необходимых продуктов вплоть до двух лет. Пропаганда грудного вскармливания должна включать как можно более раннюю поддержку лактации, как в больнице, так и по месту жительства [33].

Для младенцев с диагнозом МВ рекомендуется обеспечение возможности обогащения грудного

молока или снабжения соответствующими молочными смесями, насколько это необходимо, в течение первого года жизни, с целью восстановления нормальных z-счетов веса и роста для возраста. Прикорм следует вводить в том же возрасте, как это рекомендовано для населения в целом.

Формирование адекватного пищевого поведения, позитивного отношения к пище и консультации по питанию для семей должны быть частью работы и обучения для многопрофильной команды специалистов в области МВ. Важно заложить основы осознанного отношения к питанию на протяжении всей жизни. Прием пищи не должен превращаться в поле битвы, а диетолог и психолог должны способствовать позитивному

взаимодействию и поведению во время еды. Школьный возраст – это этап, на котором ребенка следует поощрять получить базовые знания

о главных физиологических процессах и брать на себя возрастающую ответственность за питание и прием ЗФТ [1].

9.2. Кормление младенцев с мекониевым илеусом (МИ)

Пациентов с МИ следует рассматривать как пациентов с высоким уровнем нутритивного риска, по сравнению со случаями с МВ без МИ. Повышение осведомленности и бдительности должны поддерживаться мультидисциплинарной командой, включающей специалистов в области детской хирургии, неонатологии, гастроэнтерологии и диетологии.

Младенцам с МИ после хирургического вмешательства (около 70%) первоначально требуется поддержка парентеральным питанием (ПП), для обеспечения их роста. При выборе рецептуры парентерального питания предпочтительно использовать препараты с липидным противовоспалительным профилем, включающем триглицериды со

средней длиной цепи (МСТ) и рыбий жир, чтобы минимизировать риск холестаза.

Как только будет сочтено целесообразным, после разрешения окклюзии МИ, следует без промедления начать и продолжать энтеральное питание (ЭН), с учетом переносимости. Выбор типа питания при МИ может быть разнообразным (грудное молоко, стандартная или специализированная смесь (например, аминокислотная смесь, гидролизат белка и МСТ) согласно клинической практике. Независимо от выбора типа питания и наличия энтеростомы, необходима соответствующая доза заместительной ферментной терапии ПЖ, а также возмещение объема жидкости и натрия, которые должны быть адаптированы к ежедневным потерям через стому [34].

10. Питание взрослых

С развитием болезни и увеличением продолжительности жизни, с течением времени в популяции пациентов с МВ наблюдается рост частоты осложнений. После начала применения высокоэффективных модуляторов CFTR сообщается об увеличении частоты избыточной массы тела и ожирения, а также об усилении кардиометаболических факторов риска. Кроме того, у взрослых больных МВ чаще встречаются остеопения и остеопороз, злокачественные новообразования, а также заболевания почек.

Для пациентов МВ с возрастом необходимо рекомендовать соответствующую коррекцию

питания, адекватную гидратацию и физическую активность, для увеличения безжировой массы тела или предотвращения ее утраты.

В Руководстве рекомендуется проводить различие между ПН и ПС- пациентами с МВ в отношении диетотерапии. Взрослые больные с ПН и нарушенной функцией легких подвергаются повышенному риску недостаточности питания. ПС – взрослые с более легкими легочными симптомами более подвержены риску избыточного питания. Однако, встречаются и пациенты с МВ и ПН, с избыточным весом и ожирением. Различия в нутритивном статусе требуют индивидуальной диетотерапии.

10.1. Беременность

У женщин с МВ, которые планируют забеременеть и во время беременности, необходимо проводить индивидуальную оценку и коррекцию питания для достижения приемлемого ИМТ и соответствующего набора веса, а также прием добавок с достаточным количеством витаминов и микроэлементов. Оценку питания во время беременности следует проводить чаще.

- Рекомендуется иметь ИМТ 22 кг/м² до беременности. Если это не будет достигнуто, опубликованы рекомендации по темпам увеличения веса во время беременности [3]. Например, для женщины с ИМТ до беременности <18,5 кг/м² рекомендуется прибавка за время беременности 12,5–18,0 кг.

- Прием витамина А в дозе 10 000 МЕ/сут не рекомендуется из-за связи с повышенным риском выкидыша и врожденных пороков развития.
- Рекомендовано начинать пренатальный прием фолиевой кислоты с дозировки 400 мг.
- Во время беременности и кормления грудью важно получать достаточное количество жидкости. Ощущение жажды при МВ может быть нарушено.

Кормящие мамы в среднем требуют добавки в 500 ккал/день. Грудное вскармливание, повышающее потребность в питании кормящей матери, может быть вынуждено прекращено у женщин с невозможностью поддерживать нормальный физический статус [35].

11. Пищевые добавки при муковисцидозе

Пероральные пищевые добавки (ППД) (oral nutritional supplements – ONS) могут быть полезным для пациентов, чей нутритивный статус остается низким, несмотря на коррекцию питания, оптимизацию ЗФТ и в отсутствие факторов, связанных со здоровьем, или поведенческих проблем, которые могли бы способствовать

недостаточному питанию. Клиницисты должны регулярно осматривать и оценивать пациентов, которые принимают ППД, чтобы определить их влияние и необходимость дальнейшего использования. Кроме того, добавки также могут использоваться для улучшения статуса по конкретным питательным веществам, таким

как ненасыщенные жирные кислоты, минералы и витамины. Следует уделять внимание тому, чтобы прием пищевых добавок обеспечивал дополнение питания, а не заменял основных приемов пищи. В настоящее время доступно большое разнообразие форм выпуска и вкусов ППД, что повышает вероятность найти продукт, отвечающий личным предпочтениям, и сводит к минимуму чувство усталости от вкуса («приедаемость»), о котором часто сообщают при длительном использовании добавок [36].

Если оптимизация перорального питания не позволяет поддерживать оптимальный нутритивный статус, можно рассмотреть возможность энтерального питания (ЭП) для увеличения потребления питательных веществ пациентом. Начинать ЭП следует до наступления периодов ускоренного роста. В случае, если пациент не растет в соответствии со своим генетическим потенциалом, рекомендуется своевременно обсудить использование ЭП с пациентом и его семьей,

Способ, формула и сроки проведения ЭП определяются предпочтениями пациента и его клиническим статусом. Энтеральная смесь может различаться – от полимерной до элементной или гидролизованной. ЭП начинается с намерения улучшить состояние питания, однако часто приводит лишь к предотвращению дальнейшего снижения. В начале ЭП рекомендуется проводить скрининг нарушений метаболизма глюкозы.

Для длительной нутритивной поддержки кормление через гастростому обычно предпочтительнее, чем через назогастральный зонд. Чтобы увеличить вероятность успеха, очень важно подробно объяснить потребности и выбор питания для пациента.

Питание обычно вводят постепенно, в соответствии с переносимостью, и назначают в виде непрерывных инфузий в течение ночи. Болюсное питание (самотечное или с помощью помпы) назначается в течение дня, или используется комбинация того и другого.

При ночном кормлении необходимо убедить пациентов съедать свой обычный рацион в течение дня. Большинство пациентов хорошо переносят высокоэнергетические полимерные смеси (1,5–2 ккал/мл). Если они плохо переносятся, может быть полезной элементная или полуэлементная смесь. При проведении ЭП необходимо проводить ЗФТ; доза и путь введения индивидуально варьируется [37,38].

Использование парентерального питания (ПП) должно быть оставлено для исключительных случаев, когда ЭП невозможно или не удалось. ПП может быть необходимым в качестве краткосрочной нутритивной поддержки после резекции кишечника у младенцев с мекониевым илеусом и детей и взрослых после обширных операций на желудочно-кишечном тракте, когда проведение ЭП невозможно. ПП также может быть полезно для пациентов с тяжелыми нарушениями нутритивного статуса, ожидающих трансплантации.

12. Добавки микроэлементов

В обновленном Руководстве сообщается об отсутствии доказанной необходимости в дополнительном приеме кальция у больных МВ, или того, что добавки, превышающие рекомендованные потребности здоровых людей того же возраста, дают какие-либо дополнительные выгоды, однако выявление и решение проблемы неоптимального потребления кальция должно быть приоритетом. Потребление кальция должно анализироваться диетологом не реже одного раза в год, чтобы гарантировать оптимальный рост и здоровье костей при МВ.

Ежедневное потребление кальция должно соответствовать рекомендациям Европейской комиссии по безопасности пищевых продуктов, для здоровых детей и взрослых того же возраста. Эти рекомендации остаются такими же, как и раньше:

- 0–6 месяцев: 200 мг;
- 7–11 месяцев: 280 мг;
- 1–3 года: 450 мг;
- 4–10 лет: 800 мг;
- 11–17 лет: 1150 мг;
- 18–25 лет: 1000 мг;
- >25 лет 950 мг

Добавки цинка можно рассмотреть для людей с МВ, у которых доказан дефицит цинка или у которых есть риск возникновения проблем с недостаточностью цинка (например, низкий рост, низкое потребление пищи, повышенная восприимчивость к инфекциям, задержка полового созревания

и акродерматит). Рутинное дополнительное введение цинка в виде добавок при лечении МВ не приносит никакой клинической пользы.

Оценка статуса цинка должна включать биохимические маркеры (интерпретируются с осторожностью) в сочетании с клиническим обследованием и оценкой рациона питания.

Впервые в обновленном Руководстве обращено внимание на факторы, которые могут увеличить риск дефицита цинка: вегетарианская/веганская диета, высокое потребление фитатов (соли фитиновой кислоты) и клетчатки, беременность и лактация, дети на грудном вскармливании старше шести месяцев, пациенты с илеостомами.

В клинической практике для восполнения доказанного или предполагаемого дефицита цинка можно пользоваться прежними рекомендациями:

- Для младенцев 1 мг/кг/сут (макс. 15 мг/сут);
- Для детей 15 мг/сут;
- Для взрослых 25 мг/сут. сроком на шесть месяцев [39].

Многие факторы могут способствовать дефициту железа, включая хроническую инфекцию и воспаление, недостаточное потребление железа с пищей и хроническую кровопотерю [40]. Мальабсорбция может играть роль в метаболизме железа, хотя некоторые исследования показали отсутствие существенной связи между панкреатической недостаточностью и дефицитом железа. Предполагается, что риск развития анемии связан

с маркерами тяжелого течения МВ, включая низкий ИМТ, диабет, заболевания костей и дефицит витамина А.

В случаях дефицита железа следует устранить основной воспалительный процесс. Прием добавок железа следует проводить только в том случае, если дефицит в дальнейшем сохраняется. У детей, подростков и взрослых пациентов сывороточное железо должно контролироваться ежегодно, дифференцируя между железодефицитной анемией и анемией хронического воспаления; при подозрении на дефицит железа частота мониторинга должна быть увеличена.

Как и раньше, в обновленном Руководстве предлагается использовать такие показатели, как ферритин сыворотки, общая железосвязывающая способность и насыщение трансферрина для облегчения дифференциации анемии, вызванной

дефицитом железа с анемией, возникающей в результате хронического воспаления (Таблица 3).

В результате дисфункции МВТР у пациентов с МВ в два-четыре раза увеличивается концентрация натрия и хлорида в потовой жидкости по сравнению со здоровым контролем. Риски потери натрия больше в жарких условиях, при респираторных инфекциях и при повышенных потерях из-за рвоты, диареи или повышенной температуры тела. Клинические последствия дефицита натрия включают задержку роста, что особенно актуально для младенцев.

У младенцев, детей и взрослых с МВ определенные уровни добавки соли (хлорида натрия) могут потребоваться в зависимости от возраста и клинической картины, состояния, физической активности и климатической обстановки (Таблица 4). Эти рекомендации не изменились по сравнению с 2016 годом.

Таблица 3.

Использование дополнительных измерений при дефиците железа для дифференциального диагноза форм анемии

Примечания:
^a – используйте нормальные референтные значения лаборатории, проводящей анализ
^b – либо ниже нормального референтного значения, либо в его пределах

Нормальные референтные значения ^b для	Железодефицитная анемия	Анемия хронического воспаления	Обе формы анемии
Сывороточное железо	Ниже нормы	Ниже нормы	Ниже нормы
Сывороточный ферритин	Ниже нормы	Выше нормы	М.б. различным
Общая железосвязывающая способность	Выше нормы	Ниже нормы или нормальная ^{a, b}	М.б. различной
Насыщение трансферрина, %	Ниже нормы	Ниже нормы	Ниже нормы

Таблица 4.

Дополнительный прием натрия в зависимости от возраста при МВ

Примечание:
^a – для перевода ммоль натрия в мг натрия, хлорида или натрия хлорида (соли) умножайте ммоль на 25, 35 или 58 (молекулярная масса натрия, хлорида и натрия хлорида (соли), соответственно)

Возраст	Добавки натрия ^a	Детали
Младенцы на грудном вскармливании, 0–6 мес	1–2 ммоль/кг в день	Для младенцев из группы риска дефицита натрия добавляйте соль малыми порциями в течение дня, разведенными в воде или фруктовым соке
Для младенцев при специальных условиях (см. в правой колонке)	До 4 ммоль/кг в день	Потребность увеличивается для младенцев, живущих в жарком климате, при больших потерях жидкости из-за рвоты, лихорадки, диареи, одышки; для младенцев со стомами
Более старшие дети и взрослые	Подсоленная пища, капсулы с солью/солонки	Дополнительный прием соли в стрессовых ситуациях, когда ожидается повышенное потоотделение (лихорадка, упражнения/спорт, жаркая погода)

Примерно, ¼ чайной ложки соли содержит около 25 ммоль или 575 мг натрия.

Потребность в добавках соли/натрия можно рассчитать по измерению фракционной экскреции натрия (FENa) и поддерживать уровень FENa в пределах от 0,5% до 1,5%. В повседневной практике соотношение натрия и креатинина легче измерить в моче и оно коррелирует с FENa [41].

В настоящий момент нет достоверных данных о пользе рутинного дополнительного приема пациентами с МВ таких добавок, как микроэлемент селен[42], а также глутатион, незаменимые жирные кислоты: альфа-линоленовая (омега-3) и линолевая (омега-6) [43] и стимуляторов аппетита [44].

13. Патология костей

В качестве профилактики остеопении и остеопороза пациентам с МВ рекомендуется регулярно заниматься упражнениями с весовой нагрузкой [257], поскольку физическая активность сильно коррелирует с увеличением минеральной плотности кости (МПК)

[127, 128]. Детям и подросткам необходимо рекомендовать заниматься высокоэффективными физическими упражнениями с весовой нагрузкой по 20–30 минут три раза в неделю в дополнение к обычным занятиям физкультурой и кинезитерапией.

13.2. Оценка

Множественные факторы риска связаны с плохим состоянием костной ткани у людей с МВ, как детей, так и взрослых (Таблица 5).

Пациентам с МВ с диагностированной остеопенией или остеопорозом необходимо провести

скрининг на другие состояния, которые могут отрицательно влиять на состояние костной ткани, такие как: целиакия, первичный и вторичный гиперпаратиреоз и эндокринопатии, задержка полового созревания, гипогонадизм и дефицит/

Таблица 5.
Факторы риска для плохого состояния костной ткани

Общие	У взрослых
Низкий нутритивный статус ИМТ < –2	Алкоголь
Низкая функция легких (z-скор ОФВ1 < –2)	Курение
Частые госпитализации	Употребление кофеина
Сниженная мышечная масса	
Задержка полового созревания	
Отсутствие силовых упражнений	
Лечение глюкокортикоидами	
Гипогонадизм	
Дефицит вит. Д	
Низкое потребление кальция	
Дефицит вит. К	
Патология печени	
Целиакия	

резистентность гормона роста; другие факторы риска (связанные с МВ) включают трансплантацию органов, выраженную депрессию, частое/длительное применение ингибиторов протонной помпы и хроническую болезнь печени.

Пациенты с МВ с остеопенией или остеопорозом должны получить коррекцию диеты для достижения нормального набора веса и роста у детей и оптимальной массы тела у взрослых, в т.ч. включая адекватное потребление продуктов, богатых кальцием и сбалансированного количества жирных кислот. Может понадобиться назначение дополнительно кальция, витамина D и витаминов К [45–50].

В руководстве не дается абсолютных рекомендаций в пользу лечения бисфосфонатами для пациентов с МВ с низкой МПК или с риском низкой МПК, хотя эксперты понимают, что некоторым пациентам это принесет пользу. При принятии решения может быть полезна консультация эндокринолога. У детей пероральные бисфосфонаты не подтвердили пользу в отношении риска переломов, но улучшили МПК поясничного отдела позвоночника без каких-либо побочных эффектов, связанных с мышечной болью или желудочно-кишечными симптомами, в течение 12 месяцев. У детей с низким МПК, бисфосфонаты могут способствовать улучшению z – сора МПК и могут быть рассмотрены для поддержания здоровой МПК в более поздние годы [50].

14. Диабет, связанный с муковисцидозом (CFRD).

Диабет, ассоциированный с МВ (CFRD) является известным осложнением МВ, возникающим параллельно с увеличением продолжительности жизни. Исследования показали ассоциацию между CFRD или нарушениями метаболизма глюкозы и ухудшением легочной функции и нутритивного статуса.

Все больные МВ должны проходить ежегодный скрининг на CFRD, начиная с возраста десяти лет.

В случае необъяснимого клинического ухудшения или развития заболевания печени в возрасте до 10 лет, необходимо провести определение толерантности к глюкозе. Учитывая, что имеются данные об аномальных профилях непрерывного мониторинга уровня глюкозы у пациентов, несмотря на нормальный оральный глюкозо-толерантный тест (ОГТТ) через 2 часа, рекомендуется измерять пиковый уровень глюкозы во время ОГТТ через 1 час. Другие методы, такие как уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и непрерывный мониторинг уровня глюкозы, изучались как альтернатива ОГТТ [51–55].

Пациенты с CFRD или нарушением толерантности к глюкозе нуждаются в назначении соответствующей диетотерапии, обучении и лечении

с учетом клинического состояния и нутритивного статуса. Пациенты должны быть информированы о взаимосвязи между углеводами и инсулином. Информация об использовании подсчета углеводов, гликемического индекса и гликемической нагрузки пищи должна быть индивидуализирована.

На основании имеющихся данных, инсулин не всегда является предпочтительной терапией [56] для лечения различных стадий нарушений обмена глюкозы, наблюдаемых при МВ. Следует уделить внимание коррекции питания и другим доступным противодиабетическим средствам. Однако, при наличии явно недостаточной секреции инсулина, рекомендуемой терапией является инсулин.

Пациенты с CFRD должны регулярно наблюдаться специализированной командой с опытом работы в области диабета и МВ. Медицинские работники должны поддерживать пациентов с CFRD или нарушением толерантности к глюкозе, чтобы удовлетворить их потребности в питании и оптимизировать их гликемический контроль. Пациенты с нарушенной толерантностью к глюкозе или CFRD должны ежегодно обследоваться на наличие осложнений диабета.

15. Заболевание печени, связанное с МВ (CFLD)

Оптимальное питание имеет решающее значение для пациентов с циррозом и/или портальной гипертензией, которые следует рассматривать как

высоко катаболические состояния. У этих пациентов патогенез недостаточности питания многофакторный, с потенциалом множественного

дефицита питательных веществ. Нарушение всасывания жиров у пациентов с циррозом печени может усугубляться холестазом, в дополнение к основной панкреатической недостаточности (ПН), которую следует корректировать с помощью адекватных доз ЗФТ, для обеспечения оптимального всасывания длинноцепочечных жирных кислот. Независимо от наличия холестаза, необходимо мониторировать содержание жирорастворимых витаминов и добавлять в больших дозах, по мере необходимости.

В Руководстве подчеркивается, что пациенты с МВ и циррозом печени и/или портальной гипертензией подвергаются риску недостаточности питания и должны получать тщательное обследование каждые шесть месяцев у диетолога, имеющего опыт лечения МВ, с целью выявления и/или предотвращения конкретного дефицита питательных веществ и планирования соответствующего персонализированного вмешательства.

Пациентам с поражением печени может потребоваться увеличение потребления энергии (до 150% от средней рекомендуемой потребности), за счет **увеличения доли жира** (до 40–50% потребления энергии), с особым вниманием к полиненасыщенным жирным кислотам (ПНЖК) и с добавлением среднецепочечных триглицеридов (СЦТ). Оптимальная пропорция жиров в виде СЦТ оценивается от 30 до 50%. Более высокого содержания СЦТ в рационе (например >80% от общих липидов) без дополнительного введения ПНЖК следует избегать, поскольку это может привести к дефициту НЖК. Потребление белка должно быть адекватным с учетом возраста и ограниченным только в случаях печеночной недостаточности во избежание энцефалопатии. При тяжелом заболевании печени также рекомендуется ограничение

приема соли, чтобы уменьшить ее возможное влияние на асцит.

При CFLD следует рассмотреть возможность энтерального назогастрального питания у лиц с анорексией с установленным нарушением питания и обеспечить адекватное потребление калорий в ожидании трансплантации печени. В редких случаях может потребоваться парентеральное питание (ПП) при тяжелой недостаточности питания, отвращении к пище или анорексии из-за органо-мегалии.

Решение об использовании питания через гастростому или назогастральный зонд, как правило, в ночное время, не следует откладывать при серьезных показаниях, поскольку наибольшую пользу получают пациенты, чей дефицит питательных веществ относительно мягкий, тогда как при резком истощении результаты обычно разочаровывают. Техник выбора является чрескожная эндоскопическая гастростомия. Ночное кормление максимальным объемом до 1000 мл у взрослых обычно переносится хорошо. Цель состоит в том, чтобы обеспечить около 50% суточной потребности в калориях. Однако, чрескожной эндоскопической гастростомии следует избегать у пациентов с варикозно расширенными венами пищевода и/или портальной гастропатией из-за риска желудочного кровотечения.

Следует избегать или ограничить применение потенциально гепатотоксичных препаратов у пациентов с МВ с прогрессирующим заболеванием печени, включая модуляторы МВТР. Кроме того, все пациенты с МВ должны проходить контроль на употребление алкоголя (с последующим образовательным вмешательством) и направляться на лечение в случаях чрезмерного употребления, особенно для людей с нарушениями функции печени любой степени тяжести [1].

16. Пробиотики

МВ связан с ранним состоянием хронического дисбиоза, который может усугубить желудочно-кишечные проблемы, наблюдаемые при МВ. Многие методы лечения, такие как повторный или постоянный прием антибиотиков, низкокачественная диета с высоким содержанием жиров и высокой калорийностью еще больше усугубляют дисбиоз. Со времени предыдущих опубликованных рекомендаций [2] ряд исследований [57–59] рассматривали возможность клинического улучшения при использовании пробиотиков или синбиотиков на респираторные исходы или состояние питания при МВ и не смогли подтвердить

ранее сообщавшиеся тенденции. Не наблюдалось никакого влияния пробиотиков/синбиотиков на нутритивный статус и легочную функцию, также как и на качество жизни. Таким образом пробиотики/синбиотики не могут быть рекомендованы с целью улучшения клинических исходов МВ, несмотря на то, что многие пациенты принимают их без медицинской консультации. Более того, необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать проблем с комплаентностью к лечению при увеличении терапевтической нагрузки с помощью методов, которые не доказали свою эффективность.

17. Питание и терапия модуляторами CFTR

Терапия модуляторами CFTR (таргетная терапия) привела к изменению парадигмы лечения МВ. Лечение теперь направлено на основной дефект МВ, произошло значительное улучшение нутритивного статуса пациентов с МВ. Улучшение функции легких, о чем свидетельствует увеличение ОФВ₁, наблюдалось у пациентов, принимавших ивакафтор,

люмакафтор-ивакафтор, тезакафтор-ивакафтор, и так называемую высокоэффективную таргетную (тройную) терапию элексакафтор-тезакафтор-ивакафтор (ETI).

Влияние модуляторов CFTR на массу тела и ИМТ различается в зависимости от генетической мутации пациента и типа CFTR-модулятора [173].

Значительное увеличение избыточного веса и ожирение наблюдается у пациентов, получающих ETI. Увеличение избыточного веса произошло с 19,4% до 31,3% и ожирения с 7,5% до 9,7%. Механизмы изменения массы тела при модуляторной терапии до конца не установлены. Сообщалось о сокращении расхода энергии в состоянии покоя у пациентов на ивакафторе. Улучшение функции легких и меньшее количество легочных обострений могут уменьшить катаболическое воздействие, которое, в свою очередь, может снизить потребности в энергии. Кроме того, модуляторы CFTR улучшают уровень pH в тонкой кишке у пациентов с мутацией G551D, а это, в свою очередь, связывают с клинически значимым одновременным увеличением веса [60–75]. Необходимы дальнейшие исследования в этой области для информирования при принятии решений по организации питания.

В Руководстве отмечается, что своевременная диетическая консультация должна быть предоставлена всем лицам с МВ, начинающим терапию модулятором CFTR. Она должна включать рекомендации об ограничении и управлении набором веса.

Нутритивный статус и потребление пищи больными с МВ на CFTR – модуляторной терапии, включая прием соли и жирорастворимых витаминов, следует регулярно пересматривать и рекомендовать коррекцию в соответствии с наблюдаемыми изменениями. Было показано, что терапия модуляторами CFTR изменяет уровни жирорастворимых витаминов в плазме, снижая риск развития дефицита жирорастворимых витаминов; появились даже сообщения о гипervитаминозах. Особую тревогу вызывает сообщение о гипervитаминозе А с фульминантной вторичной внутричерепной гипертензией после начала лечения элексакафтором/тезакафтором/ивакафтором у подростка с муковисцидозом [71].

Следует тщательно контролировать желудочно-кишечные симптомы после начала терапии модуляторами. Предполагается, что кишечное воспаление может снижаться за счет воздействия модулятора CFTR на функцию причинно-значимого белка и микробиоту в желудочно-кишечном тракте [182]. В качестве маркера эффективности терапии модуляторами CFTR рекомендован фекальный кальпротектин и фекальная эластаза 1. У детей раннего возраста с МВ (12–24 месяцев) среднее абсолютное увеличение фекальной эластазы 1 на ≥ 164 мг/г наблюдалось через 24 недели терапии ивакафтором, у шести из девяти детей была низкая фекальная эластаза на исходном уровне (< 50 мг/г) с улучшением до > 200 мг/г к 24 неделе. Изменений фекальной эластазы 1 не наблюдалось у пациентов с ПН в возрасте от 5 лет до 61 года за 3 месяца лечения ивакафтором, тем не менее, отмечалось значительное увеличение коэффициента абсорбции жира, что положительно коррелировало с изменением ОФВ₁ [175]. Влияние терапии модуляторами CFTR

на функцию поджелудочной железы, вероятно, будет зависеть от возраста, в котором началось лечение.

Ввиду того, что модуляторы CFTR могут улучшить функцию бета-клеток и секрецию инсулина, уровень глюкозы в крови необходимо регулярно контролировать во избежание гипогликемии при использовании прежних доз инсулина, назначенных перед началом применения модуляторов. Неотложные ситуации описаны почти исключительно для лумакафтор-ивакафтор. Данные регистров свидетельствуют о благоприятных тенденциях на распространенность CFRD у пациентов МВ на монотерапии ивакафтором в течение более 5 лет по сравнению с группой сравнения, не получавшей лечения. Необходимы дальнейшие исследования для изучения механизма и долгосрочного влияния высокоэффективной тройной терапии (ETI) на нарушения гликемического профиля и прогрессирование CFRD.

В Руководстве рассматриваются вопросы вариабельного влияния модуляторов CFTR на кардиометаболические параметры, включая изменения артериального давления, гликемию и липидный профиль плазмы.

Информация о кардиометаболических эффектах ETI получена в одноцентровом обсервационном ретроспективном анализе 134 взрослых с МВ после года лечения [67]. Некоторые из этих изменений традиционно считались благоприятными для кардиометаболического здоровья, например, снижение случайных показателей глюкозы в крови и гликозилированного гемоглобина A1C (у пациентов без CFRD). Однако, также были зарегистрированы неблагоприятные эффекты, включая умеренное повышение систолического и диастолического артериального давления (в полной когорте), повышение общего холестерина и холестерина ЛПНП (у пациентов с CFRD). Хотя повышение артериального давления могло быть частично связано с увеличением массы тела, также возможно, что уменьшение потерь соли на фоне приема модулятора CFTR способствовало наблюдавшемуся умеренному повышению артериального давления. Устаревшая диета (“Legacy diet”) при МВ поощряет употребление соли, поэтому может быть оправдано более пристальное внимание к потреблению натрия в контексте возникающей гипертензии. Эти данные указывают, что пациенты, получающие модуляторы CFTR (особенно на тройной терапии) могут подвергаться риску развития гиперлипидемии и гипертензии, что требует регулярного контроля за артериальным давлением: через три месяца после начала терапии и далее не реже одного раза в год, и назначение соответствующего лечения при наличии клинических показаний. У пациентов с МВ, получающих терапию модулятором CFTR, необходимо ежегодно проверять липидный профиль и получать соответствующие рекомендации по диете, а при необходимости – медицинскую помощь.

18. Трансплантация

Перед трансплантацией легких (ТЛ) необходимо оптимизировать нутритивный статус для всех больных, с особой заботой о серьезно истощенных пациентах. В Руководстве отмечено, что ИМТ до

трансплантации ниже $18,5 \text{ кг/м}^2$ чаще встречается у пациентов, умерших в листе ожидания, такие пациенты имеют повышенный риск умереть в срок 90 дней после трансплантации. Именно поэтому,

включение в лист ожидания ТЛ менее вероятно для пациентов с тяжелым истощением (ИМТ <17 кг/м²). Также и избыточный вес до трансплантации (т.е. ИМТ > 25 кг/м²) связан с более низкой выживаемостью после ТЛ. Правда, это наблюдение не подтверждено в педиатрии, где не было выявлено значительного негативного влияния избыточного веса на выживаемость детей при МВ после ТЛ.

После трансплантации легких нутритивная поддержка должна быть направлена на раннее восстановление ИМТ (т.е. ИМТ ≥18,5 кг/м²) или увеличение ИМТ (т.е. +1,9 кг/м²) через 1 год после ТЛ, так как это связано с лучшей выживаемостью.

Перед трансплантацией легких следует уделить особое внимание назначениям для оптимизации здоровья костей с использованием доступных методов лечения в каждом конкретном случае. У большинства пациентов наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани и субоптимальные уровни витамина К и кальция, как до, так и после трансплантации. Кроме того, уровень дефицита витамина Д достигает 33% и 71%, при использовании пороговых значений для сывороточного 25-ОН-витамина Д <50 нмоль/л и <75 нмоль/л, соответственно. 30% имеют сочетание остеопении и гиповитаминоза Д. Доступное лечение (адекватное питание, силовые упражнения, добавки кальция, витамина Д, витамина К, бисфосфонатов) должны предлагаться на индивидуальной основе [76,77].

CFLD считается третьей по значимости причиной смерти при МВ и трансплантация печени (ТП) может быть спасительной процедурой для пациентов с CFLD, особенно с такими осложнениями,

как портальная гипертензия или цирроз печени. Перед проведением трансплантации печени (ТП) нутритивный статус должен быть оптимизирован для всех пациентов, с особым уходом за тяжело истощенными пациентами.

Нутритивный статус оказывает влияние на пациентов, ожидающих ТП. Задержка роста связана с более высоким риском смертности в листе ожидания ТП, и может отрицательно влиять на выживаемость после ТП. Это подчеркивает фундаментальную роль нутритивной поддержки у детей и взрослых с CFLD, ожидающих или перенесших ТП. У взрослых ИМТ сохранялся на прежнем уровне через 1 и 5 лет после ТП, в то время как у детей описаны серии случаев с противоречивыми результатами.

ТП может оказать положительное влияние на МПК после ТП по сравнению с пациентами без трансплантации, в результате восстановления оттока желчи, позволяющего лучше усваивать питательные вещества, улучшать анаболизм белков и увеличивать физическую активность из-за лучшего качества жизни [78,79].

В Руководстве отмечено, что поскольку литература о комбинированной трансплантации органов (печень-поджелудочная железа, печень-легкие) ограничивается сообщениями о единичных случаях или небольших сериях, невозможно дать обоснованные рекомендации.

В Руководстве не приведены конкретные особенности питания пациентов, перенесших трансплантацию органов и находящихся вследствие этого на иммуносупрессивной терапии.

19. Заключение

Питание остается очень важной частью жизни пациентов с МВ. Разработка правильных подходов к питанию была и остается одним из основных способов повышения выживаемости и качества жизни при этом заболевании.

В обновленном Руководстве ESPEN-ESPGHAN-ECFS 2024 г. представлены современные представления в области питания при МВ. В настоящее время происходит очередное изменение приоритетов в организации нутритивной поддержки пациентов с МВ, важное место уделяется индивидуальному подходу, что в первую очередь связано с введением патогенетической терапии МВ модуляторами CFTR. Пациенты, не принимающие модуляторы CFTR, по-прежнему нуждаются в интенсивных усилиях по оптимизации калорийности рациона. Для тех, кто принимает модуляторы CFTR, традиционная высокожировая/высококалорийная диета при МВ может иметь негативные пищевые последствия. Клиницисты должны знать о потенциальных сердечно-сосудистых осложнениях, связанных с традиционной высокожировой/высококалорийной диетой при МВ, особенно учитывая увеличение продолжительности жизни. Именно поэтому изменение концепции питания в эру таргетной терапии от гиперкалорийной высокожировой диеты ВСЕМ до «здорового питания» становится основной рекомендацией обновленного Руководства.

В отечественных рекомендациях по питанию больных с МВ, сформулированных в Клинических рекомендациях 2021 г. [80], представлен традиционный «классический» подход («Legacy CF diet»), предусматривающий назначение высокоэнергетической (120–150% по сравнению с нормативами для здоровых сверстников) и высокожировой (30–40% энергетической потребности) диеты всем пациентам. Это можно объяснить следующими факторами:

- Начиная с 2021 г., дети с распространенными мутациями в РФ начали получать лечение модуляторами CFTR; всего такое лечение сегодня получают более 1700 детей. Однако, к настоящему времени еще не проанализировано влияние лечения таргетными препаратами на нутритивный статус пациентов в РФ.
- До настоящего времени недостаточность питания является достаточно серьезной проблемой для пациентов с МВ в РФ. Так, согласно отечественному Регистру 2021 г. [5], 45,2% детей имели перцентиль ИМТ ниже 25 и 39,2% взрослых – ИМТ ниже 18,5 кг/м². Но в Регистре не предусмотрена опция отражения возможной частоты избыточного питания и ожирения у пациентов.

В отечественных клинических рекомендациях [80], предлагается оценка нутритивного статуса только по традиционным антропометрическим

показателям (вес, рост, в виде перцентильных показателей для детей и абсолютного значения ИМТ для взрослых), не предусмотрены методы оценки состава тела и не отражено влияние избыточной массы тела, ожирения и т.н. «ожирения с нормальным ИМТ», т.е. дефицита безжировой массы тела на легочную функцию и течение МВ в целом, хотя ряд отечественных исследований указывает на это [15].

В отечественных клинических рекомендациях приведена доступная и понятная информация о рекомендуемых дозах жирорастворимых витаминов для пациентов с МВ; однако, учитывая возможные изменения потребностей в жирорастворимых витаминах под влиянием таргетной терапии, необходимо предусмотреть возможность индивидуального подбора дозировок, для чего должна быть регламентирована кратность мониторинга в сыворотке (1 раз в 3–6 мес.).

При обновлении отечественных клинических рекомендаций будет необходимо уделить внимание вопросам питания пациентов при ассоциированных сахарном диабете, болезни печени,

нарушениях минеральной плотности костей, питанию беременных и кормящих женщин, нутритивной подготовке и питанию после трансплантации легких и печени.

В эпоху применения модуляторов CFTR необходимы дальнейшие исследования для более точного определения оптимального ведения пациентов с МВ во многих областях, включая составление диеты, мониторинг/добавление витаминов, потребности в натрии, коррекцию функции поджелудочной железы, коррекцию избыточного веса и ожирения и др.

Медицинским сотрудникам, специализирующимся в области муковисцидоза в Российской Федерации, решения по диагностике нарушений нутритивного статуса и определению тактики нутритивной поддержки пациентов с МВ должны приниматься с учетом данного обновленного «Руководства ESPEN-ESPGHAN-ECFS по питанию и поддержанию физического статуса пациентов с МВ» от 2024 года, с учетом особенностей клинико-эпидемиологической и экономической ситуации в нашей стране.

Сокращения:

ECFS — Европейское общество по борьбе с муковисцидозом

ESPEN — Европейское общество клинического питания и метаболизма

ESPGHAN — Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания

Литература | References

1. Wilschanski M., Anne Munck A, Carrion E., et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2024; 43: 413–445.
2. 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; 35:557–577.
3. Farrell P. M. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros.* 2008; 7:450–453.
4. Kashirskaya N. Yu., Kapranov N. I., Kondratyeva E. I. Муковисцидоз. 2nd edition, revised and expanded. Moscow. MEDPRAKTIKA-M. Publ., 2021. 680 p. (in Russ.)
Муковисцидоз. Издание 2-е, переработанное и дополненное (под редакцией Каширской Н. Ю., Капранова Н. И., Кондратьевой Е. И.). М.: «МЕД-ПРАКТИКА-М.»: 2021. 680 с.
5. Krasovsky S. A., Starinova M. A., Voronkova A. Yu., Amelina E. L., Kashirskaya N. Yu., Kondratyeva E. I., Nazarenko L. P. Register of patients with cystic fibrosis in of the Russian Federation. 2021. St. Petersburg, Charitable Foundation 'Ostrova', 2023, 81 p. (in Russ.)
Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. Под ред. Красовского С. А., Стариновой М. А., Воронковой А. Ю., Амелиной Е. Л., Каширской Н. Ю., Кондратьевой Е. И., Назаренко Л. П. – СПб.: Благотворительный фонд «Острова», 2023, 81 с.
6. Bischoff S. C., Singer P., Koller M. Standard operating procedures for ESPEN guidelines and consensus papers. *Clin Nutr.* 2015; 34:1043–1051.
7. Poulimeneas D., Grammatikopoulou M. G., Petrocheilou A. et al. Comparison of international growth standards for assessing nutritional status in cystic fibrosis: the GreeCF study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020; 71: 35–39.
8. Calella P, Valerio G, Thomas A, et al. Association between body composition and pulmonary function in children and young people with cystic fibrosis. *Nutrition.* 2018; 48:73–76
9. Hollander-Kraaijeveld FM, Lindeman Y, de Roos NM et al. Non-fasting bioelectrical impedance analysis in cystic fibrosis: implications for clinical practice and research. *J Cyst Fibros: Off J Eur Cystic Fibr Soci.* 2020; 19:153–158
10. Bravo M. P., Balboa P., Torrejon C. et al. Bone mineral density, lung function, vitamin D and body composition in children and adolescents with cystic fibrosis: a multicenter study. *Nutr Hosp.* 2018; 35:789–795.
11. Bellissimo M. P., Zhang L., Ivie E. A. et al. Visceral adipose tissue is associated with poor diet quality and higher fasting glucose in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros: Off J Eur Cystic Fibr Soci.* 2019; 18:430–435.
12. Contreras-Bolivar V., Oliveira C., Porras N. et al. Assessment of body composition in cystic fibrosis: agreement between skinfold measurement and densitometry. *Nutr Hosp.* 2022; 39:376–382.
13. Owen E, Williams JE, Davies G, et al. Growth, body composition, and lung function in prepubertal children with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Nutr Clin Pract.* 2021; 36:1240–1246
14. Calella P, Valerio G, Brodlie M. et al. Tools and methods used for the assessment of body composition in patients with cystic fibrosis: a systematic review. *Nutr Clin Pract.* 2019; 34:701–714.
15. Sokolov I. [Optimisation of nutritional support in children with cystic fibrosis]. diss. med. science. Moscow. 2021, 23 p. (in Russ.)
Соколов И. Оптимизация нутритивной поддержки у детей с муковисцидозом, автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М. 2021, – 23 С. /

16. Szentpetery S., Fernandez G. S., Schechter M. S. et al. Obesity in cystic fibrosis: prevalence, trends and associated factors data from the US cystic fibrosis foundation patient registry. *J Cyst Fibros: Off J Eur Cystic Fibr Soci.* 2022; 21:777–83.
17. Bonhoure A., Boudreau V., Litvin M. et al. Overweight, obesity and significant weight gain in adult patients with cystic fibrosis association with lung function and cardiometabolic risk factors. *Clin Nutr.* 2020; 39:2910–6.
18. Gramegna A., Aliberti S., Contarini M. et al. Overweight and obesity in adults with cystic fibrosis: an Italian multicenter cohort study. *J Cyst Fibros: Off J Eur Cystic Fibr Soci.* 2022;21:111–4.
19. Harindhanavudhi T., Wang Q., Dunitz J. et al. Prevalence and factors associated with overweight and obesity in adults with cystic fibrosis: a single-center analysis. *J Cyst Fibros: Off J Eur Cystic Fibr Soci.* 2020;19: 139–45.
20. Ashkenazi M., Nathan N., Sarouk I. et al. Nutritional status in childhood as a prognostic factor in patients with cystic fibrosis. *Lung.* 2019;197(3):371–6.
21. Kilinc A.A., Beser O.F., Ugur E.P. et al. The effects of nutritional status and intervention on pulmonary functions in pediatric cystic fibrosis patients. *Pediatr Int.* 2021; 63:316–22.
22. Ng C., Major G., Smyth A.R. Timing of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;8: CD013488.
23. Nagy R., Gede N., Ocskay K. et al. Association of body mass index with clinical outcomes in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5: e220740.
24. Zazzeron L., Alicandro G., Daccho V. et al. Effects of prolonged proton pump inhibitor treatment on nutritional status and respiratory infection risk in cystic fibrosis: a matched cohort study. *Dig Liver Dis.* 2022; 55:360–5.
25. Woestenenk J.W., van der Ent C.K., Houwen R.H. Pancreatic enzyme replacement therapy and coefficient of fat absorption in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61:355–60.
26. Peng Y., Wu M., Alvarez J.A., Tangpricha V. Vitamin D status and risk of cystic fibrosis-related diabetes: a retrospective single center cohort study. *Nutrients.* 2021; 13:40–48.
27. Saxby N., Painter C., Kench A., King S., Crowder T. In: Bell Scott C, editor. The Australian and New Zealand cystic fibrosis nutrition guideline authorship group. Nutrition guidelines for cystic fibrosis in Australia and New Zealand. Sydney: Thoracic Society of Australia and New Zealand; 2017.
28. McDonald C.M., Alvarez J.A., Bailey J., Bowser E.K., Farnham K., Mangus M. et al. Academy of nutrition and dietetics: 2020 cystic fibrosis evidence analysis center evidence-based nutrition practice guideline. *J Acad Nutr Diet.* 2021; 121:1591–15636 e3.
29. Papachristou E., Katsagoni C.N., Roussou X. et al. Dietary intake, weight status, pulmonary function and metabolic profile in children with cystic fibrosis with or without pancreatic sufficiency. *Nutrition.* 2023;112091.
30. Nowak J.K., Wykretowicz A., Madry E., Krauze T., Drzymala-Czyz S., Krzyzanowska-Jankowska P. et al. Preclinical atherosclerosis in cystic fibrosis: two distinct presentations are related to pancreatic status. *J Cyst Fibros: Off J Eur Cystic Fibr Soci.* 2022;21:26–33.
31. Madde A., Okoniewski W., Sanders D.B., Ren C.L., Weiner D.J., Forno E. Nutritional status and lung function in children with pancreatic-sufficient cystic fibrosis. *J Cyst Fibros: Off J Eur Cystic Fibr Soci.* 2022;21:769–76.
32. Caley L., Smith L., White H., Peckham D.G. Average rate of lung function decline in adults with cystic fibrosis in the United Kingdom: data from the UK CF registry. *J Cyst Fibros: Off J Eur Cystic Fibr Soci.* 2021;20:86–90.
33. Miller T., Antos N.J., Brock L.A., Wade T., Goday P.S. Lactation consultation sustains breast milk intake in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69:358–62.
34. Tan S.M.J., Coffey M.J., Ooi C.Y. Differences in clinical outcomes of paediatric cystic fibrosis patients with and without meconium ileus. *J Cyst Fibros: Off J Eur Cystic Fibr Soci.* 2019;18:857–62.
35. Jain R., Kazmerski T.M., Zuckerwise L.C. et al. Pregnancy in cystic fibrosis: Review of the literature and expert recommendations. *J Cyst Fibros.* 2022; 21(3): 387–395.
36. Victoria C.B., Casilda O., Nuria P. et al. Oral nutritional supplements in adults with cystic fibrosis: effects on intake, levels of fat-soluble vitamins, and bone remodeling biomarkers. *Nutrients.* 2021;13: 1–9.
37. Libeert D., Declercq D., Wanyama S. et al. The effect of enteral tube feeding in cystic fibrosis: a registry based study. *J Cyst Fibro: Off J Eur Cystic Fibr Soci.* 2018;17:264–70.
38. Shaikhkhalil A.K., Freeman A.J., Sathe M. Variations in nutrition practices in cystic fibrosis: a survey of the digest Program. *Nutr Clin Pract.* 2021;36: 1247–51.
39. Sankararaman S., Hendrix S.J., Schindler T. Update on the management of vitamins and minerals in cystic fibrosis. *Nutr Clin Pract.* 2022;37:1074–87.
40. Gettle L.S., Harden A., Bridges M., Albon D. Prevalence and risk factors for iron deficiency in adults with cystic fibrosis. In: Nutrition in clinical practice: official publication of the American society for parenteral and enteral nutrition. 2020. vol. 35, p. 1101–9.
41. Declercq D., Peremans L., Glorieus M. et al. Urinary sodium/creatinine ratio is a predictor for fractional sodium excretion and related to age in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2022;21(2):136–40.
42. Ciofu O., Smith S., Lykkesfeldt J. A systematic Cochrane Review of antioxidant supplementation lung disease for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2020;33:28–9.
43. Strandvik B. Nutrition in cystic fibrosis-some notes on the fat recommendations. *Nutrients.* 2022;14.
44. McTavish D., Thornton J. Appetite stimulants for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;9: Cd008190.
45. Chedevergne F., Sermet-Gaudelus I. Prevention of osteoporosis in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2019;25:660–5.
46. Atlas G., Yap M., Lim A., Vidmar S., Smith N., King L. et al. The clinical features that contribute to poor bone health in young Australians living with cystic fibrosis: a recommendation for BMD screening. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56: 2014–22.
47. Emiralioglu N., Ademhan Tural D., Hizarcioglu Gulsen H., Ergen Y.M., Ozsezen B., Sunman B. et al. Does cystic fibrosis make susceptible to celiac disease? *Eur J Pediatr.* 2021;180:2807–13.
48. Putman M.S., Anabtawi A., Le T. et al. Cystic fibrosis bone disease treatment: current knowledge and future directions. *J Cyst Fibros: Off J Eur Cystic Fibr Soci.* 2019;18(Suppl 2): S56–65.
49. Ullal J., Kutney K., Williams K.M., Weber D.R. Treatment of cystic fibrosis related bone disease. *J Clin Transl Endocrinol.* 2022;27:100291.
50. Jeffery T.C., Chang A.B., Conwell L.S. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;1: CD002010.

51. Olesen H.V., Drevinek P., Gulmans V.A., Hatziaorou E., Jung A., Mei-Zahav M. et al. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: prevalence, risk factors and outcome; Olesen et al. *J Cyst Fibros: Off J Eur Cystic Fibr Soci.* 2020;19: 321–7.
52. Alves C., Della-Manna T., Albuquerque C. T.M. Cystic fibrosis-related diabetes: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33:835–43.
53. Prentice B.J., Chelliah A., Ooi C. Y. et al. Peak OGTT glucose is associated with lower lung function in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros: Off J Eur Cystic Fibr Soci.* 2020;19:305–9.
54. Scully K.J., Sherwood J.S., Martin K. et al. Continuous glucose monitoring and HbA1c in cystic fibrosis: clinical correlations and implications for CFRD diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107: e1444e54.
55. Racine F., Shohoudi A., Boudreau V. et al. Glycated hemoglobin as a first-line screening test for cystic fibrosis-related diabetes and impaired glucose tolerance in children with cystic fibrosis: a validation study. *Can J Diabetes.* 2021;45:768e74.
56. Onady G.M., Stolfi A. Drug treatments for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10: CD004730.
57. Thavamani A., Salem I., Sferra T. J., Sankararaman S. Impact of altered gut microbiota and its metabolites in cystic fibrosis. *Metabolites.* 2021;11:123.
58. Bruzzese E., Raia V., Ruberto E., Scotto R., Giannattasio A., Bruzzese D. et al. Lack of efficacy of Lactobacillus GG in reducing pulmonary exacerbations and hospital admissions in children with cystic fibrosis: a randomised placebo controlled trial. *J Cyst Fibros: Off J Eur Cystic Fibr Soci.* 2018;17:375–82.
59. Van Biervliet S., Hauser B., Verhulst S., Stepman H., Delanghe J., Warzee J. P. et al. Probiotics in cystic fibrosis patients: a double blind crossover placebo controlled study: pilot study from the ESPGHAN Working Group on Pancreas/CF. *Clin Nutr ESPEN* 2018;27:59–65.
60. Duckers J., Leshner B., Thorat T., Lucas E., McGarry L. J., Chandarana K. et al. Real-world outcomes of ivacaftor treatment in people with cystic fibrosis: a systematic review. *J Clin Med.* 2021;10:1527.
61. Southern K.W., Murphy J., Sinha I. P., Nevitt S. J. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12: CD010966.
62. Middleton P.G., Mall M. A., Drevinek P. et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019;381:1809–19.
63. Carnovale V., Iacotucci P., Terlizzi V. et al. Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype. *Respir Med.* 2021;189:106646.
64. Burgel P-R., Munck A., Durieu I. et al. Real-life safety and effectiveness of lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:188–97.
65. Aalbers B.L., de Winter-de Groot K.M., Arets H. G.M. et al. Clinical effect of lumacaftor/ivacaftor in F508del homozygous CF patients with FEV(1) >1/4 90% predicted at baseline. *J Cyst Fibros: Off J Eur Cystic Fibr Soci.* 2020;19:654–8.
66. Bailey J., Rozga M., McDonald C.M. et al. Effect of CFTR modulators on anthropometric parameters in individuals with cystic fibrosis: an evidence analysis center systematic review. *J Acad Nutr Diet.* 2021;121:1364–13678 e2.
67. Petersen M.C., Begnel L., Wallendorf M., Litvin M. Effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros: Off J Eur Cystic Fibr Soci.* 2022;21:265–71.
68. King S.J., Tierney A. C., Edgeworth D. et al. Body composition and weight changes after ivacaftor treatment in adults with cystic fibrosis carrying the G551 D cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutation: a double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover study with open-label extension. *Nutrition.* 2021;85: 111124.
69. Sommerburg O., Hammerling S., Schneider S. P. et al. CFTR modulator therapy with lumacaftor/ivacaftor alters plasma concentrations of lipid-soluble vitamins A and E in patients with cystic fibrosis. *Antioxidants.* 2021;10:483.
70. Francalanci M., Terlizzi V., Fevola C. et al. Nutritional status and circulating levels of fat-soluble vitamins in cystic fibrosis patients: a cohort study and evaluation of the effect of CFTR modulators. *Basel, Switzerland: Children.* 2023. p. 10.
71. Wisniewski B.L., Aylward S.C., Jordan C. O. et al. Hypervitaminosis A with fulminant secondary intracranial hypertension following personalized medicine-based Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor initiation in a preadolescent with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros: Off J Eur Cystic Fibr Soci.* 2022;21:217–20.
72. Hutchinson I., McNally P. Appearance of pancreatic sufficiency and discontinuation of pancreatic enzyme replacement therapy in children with cystic fibrosis on ivacaftor. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18:182–3.
73. Tetard C., Mittaine M., Bui S. et al. Reduced intestinal inflammation with lumacaftor/ivacaftor in adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71:778–81.
74. Dagenais R.V.E., Su V. C.H., Quon B. S. Real-world safety of CFTR modulators in the treatment of cystic fibrosis: a systematic review. *J Clin Med.* 2020;10.
75. Scully K.J., Marchetti P., Sawicki G. S., Uluer A., Cernadas M., Cagnina R. E. et al. The effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros: Off J Eur Cystic Fibr Soci.* 2022;21:258–63.
76. Levine H., Prais D., Raviv Y. et al. Lung transplantation in cystic fibrosis patients in Israel: the importance of ethnicity and nutritional status. *Clin Transplant.* 2017;31.
77. Pryor J.B., Bradford M. C., Jennerich A. L. et al. Body mass index recovery after lung transplant for cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19:1130–8.
78. Cheng K., Rosenthal P., Roberts J. P., Perito E. R. Liver transplant in children and adults with cystic fibrosis: impact of growth failure and nutritional status. *Am J Transplant.* 2022;22:177–86.
79. Flemming G., Baumann U., Richter N. et al. Survival benefits following liver transplantation: a matched-pair analysis in pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73:385–90.
80. [Clinical guidelines Cystic fibrosis (mucoviscidosis)]. Age group: children/adults. Year of approval: 2021. CD 372. (in Russ.)
Клинические рекомендации Кистозный фиброз (муковисцидоз). Возрастная группа: дети/взрослые. Год утверждения: 2021. КР 372.