

Т.Ю. Максимычева^{1, 2}, Е.И. Кондратьева^{1, 2}, В.Д. Шерман^{1, 2}, А.Ю. Воронкова^{1, 2}, А.Ю. Кулеватова²

¹ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Мытищи, Российская Федерация

Результаты коррекции недостаточности питания у детей с муковисцидозом с использованием гиперкалорийной смеси для энтерального питания в течение одного месяца: когортное исследование

Контактная информация:

Максимычева Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова

Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1, тел.: +7 (495) 111-03-03, e-mail: t.y.leus@yandex.ru

Статья поступила: 13.09.2021, принята к печати: 17.12.2021

Обоснование. Применение высококалорийных смесей при муковисцидозе сопряжено с рисками негативного влияния на углеводный и липидный обмен. В этой связи представляет интерес изучение эффективности коррекции недостаточности питания и безопасности применения гиперкалорийного энтерального продукта с низким гликемическим индексом и содержанием 50% среднецепочечных триглицеридов. **Цель исследования** — изучить эффективность коррекции недостаточности питания у детей с муковисцидозом с использованием лечебного гиперкалорийного продукта для энтерального питания. **Методы.** В исследование включали пациентов в возрасте от 3 до 18 лет с недостаточностью питания (ИМТ < 50 перцентиля), которым была назначена лечебная гиперкалорийная смесь с целью коррекции недостаточности питания. Оценивали антропометрические показатели (рост, массу тела), состояние фактического питания, дозы панкреатина, функцию легких, показатели углеводного обмена и маркер холестаза (концентрация желчных кислот) исходно и через 1 мес использования смеси. **Результаты.** Через 1 мес применения гиперкалорийной смеси масса тела (Me) детей увеличилась с 24,5 (21,2; 38,7) до 25,3 кг (21,6; 39,7) ($p = 0,001$), рост (Me) — с 133,5 (120,2; 146,5) до 136,5 см (123,0; 148,5) ($p < 0,001$). Перцентиль роста увеличился с 33 до 40, значения z-критерия — с $-0,5$ до $-0,3$ SD ($p < 0,001$). Не было отмечено увеличения ИМТ в динамике — в связи с тем, что рост детей опережал прибавку массы тела. Суточная энергетическая ценность питания увеличилась в среднем на 450 ккал, что составило 21,8% по отношению к физиологической потребности. **Заключение.** Включение гиперкалорийной смеси в рацион питания детей с муковисцидозом в течение 1 мес значительно увеличивает показатели линейного роста и положительно влияет на общие показатели физического развития. Не отмечено негативного влияния смеси на показатели углеводного и липидного обмена.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, недостаточность питания, гиперкалорийная смесь, энтеральное питание, кишечный синдром, мальабсорбция

Для цитирования: Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Кулеватова А.Ю. Результаты коррекции недостаточности питания у детей с муковисцидозом с использованием гиперкалорийной смеси для энтерального питания в течение одного месяца: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(6S):581–588. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2366

ОБОСНОВАНИЕ

Известно, что рацион питания 40% пациентов с муковисцидозом (проект McSyFAPP, 6 центров муковисцидоза в странах Европейского союза) дефицитен по калорийности [1–3]. По данным отечественного исследования (150 детей с муковисцидозом), достаточный по энергетической ценности рацион питания был только у пациентов в возрасте до 3 лет [4]. В старших возрастах отмечено неуклонное снижение калорийности рациона питания вместе с нарастанием тяжести и частоты осложнений заболевания [4]. Недостаточность калорийности рациона питания при муковисцидозе обусловлена дисбалансом между поступлением энергии (высокие потребности, эпизоды анорексии) и ее увеличенным

расходом на фоне катаболической направленности обмена веществ [5–7].

Основой коррекции дефицита питания у детей с муковисцидозом является диетотерапия [6–8]. Согласно рекомендациям отечественных профессиональных сообществ, энергетическая ценность рациона питания при муковисцидозе должна быть увеличена в 1,2–1,5 раза, европейских профессиональных сообществ — в 1,1–2,0 раза по сравнению с физиологическими нормами для соответствующего возраста и пола [5, 7, 8]. Для обеспечения высокой потребности в калориях и макронутриентах у пациентов с муковисцидозом рекомендуют использовать дополнительно к обычному рациону специализированные высококалорийные про-

дукты для энтерального питания [6–8] — как в сухом виде (для добавления к готовому блюду), так и готовые жидкие смеси. Эффективность гиперкалорийных смесей при муковисцидозе была подтверждена в нескольких небольших российских исследованиях [9–11].

Однако коррекция недостаточности питания у детей с муковисцидозом продолжает оставаться сложной задачей [6–8]. В частности, недостаточно исследованными остаются риск развития гипергликемии на фоне приема высококалорийных продуктов, а также холестаза под влиянием среднецепочечных триглицеридов, содержащихся в составе ряда продуктов для энтерального питания [6, 7]. Кроме того, ранее не проводились исследования влияния гиперкалорийных продуктов с низким гликемическим индексом и содержанием среднецепочечных триглицеридов для энтерального питания на показатели углеводного обмена и маркеры холестаза у детей с муковисцидозом. По данным европейского общества гастроэнтерологов и диетологов ESPEN-ESPGHAN-ECFS, контролируемые исследования эффективности диетотерапии при недостаточности питания у пациентов с муковисцидозом имеют ряд недостатков и ограничений [7]. По этой причине современные руководства по питанию детей с муковисцидозом сформулированы главным образом на основе заключения экспертов [12].

Цель исследования

Изучить эффективность коррекции недостаточности калорийности рациона питания у детей с муковисцидозом с использованием лечебного гиперкалорийного продукта для энтерального питания.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное неконтролируемое исследование (в одной группе по принципу «до-после»).

Условия проведения исследования

Исследование проведено в отделении муковисцидоза Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области (Мытищи), клинической базе научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра (МГНЦ) им. акад. Н.П. Бочкова (Москва). Первого пациента включили в исследование в апреле, последнего — в июне 2021 г. Отслеживание исходов у последнего больного, включенного в исследование, завершено в июле 2021 г. Дети обследовались амбулаторно.

Критерии соответствия

Критерии включения

1. Дети в возрасте от 3 до 18 лет с диагнозом «муковисцидоз».
2. ИМТ < 50 перцентиле для соответствующего возраста.
3. Назначение высококалорийной смеси для лечебного питания.
4. Подписание информированного добровольного согласия родителями / законными представителями ребенка.

Диагноз «муковисцидоз» устанавливали на основании диагностических критериев [5, 8]. Перцентильные значения ИМТ и их соответствие возрасту определяли по антропометрической программе WHO AnthroPlus [13]. Для лечебного питания во всех случаях применяли готовую к употреблению гиперкалорийную смесь для энтерального питания «Нутриэн Энергия» («Инфаприм», Россия). Состав продукта представлен в Приложении 1. При расчете потребности в энергетической ценности (а также макронутриентах и балансе основных пищевых веществ) опирались на рекомендации экспертных сообществ по питанию и ферментной терапии детей с муковисцидозом [5, 7, 8]. Коррекцию диеты проводили путем составления индивидуального рациона питания с учетом пищевой толерантности и пищевых привычек пациента согласно разработанному авторами алгоритму [14].

Tatiana Y. Maksimychева^{1, 2}, Elena I. Kondratyeva^{1, 2}, Victoria D. Sherman^{1, 2}, Anna Y. Voronkova^{1, 2}, Anna Y. Kulevatova²

¹ Medical Genetic Research Center named after N.P. Bochkov, Moscow, Russian Federation

² Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of Moscow Region, Mytishchi, Russian Federation

Results of Malnutrition Correction in Children with Cystic Fibrosis with Hypercaloric Formulas for Enteral Nutrition for One Month: Cohort Study

Background. The use of hypercaloric formulas in cystic fibrosis patients has the risks of negative effects on carbohydrate and lipid metabolism. Thus, it is interesting to analyze the efficacy of malnutrition correction and the safety of hypercaloric enteral products with a low glycemic index and with medium-chain triglycerides content of 50%. **Objective.** The aim of the study is analyze the efficacy of malnutrition correction with therapeutic hypercaloric product for enteral nutrition in children with cystic fibrosis. **Methods.** The study included patients aged from 3 to 18 years with malnutrition (BMI < 50 percentile) who were prescribed therapeutic hypercaloric formula to correct the malnutrition. Anthropometric indicators (height, body weight), actual nutritional status, pancreatin doses, lung function, carbohydrate metabolism rates, and cholestasis marker (bile acid concentration) were measured initially and after 1 month of using formula nutrition. **Results.** The children's body weight (Me) has increased from 24.5 (21.2; 38.7) to 25.3 kg (21.6; 39.7) ($p = 0.001$), growth (Me) — from 133.5 (120.2; 146.5) to 136.5 cm (123.0; 148.5) ($p < 0.001$) after 1 month of using hypercaloric formula. The growth percentile increased from 33 to 40, the z-criterion values — from -0.5 to -0.3 SD ($p < 0.001$). There was no increase in BMI in dynamics due to the fact that the growth of children was ahead of body weight increase. The daily energy intake increased by an average of 450 kcal that was 21.8% regarding physiological need. **Conclusion.** The inclusion of hypercaloric formula in the diet of children with cystic fibrosis for 1 month significantly increases the indicators of linear growth and positively affects the overall physical development. There were no negative effect of formula on carbohydrate and lipid metabolism.

Keywords: cystic fibrosis, children, malnutrition, hypercaloric formula, enteral nutrition, bowel syndrome, malabsorption

For citation: Maksimychева Tatiana Y., Kondratyeva Elena I., Sherman Victoria D., Voronkova Anna Y., Kulevatova Anna Y. Results of Malnutrition Correction in Children with Cystic Fibrosis with Hypercaloric Formulas for Enteral Nutrition for One Month: Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6S):581–588. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2366

Критерии не включения

Не запланированы.

Критерии исключения

Отказ от употребления гиперкалорийного лечебного продукта.

Целевые показатели исследования**Основные показатели исследования**

Динамика антропометрических показателей — массы тела и роста. Показатели физического развития измеряли исходно во время амбулаторного приема при включении в исследование и затем через 1 мес приема гиперкалорийной смеси. Массу тела измеряли на весах с точностью измерения до 0,1 кг, рост — на ростомере с точностью измерения до 1 мм. Антропометрические показатели (масса тела и рост) оценивали по критериям Всемирной организации здравоохранения с использованием программы WHO AnthroPlus. За норму принимали 50-й перцентиль или 0 SD (по z-критерию) согласно клиническим рекомендациям [5]. Любая прибавка массы тела или роста фиксировалась как положительная динамика.

Дополнительные показатели исследования

Состояние фактического питания и ферментной терапии (суточные дозы панкреатина, дозы на каждый прием пищи, ЕД/кг по липазе и ЕД/г жира в пище по липазе) изучали путем опроса пациентов или их родителей (дневники питания за трое суток с указанием дозы ферментов на каждый прием пищи и в сутки). Белково-энергетическую недостаточность (недостаточность питания) легкой степени

диагностировали при ИМТ < 50 / > 25 перцентиль, средней степени — ≤ 25 / > 10 перцентиль, тяжелой степени — ≤ 10 перцентиль [5]. При оценке состояния фактического питания и ферментной терапии использовали программу «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе». Лабораторную оценку недостаточности питания проводили по показателям концентрации альбумина, трансферрина и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1) в крови [15].

Функцию внешнего дыхания оценивали по показателям спирометрии: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) (с соблюдением стандартов PPO и ATS/ERS [16]) в группе детей старше 5 лет. Результаты выражали в процентах от должного значения; за норму принимали значения ≥ 80% должного [16].

Безопасность смеси в отношении риска развития нарушений углеводного обмена оценивали по динамике (на фоне применения смеси) концентрации глюкозы крови натощак и сывороточной концентрации инсулина, в отношении риска развития холестаза — по динамике концентрации желчных кислот в крови. Показатели углеводного обмена были выбраны в связи с информативностью при данной патологии [7, 8], желчные кислоты как маркеры холестаза оценивали впервые [17]. Лабораторные исследования выполнены в лаборатории «Инвитро» (Москва).

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова (протокол № 27 от 14.03.2021).

Таблица 1. Клиническая характеристика группы исследования

Table 1. Clinical characteristics of study group

Показатели	Значения
Возраст (настоящий), годы	10,0 ± 3,4
Возраст установления диагноза, годы	3,6 ± 2,5
Пол (девочки), абс. (%)	11 (55)
Масса тела, кг	29,6 ± 2,5
Рост, см	137,5 ± 21,0
• Рост, z-критерий	-0,4 ± 1,0
• Рост, перцентиль	37,9 ± 31,4
• Рост/возраст ≤ 25 ... > 10 перцентиль, абс. (%)	3 (15)
• Рост/возраст ≤ 10 перцентиль, абс. (%)	6 (30)
ИМТ, кг/м ²	14,2 ± 3,5
• z-критерий	-1,4 ± 0,7
• Перцентильные значения	15,5 ± 14,8
• ИМТ/возраст ≤ 25 ... > 10 перцентиль, абс. (%)	6 (30)
• ИМТ/возраст ≤ 10 перцентиль, абс. (%)	10 (50)
ОФВ ₁	78,7 ± 26,7
• ОФВ ₁ < 80%, абс. (%)	6 (30)
Результаты посева мокроты:	
• <i>Staphylococcus aureus</i> , абс. (%)	10 (50)
• <i>MRSA</i> , абс. (%)	2 (10)
• <i>Pseudomonas aerogenosa</i>	8 (40)
Назальные полипы, абс. (%)	9 (45)
Цирроз печени с портальной гипертензией, абс. (%)	3 (15)
Мекониевый илеус в анамнезе, абс. (%)	5 (25)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду, *MRSA* — метициллин-устойчивый *Staphylococcus aureus*. Описание количественных показателей выполнено с указанием среднего арифметического значения и величины стандартного отклонения.

Note. BMI (ИМТ) — body mass index, FEV₁ (ОФВ₁) — forced expiratory volume in 1 second, *MRSA* — methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Description of quantitative indicators was performed with indication of arithmetic mean and standard deviation values.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали.

Методы статистического анализа данных

Статистические расчеты проводились с помощью пакета прикладных программ STATISTICA, версия 10 (StatSoft Inc., США). В описательной статистике рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение, медиану и квартили. При сравнении двух зависимых выборок (значения показателей «до-после») применялся критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Лечебный гиперкалорийный продукт в период исследования получили 23 ребенка, из них трое выбыли из иссле-

дования по причине отказа от употребления смеси (вкусовые предпочтения). В исследование включены 20 детей с муковисцидозом. Варианты гена CFTR I, II и III классов с проявлениями панкреатической недостаточности обнаружены у 18 (90%) детей; молекулярно-генетическое исследование 2 пациентам не проводилось. В наблюдаемой группе преобладали дети с тяжелым течением заболевания (табл. 1). Все были с хронической панкреатической недостаточностью (эластаза кала $1 < 200$ мкг/г). Случаев кровохарканья, легочных кровотечений и пневмоторакса не зарегистрировано.

Основные результаты исследования

Через 1 мес после включения в рацион питания лечебного гиперкалорийного продукта масса тела детей увеличилась на 800 г, рост — на 3 см (за предыдущие 6 мес прибавка роста составила 3,2 см), перцентиль роста — на 7 пунктов, значения z-критерия — на 0,2 SD (табл. 2).

Таблица 2. Динамика антропометрических показателей у детей с муковисцидозом через 1 мес приема лечебной гиперкалорийной смеси ($n = 20$)

Table 2. Anthropometric indicators dynamics in children with cystic fibrosis after 1 month of hypercaloric formula treatment ($n = 20$)

Показатели	До коррекции	После коррекции	p^*
Масса, кг	24,5 (21,2; 38,7)	25,3 (21,6; 39,7)	0,001
Рост, см	133,5 (120,2; 146,5)	136,5 (123,0; 148,5)	$< 0,001$
• перцентиль	33 (10,0; 70,5)	40 (18,0; 75,5)	$< 0,001$
• z-критерий, SD	-0,5 (-1,3; 0,5)	-0,3 (-0,9; 0,7)	$< 0,001$
ИМТ, кг/м ²	14,8 (13,8; 15,6)	14,9 (13,9; 16,5)	0,090
• перцентиль	10,5 (3,0; 24,0)	12,5 (4,5; 29,5)	0,089
• z-критерий, SD	-1,3 (-1,9; -0,9)	-1,2 (-1,8; -0,7)	0,110

Примечание. $<*>$ — p -значение определено с использованием критерия Вилкоксона для парных выборок. ИМТ — индекс массы тела, SD — стандартное отклонение для данного пола и возраста. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 перцентили).

Note. $<*>$ — p -value defined using the Wilcoxon test for paired samples. BMI (ИМТ) — body mass index, SD — standard deviation for this gender and age. Description of quantitative indicators was performed with indication of median (25; 75 percentiles).

Таблица 3. Состояние фактического питания у детей с муковисцидозом до и через 1 мес после применения лечебного гиперкалорийного продукта ($n = 20$)

Table 3. Actual food intake in children with cystic fibrosis before and 1 month after the use of therapeutic hypercaloric formula ($n = 20$)

Показатель	До коррекции	После коррекции	p^*
Энергетическая ценность, ккал/сут	2243 (1708; 2780)	2693 (2100; 3289)	0,041
Энергетическая ценность / физиологическая потребность, %	112 (70; 128)	134 (112; 145)	0,032
Индивидуальная потребность, ккал/сут	2360 (1370; 2678)	2370 (1987; 2670)	0,056
Энергетическая ценность / индивидуальная потребность, %	100 (65; 124)	117 (105; 136)	0,076
Белок, г/сут	78 (35; 98)	93 (78; 105)	0,087
Белок / физиологическая потребность, %	130 (98; 157)	155 (137; 187)	0,085
Белок / энергетическая ценность, %	15 (13; 18)	18 (15; 21)	0,090
Жиры, г/сут	89 (67; 92)	103 (91; 114)	0,089
Жиры / физиологическая потребность, %	133 (96; 151)	155 (132; 176)	0,067
Жиры / энергетическая ценность, %	39 (28; 52)	40 (32; 53)	0,096
Углеводы, г/сут	226 (278; 354)	286 (201; 305)	0,890
Углеводы / физиологическая потребность %	78 (65; 89)	98 (76; 109)	0,987
Углеводы / энергетическая ценность, %	38 (25; 48)	45 (48; 54)	0,567

Примечание. Физиологическая потребность, % — отношение потребляемой энергии к физиологической потребности в процентах; энергетическая ценность / индивидуальная потребность, % — отношение потребляемой энергии к индивидуальной потребности в процентах. $<*>$ — p -значение определено с использованием критерия Вилкоксона для парных выборок. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 перцентили).

Note. Physiological need, % — ratio of energy consumption to physiological need in per cent; energy value / individual need, % — ratio of energy consumption to individual need in per cent. $<*>$ — p -value defined using the Wilcoxon test for paired samples. Description of quantitative indicators was performed with indication of median (25; 75 percentiles).

Дополнительные показатели исследования

Дети, включенные в исследование, употребляли от 200 до 400 мл гиперкалорийной смеси в сутки. Таким образом, суточная энергетическая ценность питания увеличилась в среднем на 450 ккал, что составило 21,8% по отношению к физиологической потребности. Квота белка выросла в среднем на 14,9 г/сут (25% по отношению к физиологической норме), жира — на 14 г (23%), углеводов — на 60 г (20%) (табл. 3). В итоге процент потребления белка в структуре энергетической ценности составил 18% (рекомендуемая норма — 20%), жира — 40,5% (35–40%), углеводов — 45,4% (40–45%).

Дозы панкреатина на фоне применения гиперкалорийной смеси и увеличения дотации жиров статистически не изменились (табл. 4). Анализ дозы панкреатина с расчетом на потребление жира в пище — ЕД/г жира по липазе в сутки показал, что дети получали до коррекции 1800,0 ЕД/г и после — 2100,0 ЕД/г (рекомендуемые значения — 2000–4000 ЕД/г жира).

Изменение лабораторных показателей недостаточности питания на фоне применения лечебного продукта

представлено в табл. 5. Статистически значимых изменений концентраций маркеров нутритивного статуса (альбумин, трансферрин, соматомедин) не обнаружено.

При оценке функции внешнего дыхания статистически значимых изменений значений ФЖЕЛ и ОФВ₁ не обнаружено (табл. 6).

Оценка маркеров безопасности гиперкалорийной смеси у детей с муковисцидозом по маркерам углеводного обмена (глюкоза, инсулин) и риска развития холестаза (желчные кислоты) не выявила нежелательного влияния лечебного продукта (табл. 7).

Нежелательные явления

От употребления смеси отказались 3 (13%) ребенка, причина — несладкий вкус.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Через 1 мес после включения в рацион питания лечебной гиперкалорийной смеси значительно увеличились показатели массы тела и линейного роста, полу-

Таблица 4. Доза панкреатина у детей с муковисцидозом до и через 1 мес после применения лечебного гиперкалорийного продукта (n = 20)

Table 4. Pancreatin doses in children with cystic fibrosis before and 1 month after the use of therapeutic hypercaloric formula (n = 20)

Показатель	До коррекции	После коррекции	p*
Жир, г/сут	99 (86; 109)	110 (98,1; 126)	0,876
Панкреатин, ЕД/кг/сут	7450 (5700; 11650)	8620 (6012; 12340)	0,906
Панкреатин, ЕД/г/сут	1800 (800; 3600)	2100 (1000; 4300)	0,765

Примечание. <*> — p-значение определено с использованием критерия Вилкоксона для парных выборок. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 перцентили).

Note. <*> — p-value defined using the Wilcoxon test for paired samples. Description of quantitative indicators was performed with indication of median (25; 75 percentiles).

Таблица 5. Динамика лабораторных показателей недостаточности питания у детей с муковисцидозом через 1 мес приема лечебной гиперкалорийной смеси (n = 20)

Table 5. Dynamics of laboratory markers of malnutrition in children with cystic fibrosis after 1 month of hypercaloric formula treatment (n = 20)

Показатели	Референсные значения*	До коррекции	После коррекции	p**
Альбумин, г/л	35–46	40,7 (39,5; 42,5)	41,1 (39,5; 43,6)	0,877
ИФР1, нг/мл	85–511	182,0 (146,0; 196,8)	230,0 (146,0; 396,9)	0,098
Трансферрин, г/л	2,0–3,8	3,2 (2,9; 3,5)	3,3 (3,1; 3,4)	0,651

Примечание. <*> — согласно информации, предоставленной лабораторией «Инвитро». <*> — p-значение определено с использованием критерия Вилкоксона для парных выборок. ИФР1 — инсулиноподобный фактор роста 1. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 перцентили).

Note. <*> — according to the data provided by “Invitro” laboratory. <*> — p-value defined using the Wilcoxon test for paired samples. IGF1 (ИФР1) — insulin-like growth factor 1. Description of quantitative indicators was performed with indication of median (25; 75 percentiles).

Таблица 6. Динамика спирометрических показателей у детей с муковисцидозом через 1 мес приема лечебной гиперкалорийной смеси (n = 20)

Table 6. Dynamics of spirometry in children with cystic fibrosis after 1 month of hypercaloric formula treatment (n = 20)

Показатели	До коррекции	После коррекции	p*
ОВФ ₁ , %	77,5 (69,0; 94,0)	78,5 (68,7; 107,3)	0,087
ФЖЕЛ, %	85,4 (63,1; 97,9)	86,7 (63,0; 110,5)	0,095

Примечание. <*> — p-значение определено с использованием критерия Вилкоксона для парных выборок. ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 перцентили).

Note. <*> — p-value defined using the Wilcoxon test for paired samples. FEV₁ (ОВФ₁) — forced expiratory volume in 1 second, FVC (ФЖЕЛ) — forced vital capacity. Description of quantitative indicators was performed with indication of median (25; 75 percentiles).

Таблица 7. Динамика лабораторных маркеров безопасности лечебной гиперкалорийной смеси у детей с муковисцидозом ($n = 20$)
Table 7. Dynamics of laboratory markers of therapeutic hypercaloric formula safety in children with cystic fibrosis ($n = 20$)

Показатели	Референсные значения*	До коррекции	После коррекции	p^{**}
Глюкоза, ммоль/л	3,3–6,0	5,4 (4,8; 5,6)	5,1 (4,7; 5,4)	0,873
Инсулин, мкМЕ/мл	2,7–10,4	4,6 (2,7; 7,4)	4,4 (2,4; 6,5)	0,986
Желчные кислоты, мкмоль/л	< 10	15,0 (7,7; 27,7)	19,5 (9,0; 23,8)	0,654

Примечание. <*> — согласно информации, предоставленной лабораторией «Инвитро». <*> — p -значение определено с использованием критерия Вилкоксона для парных выборок. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 перцентили).

Note. <*> — according to the data provided by “Invitro” laboratory. <*> — p -value defined using the Wilcoxon test for paired samples. Description of quantitative indicators was performed with indication of median (25; 75 percentiles).

ченный результат является значимым ответом на нутритивную поддержку с использованием лечебного продукта для энтерального питания и отражает преимущественно хронический патогенез белково-энергетической недостаточности при муковисцидозе. Такой эффект может быть обусловлен высокой квотой и биодоступностью белка (за счет технологии ультрафильтрации) в исследуемой смеси.

Ограничения исследования

Ограничения исследования — небольшая выборка, несравнительное, краткосрочное наблюдение, что снижает статистическую ценность исследования (не получено подтверждения эффективности по биохимическим показателям недостаточности питания и функции внешнего дыхания). В связи с отсутствием групп сравнения невозможно отнести наблюдаемую динамику исключительно к применению гиперкалорийного продукта для энтерального питания и экстраполировать результаты на генеральную совокупность пациентов с муковисцидозом.

Обсуждение основного результата исследования

Для коррекции нутритивного статуса применяли гиперкалорийную смесь из Перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2021 г., утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2020 г. № 3242-р. Выбор специализированного продукта диетического лечебного питания (от 3 лет) был обусловлен тем, что муковисцидоз входит в перечень показаний к назначению смеси, а также особенностями состава: белковая часть представлена пептидом, полученным методом ультрафильтрации, обеспечивающим сохранение всех биологических свойств нативного белка, в соотношении сывороточный белок / казеин 20/80%. Жировая часть содержит 50% среднецепочечных триглицеридов, что облегчает переваривание и усвоение смеси без увеличения дозы панкреатических ферментов, сбалансированный состав арахидоновой и докозагексаеновой кислот (см. табл. 1). К преимуществам продукта можно отнести низкий гликемический индекс: всего 0,5 г сахарозы на 100 мл продукта, что обеспечивает его безопасное применение даже у детей с нарушенной толерантностью к глюкозе и предотвращает риск развития нарушений углеводного обмена у детей с муковисцидозом. Кроме того, продукт имеет невысокую осмолярность (390 мОсм/л). Смесь дополнительно обогащена омега-3 жирными кислотами, оказывающими противовоспалительное, иммуномодулирующее, антиоксидантное действие, и холином, обладающим гепатопротекторным и липотропным действием [18].

За 1 мес наблюдения было получено увеличение массы тела и линейного роста у всех детей. Показано, что особенно значимыми были изменения роста, что

является хорошим результатом для такого короткого периода наблюдения. Полученный результат превысил среднемесячные прибавки роста (0,5 см) в исследуемой группе. Вероятно, это является ответом на проводимую нутритивную поддержку и отражает преимущественно хронический патогенез белково-энергетической недостаточности при муковисцидозе. Такой эффект может быть обусловлен также высокой квотой и биодоступностью белка (за счет технологии ультрафильтрации) в исследуемой смеси. Известно, что линейный рост детей является важным показателем их нутритивного статуса, и его оценка — часть общей оценки нутритивного статуса у детей до момента окончания пубертатного периода [19]. Показатель роста z -критерий < -2 SD является показателем хронической недостаточности питания. Ряд исследований демонстрируют, что изолированное снижение роста менее 5-го перцентиля — существенный и независимый фактор риска смертности у пациентов с муковисцидозом [20]. Неадекватные темпы увеличения не только массы тела, но и линейного роста связаны с прогрессивным ухудшением функции легких [21]. Кроме того, низкий рост может стать препятствием для успешной операции по трансплантации легких.

Не было получено увеличения показателей ИМТ в динамике — в связи с тем, что рост детей опережал прибавку массы тела.

Следует отметить, что негативного влияния смеси на углеводный и жировой обмен не зарегистрировано. Исследование продолжается, и на втором этапе планируется проведение оценки анализируемых показателей через 3 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт применения специализированной лечебной гиперкалорийной смеси для энтерального питания с целью коррекции нутритивного дефицита у детей с муковисцидозом в возрасте старше 3 лет свидетельствует о его клинической эффективности. Включение в рацион питания детей данной смеси в объеме от 200 до 400 мл в течение 1 мес значительно увеличивает показатели линейного роста (перцентиль роста увеличился с 33 до 40, z -критерий — с $-0,5$ до $-0,3$ SD) и положительно влияет на общие показатели физического развития. Продукт не оказывает отрицательного влияния на углеводный и жировой обмен и поэтому может безопасно применяться у детей с муковисцидозом, имеющих риск развития ассоциированных с муковисцидозом осложнений — сахарного диабета и цирроза печени.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке компании «Инфаприм».

FINANCING SOURCE

The article was funded by InfaPrim.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Т.Ю. Максимычева

<https://orcid.org/0000-0003-4029-7921>

Е.И. Кондратьева

<https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>

В.Д. Шерман

<https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>

А.Ю. Воронкова

<https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>

А.Ю. Кулеватова

<https://orcid.org/0000-0002-9253-9964>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Calvo-Lerma J, Hulst J, Boon M, et al. Contribution of Food Groups to Macronutrient Intake in Children with Cystic Fibrosis: A European Multicenter Assessment. *J Acad Nutr Diet*. 2019; 119(8):1305–1319. doi: 10.1016/j.jand.2019.01.003
2. Calvo-Lerma J, Hulst J, Asseiceira I, et al. Nutritional status, nutrients intake and enzymatic supplements in a European CF cohort: a cross-sectional overview. *J Cyst Fibros*. 2016;15(1):S3.
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):510–518. doi: 10.1016/j.jcf.2017.03.005
4. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Сорвачёва Т.Н. Оценка и коррекция нутритивного статуса у детей с муковисцидозом // *Вопросы практической педиатрии*. — 2018. — Т. 13. — № 5. — С. 24–32. [Maksimychева TYu, Kondrat'eva EI, Sorvacheva TN. Assessment and correction of nutritional status in children with cystic fibrosis. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(5):24–32. (In Russ).] doi: 10.20953/1817-7646-2018-5-24-32
5. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. — МЗ РФ; 2021. [Kistoznyi fibroz (mukovistsidoz): Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. (In Russ).]
6. Муковисцидоз / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. — М.; 2014. — 672 с. [Mukovistsidoz. Kapranov NI, Kashirskaya NYu, eds. Moscow; 2014. 672 p. (In Russ).]
7. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35(3):557–577. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.004
8. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Национальный консенсус. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. — М.; 2016. — 205 с. [Kondrat'eva EI, Kashirskaya NYu, Kapranov NI. Natsional'nyi konsensus. Mukovistsidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya. Moscow; 2016. 205 p. (In Russ).]
9. Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., Лошкова Е.В. и др. Опыт применения специализированной смеси для энтерального питания у детей с нутритивным дефицитом // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т. 95. — № 4. — С. 98–103. [Kondrat'eva EI, Yankina GN, Loshkova EV Experience of using a specialized mixture for enteral nutrition in children with nutritive deficiency. *Pediatric Journal n.a. G.N. Speransky*. 2016;95(4): 98–103. (In Russ).]
10. Кондратьева Е.И. Энтеральное питание при муковисцидозе // *Вопросы детской диетологии*. — 2015. — Т. 13. — № 2. — С. 22–34. [Kondrat'eva EI. Enteral nutrition in mucoviscidosis. *Pediatric Nutrition*. 2015;13(2):22–34. (In Russ).]
11. Бушуева Т.В., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А. и др. Применение отечественных специализированных смесей энтерального питания у детей с бронхолегочной патологией // *Российский педиатрический журнал*. — 2021. — Т. 24. — № 2. — С. 78–85. [Bushueva TV, Borovik TE, Roslavitseva EA, et al. The application of domestic specialized mixtures for enteral nutrition in children with bronchopulmonary pathology. *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal = Russian Pediatric Journal*. 2021;24(2):78–85. (In Russ).] doi: 10.46563/1560-9561-2021-24-2-78-85
12. Smyth RL, Rayner O. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD000406. doi: 10.1002/14651858.CD000406.pub4
13. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2009.
14. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Сорвачёва Т.Н., Одинаева Н.Д. Опыт коррекции нутритивного статуса у детей с муковисцидозом с использованием компьютерных систем и средств сетевой коммуникации // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2019. — № 4. — С. 67–73. [Maksimychева TYu, Kondrat'eva EI, Sorvacheva TN, Odinaeva ND. 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
15. Приказ Минздрава РФ от 5 августа 2003 г. № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» (Приложение 5). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of August 5, 2003 N 330 "O merakh po sovershenstvovaniyu lechebnogo pitaniya v lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniyakh Rossiiskoi Federatsii" (Appendix 5). (In Russ).]
16. Polgar G, Promadhat V. *Pulmonary function testing in children: Techniques and standards*. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1971.
17. Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // *Journal of Hepatology*. — 2016. — Т. 64. — С. 1388–1402. Русская версия. [EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388–1402. Russian version. (In Russ).]
18. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Петухов А.Б. Питание человека. Основы нутрициологии. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2002. — 576 с. [Martinchik A.N., Maev I.V., Petukhov A.B. *Pitanie cheloveka. Osnovy nutritsiologii*. Moscow: Federal State Budgetary Institution of Continuing Professional Education "All-Russian Educational, Scientific and Methodological Center for Continuing Medical and Pharmaceutical Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2002. 576 p. (In Russ).]
19. Woestenrenk JW, Hoekstra T, Hesseling C, et al. Comparison of height for age and height for bone age with and without adjustment for target height in pediatric patients with CF. *J Cyst Fibros*. 2011;10(4):272–277. doi: 10.1016/j.jcf.2011.03.003
20. Vieni G, Faraci S, Collura M, et al. Stunting is an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2013;32(3):382–385. doi: 10.1016/j.clnu.2012.08.017
21. Assael BM, Casazza G, Iansa P, et al. Milani Growth and long-term lung function in cystic fibrosis: a longitudinal study of patients diagnosed by neonatal screening. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(3):209–215. doi: 10.1002/ppul.21001

Приложение 1. Состав гиперкалорийного продукта, использованного для энтерального питания детей с муковисцидозом
Appendix 1. Composition of hypercaloric product used for enteral nutrition of children with cystic fibrosis

Характеристики	На 100 мл готовой смеси
Энергетическая ценность, ккал	150
Белок, г	6
Жиры, г	5,9
Насыщенные жирные кислоты, г	3,2
Мононенасыщенные жирные кислоты, г	1,4
Полиненасыщенные жирные кислоты, г	1,4
Среднецепочечные триглицериды, г	2,8
Омега-3 жирные кислоты, г	0,64
Эйкозапентаеновая кислота, мг	20
Докозагексаеновая кислота, мг	12
Углеводы, г	18,2
Сахароза, г	0,5
Лактоза, г	нет
Минеральные вещества:	
калий, мг	190
натрий, мг	120
кальций, мг	112
фосфор, мг	97
магний, мг	30
железо, мг	1,6
марганец, мкг	300
медь, мкг	152
цинк, мг	1,5
хлориды, мг	100
йод, мкг	20
хром, мкг	7,6
молибден, мкг	12
селен, мкг	8,0
фтор, мг	0,15
Витамины:	
ретинол (А), мкг-экв	120
кальциферол (D), мкг	1,5
токоферол (Е), мг	2,0
витамин К, мкг	8,5
аскорбиновая кислота (С), мг	15
пантотеновая кислота, мг	0,7
тиамин (В ₁), мкг	150
рибофлавин (В ₂), мкг	210
ниацин (РР), мг	1,9
пиридоксин (В ₆), мг	0,24
цианкобаламин (В ₁₂), мкг	0,29
фолиевая кислота, мкг	38
биотин, мкг	7
Холин, мг	45
Осмолярность, мОсм/л	390

Источник: Инструкция по применению продукта (<https://infaprim.com/ru>).
Source: Product instructions (<https://infaprim.com/ru>).